

СОКОВ СЕРГЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ



**СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ
НОВЫХ ЕНИНОВЫХ АКЦЕПТОРОВ МИХАЭЛЯ**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Уфа 2023

Работа выполнена на кафедре «Общая, аналитическая и прикладная химия» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет»

Научный руководитель **Голованов Александр Александрович**
доктор химических наук, доцент

Официальные оппоненты: **Шмидт Елена Юрьевна**
доктор химических наук
ФГБУН Иркутский институт химии
им. А.Е. Фаворского СО РАН /
главный научный сотрудник
лаборатории неперехватных
гетероатомных соединений

Ахмадиев Наиль Салаватович
кандидат химических наук
Институт нефтехимии и катализа –
обособленное структурное подразделение
ФГБУН Уфимского федерального
исследовательского центра РАН /
научный сотрудник лаборатории
молекулярного дизайна и биологического
скрининга веществ-кандидатов
для фарминдустрии

Ведущая организация ФГБОУ ВО «Самарский национальный
исследовательский университет имени
академика С.П. Королева», г. Самара

Защита диссертационной работы состоится «25» мая 2023 г. в 10:30 на заседании диссертационного совета 24.2.428.01 при ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» по адресу: 450064, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» и на сайте www.rusoil.net.

Автореферат диссертации разослан « ___ » _____ 2023 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Удалова Елена Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Полифункциональные акцепторы Михаэля, то есть соединения, содержащие связи $C=C$ и $C\equiv C$, активированные одной или несколькими электроноакцепторными группами, в последнее время все чаще применяются в синтезе функциональных производных ацетиленов, сопряженных полиенов и енинов, карбо- и гетероциклических соединений. Возможность широкого использования подобных субстратов в органическом синтезе обусловлена их препаративной доступностью, а также высокой реакционной способностью по отношению к моно-, динуклеофилам, 1,3-диполям и карбенам. В некоторых случаях возможны реакции полифункциональных акцепторов Михаэля и с сильными электрофилами. Вместе с тем, различие химической природы кратных связей обуславливает хемоселективность взаимодействия с перечисленными реагентами. Последний фактор выгодно отличает полифункциональные акцепторы Михаэля от субстратов, содержащих одинаковые реакционные центры, например от замещенных 1,3-дикетонов, которые могут образовывать смеси продуктов при взаимодействии с динуклеофилами. Благоприятное сочетание высокой активности и селективности позволило разработать на основе сопряженных енинонов, енинов и винилэтинилкетонов эффективные методы синтеза продуктов, обладающих фармакологической активностью и полезными фотофизическими свойствами.

Несмотря на многообразие исследовательских работ, посвященных химии активированных полиненасыщенных соединений, в литературе весьма скудно рассмотрены ениновые (пропаргилиденовые) соединения, содержащие несколько электроноакцепторных групп – производные малоновой кислоты, малонового эфира, кислоты Мельдрума и другие соединения аналогичного строения. В связи с высокой химической активностью подобных субстратов и перспективностью применения продуктов их реакций в качестве физиологически активных, энергонасыщенных и люминесцентных материалов, актуальна разработка эффективных методов получения и исследование свойств ениновых (пропаргилиденовых) производных, содержащих несколько электроноакцепторных групп.

Помимо этого, актуальна разработка трехкомпонентных («зеленых») методов синтеза пушпульных соединений, в которых ениновые производные выступают в роли промежуточных продуктов химических трансформаций α -ацетиленовых альдегидов, СН-кислот и S-, N-нуклеофильных реагентов (как комбинации реакций Кневенагеля и Михаэля).

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России в сфере научной деятельности, номер для публикаций FEUR – 2022-0007 «Нефтехимические реагенты, масла и материалы для теплоэнергетики».

Степень разработанности темы. К моменту начала работы над диссертацией в отечественной и зарубежной научной литературе были описаны способы получения, свойства и химические превращения сопряженных енинонов, винилэтинилкетонов, ряда ениновых производных со сложноэфир-

ными, дикетонными, нитрильными и другими функциональными группами. При этом мало описаны или практически отсутствуют данные о ениновых производных малонового эфира, кислоты Мельдрума и других соединениях, содержащих аналогичные структурные фрагменты. Недостаточно сведений о мультикомпонентных реакциях α -ацетиленовых альдегидов, приводящих к пушпульным соединениям с бута-1,3-диеновым фрагментом. Таким образом, к началу нашего исследования данная тема была практически не разработана.

Цель и задачи работы. Целью диссертационного исследования являлась разработка методов получения новых ениновых (пропаргилиденовых) производных, содержащих структурные фрагменты малоновой кислоты, малонового эфира, кислоты Мельдрума и некоторых 1,3-дикарбонильных соединений, а также получение сведений о строении и химической активности данных соединений в реакциях с N-, S-нуклеофилами и 1,3-диполями. В соответствии с поставленной целью решались следующие основные **задачи**:

1. Исследование реакций Кневенагеля α -ацетиленовых альдегидов, содержащих ароматические, гетероароматические, алкильные и триалкилсилильные заместители, с малоновой кислотой, малоновым эфиром, ацетилацетоном, кислотой Мельдрума и димедоном; определение основных направлений данных реакций в зависимости от структуры субстрата, реагента, природы растворителя и катализатора;
2. Разработка метода синтеза, определение особенностей строения и параметров электрофильности нового класса полицентровых акцепторов Михаэля – ениновых производных кислоты Мельдрума;
3. Изучение реакций ениновых производных малонового эфира и кислоты Мельдрума с аминами и тиолами, разработка метода синтеза пушпульных бута-1,3-диенов на основе данных реакций;
4. Исследование взаимодействия ениновых производных малонового эфира и кислоты Мельдрума с диазометаном; исследование химических свойств образующихся при этом продуктов;
5. Разработка методов синтеза функциональных производных бута-1,3-диена на основе трехкомпонентных реакций α -ацетиленовых альдегидов, СН-кислот и N-, S-нуклеофильных реагентов;
6. Изучение цитотоксичности синтезированных продуктов по отношению к опухолевым клеточным линиям.

Научная новизна работы состоит в следующем:

1. Впервые показано, что реакция арилпропиналей и малоновой кислоты в присутствии 2- и 4-замещенных пиридинов протекает как трехкомпонентная конденсация с образованием нового класса пиридиновых бетаинов – 2-карбоксо-5-арил-5-(пиридин-1-иум-1-ил)пента-2,4-диеноатов вместо ожидаемых продуктов реакции Кневенагеля;
2. Установлено, что направление реакции ацетилацетона с фенилпропином определяется природой применяемого растворителя и конденсирующего агента: в ацетонитриле в присутствии 1,8-дiazобикарбодиазепина вместо сопряженного енина – продукта реакции Кневенагеля – образуется производное тетрагидро-2H-пирана; предложен механизм данной конденсации;

3. Разработан новый класс полицентровых акцепторов Михаэля – ениновых производных кислоты Мельдрума, дана оценка их реакционной способности и относительной активности электрофильных центров, исследованы особенности молекулярного и кристаллического строения, а также изучены масс-спектры данного класса соединений. Показано, что эти соединения легко присоединяют тиолы и амины по β -атому углерода тройной связи;
4. Показано, что трехкомпонентная реакция α -ацетиленовых альдегидов, диметилмалоната и циклических аминов протекает через образование продуктов Кневенагеля (диметиловых эфиров 2-(проп-2-ин-1-илиден)малоновой кислоты) с последующим нуклеофильным присоединением циклического амина по тройной связи сопряженного енина;
5. Показано, что электронодефицитные 1,3-енины, содержащие в положении 1 электроноакцепторные группы, реагируют с диазометаном по связи $C=C$ в отсутствие катализатора. При этом пропаргилиденмалоновая кислота и ее эфиры образуют 2- и 1-пиразолины, а ениновое производное кислоты Мельдрума реагирует с отщеплением молекулы N_2 и образованием спироциклического циклопропана. Реакция последнего с азид-ионом приводит к образованию пропаргил-азидного производного.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Теоретическая значимость работы заключается в научном обосновании новых подходов к синтезу функциональных производных енинов и бута-1,3-диенов на основе препаративно доступных α -ацетиленовых альдегидов, СН-кислот, N-, S-нуклеофильных реагентов.

Практическая значимость работы заключается в следующем:

1. На основе доступных исходных соединений разработаны методы получения 2-карбоксии-5-арил-5-(пиридин-1-ил)-пента-2,4-диеноатов, ениновых дикарбоновых кислот и их эфиров, ениновых производных кислоты Мельдрума, функциональных производных кислород- и азотсодержащих гетероциклов;
2. Разработан стереоселективный одностадийный метод получения пушпульных бута-1,3-диенов на основе трехкомпонентной реакции препаративно доступных α -ацетиленовых альдегидов, диметилмалоната и циклических аминов;
3. Получен массив экспериментальных данных об электронном, молекулярном, кристаллическом строении, исследованы спектральные характеристики (ЯМР, ИК) и закономерности фрагментации молекулярных ионов в условиях масс-спектрометрии электронной ионизации полученных в работе новых веществ.

Методология и методы исследования. Методология исследования заключалась в определении состава, выделении, очистке и установлении структуры продуктов реакций α -ацетиленовых альдегидов, активированных енинов, СН-кислот, N-, S-нуклеофилов и диполей с помощью современных химических (элементный микроанализ) и инструментальных (ГЖХ, ВЭЖХ, ТСХ, спектроскопия ЯМР, ИК и масс-спектрометрия, РСА) методов анализа. Для оценки относительной активности (реакционной способности) активированных енинов

применялись результаты расчетов основных квантово-химических дескрипторов, полученных с помощью метода DFT, а также метод конкурирующих реакций. Оценка цитотоксичности полученных продуктов по отношению к здоровым и опухолевым клеточным линиям проводилась методом МТТ-теста.

Положения, выносимые на защиту.

1. Научное обоснование новых подходов к синтезу функциональных производных енинов и бута-1,3-диенов на основе препаративно доступных α -ацетиленовых альдегидов, СН-кислот, N-, S-нуклеофильных реагентов;
2. Структура и механизм образования новых продуктов конденсации α -ацетиленовых альдегидов, малоновой кислоты, ацетилацетона, пиридиновых нуклеофилов;
3. Метод синтеза, результаты исследования особенностей структуры и реакционной способности нового класса полицентровых акцепторов Михаэля – ениновых производных кислоты Мельдрума.

Степень достоверности и апробация результатов. В диссертационном исследовании использованы современные методы ретросинтетического анализа, органического синтеза и квантово-химических расчетов; впервые полученные продукты выделены в чистом виде и охарактеризованы с помощью комплекса современных физико-химических методов анализа: спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C (с привлечением двумерных спектров), ^{19}F , РСА, ИК спектроскопии, элементного микроанализа, масс-спектрометрии. Индивидуальность и степень чистоты выделенных веществ подтверждены хроматографическими и спектральными методами. Основные положения работы и выводы сформулированы на основании анализа результатов исследования реакций субстратов с репрезентативным набором заместителей и функциональных групп.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на следующих научных мероприятиях: International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing» (г. Москва, 2022 г.); Всероссийской научной конференции «Марковниковские чтения» (г. Сочи, 2022 г.); XXXII Российской молодежной научной конференции с международным участием «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (г. Екатеринбург, 2022 г.); Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2022» (г. Москва, 2022 г.); VII Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (г. Уфа, 2022 г.); Всероссийском конгрессе по химии гетероциклических соединений «KOST-2021» (г. Сочи, 2021 г.); VI Международном симпозиуме «The Chemistry of Diazo Compounds and Related Systems» (г. Санкт-Петербург, 2021 г.); Международной научно-практической конференции «GP2A 2021 – 29th Annual Conference» (г. Дублин, Ирландия, 2021 г.); Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы и направления развития технологий органического и неорганического синтеза» (г. Стерлитамак, 2021 г.); Открытом конкурсе-конференции научно-исследовательских работ по химии элементоорганических соединений и полимеров «ИНЭОС OPEN CUP» (г. Москва, 2021 г.); XXXIII Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии. Реактив-

2020» (г. Уфа, 2020 г.); Международной научной конференции «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (г. Екатеринбург, 2020 г.); Mendeleev 2019, the XI International Conference on Chemistry for Young Scientists (г. Санкт-Петербург, 2019 г.).

Публикации. Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 19 научных трудах, в том числе: 6 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования РФ и в базы данных Scopus и Web of Science; 13 работ в материалах международных и всероссийских конференций.

Объем и структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, 3 глав, заключения, списка сокращений, списка использованных источников из 265 наименований, содержит 126 страниц машинописного текста, 10 рисунков, 11 таблиц.

Автор выражает глубокую благодарность проф. С.С. Злотскому, кафедре общей, аналитической и прикладной химии УГНТУ и науч. коллективу мол. лаборатории «Нефтехимические реагенты, масла и материалы для теплоэнергетики» УГНТУ за внимание, помощь и поддержку.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** изложена общая характеристика работы, обоснована ее актуальность, сформулированы цель и задачи исследования, а также раскрыты научная новизна, теоретическая и практическая ценность диссертации.

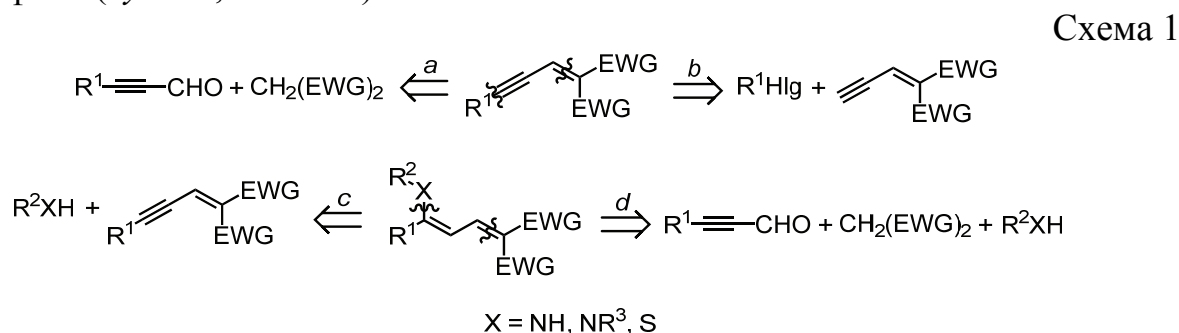
В **первой главе** диссертации обобщены и систематизированы литературные сведения о методах получения и химических превращениях α -ацетиленовых альдегидов, причем основное внимание сфокусировано на реакциях с нуклеофильными реагентами, ведущих к образованию открытоцепных полиненасыщенных (главным образом ениновых) и гетероциклических соединений. Рассмотрены мультикомпонентные реакции замещенных пропиналей.

Анализ литературных сведений показал, что соединения, содержащие сопряженную систему связей $C=C$ и $C\equiv C$, вызывают интерес в роли полицентровых акцепторов Михаэля. Данные о синтезе и свойствах таковых соединений немногочисленны и противоречивы. Поляризованная двойная $C=C$ связь может служить структурным фрагментом в синтезе гетероциклов, в металлоорганической химии и в качестве диенофилов. Реакции присоединения по тройной $C\equiv C$ связи позволяют получать диеновые структуры пушпульного типа. Поляризация π -электронной системы таких пушпульных соединений обуславливает их флуоресцентные и сольватохромные свойства.

Во **второй главе** приведены, проанализированы и обсуждены результаты проведенных нами исследований.

Ретросинтетический анализ показал возможные пути синтеза активированных енинов: 1) реакция Кневенагеля между пропиналем и СН-кислотой (*путь a*); 2) реакция кросс-сочетания галогенидов и алкинильных производных (*путь b*); 3) реакция илида Виттига с α -ацетиленовым альдегидом.

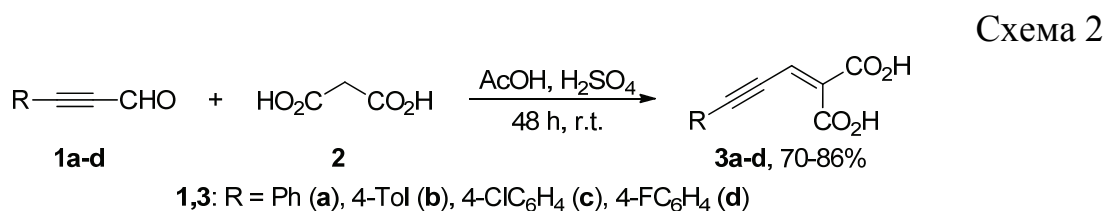
Синтез Кневенагеля одностадиен, не требует использования труднодоступных реагентов и дорогостоящих палладиевых катализаторов, что делает данный подход предпочтительным. В синтезе пушпульных диенов применимо присоединение по Михаэлю (*путь c*). Кроме того, возможно образование подобных соединений такого типа в результате трехкомпонентной реакции из соответствующих синтетических эквивалентов – пропиналя, СН-кислоты и нуклеофила (*путь d*, Схема 1).



Результаты ретросинтетического анализа в совокупности с литературными данными обуславливают необходимость систематического изучения реакций α -ацетиленовых альдегидов, приводящих к формированию енинов или диеновых производных.

1 Реакции α -ацетиленовых альдегидов с малоновой кислотой, ее производными и 1,3-дикетонами

Было показано, что взаимодействие пропиналей с СН-кислотами протекает различным образом в зависимости от метиленактивного соединения, типа используемого катализатора и условий проведения реакции. Литературные сведения о реакции ацетиленовых альдегидов **1** с малоновой кислотой **2** противоречивы, а предлагаемые методы не позволяют изолировать продукты конденсации – дикарбоновые кислоты – с высоким выходом. Нами исследовано влияние растворителей (муравьиной, уксусной и трифторуксусной кислот), а также добавок каталитических количеств сильных кислот Бренстеда (H_2SO_4) и Льюиса ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) на выход продукта Кневенагеля. Обнаружено, что с увеличением кислотности применяемого растворителя выход продукта **3** увеличивается. Наилучший результат был получен при использовании 10% мол. конц. H_2SO_4 в качестве катализатора в AcOH . В этом случае реакция α -ацетиленовых альдегидов **1a–d** с малоновой кислотой **2** приводит к образованию продуктов конденсации по Кневенагелю **3a–d** с высокими выходами (Схема 2).

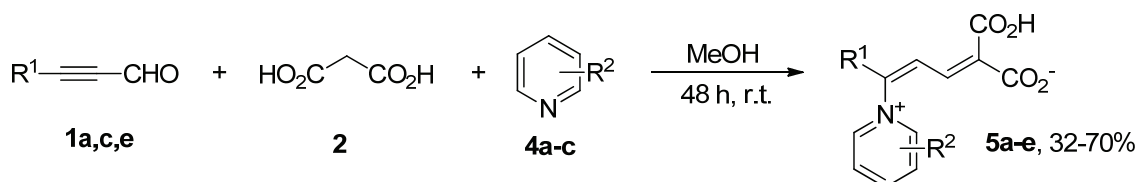


Однако данный метод оказался применим для конденсации арилпропаргильных альдегидов. В случае алкинильных и кремнийсодержащих

альдегидов ($R = \text{Me}, n\text{-Pr}, n\text{-Bu}, \text{Me}_3\text{Si}$) происходит преимущественное смолообразование, а соответствующие дикарбоновые кислоты выделить не удастся.

При использовании в качестве катализаторов соединений основного характера реакция альдегидов **1** с малоновой кислотой **2** изменяет направление. Взаимодействие между пропиналями **1a,c,e**, малоновой кислотой **2** и производными пиридина **4a–c** привело не к ожидаемым дикарбоновым кислотам, а к пиридиновым бетаинам – 2-карбоксит-5-арил-5-(пиридин-1-ил)-пента-2,4-диеноатам **5a–e** (Схема 3).

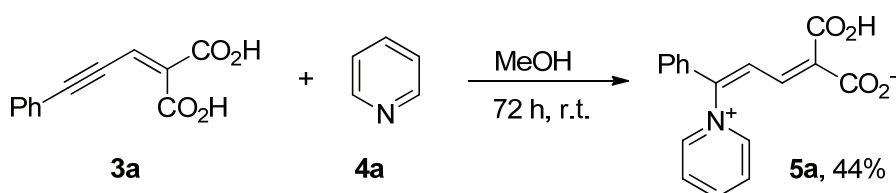
Схема 3



- 1: $R^1 = \text{Ph}$ (**a**), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**c**), $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**e**); **4**: $R^2 = \text{H}$ (**a**), 2-NH_2 (**b**), $4\text{-Me}_2\text{N}$ (**c**);
5: $R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{H}$ (**a**), $R^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, R^2 = \text{H}$ (**b**), $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, R^2 = 2\text{-NH}_2$ (**c**),
 $R^1 = \text{Ph}, R^2 = 2\text{-NH}_2$ (**d**), $R^1 = \text{Ph}, R^2 = 4\text{-Me}_2\text{N}$ (**e**)

Мы предполагаем, что механизм трехкомпонентной реакции включает образование на промежуточной стадии ениновой дикарбоновой кислоты **3** на промежуточной стадии, с последующим нуклеофильным присоединением пиридина **4** по тройной связи. Действительно, при добавлении пиридина **4a** к дикарбоновой кислоте **3a** образуется бетаин **5a** (Схема 4).

Схема 4



Строение полученных соединений было подтверждено спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C , а монокристаллы веществ **5a,b,e**¹ были дополнительно изучены методом рентгеноструктурного анализа (Рисунок 1).

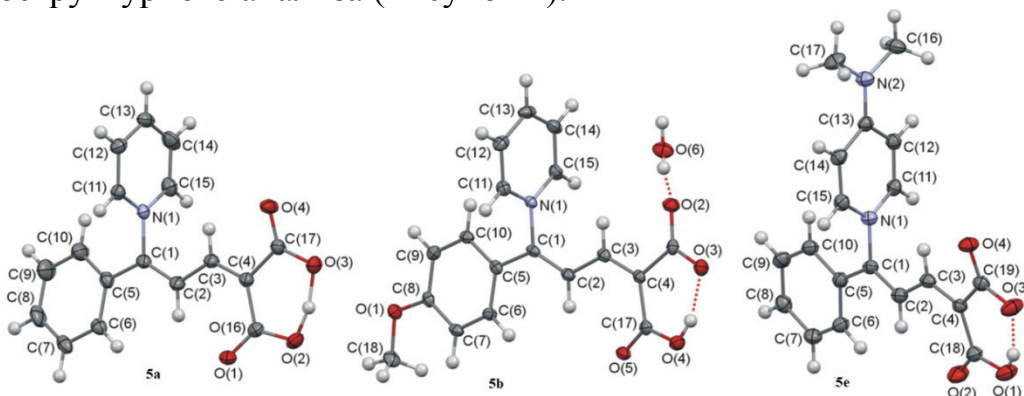
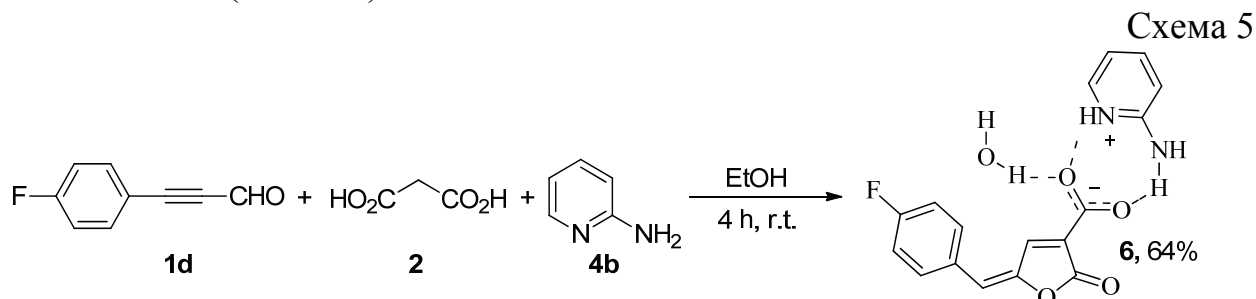


Рисунок 1 – Структуры молекул **5a,b,e** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

¹ Соединения **5a,b,e**, зарегистрированы в Кембриджской базе структурных данных (депоненты CCDC 1872326, CCDC 1872327, CCDC 1872328 соответственно). Здесь и далее в сносках даны CCDC депонированных структур

Отметим, что во всех случаях пиридиновые бетаины представляют собой индивидуальные стереоизомеры. Синтез таких цвиттер-ионных соединений вызывает интерес в связи с практически значимыми биологическими и оптическими свойствами.

Проведение аналогичной реакции с фторсодержащим альдегидом **1d** и пиридином **4b** вместо бетаина приводит к образованию фуранонового производного **6** (Схема 5).



Структура фуранона **6** подтверждена РСА². Положения атомов водорода были определены из разностных синтезов электронной плотности и уточнены свободно, что позволило однозначно констатировать депротонирование карбоксильной группы и образование 2-аминопиридиния (Рисунок 2).

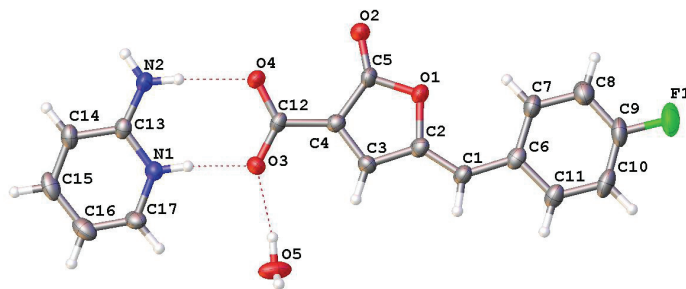
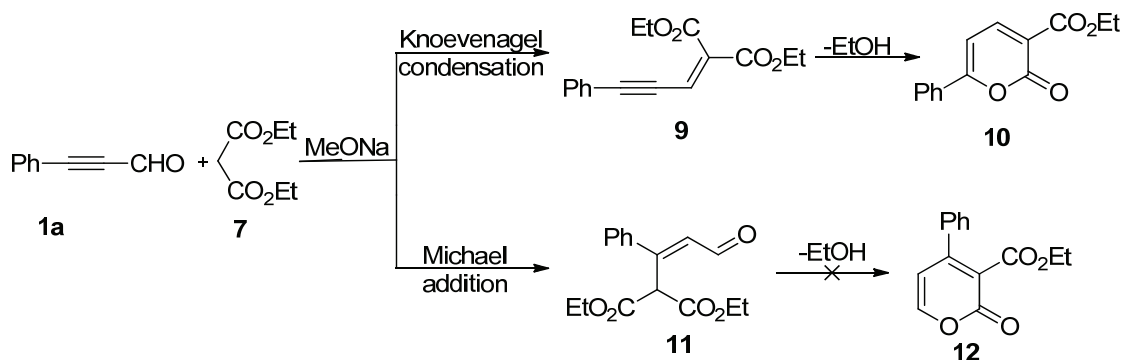


Рисунок 2 – Структура молекулы **6** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Таким образом нами показано, что применяя препаративно доступные исходные α -ацетиленовые альдегиды **1**, малоновую кислоту **2** и замещенные пиридины **4**, как варьируя условия синтеза, можно перейти к ениновым дикарбоновым кислотам **3**, не описанным ранее пиридиновым бетаинам **5** и производным фуранона **6**, важным в роли фармакологически активных соединений и промежуточных продуктов в синтезе.

Реакция со сложными эфирами малоновой кислоты изучена на примере диэтилмалоната **7** и диметилмалоната **8**. При проведении реакции с диэтилмалонатом **7** и пропиналем **1a** в присутствии MeONa нам не удалось препаративно разделить продукты реакции. Согласно данным ГХ-МС, в реакционной смеси происходит преимущественное образование эфира **9**, аддукта реакции Михаэля **11** и 2-пирона **10** (Схема 6). Таким образом, протекают две конкурирующие реакции – Кневенагеля и Михаэля. При этом очевидно, что образование 2-пирона **10** является следствием циклизации соединения **9**.

² CCDC 2156476



Со временем концентрация аддукта Михаэля **11** почти не меняется, а концентрация 2-пирона **10** увеличивается, что свидетельствует о преимущественно протекании конденсации Кневенагеля. В случае использования в качестве катализатора Et_3N наблюдается образование эфира **9**, а также ряда неидентифицированных примесей. Обобщая, данные эксперименты показали, что использование аминов в качестве катализаторов при конденсации α -ацетиленовых альдегидов с диэтилмалонатом **7** является нежелательным.

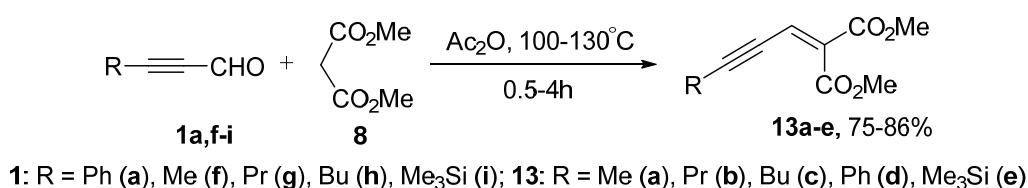
Исходя из литературных данных и проведенных нами экспериментов, был предложен селективный способ получения алкинил-, арилэтинилмалонатов и кремнийсодержащих аналогов путем взаимодействия α -ацетиленовых альдегидов **1a,f-i** с диметилowym эфиром малоновой кислоты **8** в Ac_2O . При этом происходит образование диметилмалонатов **13a-e** (Схема 7).

Отметим, что продолжительность полного реагирования исходных соединений **1a,f-h** и **8** составляет 4–5 ч. Триметилсилилпропиналь **1i** более активен: его реакция полностью заканчивается за 30 мин уже при 100°C .

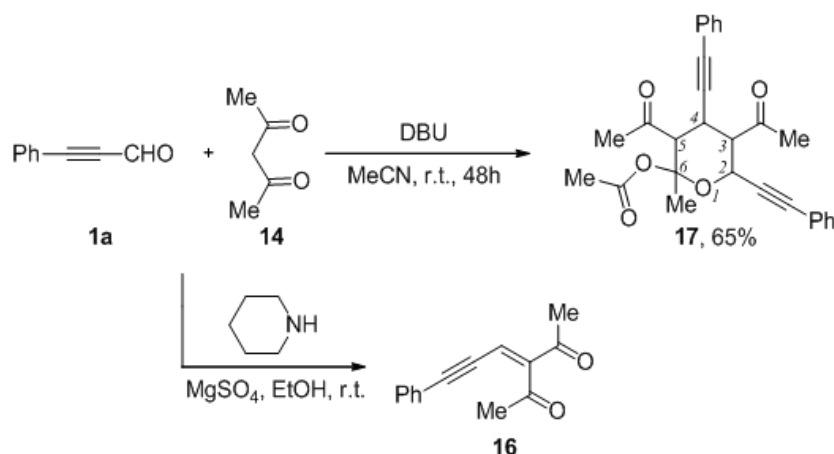
Предпринята попытка оптимизации синтеза енинов **13**, для чего в реакцию с эфиром **8** вводили не альдегиды **1**, а их синтетические предшественники – диэтилацетали (на примере диэтилацетала альдегида **1a**). Однако спустя 4 ч нагревания смеси ацетала, диметилмалоната и Ac_2O содержание продукта не превышало 2%. Увеличение времени реакции, повышение кислотности среды и использование других аналогичных ацеталей не привело к увеличению выхода.

Реакция альдегида **1a** с малононитрилом протекает в присутствии MeONa. При этом образуется продукт конденсации по Кневенагелю и, согласно данным ЯМР ^1H , побочный продукт присоединения $\text{CH}_2(\text{CN})_2$ по тройной связи сопряженного енина (95 : 5).

Схема 7

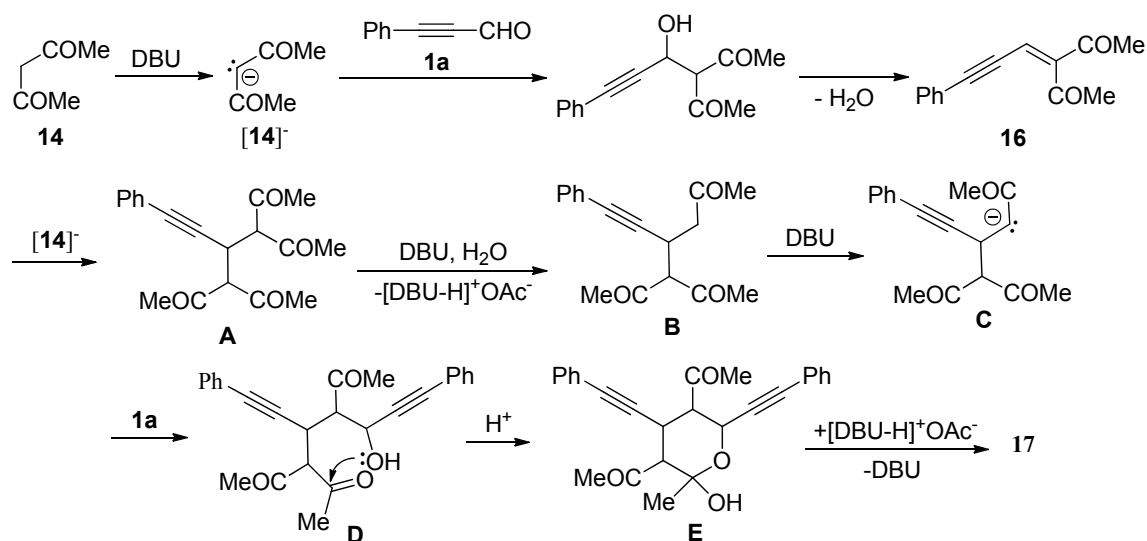


Взаимодействие альдегидов **1** с 1,3-дикетонами изучено на примере ацетил-ацетона **14** и бензоилацетона **15**. Известно, что при использовании пиперидина в качестве катализатора в присутствии MgSO_4 образуется енин **16** (Схема 8).



Нами было показано, что при замене пиперидина на DBU (1,8-дiazобисцикло[5.4.0]ундец-7-ен), в растворе ацетонитрила образуется 3,5-диацетил-2-метил-4,6-бис(фенилэтинил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-илацетат **17**, молекулярное строение которого было подтверждено спектрами ЯМР ^1H , ^{13}C и РСА (Рисунок 3). Различие в направлениях циклоконденсации альдегида **1a** с diketоном **14** в присутствии пиперидина и DBU, вероятно, обусловлено разной основностью и нуклеофильностью данных катализаторов (величины pK_a 11.24 и 13.5 соответственно). Использование в этих синтезах метанола (образование енина **16**) и ацетонитрила (образование тетрагидропирана **17**) увеличивает различие в величинах pK_a . Мы полагаем, что вначале происходит депротонирование ацетилацетона **14** как СН-кислоты под действием DBU с образованием аниона **[14]⁻**. Последний конденсируется с альдегидом **1a**, давая енин **16** (реакция Кневенагеля), после чего происходит присоединение по Михаэлю аниона **[14]⁻**. Образующийся при этом бис-аддукт **A** гидролизуется, отщепляя одну из ацетильных групп в виде AcOH, формируя соединение **B**. Еще одна конденсация Кневенагеля с альдегидом **1a** (через депротонированную форму **C**) приводит к альдолу **D**, который замыкает тетрагидропирановый цикл соединения **E**. Наконец, на финальной стадии этерификации гидроксильной группы образуется продукт реакции **17** (Схема 9, Рисунок 3).

Схема 9



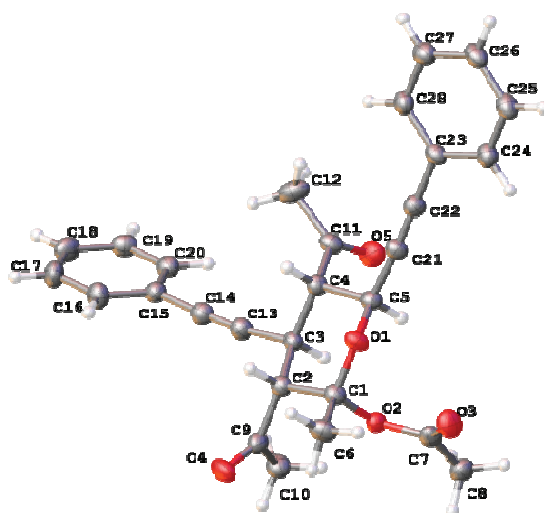
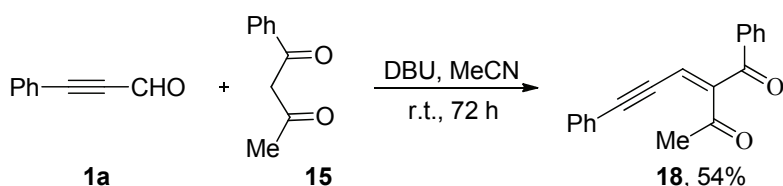


Рисунок 3 – Структура молекулы **17** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Конденсация α -ацетиленового альдегида **1a** и бензоилацетона **15**, проводимая в тех же самых условиях, протекает по типу реакции Кневенагеля и заканчивается образованием енина **18** (Схема 10). Возможно, это объясняется бóльшим стерическим эффектом фенильной группы в бензоилацетоне **15** по сравнению с метилом в дикетоне **14**, что препятствует атаке бензоилацетонат-аниона по связи C=C в соответствующем енине **18**.

Схема 10

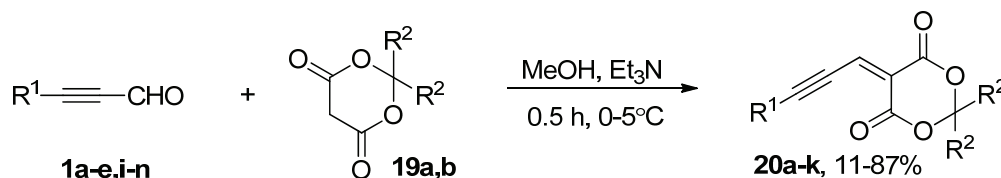


2 Реакции α -ацетиленовых альдегидов с кислотой Мельдрума и димедоном

Высокий интерес к производным кислоты Мельдрума обусловлен их широкой областью применения, в частности, в реакциях синтеза функциональных карбо- и гетероциклов. Сведения о ениновых производных кислоты Мельдрума практически отсутствуют, а имеющиеся методы синтеза предполагают использование литийорганических соединений в качестве исходных. В литературе описано использование в синтезе структурно подобных 5-арилиден- и 5-алкилиден-1,3-диоксан-4,6-дионов в качестве конденсирующих агентов оснований, ацетатов пирролидиния и пиперидиния, иодида кадмия. Нами были изучены различные способы получения производных кислоты Мельдрума. Так, при выдерживании α -ацетиленовых альдегидов с кислотой Мельдрума в уксусной кислоте без катализатора образуется кристаллический продукт с низким выходом. Проведение реакции в условиях основного катализа (MeONa или Et₃N) при комнатной температуре сопровождается выделением значительного количества тепла и приводит к образованию продукта в первые 30 мин протекания реакции. Увеличение времени контакта или проведение реакции без растворителя приводит к осмолению альдегидов. Основываясь на

данном наблюдении, мы пришли к выводу, что наиболее подходящим оказалось проведение конденсации в метаноле, в присутствии MeONa или Et₃N при охлаждении реакционной массы. При этом время достижения максимальной конверсии исходных соединений составляет 0.5–1 ч. Таким образом, в результате взаимодействия СН-кислот **19a,b** и соответствующих альдегидов **1a–e,i–n** при охлаждении в метаноле в присутствии Et₃N, нами был получен ряд производных кислоты Мельдрума **20a–l** с выходами до 87% (Схема 11).

Схема 11



- 1a–e,i–n**
19a,b
20a–k, 11–87%
- 3**: R¹ = Ph (**a**), 4-Tol (**b**), 4-ClC₆H₄ (**c**), 4-FC₆H₄ (**d**), 4-MeOC₆H₄ (**e**), Me₃Si (**i**), Et₃Si (**j**), *t*-BuMe₂Si (**k**), 4-O₂NC₆H₄ (**l**), 5-Bromofuran-2-yl (**m**), Thiophen-2-yl (**n**); **19**: R² = Me (**a**), R² = -(CH₂)₅- (**b**);
20: R¹ = Ph, R² = Me (**a**); R¹ = 4-Tol, R² = Me (**b**); R¹ = 4-MeOC₆H₄, R² = Me (**c**); R¹ = 4-ClC₆H₄, R² = Me (**d**); R¹ = 4-FC₆H₄, R² = Me (**e**); R¹ = 5-Bromofuran-2-yl, R² = Me (**f**); R¹ = Thiophen-2-yl, R² = Me (**g**); R¹ = Me₃Si, R² = Me (**i**); R¹ = Et₃Si, R² = Me (**j**); R¹ = *t*-BuMe₂Si, R² = Me (**k**); R¹ = Ph, R² = -(CH₂)₅- (**l**);

Предлагаемый метод позволяет получать не только ароматические и гетероциклические производные кислоты Мельдрума, но и кремнийсодержащие продукты **20i–k**. Реакция во всех случаях протекает селективно как конденсация Кневенагеля даже в условиях небольшого избытка СН-кислоты. Важно, что в заданных условиях не происходит присоединение второго эквивалента СН-кислоты по связи C=C.

Отметим, что альдегиды **1** существенно различаются по активности, поэтому целесообразнее было бы отдельно рассмотреть влияние заместителя в α-ацетиленовом альдегиде на его реакционную способность при взаимодействии с кислотой Мельдрума. Так, реакция с алкиналами протекает медленно, а продукт конденсации с кислотой Мельдрума выделить не удастся ввиду его неустойчивости. Реакции же с арилпропиналями, содержащими электроноакцепторные группы (**1d,l**), идут еще медленнее с образованием побочных продуктов неизвестной природы. Удалось выделить лишь небольшое количество продуктов **20e,h** с выходами 11 и 13 % соответственно. Напротив, конденсация кремнийсодержащих пропиналей **1i–k** протекает гораздо быстрее, а соответствующие ениновые продукты **20i–k** образуются с хорошими выходами 79–87 %.

Структура соединений **20** изучалась спектральными и рентгенодифракционным методами. Особенностью спектров ЯМР ¹³C является магнитная неэквивалентность групп C=O (атомы 1,3-диоксанового цикла), которые дают два сигнала при δ_C 158.7–158.9 и 161.3–161.6 м.д. соответственно. Возможной причиной наблюдаемого явления может быть образование слабой внутримолекулярной связи между атомами водорода при двойной экзациклической C=C связи и кислорода одной из карбокси-групп (H···O=C), что подтверждается малой длиной их контакта. Молекулярное строение соединения **20c**³ дополнительно подтверждено данными РСА (Рисунок 4).

³ CCDC 1929738

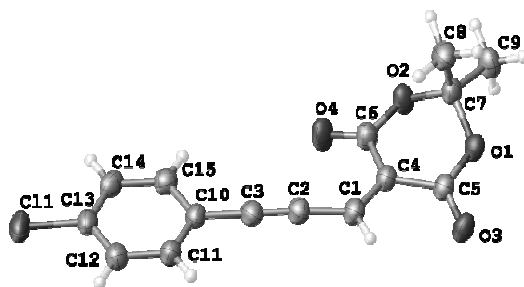
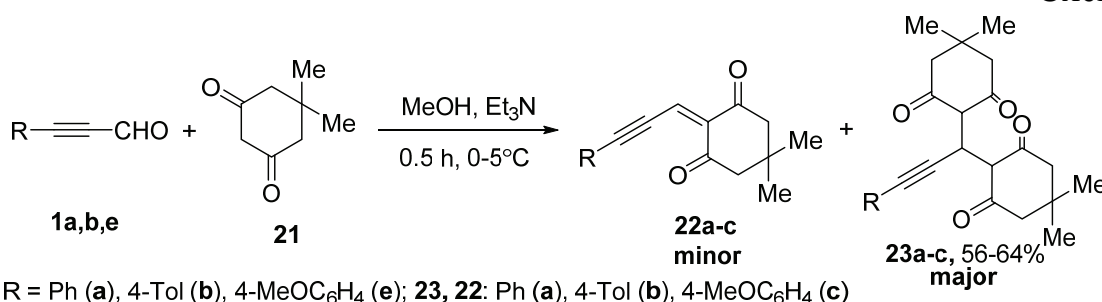


Рисунок 4 – Структура молекулы **20c** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Для получения сведений о реакционной способности полученных полиэлектрофилов **20** и эфиров **13** нами был проведен квантово-химический расчет глобальной и локальной электрофильностей атомов углерода карбонильной группы, двойной и тройной связей с применением метода DFT/B3LYP с базисным набором 6-311G(d,p). Было показано, что наибольшую реакционную способность при взаимодействии с нуклеофилами будут иметь производные кислоты Мельдрума **20**. Индексы локальной электрофильности указывают на то, что предпочтительными и доступными для атаки являются атомы углерода тройной связи, а также связь C=C, однако за счет стерических эффектов ее активность может быть ограничена.

При проведении реакции с ближайшим структурным аналогом кислоты Мельдрума – димедоном – наблюдается образование преимущественно бис-аддукта **23**, а не енина **22** (Схема 12). Изменение соотношения реагентов, в том числе проведение реакции в условиях недостатка альдегида, практически не влияет на преимущественное формирование бис-аддукта.

Схема 12



Таким образом, разработан метод синтеза нового класса полифункциональных электрофильных реагентов – пропаргилиденовых производных кислоты Мельдрума **20**. С помощью спектральных, рентгенодифракционных и квантово-химических методов исследовано электронное и кристаллическое строение данных реагентов, а также дана оценка их реакционной способности.

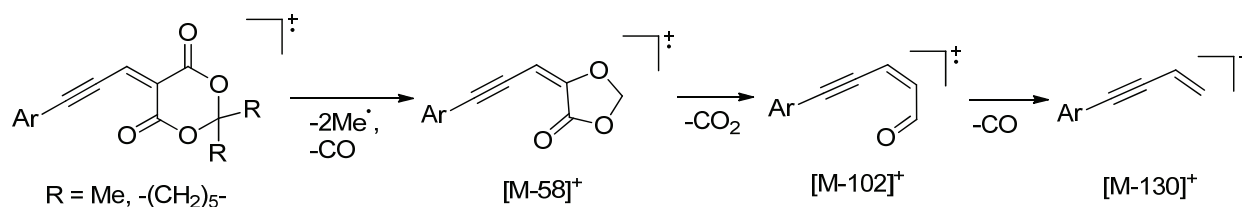
3 Исследование пропаргилиденовых производных кислоты Мельдрума, димедона, эфиров и нитрила малоновой кислоты методом хроматомасс-спектрометрии

Отсутствие сведений об общих закономерностях фрагментации молекулярных ионов пропаргилиденовых производных кислоты Мельдрума **20**,

димедона **22**, ениновых производных эфиров **13** обуславливает необходимость изучения полученных нами соединений методами масс-спектрометрии. Так, нами было показано, что фрагментация сложных эфиров **13** в большинстве случаев приводит к достаточно интенсивному пику молекулярного иона ($I_{\text{отн.}}$ 13–58%), а общий маршрут распада соединений в целом происходит аналогично другим сложным эфирам.

Иная картина наблюдается для ениновых производных **20**. Во всех случаях молекулярный ион нестабилен ($I_{\text{отн.}} < 1\%$), и согласно полученным данным, преимущественно происходит фрагментация не устойчивого к электронной ионизации 1,3-диоксан-4,6-дионового фрагмента. Этому соответствуют конкурирующие процессы отщепления молекул CO_2 и кетена, в результате чего происходит образование характеристического иона $[\text{M}-86]^+$. В случае арильных (**20a,c,e**) и тиенильного (**20g**) производных также происходит образование ионов $[\text{M}-58]^+$, $[\text{M}-102]^+$ и $[\text{M}-130]^+$. Анализ спектров позволяет прийти к выводу, что ион $[\text{M}-58]^+$ соответствует отщеплению от молекулярного иона двух метильных радикалов и молекулы CO с дальнейшей перегруппировкой. Последующие выбросы молекул CO_2 и CO приводят к ионам $[\text{M}-102]^+$ и $[\text{M}-130]^+$ (Схема 13).

Схема 13

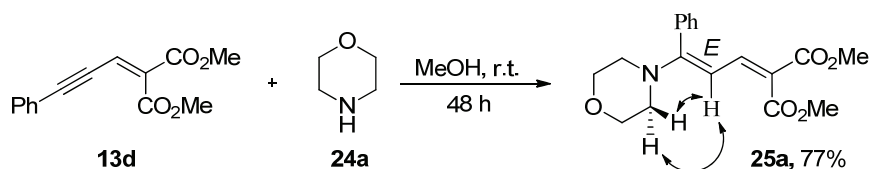


На первой стадии аналогичная фрагментация (то есть образование ионов $[\text{M}-57]^+$) наблюдается и для кремнийсодержащих соединений **20i-k**. В случае димедоновых производных **22** (на примере **22a**) нами была продемонстрирована бóльшая устойчивость молекулярных ионов в сравнении с аналогичными производными кислоты Мельдрума **20**. Общий механизм фрагментации соединений **22** в значительной мере различается.

4 Реакции нуклеофильного присоединения аминов и тиолов к эфирам малоновой кислоты и производным кислоты Мельдрума

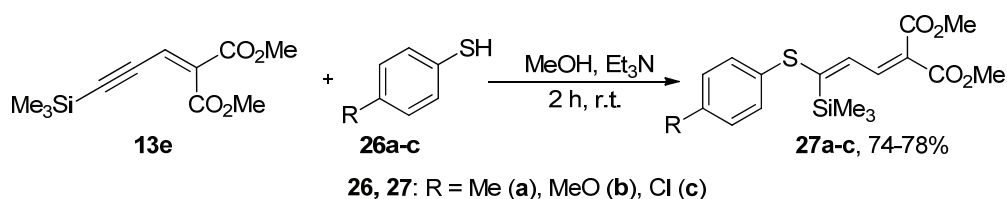
Полученные нами ениновые производные **13** и **20** имеют несколько реакционных центров, что создает проблему позиционной селективности при взаимодействии с нуклеофилами. Согласно данным квантово-химического расчета, наиболее предпочтительными реакционными центрами являются двойная и тройная углеродные связи. Взаимодействие по тройной связи может приводить к образованию диеновых аддуктов пушпульного типа, обладающих полезными практико-ориентированными свойствами.

Взаимодействие эфиров **13** с N-нуклеофилами изучено на примере реакции диметилмалоната **13d** с морфолином **24a** (Схема 14). Реакция протекает без катализатора, а диеновый продукт **25a** образуется в виде практически чистого диастереомера с (*E*)-конфигурацией связи $\text{C}=\text{C}$ при фенильном кольце, согласно данным двумерных экспериментов NOESY ($^1\text{H}-^1\text{H}$).



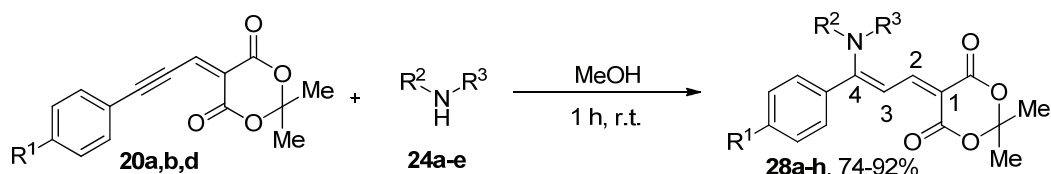
Реакция большинства диметилмалонатов в отсутствие катализатора с менее активными нуклеофилами (например, с *para*-анизидином или *para*-тиокрезолом), согласно данным ГХ, практически не протекает. В присутствии каталитических количеств Et_3N (10% мол.) реакция триметилсилилмалоната **13e** с рядом *para*-замещенных тиофенолов **26a–c** позволяет получить диены **27a–c** в виде чистых диастереомеров с сохранением кремнийсодержащей группы (Схема 15).

Схема 15



Подобная картина имеет место далеко не во всех случаях нуклеофильного тиолирования кремнийсодержащих ацетиленов: часто такие процессы сопровождаются расщеплением связи C–Si. Активность производных кислоты Мельдрума **20** в реакциях с нуклеофилами согласно квантово-химическим расчетам должна быть выше, нежели для эфиров **13**. Действительно, полная конверсия енинов **20** в реакциях с аминами **24a–e** достигается менее чем через час без каких-либо катализаторов (Схема 16).

Схема 16



20: R¹ = H (a), Me (b), Cl (d); 24: R² = R³ = [-(CH₂)₂]₂O (a); R² = R³ = -(CH₂)₄- (b); R² = R³ = -(CH₂)₅- (c); R² = *i*-Pr, R³ = H (d); R² = Bu, R³ = H (e); 28: R¹ = H, R² = R³ = -(CH₂)₅- (a); R¹ = Me, R² = R³ = -(CH₂)₅- (b); R¹ = Cl, R² = R³ = -(CH₂)₅- (c); R¹ = H, R² = R³ = -(CH₂)₄- (d); R¹ = H, R² = R³ = [-(CH₂)₂]₂O (e); R¹ = Me, R² = R³ = [-(CH₂)₂]₂O (f); R¹ = H, R² = *i*-Pr, R³ = H (g); R¹ = H, R² = Bu, R³ = H (h);

На протекание реакции почти не оказывает влияния температура и время контакта реагентов, а сами диены **28** образуются в виде чистых диастереомеров. Связь C³=C⁴ также имеет (*E*)-конфигурацию. Молекулярное строение соединения **28a** дополнительно подтверждено данными РСА (Рисунок 5)⁴.

Кремнийсодержащие производные кислоты Мельдрума также способны реагировать с *para*-замещенными анилинами **29a,b** с образованием диеновых аддуктов **30a,b**. В этом случае полная конверсия исходных соединений достигается за 3–5 мин. Аналогичная реакция с тиолами **26a–c** протекает без катализаторов и приводит к образованию продуктов **31a–i** (Схема 17).

⁴ CCDC 1929739

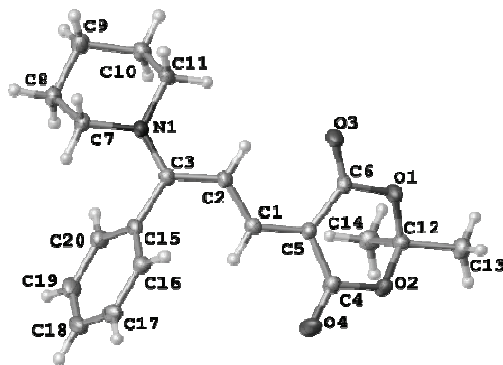
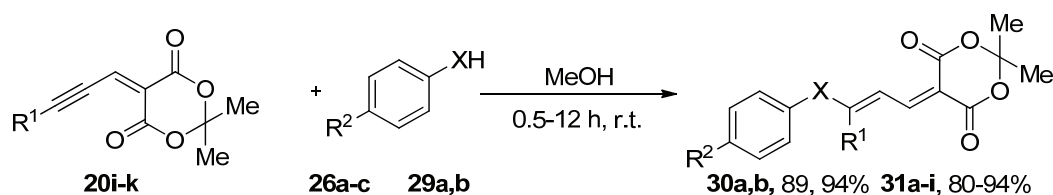


Рисунок 5 – Структура молекулы **28a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Схема 17

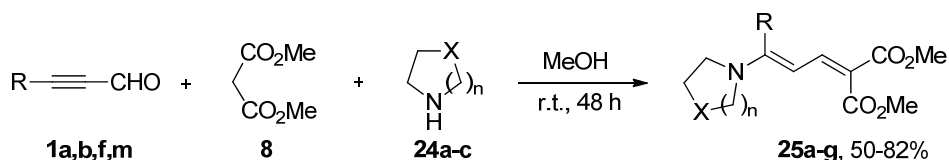


20: R¹ = Me₃Si, (**i**), Et₃Si (**j**), *t*-BuMe₂Si (**k**); **26:** R² = Me, X = S (**a**); R² = MeO, X = S (**b**); R² = Cl, X = S (**c**); **29:** R² = MeO, X = NH (**a**); R² = Cl, X = NH (**b**); **30:** R¹ = Me₃Si, R² = MeO, X = NH (**a**); R¹ = Me₃Si, R² = Cl, X = NH (**b**); **30:** R¹ = Me₃Si, R² = Me, X = S (**a**); R¹ = Me₃Si, R² = MeO, X = S (**b**); R¹ = Me₃Si, R² = Cl, X = S (**c**); R¹ = Et₃Si, R² = Me, X = S (**d**); R¹ = Et₃Si, R² = MeO, X = S (**e**); R¹ = Et₃Si, R² = Cl, X = S (**f**); R¹ = *t*-BuMe₂Si, R² = Me, X = S (**g**); R¹ = *t*-BuMe₂Si, R² = MeO, X = S (**h**); R¹ = *t*-BuMe₂Si, R² = Cl, X = S (**i**);

В обоих случаях наблюдается образование чистых диастереомеров и сохранение кремнийсодержащих групп, несмотря на значительный стерический эффект. Более того, попытка снятия группы Me₃Si в условиях действия K₂CO₃ в метаноле не привела к положительным результатам. По-видимому, такая высокая прочность связи C–Si в продуктах **30a–c** и **31a–i** может быть обусловлена мощным электроноакцепторным влиянием карбоксильных групп 1,3-диоксан-4,6-дионового фрагмента.

С целью оптимизации синтеза пушпульных диенов нами был разработан метод на основе трехкомпонентной реакции соответствующих синтетических эквивалентов – α -ацетиленового альдегида, СН-кислоты и нуклеофила. Так, реакция альдегидов **1a,b,f,m** с диметилмалонатом **8** в присутствии аминов **24a–c** приводит к ожидаемым диенам **25a–g** в виде чистых диастереомеров (Схема 18).

Схема 18

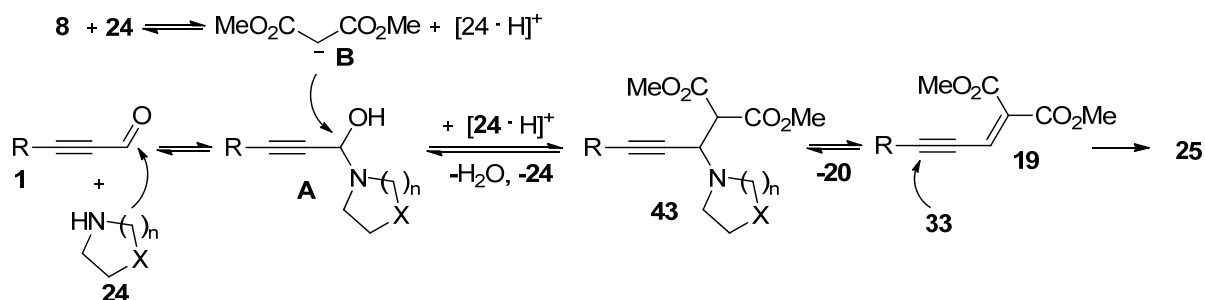


1: R = Ph (**a**), 4-Tol (**b**), Me (**f**), 5-Bromofuran-2-yl (**m**); **24:** X = O, n = 2 (**a**); X = CH₂, n = 1 (**b**), X = CH₂, n = 2 (**c**), **25:** R = Ph, X = O, n = 2 (**c**), R = Ph, X = CH₂, n = 1 (**a**), R = Ph, X = CH₂, n = 2 (**b**), R = 4-Tol, X = CH₂, n = 2 (**d**), R = 4-Tol, X = O, n = 2 (**e**), R = Me, X = CH₂, n = 2 (**f**), R = 5-Bromofuran-2-yl, X = CH₂, n = 2 (**g**)

В данном случае механизм трехкомпонентной реакции представляется как последовательное взаимодействие соответствующего альдегида **1** с амином **24** с образованием гемаминаля **A**. Он, в свою очередь, подвергается атаке карбаниона **B**, генерируемого из диметилмалоната **8**. Дальнейшее протонирование

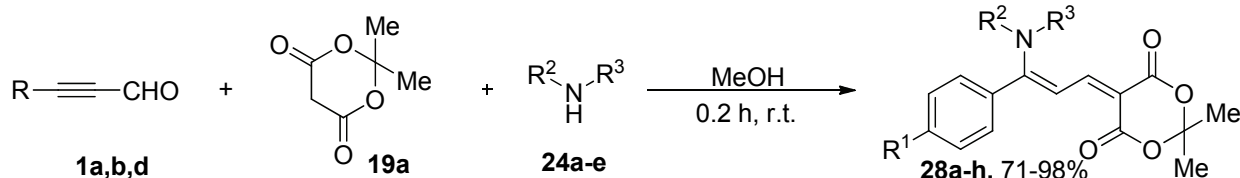
и дегидратация приводит к алкину **32**, который преобразуется в целевой диен **25**. Такой механизм был подтвержден нами экспериментально: промежуточный алкин **32** был выделен и в дальнейшем преобразован в диен **25** (Схема 19).

Схема 19



Подобный подход также может быть применен для получения производных кислоты Мельдрума **28** за одну стадию – в результате взаимодействия соответствующих α -ацетиленовых альдегидов **1**, аминов **24** и кислоты Мельдрума **19a** (Схема 20). В этом случае выходы целевых продуктов выше, чем при синтезе из соответствующих енинов.

Схема 20



20: $R^1 = H$ (a), Me (b), Cl (d); **24:** $R^2 = R^3 = [-(CH_2)_2]_2O$ (a); $R^2 = R^3 = -(CH_2)_4-$ (b); $R^2 = R^3 = -(CH_2)_5-$ (c); $R^2 = i\text{-Pr}$, $R^3 = H$ (d); $R^2 = Bu$, $R^3 = H$ (e); **28:** $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = -(CH_2)_5-$ (a); $R^1 = Me$, $R^2 = R^3 = -(CH_2)_5-$ (b); $R^1 = Cl$, $R^2 = R^3 = -(CH_2)_5-$ (c); $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = -(CH_2)_4-$ (d); $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = [-(CH_2)_2]_2O$ (e); $R^1 = Me$, $R^2 = R^3 = [-(CH_2)_2]_2O$ (f); $R^1 = H$, $R^2 = i\text{-Pr}$, $R^3 = H$ (g); $R^1 = H$, $R^2 = Bu$, $R^3 = H$ (h);

Таким образом, нами были предложены методы получения пушпульных диенов на основе активированных енинов **13** и **20** с хорошими выходами. Показано, что реакция может протекать как в двухкомпонентном, так и трехкомпонентном атом-экономном варианте. Реакция протекает селективно по тройной связи даже в условиях небольшого избытка нуклеофила.

5 Реакции циклоприсоединения диазометана

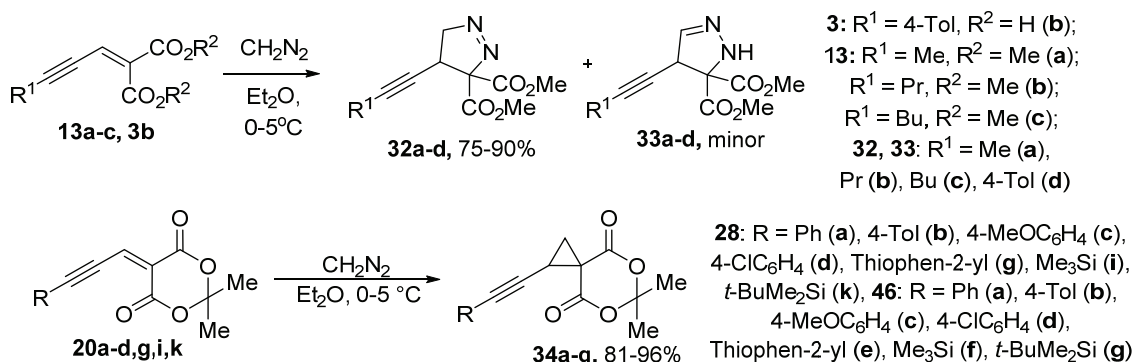
Активированные енины имеют высокую реакционную способность в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения. При этом образуются полифункциональные карбо- и гетероциклические структуры, обладающие полезными фармакологическими свойствами.

В качестве диполярофилов были изучены енины, активированные карбоксильными и сложноэфирными группами **3b**, **13a-c**, и **20a-d,g,i**. Реакции с CH_2N_2 проводились в эфире при 0–5 °С в условиях 3–4-х кратного избытка реагента. Нами было показано, что данные субстраты по-разному взаимодействуют с CH_2N_2 . Кислота **3b** и эфиры **13a-c** взаимодействуют с диазометаном, образуя пиразолины **32a-d** и **33a-d**, причем содержание 2-пиразолинов **33** в реакционных смесях не превышает 10%. Производные кислоты Мельдрума **20a-d,g,i** реагируют с избытком диазометана иначе: при

сливании охлажденных растворов в стеклянном реакторе без доступа света наблюдается бурное выделение азота. В обоих случаях реакция протекает селективно по связи C=C; присоединение второго эквивалента CH₂N₂ не происходит даже в условиях 10-кратного избытка реагента (Схема 21).

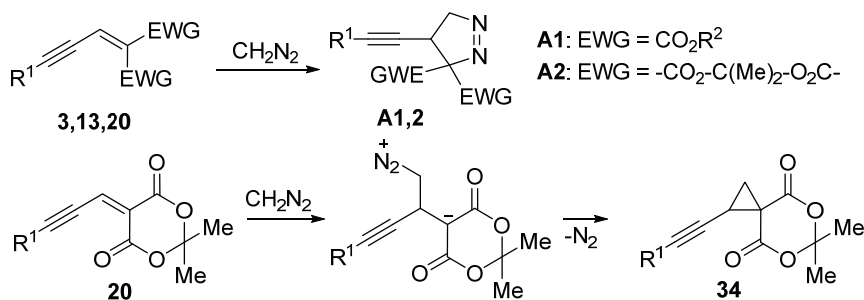
Механизм реакции в обоих случаях определяется устойчивостью промежуточных пиразолинов, которые образуются на первой стадии процесса. В ходе реакции енинов **3** и **13** происходит образование стабильных 1-пиразолинов **A1**.

Схема 21



Спироциклические 1-пиразолины **A2** отличаются высокой лабильностью за счет стерического напряжения в молекуле. Эти промежуточные циклоаддукты отщепляют азот уже при температуре синтеза, в результате чего происходит образование итоговых циклопропанов **34** (Схема 22). Отчасти данный механизм подтверждается образованием циклопропанового иона при анализе методом масс-спектрометрии стабильных пиразолинов типа **A1**.

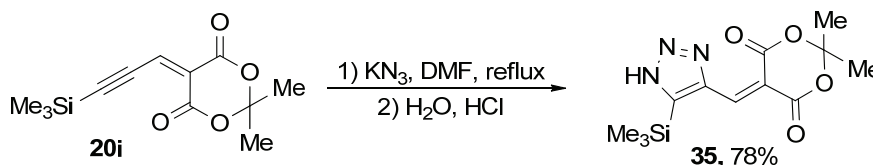
Схема 22



6 Реакции ениновых и циклопропановых производных кислоты Мельдрума с азидом калия

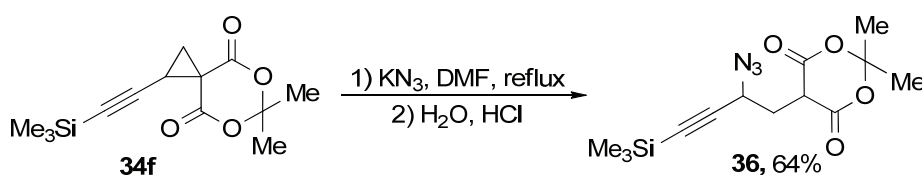
Известно, что тройная связь легко функционализируется в производные 1,2,3-триазола, обладающие широким спектром полезных фармакологических и фотофизических свойств, поэтому большой интерес вызывает азид-алкиновое циклоприсоединение в рядах соединений **20** и **34**, например, в варианте реакции Р. Хьюсгена.

Реакция енина **20i** с азидом калия в ДМФА приводит к образованию 1,2,3-триазольного производного **35** с сохранением кремнийсодержащей группы (Схема 23). Как и ожидалось, реакция протекает избирательно по тройной связи.



Циклопропаны **34** представляют интерес в качестве диполярофилов. В литературе описано применение 1,2,3-триазолов, содержащих циклопропановый фрагмент в качестве ингибиторов солянокислой коррозии некоторых сталей, а также противогрибковых и противовирусных препаратов. Получение таких структур возможно в результате реакции Хьюсгена с циклопропанами **34**. Нами было показано, что реакция между спироциклопропанами с азидом калия приводит к образованию не ожидаемого 1,2,3-триазола, но азида **36** (Схема 24).

Схема 24



Реакция протекает региоспецифично с раскрытием циклопропанового фрагмента, связь С≡С при этом не затрагивается. Очевидно, это связано с отсутствием сопряжения (а следовательно, и со слабой полярностью) между тройной связью и остатком кислоты Мельдрума, а также стерическими препятствиями. Одним из ключевых технических характеристик органических азидов как энергонасыщенных материалов является их теплота разложения. Для ее определения был проведен дериватографический анализ азида **36** в инертной газовой среде (азот). Как оказалось, соединение **36** не обладает значительным тепловым эффектом разложения (~10 кДж/моль).

Таким образом, ениновые и спироциклопропановые производные кислоты Мельдрума способны реагировать с азид-ионом с образованием 1,2,3-триазола **35** и азида **36** соответственно.

7 Исследование цитотоксической активности полученных соединений

Анализ цитотоксичности был проведен методом МТТ-теста⁵. Изучены производные малоновой кислоты **3**, малонаты **13**, производные кислоты Мельдрума **20**, циклопропаны **34** и азид **36**. В качестве объектов исследования были выбраны клеточная линия стромальных клеток человека HS-5, высокочувствительные клеточные линии карциномы легких NCI-H460 и клеточная линия меланомы SK-MEL-28 (Таблица 1). Из приведенных данных следует, что большинство из соединений обладают сравнительно низкой цитотоксичностью и низкой избирательностью. Диметилмалонаты **19** проявляют высокую цитотоксичность по отношению ко всем исследуемым клеточным линиям. Можно отметить низкую цитотоксичность азида **48**, хотя в литературе, как правило, отмечается высокая активность подобных соединений.

⁵ Анализ проведен под руководством директора Центра медицинской химии А.С. Бунева, Тольяттинский государственный университет.

Таблица 1 – Результаты испытаний цитотоксической активности соединений

Шифр	Выживаемость клеточных линий, %		
	SK-MEL-28	NCI-H460	HS-5
3a	100	87	100
3b	100	100	100
13b	1	1	5
13c	1	2	2
13d	4	8	25
13e	2	9	29
20a	100	96	100
20b	100	100	99
20c	100	88	100
20d	100	90	98
20e	100	100	100
20f	100	95	100
20g	100	100	100
20h	100	100	99
20i	8	64	8
20j	2	27	6
20k	3	35	5
34a	56	90	65
34d	76	70	77
34f	100	100	100
36	100	100	100

В **третьей главе** (экспериментальная часть) представлены методики синтеза исходных веществ, методы, использованные при установлении структур продуктов реакций, приведены прописи синтеза, выделения, очистки новых соединений, а также их физико-химические, спектральные характеристики и данные элементного микроанализа.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Впервые показано, что мультикомпонентная реакция арилпропиналей с малоновой кислотой в присутствии 2- и 4-замещенных пиридинов протекает с образованием неопisanного ранее класса пиридиновых бетаинов – 2-карбокси-5-арил-5-(пиридин-1-ил)-пента-2,4-диеноатов. В случае 2-аминопиридина происходит образование 5-(4-фторбензилиден)-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-карбоксилата.
2. Установлено, что направление реакции взаимодействия фенилпропаргилового альдегида с ацетилацетоном определяется природой растворителя и конденсирующего агента: в присутствии 1,8-дiazобикакло[5.4.0]ундец-7-ена в ацетонитриле образуется производное тетрагидро-2*H*-пирана.
3. На основе α -ацетиленовых альдегидов и кислоты Мельдрума разработан одностадийный метод получения соответствующих ениновых производных с выходами 11–87 %. Методами квантовой химии и экспериментально дана оценка

реакционной способности и относительной активности реакционных центров ениновых производных кислоты Мельдрума. Показано, что данные полицентровые акцепторы Михаэля присоединяют амины и тиолы по тройной связи с образованием пушпульных бута-1,3-диенов. Систематически изучены особенности молекулярного и кристаллического строения, выявлены закономерности фрагментации молекулярных ионов в масс-спектрах ениновых производных кислоты Мельдрума. Таким образом, предложен новый класс полифункциональных электрофилов, обладающих высокой реакционной способностью, которые могут использоваться в синтезе функциональных производных гетероциклических соединений.

4. Показано, что α -ацетиленовые альдегиды, диметилмалонат и циклические амины вступают в трехкомпонентную реакцию с образованием соответствующих пушпульных бута-1,3-диенов – производных эфиров малоновой кислоты. Исследован механизм процесса и установлено, что реакция протекает через стадию образования продукта Кневенагеля (диметиловых эфиров 2-(проп-2-ин-1-илиден)малоновой кислоты) с последующим нуклеофильным присоединением циклического амина по тройной связи сопряженного енина.
5. Обнаружено, что электронодефицитные 1,3-енины (производные малоновой кислоты и ее эфира, производные кислоты Мельдрума) вступают в реакцию с диазометаном в отсутствие катализатора региоселективно по связи C=C. При этом состав продуктов определяется электронными и пространственными особенностями строения субстратов: пропаргилиденмалоновая кислота и ее эфиры образуют 2- и 1-пиразолины, а ениновое производное кислоты Мельдрума – спироциклический циклопропан. Последнее соединение взаимодействует с азидом натрия в мягких условиях с раскрытием циклопропанового фрагмента и образованием органического азиды.
6. Исследована острая цитотоксичность ениновых производных, их аддуктов, ацетиленовых производных пиразолинов и циклопропанов, а также 5-(2-азидо-4-(триметилсилил)бут-3-ин-1-ил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона по отношению к здоровым HS-5 и опухолевым NCI-H460, SK-MEL-28 клеточным линиям человека. Показана низкая токсичность данных продуктов по отношению к изученным клеточным линиям.

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 19 научных трудах:

– 6 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования РФ и в базы данных Web of Science и Scopus:

1. Соков, С.А. Новый синтез ениновых дикарбоновых кислот / С.А. Соков, А.В. Вологжанина, С.С. Злотский, А.А. Голованов // Доклады РАН. Химия, науки о материалах.– 2022.– Т.504, №10.– С.24-28.
2. Соков, С. А. Cyclization of arylhydrazones of cross-conjugated enynones: synthesis of luminescent styryl-1 H-pyrazoles and propenyl-1 H-pyrazoles / Р.Н. Итахунов, Д.М. Гусев, С.А. Грабовский, А.В. Вологжанина, К.В. Гордон, С. А. Соков, И. С. Один, А.А. Голованов // Org. Biomol. Chem.– 2022.– Т.20, №44.– С.8693-8713.
3. Соков, С.А. Реакции активированных енинов с диазометаном / С.А. Соков, И.С. Один, С.С. Злотский, А.Г. Денисова, А.А. Голованов // ЖОрХ.– 2021.– Т.57, №10.– С.1371-1381.
4. Соков, С.А. Трехкомпонентная реакция диметилмалоната, α -ацетиленовых альдегидов и аминов: синтез пушпульных бута-1, 3-диенов / С. А. Соков, И. С. Один, С. С. Злотский, А. А. Голованов // ЖОрХ.– 2020.– Т.56, №10.– С.1590-1597.
5. Соков, С.А. Ениновые производные кислоты Мельдрума: синтез и реакции Михаэля с аминами и тиолами / С.А. Соков, И.С. Один, Д.М. Гусев, Ю.А. Кунавин, А.В. Вологжанина, Е.Д. Воронова, А.А. Голованов // Изв. АН. Сер. хим.– 2020.– №2.– С.305-312.
6. Соков, С.А. Необычный результат реакции альфа-ацетиленовых альдегидов, пиридинов и малоновой кислоты. Синтез и строение пиридиновых бетаинов нового класса /

А.А. Голованов, С.А. Даньков, С.А. Соков, П.А. Мельников, А.И. Уколов, Е.Д. Воронова, А.В. Вологжанина, А.С. Бунев // ХГС.– 2019.– Т.55, №1.– С.93-96.

– 13 работ в материалах международных и всероссийских конференций:

7. Sokov, S.A. Activated enynes as modern powerful synthons / S.A. Sokov, I.S. Odin, A.A. Golovanov // Тез. докл. International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing».– Москва, 2022.– С. 124.
8. Соков, С.А. Ениновые производные кислоты Мельдрума: новые эффективные синтоны / С.А. Соков, И.С. Один, А.А. Голованов // Сб. тез. Всерос. науч. конф. «Марковниковские чтения».– Сочи, 2022.– С.211-212.
9. Соков, С.А. Особенности поведения активированных енинов в реакциях с диазометаном / С.А. Соков, С.С. Злотский, А.А. Голованов // Тез. докл. XXXII Рос. молод. науч. конф. с междунар. уч. «Проблемы теоретической и экспериментальной химии».– Екатеринбург, 2022.– С.367.
10. Соков, С.А. Взаимодействие кремнийсодержащих енинов и диазометана / С.А. Соков, С.С. Злотский, А.А. Голованов // Матер. Междунар. науч. конф. «Ломоносов-2022».– Москва, 2022.– С.598.
11. Соков, С.А. Особенности реакций активированных енинов с эфирным раствором диазометана // Тез. докл. VII Всерос. молод. конф. «Достижения молодых ученых: химические науки».– Уфа, 2022.– С.125-126.
12. Соков, С.А. Активированные енины в синтезе пиразолинов / С.А. Соков, И.С. Один, С.С. Злотский, А.А. Голованов // Сб. тез. Всерос. конгресса по химии гетероциклических соединений «KOST-2021».– Сочи, 2021.– С.374.
13. Sokov, S.A. 1,3-Dipolar cycloaddition of diazo compounds to activated enynes / S.A. Sokov, S.S. Zlotskii, I.S. Odin, A.A. Golovanov // Тез. докл. VI Междунар. симп. «The Chemistry of Diazo Compounds and Related Systems».– Санкт-Петербург, 2021.– С.90.
14. Sokov, S.A. 1,3-Dipolar cycloaddition of diazo compounds to activated enynes / S.A. Sokov, S.S. Zlotskii, I.S. Odin, A.A. Golovanov // Тез. докл. Междунар. научно-практ. конф. «GP2A 2021 – 29th Annual Conference».– Дублин, 2021.– С.43.
15. Соков, С.А. 1,3-диполярное циклоприсоединение диазометана к активированным енинам / С.А. Соков, И.С. Один, А.А. Голованов // Сб. тр. Междунар. научно-практ. конф. «Актуальные проблемы и направления развития технологий органического и неорганического синтеза».– Уфа, 2021.– С.399-400.
16. Соков, С.А. α -Ацетиленовые альдегиды в трехкомпонентных реакциях с СН-кислотами / С.А. Соков, С.С. Злотский, А.А. Голованов // Матер. открытого конкурса-конференции научно-исследовательских работ по химии элементоорганических соединений и полимеров «ИНЭОС OPEN CUP».– Москва, 2021.– С.261-264.
17. Соков, С.А. 1,3-Диполярное циклоприсоединение диазометана к активированным енинам / С.А. Соков, И.С. Один, С.С. Злотский, А.А. Голованов // Матер. XXXIII Междунар. научно-техн. конф. «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии. Реактив-2020».– Уфа, 2020.– С.42-43.
18. Соков, С.А. Синтез и исследование химических свойств некоторых аддуктов взаимодействия ацетиленовых альдегидов с метиленактивными компонентами / С.А. Соков, И.С. Один, Д.М. Гусев, С.С. Злотский, А.А. Голованов // Матер. докл. Междунар. науч. конф. «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии». – Екатеринбург, 2020.– С.158-159.
19. Sokov, S.A. The condensation of the α -acetylenic aldehydes with CH-acids / S.A. Sokov, N.A. Inkina, I.S. Odin, A.A. Golovanov // Тез. докл. Mendeleev 2019, the XI Int. Conf. on Chemistry for Young Scientists.– Санкт-Петербург, 2019.– С.353.