

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УФИМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НЕФТЯНОЙ
ТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

Соков Сергей Александрович



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

1.4.3. Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук
Голованов Александр
Александрович

Уфа–2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
ГЛАВА 1	
<i>α</i> -АЦЕТИЛЕНОВЫЕ АЛЬДЕГИДЫ: ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)	10
1.1 Общие подходы к получению <i>α</i> -ацетиленовых альдегидов	11
1.2. Реакции <i>α</i> -ацетиленовых альдегидов с СН-кислотами	13
1.3. Нуклеофильные реакции <i>α</i> -ацетиленовых альдегидов	17
1.4. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения <i>α</i> -ацетиленовых альдегидов	21
1.5. Тандемные и мультикомпонентные реакции <i>α</i> -ацетиленовых альдегидов	23
Выводы по главе 1	26
ГЛАВА 2	
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	27
2.1 Синтез исходных соединений	28
2.2 Реакции <i>α</i> -ацетиленовых альдегидов с малоновой кислотой, ее производными и 1,3-дикетонами	30
2.3 Реакции <i>α</i> -ацетиленовых альдегидов с кислотой Мельдрума и димедоном	44
2.4 Исследование пропаргилиденовых производных кислоты Мельдрума, димедона, эфиров и нитрила малоновой кислоты методом хроматомасс-спектрометрии	52
2.5 Реакции нуклеофильного присоединения аминов и тиолов к эфирам малоновой кислоты и производным кислоты Мельдрума	55
2.6 Трехкомпонентные реакции эфиров малоновой кислоты и производных кислоты Мельдрума	62
2.7 Реакции циклоприсоединения diazometana к активированным енинам	65
2.8 Реакции ениновых и циклопропановых производных кислоты Мельдрума с азидом калия	69
2.9 Исследование цитотоксической активности полученных соединений	71
Выводы по главе 2	73
ГЛАВА 3	
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	74
3.1 Терминальные алкины	75
3.2 Диэтилацетали пропаргиловых альдегидов	77
3.3 Арил- и гетарилгалогениды	77
3.4 <i>α</i> -Ацетиленовые альдегиды	77
3.5 СН-кислоты	78

3.6 Арилпропаргилиденмалоновые кислоты	78
3.7 Бетаины	79
3.8 Фуранон	80
3.9 Продукты реакции с диэтиловым эфиром малоновой кислоты	81
3.10 Диметилмалонаты	81
3.11 Продукты реакции с малонитрилом, ацетилацетоном и бензоилацетоном	83
3.12 Продукты реакции с кислотой Мельдрума	84
3.13 Продукты реакции с димедоном	87
3.14 Пушпульные диены	88
3.15 Трехкомпонентные реакции альдегидов, СН-кислот и аминов	95
3.16 Реакции циклоприсоединения diazometane	97
3.17 Реакции ениновых и циклопропановых производных кислоты Мельдрума с азидом калия	101
Выводы по главе 3	101
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	104
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	105

ВВЕДЕНИЕ

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, CN -кислот и S-, N-нуклеофильных реагентов (как комбинации реакций Кневенагеля и Михаэля).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Тема и содержание работы соответствуют паспорту специальности 1.4.3: выделение и очистка новых соединений (п. 1), развитие рациональных путей синтеза сложных молекул (п. 3), выявление

закономерностей «структура–свойство» (п. 7), исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений (п. 10).

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 енинов, винилэтинилкетонов, ряда ениновых производных со сложноэфирными, 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-дiazобикакло[5.4.0]ундец-7-ена вместо сопряженного енина – продукта реакции Кневенагеля – образуется производное тетрагидро-2*H*-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 N₂ 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-карбоксит-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.

ГЛАВА 1
 α -АЦЕТИЛЕНОВЫЕ АЛЬДЕГИДЫ: ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ
К СИНТЕЗУ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ
(ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Ацетилены, имеющие активированную связь $C\equiv C$, широко используются в синтетической органической химии, в полном синтезе природных соединений, нашедших применение в фармацевтике, в создании новых материалов, используемых в качестве сенсоров, органических полупроводников и оптоэлектронных устройств [1–3].

Важное место среди них занимают пропиналы – 1,3-биэлектрофилы, имеющие стерически незатрудненную альдегидную группу, сопряженную с тройной связью. Благодаря амбидентности пропиналы способны взаимодействовать с нуклеофильными реагентами с участием как одного из реакционных центров (тройная связь или карбонильная группа), так и обоих. Интерес к химии пропиналей в значительной степени стимулируется выделением некоторых их представителей из растений [4], участием в протекании биохимических процессов, то есть высокой биологической активностью [5–7].

Ацетиленовые альдегиды нашли широкое применение в качестве билдинг-блоков в синтезе фармакологически активных соединений, где их используют при получении оптически активных ацетиленовых спиртов [8], β -лактамов – структурных фрагментов природного антибиотика малинголида [9], этинилстероидов [10], антибиотиков с эффективным антибактериальным действием [11], противораковых агентов широкого спектра действия [12–14]. В целом, богатейшая химия ацетиленовых карбонильных соединений обуславливает актуальность исследования реакций нуклеофильного присоединения к пропиналям как моделей некоторых биохимических превращений.

Химия ацетиленовых карбонильных соединений в общем и пропиналей в частности неоднократно становилась предметом обобщения в обзорах и монографиях (например, см. [15–17]). Так, недавно был опубликован обзор (574 ссылки преимущественно на работы 2000–2018 гг.), в котором систематизированы последние достижения в области развития методов получения ацетиленовых кетонов, исследования их реакционной способности и использования в синтезе широчайшей гаммы органических продуктов ациклического ряда, карбо- и гетероциклов [18]. Вместе с тем, работа [19] обозначает нерешенные проблемы и обосновывает актуальность дальнейших исследований в данной области органической химии.

В данном литературном обзоре рассмотрены некоторые аспекты имеющихся лабораторных методов получения α -ацетиленовых альдегидов и общая характеристика

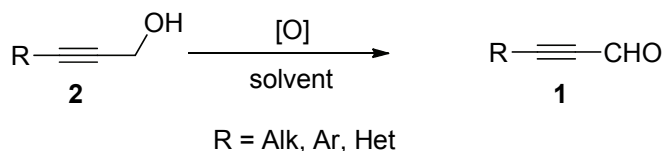
реакционной способности таковых. Основное внимание сфокусировано на реакциях α -ацетиленовых альдегидов с СН-кислотами, а также реакциях образования потенциально полезных гетероциклических соединений. Обобщены главным образом исследования, опубликованные за последние десять лет в отечественной и зарубежной литературе.

1.1 Общие подходы к получению α -ацетиленовых альдегидов

Получение ацетиленовых карбонилсодержащих соединений возможно несколькими методами [18], каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. В данном разделе рассмотрены наиболее общие и часто применяемые методы синтеза α -ацетиленовых альдегидов, к группе которых относятся окисление соответствующих первичных пропаргиловых спиртов [20, 21], реакция ацетиленидов лития с диметилформамидом (ДМФА) [22], гидролиз ацетиленовых фенилсульфидов [23] или соответствующих ацеталей [24].

Окисление спиртов **2** возможно в присутствии различных окислительных систем, каждая из которых имеет свои преимущества и недостатки (Схема 1, Таблица 1). В литературе имеются данные о применении активированного оксида марганца γ -MnO₂ в качестве окислителя [25,26]. Этот мягкий и селективный окислитель позволяет получать ацетиленовые альдегиды с удовлетворительными выходами (40–95%), однако обладает существенным недостатком: на полное окисление спирта расходуется от 5 до 50 экв. γ -MnO₂ в зависимости от природы субстрата. Принимая во внимание высокую адсорбционную способность γ -MnO₂ (которая в значительной степени и обуславливает его активность), для наиболее полного извлечения продукта реакции отработанный окислитель приходится промывать большим объемом растворителя. В отдельных случаях это затрудняет использование данного метода [21].

Схема 1



Другим часто применяемым окислителем пропаргиловых спиртов является хлорхромат пиридиния (PCC) [27]. PCC позволяет получать соответствующие арильные и алкильные альдегиды с хорошими выходами (от 55 до 99%); его преимуществом является избирательная окислительная способность – тройная связь при действии этого реагента не затрагивается (в отличие от окисления по Джонсу при температуре выше + 5°C), и

применение метода возможно для получения элементарорганических пропиналей [28]. Однако в отдельных случаях возможно смолообразование и возникает необходимость в дополнительной очистке. Наличие даже следов окислителя в продукте может провоцировать полимеризацию некоторых ацетиленовых альдегидов при хранении [29].

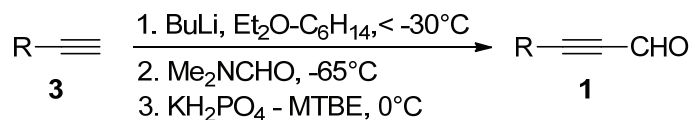
В связи с вышеизложенным, в отдельных случаях более рациональным является окисление ацетиленовых спиртов в мягких условиях, например, в присутствии 2-иодоксибензойной кислоты (IBX) в ацетоне [30, 31]. Была показана применимость данного подхода для получения элементарорганических пропиналей с хорошими выходами (70–85%). Недостатком метода является относительно высокая стоимость окислителя.

Таблица 1 – Основные подходы к окислению ацетиленовых спиртов **2** ($\text{RC}\equiv\text{CCH}_2\text{OH}$)

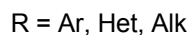
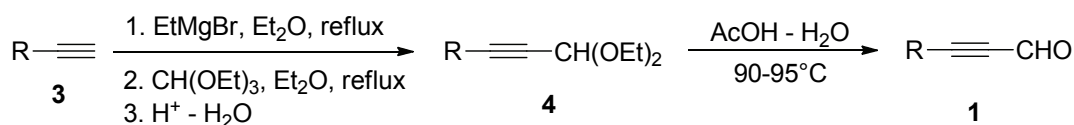
№	Окислитель [O]	Растворитель	R	t, °C	Время реакции, ч	Выход альдегида 1 , %
1	$\gamma\text{-MnO}_2$	CH_2Cl_2	Ph	rt	12	78
2	$\gamma\text{-MnO}_2$	CH_2Cl_2	4-BrC ₆ H ₄	rt	12	95
3	$\gamma\text{-MnO}_2$	CH_2Cl_2	SiMe ₃	rt	16	61
4	$\gamma\text{-MnO}_2$	CH_2Cl_2	GeEt ₃	rt	24	63
5	PCC	CH_2Cl_2	Ph	rt	10	80
6	PCC	CH_2Cl_2	<i>t</i> -Bu	rt	6	71
7	PCC	CH_2Cl_2	SiMe ₃	rt	3	85
8	PCC	CH_2Cl_2	SiEt ₃	rt	5	55
9	IBX	Ацетон	SiMe ₃	60	4	70
10	IBX	Ацетон	GeEt ₃	60	4	85

В некоторых случаях возможно применение метода, заключающегося в действии ДМФА на литиевые ацетилениды в эфирном растворе при -65°C [32,33]. В результате образуются альдегиды **1** с отличными выходами (свыше 90%). Метод находит широкое применение для получения ацетиленовых альдегидов, содержащих как алкильные, так и арильные заместители (Схема 2).

Часто ацетиленовые альдегиды **1** получают путем гидролиза их ацеталей **4**. Ацетали могут быть получены из соответствующих терминальных ацетиленов **3** по реакции Чичибабина-Бодру [24].



Данный двухстадийный метод во многих случаях дает удовлетворительные выходы (47–91%), но неприменим в случае исходных ацетиленов с активными по отношению к RMgHal функциональными группами (например, нитрозамещенные алкины). Ацетали, в свою очередь, подвергаются гидролизу с образованием соответствующих альдегидов. Гидролиз может проходить в разных условиях: в системе $\text{H}_2\text{SO}_4\text{--AcOH--H}_2\text{O}$ при нагревании [24], при комнатной температуре в смеси муравьиной кислоты с дихлорметаном [34], в присутствии ионообменной смолы Amberlyst-15 в водном ацетоне [35]. Очевидно, что выбор условий гидролиза определяется устойчивостью продукта реакции и удобством его выделения из реакционной смеси [36]. Самым простым в исполнении является метод кипячения в смеси $\text{AcOH--H}_2\text{O}$ (Схема 3) [36,37] с выходом продукта 80–99 %.



Таким образом, основными методами получения пропиналей является синтез из соответствующих ацетиленов **3**, ацеталей **4** или спиртов **2**. Для алкил- и арилацетиленовых альдегидов наиболее применим подход, заключающийся в получении альдегидов из ацеталей. Для элементарноорганических альдегидов наиболее удачным является получение альдегидов окислением соответствующих спиртов мягкими окислителями. Все применяемые методы позволяют получать необходимые ацетиленовые альдегиды в мультиграммовых количествах.

1.2 Реакции α -ацетиленовых альдегидов с $\text{C}\equiv\text{N}$ -кислотами

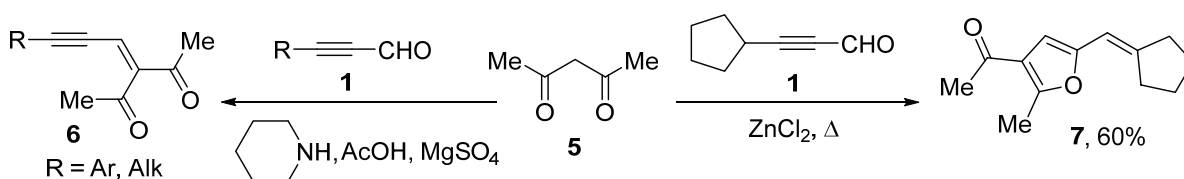
С точки зрения реакционной способности замещенные пропинали проявляют сходство с коричным альдегидом, который также содержит ненасыщенную связь и карбонильную группу, находящиеся в сопряжении. Благодаря действию электроноакцепторной формильной группы, в ряду пропиналей хорошо протекают нуклеофильные реакции, такие как конденсация по Кневенагелю и присоединение по Михаэлю.

Конденсация Кневенагеля охватывает реакции альдегидов с активными метиленовыми соединениями в присутствии основания, например, амина, с образованием алкилиден- или бензилиден-дикарбонильных или аналогичных соединений (продукты Кневенагеля) [38–40]. Наиболее часто используемыми метиленактивными соединениями являются ациклические 1,3-дикетоны и их аналоги, такие как малонаты, замещенные ацетонитрилы и малонитрил. На практике также находят применения и циклические СН-кислоты, такие как 1,3-циклогександионы, барбитуровые кислоты, оксазепандионы и 4-гидроксицефосфаты. Взаимодействие алифатических и ароматических альдегидов с СН-кислотами достаточно подробно описано в литературе (см., например, [41–45]).

В качестве катализаторов в синтезе енинов из пропионалей используют LiClO_4 [46], ацетат пиперидина [47–50], Et_3N [51], ионообменную смолу Amberlyst-15 [52], системы на основе ZnCl_2 [53], SiO_2 [54], *L*-пролина [55, 56]. Основным недостатком предлагаемых катализаторов является возможность протекания побочных реакций, например, образование бис-аддуктов, то есть вторичных продуктов присоединения СН-кислоты по Михаэлю, равно как и низкая скорость реакций.

Отметим, что в случае пропионалей сведения о реакционной способности с СН-кислотами и продуктах реакций зачастую противоречивы. Например, в литературе имеются данные о возможности протекания реакции между алкил- и арилацетиленовыми альдегидами и ацетилацетоном **5** с образованием продуктов конденсации по Кневенагелю **6** (выходы 60–80%). Вместе с тем известно, что при использовании аналогичных реагентов, но в присутствии ZnCl_2 без растворителя, может происходить образование производного фурана **7**, а не енина **6** (Схема 4).

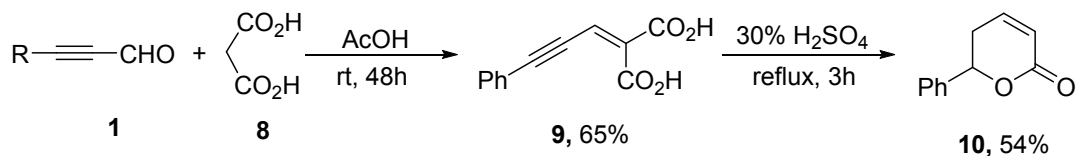
Схема 4



Данный пример иллюстрирует, что реакция альдегидов с СН-кислотами может приводить к получению как енинов, так и гетероциклических производных. Оба типа продуктов представляют интерес для дальнейших исследований.

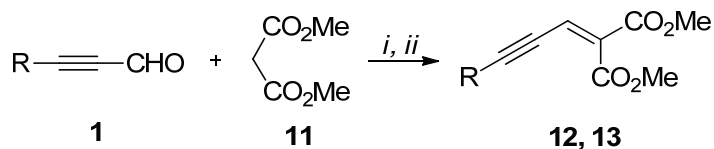
Взаимодействие с малоновой кислотой **8** описано в литературе на примере фенилпропаргилового альдегида [57,58]. Реакция протекает в уксусной кислоте при комнатной температуре с образованием соответствующего енина **9**. При добавлении к продукту каталитических количеств серной кислоты и последующем кипячении возможна циклизация в лактон **10** (Схема 5).

Схема 5



С производными уксусной кислоты реакция протекает медленнее и требует применения катализатора. Например, при реакции с диметилowym эфиром малоновой кислоты часто применяется система TiCl_4 -амин, которая позволяет получать соответствующие продукты конденсации с хорошими выходами (выше 75%) и в относительно мягких условиях [59–61]. В литературе описано использование Et_3N в качестве катализатора для конденсации диметилового эфира малоновой кислоты **11** с участием тетролового альдегида [62]. Аналогичная реакция с фенилпропаргильным альдегидом, согласно литературным данным, протекает в присутствии уксусной кислоты и бромида лития в тетрагидрофуране. При этом авторы указывают разные условия (в качестве растворителя также предлагается использовать толуол), количество стадий и необходимость применения инертной атмосферы для проведения данного синтеза. Выход продуктов **12**, **13** при этом варьируется от 60 до 83% [63–65] (Схема 6).

Схема 6

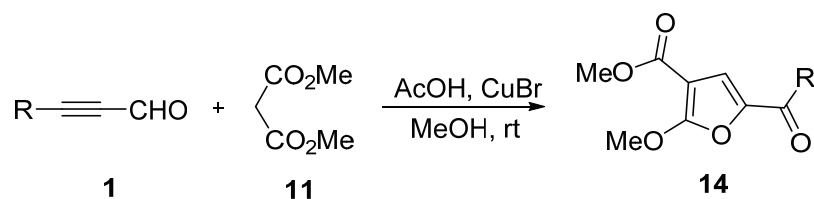


i: MeOH, Et_3N , 48h; **12**: R = Me (72%).

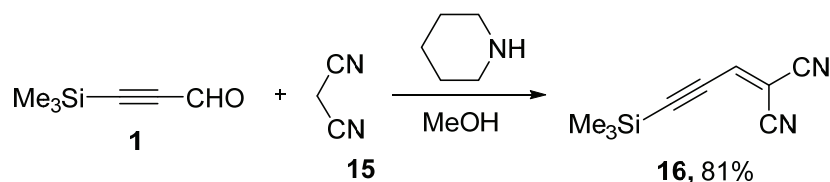
ii: AcOH, LiBr, THF, 70°C; **13**: R = Ph (83%)

Реакция между диметилмалонатом **11** и фенилпропаргильным альдегидом или гепт-2-иналем протекает в уксусной кислоте, в присутствии CuBr и с доступом кислорода воздуха [66, 67]. В этом случае происходит образование ацильных фурановых производных **14** с выходами 74–84%. По-видимому, механизм реакции включает в себя нуклеофильное присоединение с последующей внутримолекулярной гетероциклизацией и окислением кислородом воздуха (Схема 7).

В случае другого производного малоновой кислоты – малонитрила **15** – конденсация также протекает в присутствии катализатора основной природы. В качестве катализаторов могут выступать достаточно слабые основания: ацетаты аммония [68] или пиперидиния [69], *L*-аланин [70].



В отдельных работах имеются упоминания об использовании KF [71,72], Al₂O₃ [73], *t*-BuOK [74]. Как правило, продукты реакции конденсации малононитрила в дальнейшем используются для получения различных карбо- и гетероциклических соединений [68, 69, 75]. Показана возможность протекания реакции в условиях катализа пиперидином триметилсилилпропиналя с малононитрилом **15** с селективным образованием енина **16** (Схема 8) [76].



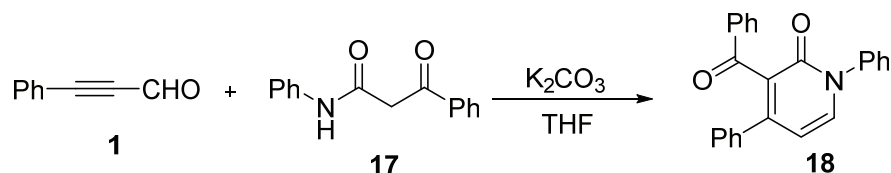
В литературе практически не описаны реакции пропиналей с циклическими СН-кислотами, в частности, с кислотой Мельдрума. Нам удалось найти лишь одну работу, в которой выполнен синтез производного кислоты Мельдрума – 2,2-диметил-5-(3-(триизопропилсилил)проп-2-ин-1-илиден)-1,3-диоксан-4,6-диона, который получают действием 5-(диметиламинометил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона на *i*-Pr₃SiC≡CLi при охлаждении в ТГФ [77]. Специфика использования литийорганического соединения в данном синтезе создает определенные неудобства; кроме того, получение исходного циклического производного требует дополнительной синтетической стадии.

Получение подобных соединений прямым взаимодействием ацетиленового альдегида с кислотой Мельдрума вызывает большой интерес, так как в литературе имеются сведения о том, что алкилиденные и арилиденные производные 1,3-диоксан-4,6-диона могут выступать в качестве полиэлектрофилов в синтезе функциональных карбо- и гетероциклов, донорно-акцепторных полиенов [78, 79]. Также, производные кислоты Мельдрума позволяют получать соединения-флуорофоры [80, 81], продукты, обладающие антибактериальными свойствами [82–84] и оптической активностью [85, 86].

Реакция с менее активными СН-кислотами протекает в присутствии комплексных металлических катализаторов. В результате таких реакций могут быть получены имидазо[1,2-*a*]пиридины [87, 88], пиримидины [89–91], индолизины [92] и другие гетероциклы. В большинстве случаев С≡С связь участвует в образовании гетероцикла.

Например, реакция арилпропиналей с β -кетоамидами **17** в присутствии K_2CO_3 может приводить к образованию 2-пиридонов **18** с хорошими выходами (67–95 %) (Схема 9) [93]. Недостатком этого метода является ограниченная применимость – пропинали с акцепторными заместителями не приводят к ожидаемому продукту.

Схема 9



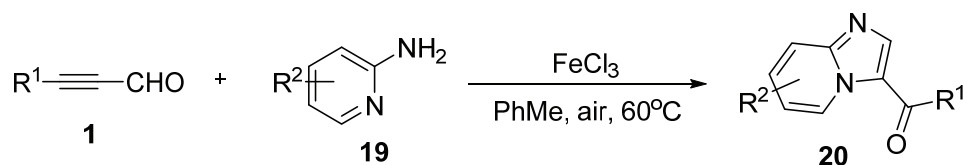
Таким образом, реакции пропиналей с СН-кислотами могут приводить к образованию и енинов, и гетероциклических структур. При этом направление реакции в сторону енина или гетероцикла определяется природой СН-кислоты, типом катализатора и условиями реакции. Отметим, что имеющиеся сведения по взаимодействию метиленактивных соединений с α -ацетиленовыми альдегидами ограничены, а местами противоречивы. В связи с этим расширение примеров таковых реакций представляется актуальной задачей исследования. Очевидно, что, например, разработка методики синтеза ениновых продуктов взаимодействия кислоты Мельдрума с пропиналями позволит получить доступ к широкому ряду потенциально полезных соединений.

1.3 Нуклеофильные реакции α -ацетиленовых альдегидов

В литературе достаточно подробно представлено взаимодействие α -ацетиленовых альдегидов с нуклеофилами, например, с аминами [94–96]. При этом реакция может протекать как нуклеофильное присоединение с последующей внутримолекулярной циклизацией с образованием обширного ряда азотсодержащих гетероциклов – имидазо[1,2-*a*]пиридинов [97, 98], пиримидинов [99, 100], индолизинов [101, 102] и многих других.

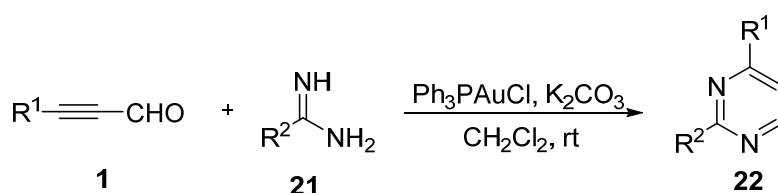
Во всех случаях реакции протекают в условиях катализа солями переходных металлов. Так, реакция между 2-аминопиридинами **19** и арилацетиленовыми альдегидами протекает в условиях катализа $FeCl_3$ и в присутствии кислорода воздуха (Схема 10) [97]. При этом образуются 3-ароилимидазо[1,2-*a*]пиридины **20** с хорошими выходами (58–77%). Реакция с алкинильными альдегидами протекает с более скромными выходами, а в случае акцепторных заместителей выделить продукт реакции и вовсе не удастся. По-видимому, механизм этой реакции включает в себя последовательное нуклеофильное присоединение 2-аминопиридина, координацию тройной связи и гетероциклического фрагмента посредством $FeCl_3$, и окисление образующегося карбена кислородом воздуха.

Схема 10



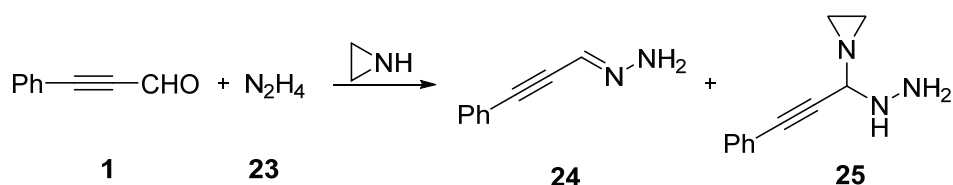
Схожий механизм реакций имеет процесс образования пиримидинов **22** из пропиналей и амидинов **21** в присутствии Ph_3PAuCl (Схема 11) [99]. Авторы показали, что гепт-2-иналь и фенилпропаргильный альдегид приводят к формированию пиримидинов с выходами 80–87%.

Схема 11



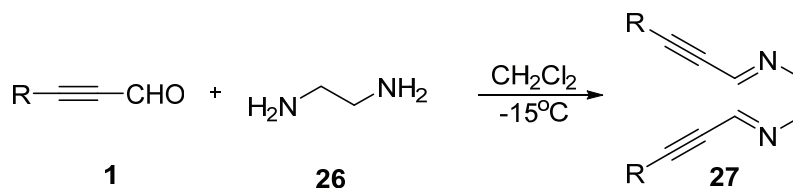
Взаимодействие пропиналей с нуклеофилами возможно и без участия тройной связи. Например, взаимодействие с типичным *N,N*-бинуклеофилом – гидразином **23** – происходит в присутствии азиридина или триэтиламина с образованием гидразона **24** и α -азиридиноалкилгидразина **25** в качестве побочного продукта реакции (Схема 12) [103].

Схема 12



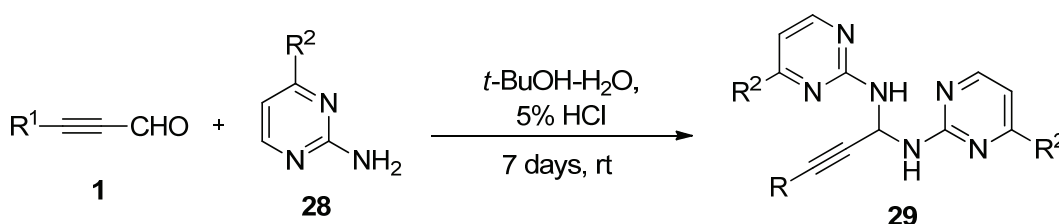
Показано, что в случае элементарных пропиналей реакция с этилендиамином **26** протекает хемоселективно по альдегидной группе в растворе CH_2Cl_2 при охлаждении [104]. При этом происходит образование соответствующих бис(азометинов) **27** с умеренными выходами (Схема 13). Для других типов пропиналей в литературе сведений о протекании реакций с этилендиамином обнаружено не было. Если в качестве *N,N*-бинуклеофилов использовать 2-аминопиримидины **28** (Схема 14), то реакция будет протекать хемоселективно по альдегидной группе с образованием соответствующих ацетиленовых аминалей **29** с высокими выходами (70–82%) [105].

Схема 13



Так реакция будет протекать для триметилсилилпропиналя и фенилпропиналя; для других альдегидов данная реакция не рассматривалась.

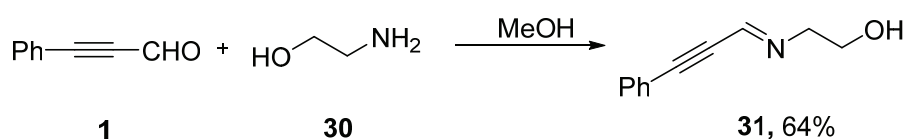
Схема 14



Различие в поведении 2-аминопиридинов (Схема 10) и 2-аминопиримидинов, по-видимому, может быть объяснено меньшей основностью пиримидиновых бинуклеофилов. Это, в свою очередь, затрудняет дальнейшую гетероциклизацию с участием тройной связи пропиналей.

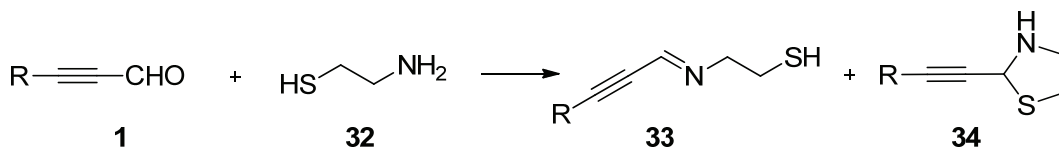
С *N,O*-бинуклеофилами α -ацетиленовые альдегиды реагируют также селективно по альдегидной группе, с сохранением тройной связи. Например, реакция с алифатическими аминспиртами **30** приводит к образованию азометинов **31**, что показано на примере фенилпропаргилового альдегида (Схема 15) [106].

Схема 15



Реакция со структурно сходным 2-аминоэтанттиолом **32** может протекать с получением преимущественно азометинов **33**, однако при этом наблюдается образование 1,3-тиазолидинов **34** в качестве побочных продуктов (Схема 16) [107]. Авторы отмечают, что проведение реакции в условиях микроволнового излучения позволяет получать селективно гетероциклический продукт с выходами до 80%. Возможно протекание реакций пропиналей с некоторыми фосфорсодержащими нуклеофилами, в частности, с 2-трифенилфосфоранилиденалканонами **35** [108–110] и диалкоксифосфорилпроизводными кетонов **37** [111, 112].

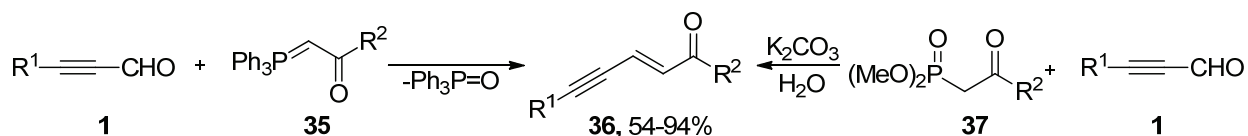
Схема 16



В обоих случаях происходит образование замещенных енинонов **36**, находящих широкое применение в синтезе различных гетероциклов.

2-Трифенилфосфоранилиденалканоны **35** могут реагировать с алкиналями и арилпропаргиловыми альдегидами с хорошими, а в отдельных случаях – с количественными выходами (Схема 17). Важно, что природа заместителей в пропинале и в илиде Виттига почти не влияет на скорость протекания реакции и выход енинона **36**, что делает данный метод почти универсальным. Недостатком такого метода является необходимость очистки конечных соединений от побочного продукта – $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$.

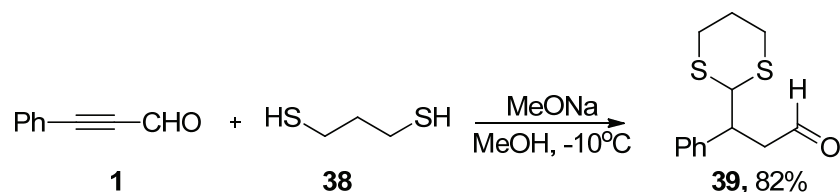
Схема 17



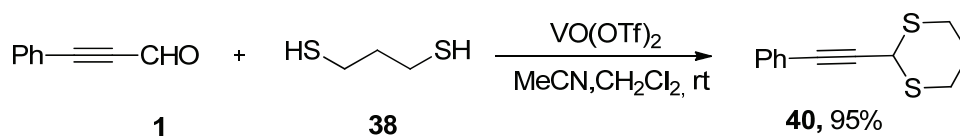
Возможность применения диалкоксифосфорилпроизводных кетонов **37** более ограничена; в литературе описано применение данного метода только на примере алкинильных альдегидов [111, 112]. Реакция протекает в присутствии карбоната калия и приводит к образованию соответствующих енинонов с выходами 54–55%.

Реакции пропиналей с *S*-нуклеофилами в литературе описаны менее обширно. По-видимому, это может быть связано с меньшей реакционной способностью *S*-нуклеофилов по сравнению с *N*-нуклеофилами.

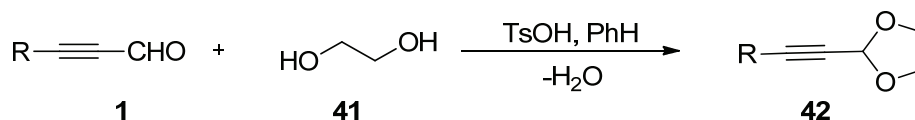
Ацетиленовые альдегиды реагируют с *S,S*-бинуклеофилами главным образом по тройной связи. Описано присоединение *S,S*-бинуклеофилов по тройной связи ацетиленовых альдегидов в условиях основного катализа с выходами выше среднего. В качестве катализатора могут быть использованы MeONa [113–115], молекулярные сита [116], MgO [117]. Образование продуктов по альдегидной группе при этом практически не наблюдается. Например, при взаимодействии α -ацетиленовых альдегидов с пропандитиолом **38** с метилатом натрия в качестве катализатора наблюдается селективное образование β -дителиолов **39** (Схема 18) [113].



В случае использования каталитической системы на основе аморфного $\text{VO}(\text{OTf})_2$ реакция между фенилпропаргиловым альдегидом и пропандитиолом **38** будет протекать хемоселективно по альдегидной группе, с образованием соответствующего продукта **40** с выходом 95% (Схема 19) [118,119].



Было показано, что реакция пропиналей **1** (на примере фенилпропаргилового альдегида и гепт-2-иналя) с 1,2-этандиолом **41** приводит к образованию соответствующих 1,3-диоксоциклоалканов **42** с выходами до 90% (Схема 20) [36]. Примечательно, что реакция может протекать аналогичным образом также для ациклических ацеталей пропиналей.



Таким образом, реакции α -ацетиленовых альдегидов с нуклеофилами могут протекать как селективно по альдегидной группе, так и с участием тройной связи, формируя различные гетероциклические продукты. Направление процесса связано как с условиями протекания реакции, так и с природой нуклеофила. Сведения о реакциях пропиналей с нуклеофилами главным образом ограничиваются коммерчески доступным фенилпропиналем, что делает изучение особенностей поведения более широкого ряда ацетиленовых альдегидов с нуклеофилами актуальной задачей.

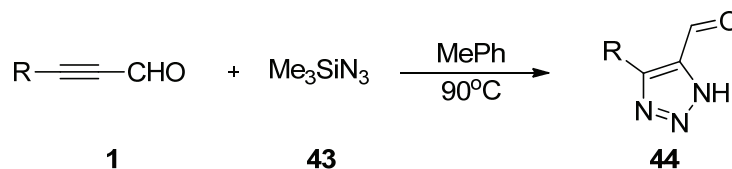
1.4 Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения α -ацетиленовых альдегидов

Наличие активированной тройной связи в молекулах пропиналей обуславливает возможность протекания реакций с 1,3-диполями, например, триметилсилилазидом,

диазоуксусным эфиром, diaзометаном. В частности, взаимодействие структурно подобных α,β -ненасыщенных карбонильных соединений с диазоалканами является универсальным методом получения полифункциональных производных пиразолов, пиразолинов и циклопропанов [120–122]. Ключевыми преимуществами данных подходов являются высокие выходы целевых продуктов, атомная экономия, хемо- и стереоселективность реакций. Несмотря на это, сведения о возможности протекания реакций пропиналей с 1,3-диполями в литературе весьма ограничены.

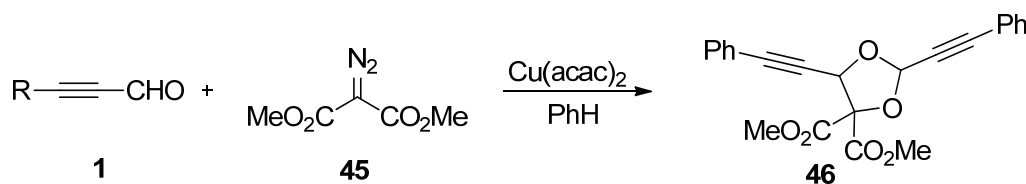
Достаточно подробно изучено взаимодействие триметилсилилазида **43** с элементарными пропиналями [123]. Авторы отмечают, что при этом происходит образование продуктов региоспецифичного 1,3-диполярного циклоприсоединения – производных 1,2,3-триазола **44** с выходами, близкими к количественным (Схема 21).

Схема 21



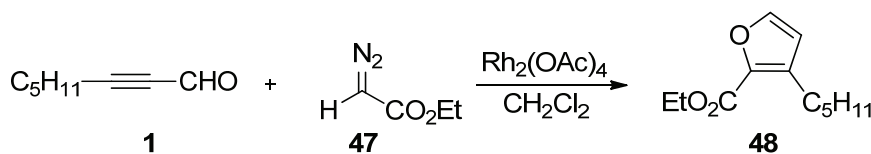
Использование в качестве 1,3-диполя диметилдiazомалоната **45** в присутствии $Cu(acac)_2$ приводит к образованию кислородсодержащих гетероциклов [124]. Так, в реакции с соединением **45** участвует две молекулы фенолпропаргилового альдегида, в результате чего образуется 1,3-диоксолан **46** с выходом 80% (Схема 22).

Схема 22



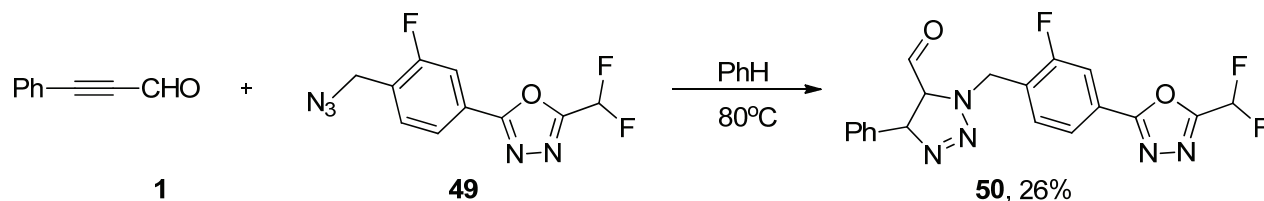
Взаимодействие с окт-2-иналем в аналогичных условиях приводят к смеси продуктов. Реакция с этилдиазоацетатом **47** в присутствии родиевого катализатора $Rh_2(OAc)_4$ ведет к фурановому производному **48** с выходом 27% (Схема 23). Аналогичным образом реагируют структурно подобные ацетиленовые кетоны [125].

Схема 23



Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения находят также применение в промышленности. Так, в КНР внедрен процесс на основе фенилпропаргилового альдегида и азида **49** для получения ингибиторов гистондеацетилазы 6 (HDAC6) (Схема 24) [126].

Схема 24



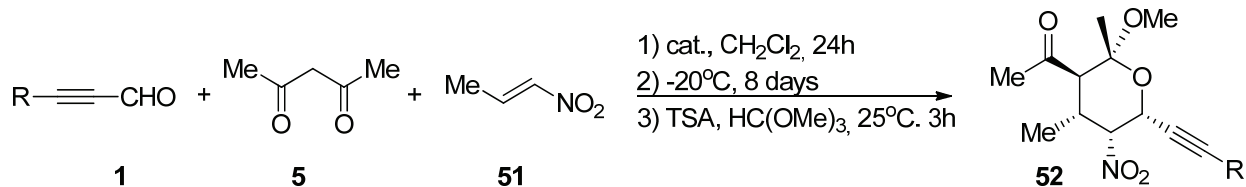
Таким образом, реакции пропиналей с 1,3-диполями позволяют получать различные гетероциклические системы – фураны, триазолы, 1,3-диоксоланы. Однако имеющихся сведений в литературе недостаточно, поэтому расширение представлений о возможности протекания реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения с пропиналями или их производными представляется актуальной задачей.

1.5 Тандемные и мультикомпонентные реакции α -ацетиленовых альдегидов

Наличие нескольких реакционных центров делает α -ацетиленовые альдегиды привлекательными объектами для мультикомпонентных реакций с участием нуклеофильных агентов. Особый интерес вызывают именно *one-pot* синтезы.

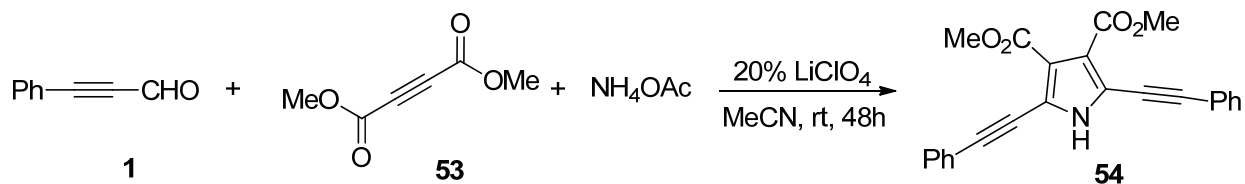
В литературе описано использование пропиналей в каскадном *one-pot* процессе для получения полифункциональных тетрагидропиранов **52** (Схема 25) [127]. Отметим, что получаемые таким образом тетрагидропираны являются структурными фрагментами многих природных соединений, обладающих биологической активностью [128–130].

Схема 25



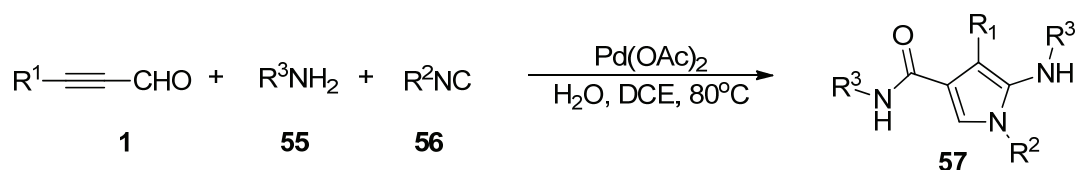
Мультикомпонентные реакции могут служить для синтеза других гетероциклических систем, в частности, пирролов [131, 132]. К примеру, фенилпропаргиловый альдегид способен вступать в реакцию с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты **53** и ацетатом аммония в растворе ацетонитрила в присутствии 20 мол. % LiClO₄ (Схема 26). При этом образуется тетразамещенный симметричный пиррол **54** с умеренным выходом 57%.

Схема 26



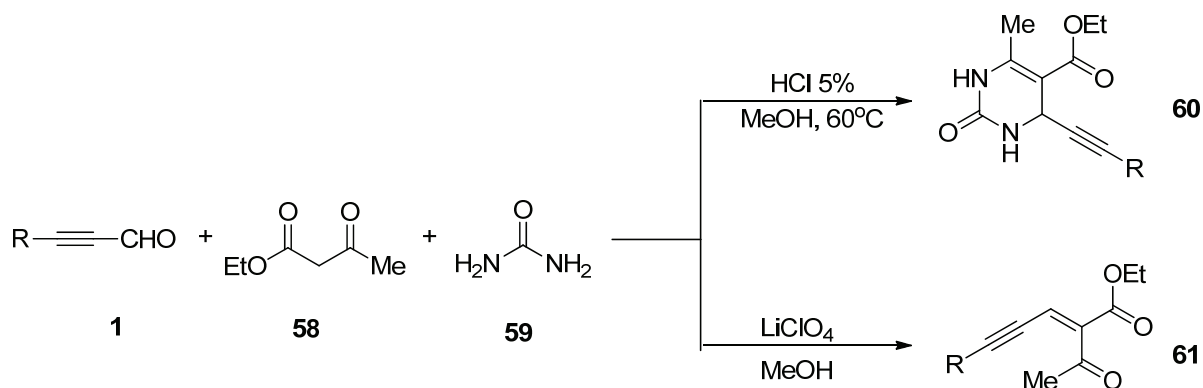
Пирролы **56** могут быть получены в результате трехкомпонентной реакции между арилацетиленовым альдегидом **1**, амином **55** и изоцианидом **56** (Схема 27) [133]. Реакция катализируется $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, что позволяет получать гетероциклы с хорошими выходами (77–83%). Авторы предполагают, что данное превращение представляет собой [1+4]-циклизацию.

Схема 27

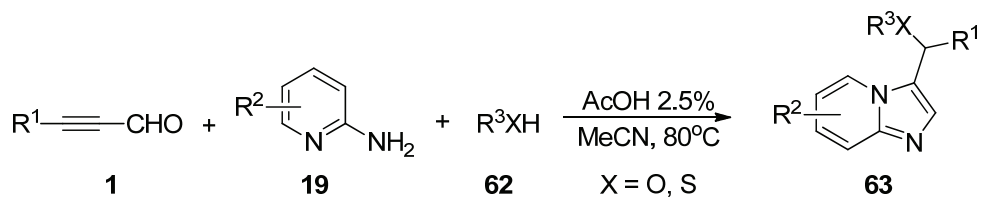


Мультикомпонентные реакции с участием элементарных пропиналей, ацетоуксусного эфира **58** и мочевины **59** дают возможность получать дигидропиримидины **60** с неплохими выходами (78–81%) [134]. В качестве катализатора реакции Биджинелли выступает 5%-ный раствор HCl в MeOH (Схема 28). Проведение такой же реакции, но с применением LiClO_4 как катализатора, приводит к образованию енина **61**.

Схема 28

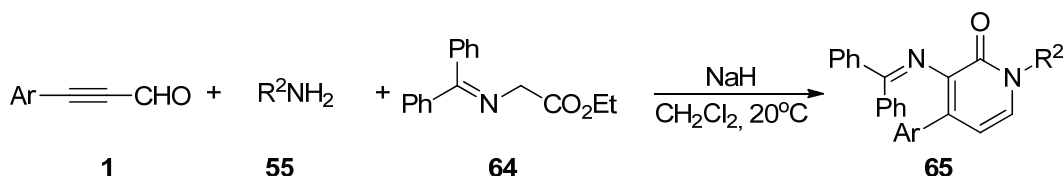


Имидазо[1,2-*a*]пиридины **63** также могут быть получены в результате мультикомпонентной реакции между пропиналями, 2-аминопиридинами **19** и нуклеофилом **62** (спирт либо тиол) (Схема 29) [135]. Реакцию проводят в ацетонитриле при нагревании, в присутствии уксусной кислоты в качестве катализатора при нагревании; выход продукта при этом составляет 70–87%.



Механизм этой реакции, по-видимому, включает образование имина в результате взаимодействия пропиналя с 2-аминопиридином с последующей атакой нуклеофила по β -углеродному атому тройной связи. Образующийся интермедиат в дальнейшем подвергается внутримолекулярной циклизации.

Арилацетиленовые альдегиды могут вступать в *one-pot* трехкомпонентную реакцию с образованием 1,4-дизамещенных 3-амино-2-пиридонов **65** [136]. В этой реакции в результате взаимодействия ароматического амина **55** и пропиналя происходит образование азометина, который в свою очередь реагирует с этиловым эфиром 2-[(дифенилметилден)амино]уксусной кислоты **64** (Схема 30). Катализ гидридом натрия позволяет получить продукт с высокими выходами, вплоть до 98%.



Пропинали позволяют получать широкий ряд гетероциклических соединений в результате мультикомпонентных и тандемных реакций. Расширение ряда примеров синтезируемых гетероциклов может быть обусловлено наличием биологической активности у соответствующих соединений.

Таким образом, реакции α -ацетиленовых альдегидов позволяют перейти к широкому спектру соединений – азот- и кислородсодержащим гетероциклам, единам, ацеталам и тиоацеталам. Однако в большинстве случаев сведения о возможности применения разных типов пропиналей весьма ограничены; в литературе почти не освещены особенности поведения фурильных и тиольных α -ацетиленовых альдегидов. Противоречивые данные об условиях протекания и продуктах реакций, в частности, в реакциях с СН-кислотами, определяют актуальное направление для исследования поведения широкого ряда пропиналей.

Выводы по главе 1

1. К основным методам получения пропиналей можно отнести синтез из соответствующих ацетиленов, ацеталей или спиртов. Для алкил- и арилацетиленовых альдегидов наиболее применим подход, заключающийся в получении альдегидов из ацеталей. В отдельных случаях возможно применение подходов на основе элементарноорганических соединений.

2. Реакции пропиналей с СН-кислотами могут приводить к образованию иенинов, и гетероциклических структур. При этом направление реакции определяется природой СН-кислоты, типом используемого катализатора и условиями реакции. Отметим, что имеющиеся сведения по взаимодействию метиленактивных соединений с α -ацетиленовыми альдегидами ограничены, а местами противоречивы.

3. α -Ацетиленовые альдегиды с нуклеофилами могут взаимодействовать как селективно по альдегидной группе, так и с участием тройной связи, формируя различные гетероциклические продукты. Направление процесса связано как с условиями протекания реакции, так и с природой нуклеофила. Имеющиеся в литературе сведения о реакциях пропиналей с нуклеофилами главным образом ограничиваются коммерчески доступным фенилпропином.

4. Реакции пропиналей с 1,3-диполями позволяют получать различные гетероциклические системы – фураны, триазолы, 1,3-диоксоланы. Однако имеющихся сведений в литературе недостаточно, поэтому расширение представлений о возможности протекания реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения с пропиналями или их производными является актуальной задачей.

ГЛАВА 2

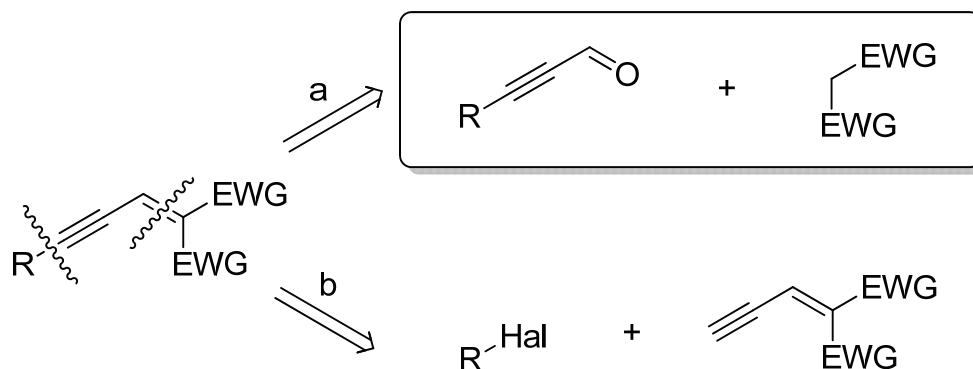
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Активированные енины, содержащие сопряженную систему $C=C$ и $C\equiv C$, вызывают большой интерес как в качестве объектов изучения в роли полицентровых акцепторов Михаэля, так и с прикладной точки зрения. К сожалению, в литературе данные о синтезе и свойствах таких соединений немногочисленны и противоречивы [137, 138]. Поляризованная $C=C$ связь может служить структурным фрагментом в синтезе азот-, сера- и кислородсодержащих гетероциклов [139], в металлоорганической химии [140] и в реакциях с диенами, например, в реакции Дильса-Альдера [141]. Реакции присоединения по $C\equiv C$ связи позволяют перейти к диеновым структурам пушпульного типа (содержащие донорные и акцепторные функциональные группы на противоположных концах углеродного скелета). Высокая полярность π -электронной системы таких пушпульных соединений обуславливает их флуоресцентные [142, 143] и сольватохромные свойства [144, 145], что в перспективе открывает доступ к нелинейно-оптическим материалам [146, 147], красителям [148, 149], флуоресцентным зондам [150].

Таким образом, исследование позиционной селективности пропаргилиденных производных в реакциях присоединения является актуальной задачей. Кроме того, важно отдельно отметить огромный потенциал карбонилсодержащих енинов в синтезе фурановых соединений, что иллюстрируется примерами в обзорах [15], а также последними исследованиями [16, 17].

Ретросинтетический анализ дает представление о возможных путях синтеза активированных енинов, исходя из соответствующих синтетических эквивалентов (Схема 31): реакция Кневенагеля между α -ацетиленовыми альдегидом и CN -кислотой (путь **a**) или реакция галогенидов и алкинильного производного (путь **b**).

Схема 31

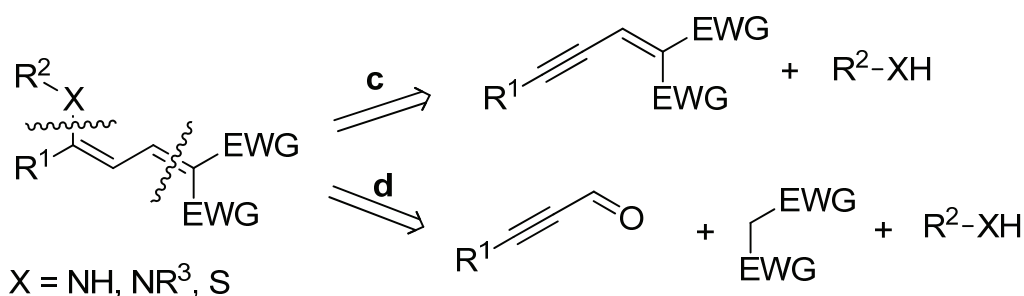


Реакция Кневенагеля предусматривает использование коммерчески доступной СН-кислоты и препаративно доступных альдегидов, а также не требует использования дорогостоящих палладиевых катализаторов, что делает данный подход более легким в исполнении.

Двойная связь в енине может быть образована в результате реакции Виттига между соответствующим илидом и α -ацетиленовым альдегидом [151], однако такой подход имеет ряд недостатков – многостадийность процесса, необходимость очистки от трифенилфосфина, сложность получения отдельных илидов. Все это делает реакцию Кневенагеля более предпочтительным способом получения 1,3-енинов.

Известно, что электронодефицитные 1,3-енины могут вступать в реакции присоединения нуклеофилов (например, аминов или сульфидов), образуя соответствующие диены [139, 144, 145]. Исходя из ретросинтетического анализа (Схема 32), получение такого ретрона возможно в результате использования трансформ-присоединения по Михаэлю (путь с).

Схема 32



Образование пушпульных диенов такого типа возможно и в результате трехкомпонентной реакции из соответствующих синтетических эквивалентов – α -ацетиленового альдегида, СН-кислоты и нуклеофила (путь d).

2.1 Синтез исходных соединений

α -Ацетиленовые альдегиды **1a–o** получены тремя способами, наиболее подходящими для соответствующих случаев (Схема 33).

Метод I заключается в действии на терминальные ацетилены **1a–i** эфирного раствора EtMgBr с образованием реактива Йоича. Последний вводится в реакцию с триэтилортоформиатом с образованием диэтилацеталей **2a–i** (выход 47–91%). Ацетали **2a–i** гидролизовали 70%-ным раствором уксусной кислоты при температуре 90–95°C (15–20 мин), в результате чего получили целевые альдегиды **3a–i** с выходами 80–99%. Преимуществом

вводили в реакцию кросс-сочетания с пропаргиловым спиртом **5** в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI и Et_3N в бензоле при температуре 75–80°C в течение 3.5 ч. При этом получены спирты **6a,b** с выходами 13 и 32% соответственно, которые далее окисляли избытком активированного $\gamma\text{-MnO}_2$ в CH_2Cl_2 при комнатной температуре. В результате получены альдегиды **3m,n** с выходами 89 и 31% соответственно [152]. Производное **4c**, согласно методике [153], вводили в реакцию Соногаширы с диэтилацеталем пропаргилового альдегида **7** в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI и Et_2NH . Образующийся ацеталь **2j** гидролизовали аналогично соединениям **2a–i**, в результате чего получили целевой альдегид **3o** с выходом 69%.

Наша практика показала, что метод I наиболее удобен для получения алкил- и арилацетиленовых альдегидов. В случае кремнийсодержащих α -ацетиленовых альдегидов более приемлемым является метод II. Для некоторых альдегидов, например **3m–o**, ввиду труднодоступности соответствующих терминальных алкинов более подходящим оказался метод III. Применяемые методы позволили получать необходимые ацетиленовые альдегиды в мультиграммовых количествах.

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

Производные сопряженных енинов, содержащие электроноакцепторные группы, обладают высокой реакционной способностью по отношению к нуклеофильным, электрофильным реагентам и 1,3-диполям, что позволяет рассматривать их в качестве перспективных «строительных блоков» для целенаправленного органического синтеза ценных продуктов, что отражено в недавних статьях и обзорах [154–160].

Вместе с тем, сведения о ениновых кислотах $\text{RC}\equiv\text{CCH}=\text{C}(\text{CO}_2\text{H})_2$ и их производных немногочисленны и противоречивы [137, 161, 58], что определяет важность и актуальность разработки методов их получения и модификации.

Из литературных данных известно, что конденсацию подобных альдегидов с малоновой кислотой обычно проводят в среде ледяной AcOH [137, 161]. Однако нам не удалось достигнуть высоких выходов целевых соединений в этих условиях, поскольку исходные вещества **3d** и **8** не взаимодействовали полностью ни при длительном контакте (более 2 недель) при комнатной температуре, ни при нагревании в AcOH (данные ТСХ). С учетом результатов этих экспериментов мы выбрали условия наиболее полного и селективного превращения исходных соединений. Для этого конденсация реагентов **3d** и **8**

проводилась в муравьиной, уксусной и трифторуксусной кислотах, а также в 1,4-диоксане с добавкой эфирата трифторида бора (10 мол. %) при комнатной температуре (Таблица 2).

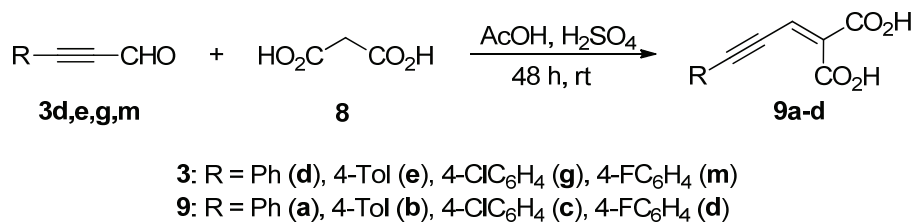
Таблица 2 – Подбор условий конденсации альдегида **3d** с малоновой кислотой **8**

№	Растворитель	Катализатор	t, °C	Время реакции, ч	Препаративный выход продукта 9a , %
1	AcOH	–	rt	168	42
2	HCO ₂ H	–	rt	168	52
3	CF ₃ CO ₂ H	–	rt	168	64
4	AcOH	конц. H ₂ SO ₄	rt	48	86
5	HCO ₂ H	конц. H ₂ SO ₄	rt	48	78
6	CF ₃ CO ₂ H	конц. H ₂ SO ₄	rt	48	72
7	HCO ₂ H	BF ₃ ·OEt ₂	rt	168	54
8	1,4-Диоксан	BF ₃ ·OEt ₂	rt	168	59
9	HCO ₂ H	–	100	24	0

В течение нескольких суток наблюдалось образование кристаллического продукта **9a**. При выдерживании реакционной смеси в уксусной, муравьиной и трифторуксусной кислотах, в течение недели и при комнатной температуре, продукт **9a** образуется с умеренным выходом, причем обращает на себя внимание рост выхода с увеличением кислотности применяемого растворителя (для AcOH, HCO₂H и CF₃CO₂H величины pK_a составляют 4.76, 3.75 и 0.23 соответственно). Основываясь на данном наблюдении, мы попытались увеличить выход кислоты **9a** путем использования добавок каталитических количеств (10 мол. %) более сильной кислоты. Действительно, при проведении конденсации в присутствии конц. H₂SO₄ или эфирата трифторида бора выход увеличивается по сравнению с некаталитическим вариантом, достигая наибольшего значения при использовании уксусной кислоты с 10 мол. % конц. H₂SO₄. Отметим, что в присутствии BF₃·OEt₂ высокий выход сохраняется даже при проведении реакции в 1,4-диоксане, не обладающем кислотными свойствами. К сожалению, во всех экспериментах скорость реакции была весьма низкой, и поэтому высокие выходы достигались лишь при длительной выдержке при комнатной температуре. Нагревание же реакционной смеси до 100 °C приводит к преимущественному образованию продуктов осмоления фенилпропаргилового альдегида **3d**. Таким образом, оптимальным (с точки зрения максимизации степени превращения реагентов и выхода

целевого продукта) оказалось использование в качестве растворителя уксусной кислоты в присутствии 10 мол. % конц. H_2SO_4 при комнатной температуре. Такая методика была использована для дикарбоновых кислот **9a–d**, которые были выделены с выходами 70–86 % (Схема 34).

Схема 34



Разработанная методика имеет ограничения и применима для конденсации арилпропаргиловых альдегидов **3d,e,g,m** с малоновой кислотой. В случае кремнийсодержащих альдегидов, например, **3j**, происходит преимущественное смолообразование, и соответствующую дикарбоновую кислоту выделить не удастся.

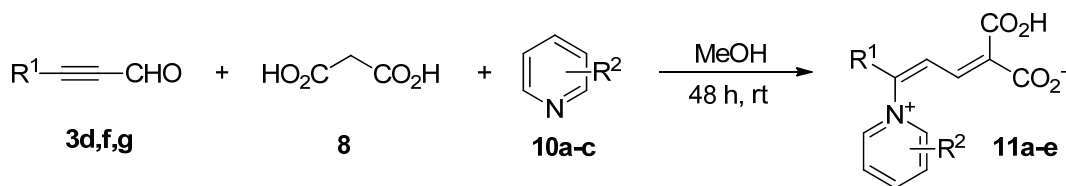
Спектры ЯМР ¹H производных малоновой кислоты **9a–d** содержат сигналы протона C=C связи при δ_{H} 6.90–6.94 м.д. и ароматических протонов в диапазоне δ_{H} 7.14–7.47 м.д. В спектрах ЯМР ¹³C присутствуют характеристические сигналы *sp*-гибридных атомов углерода в диапазонах δ_{C} 84–86 и 101–103 м.д., а также сигналы карбоксильных групп в районе δ_{C} 164–166 м.д., причем группы CO₂H в ениновых кислотах **9a–d** магнитно не эквивалентны. Полученные кислоты **9a–d** плавятся с разложением. По этой причине, например, точки плавления соединения **9a**, приведенные в литературе [138, 161], а также величина, определенная нами, существенно различаются.

Неожиданные результаты были получены при проведении данной конденсации в присутствии основания. В литературе описано использование триэтиламина, пиперидина и некоторых других катализаторов основной природы в качестве катализаторов конденсации Кневенагеля разнообразных альдегидов с малоновой кислотой [162, 163]. Нами было показано, что при проведении эксперимента в присутствии замещенных пиридинов **10a–c** они выполняют не только каталитическую функцию, а вступают в трехкомпонентную конденсацию. При этом образуются не ениновые кислоты **9**, а 2-карбокси-5-арил-5-(пиридин-1-иум-1-ил)пента-2,4-диеноаты **11a–e** (пиридиновые бетаины), выход которых (32–70%) существенно варьируется в зависимости от природы заместителей в арилпропаргиловом альдегиде и пиридине (Схема 35) [164].

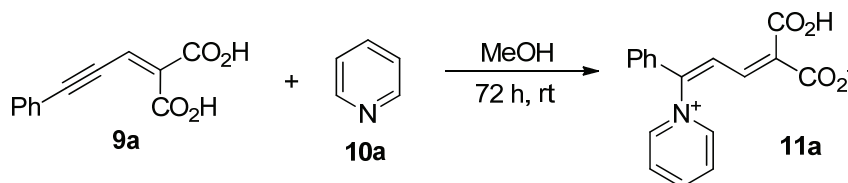
Реакция протекает в метаноле без нагревания, а полная конверсия исходных соединений достигается в течение 48 ч, при этом происходит самопроизвольное выпадение

продуктов **11a–e** в осадок. В случае 2-амино- и 4-диметиламинопроизводных (**11d** и **11e** соответственно) выходы не превышают 40%.

Схема 35



3: R¹ = Ph (**d**), 4-MeOC₆H₄ (**f**), 4-ClC₆H₄ (**g**); **10**: R² = H (**a**), 2-NH₂ (**b**), 4-Me₂N (**c**);
11: R¹ = Ph, R² = H (**a**), R¹ = 4-MeOC₆H₄, R² = H (**b**), R¹ = 4-ClC₆H₄, R² = 2-NH₂ (**c**),
R¹ = Ph, R² = 2-NH₂ (**d**), R¹ = Ph, R² = 4-Me₂N (**e**)



По-видимому, механизм представленной трехкомпонентной конденсации α -ацетиленовых альдегидов **3**, пиридинов **10** и малоновой кислоты **8** включает поэтапное образование ениновой кислоты **9** с последующим нуклеофильным присоединением пиридина **10** по тройной связи. Для подтверждения этого был проведен эксперимент, в котором пиридин **10a** добавляли к кислоте **9a**. В результате был получен бетаин **4a** с выходом 44% (схема 35).

Синтезированные бетаины **11a–e** представляют собой бесцветные или светло-желтые кристаллы, растворимые в воде. Для подтверждения структуры бетаины **11a–e** были исследованы спектральными и рентгенодифракционным методами. Спектры ЯМР ¹H содержат сигналы протонов диеновой системы в виде пары дублетов при δ_{H} 6.74–7.74 м.д. и 8.18–8.99 м.д., ароматических протонов в диапазоне δ_{H} 7.04–7.66 м.д. и протонов пиридинового цикла в области δ_{H} 6.95–9.33 м.д. В спектрах ЯМР ¹³C присутствуют характеристические сигналы ароматических атомов углерода диеновой системы в диапазоне δ_{C} 120–150 м.д. К сожалению, не для всех бетаинов удалось получить репрезентативные спектры ЯМР ¹³C ввиду их низкой растворимости в CDCl₃ и ДМСО-*d*₆, поэтому молекулярное строение соединений **11a,b,e**¹ было дополнительно подтверждено данными рентгеноструктурного анализа (Рисунок 1, Таблица 3).

¹ Соединения **11a,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

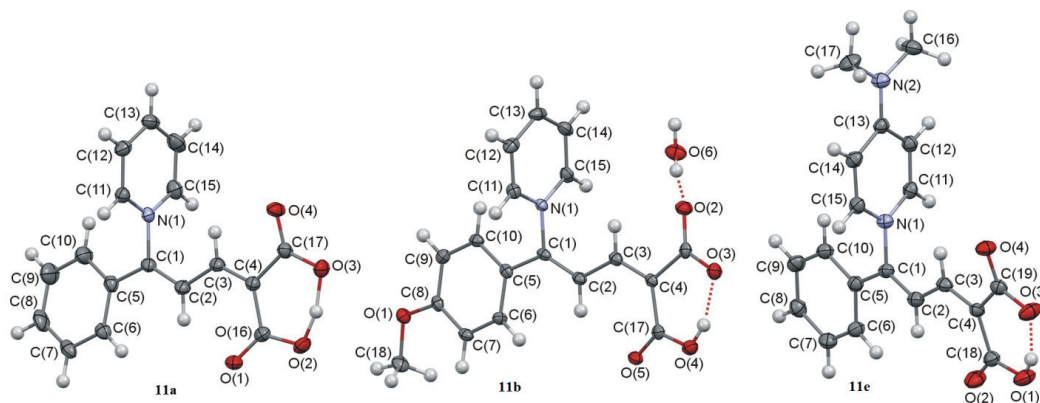


Рисунок 1 – Структуры молекул **11a,b,e** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Таблица 3 – Длины связей и углы в соединениях **11a,b,e** по данным РСА

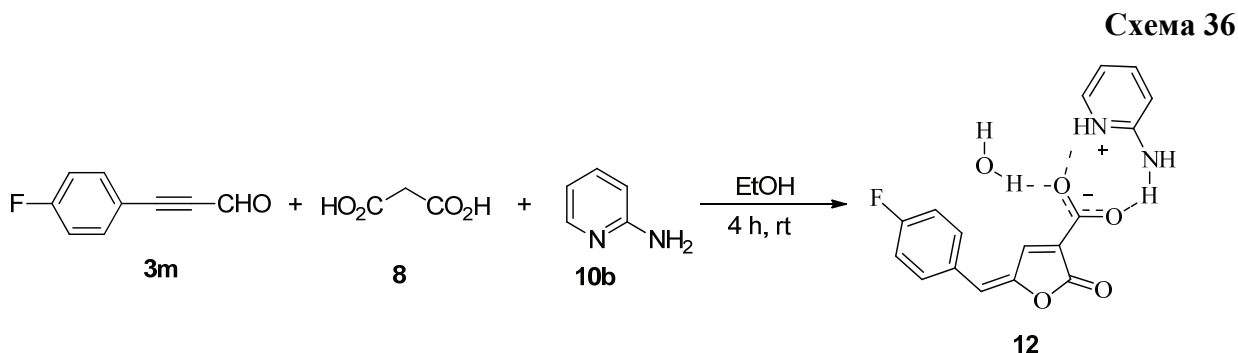
Параметр	Соединение		
	11a	11b	11e
Связь	Длина связи, Å		
Ar–C(1)	1.471(2)	1.449(3)	1.467(3)
Het–C(1)	1.466(1)	1.461(3)	1.459(2)
C(1)=C(2)	1.342(2)	1.336(3)	1.346(3)
C(2)–C(3)	1.447(2)	1.439(3)	1.441(3)
C(3)=C(4)	1.347(2)	1.342(3)	1.350(3)
C(4)–CO ₂	1.509(2) - 1.520(2)	1.504(3) – 1.513(3)	1.507(3) – 1.517(3)
Угол	Значения угла, град.		
α_1	12.1(1)	8.4(2)	0.8(2)
α_2	84.1(1)	100.8(1)	80.9(1)

Длины связей в пента-2,4-диеновом фрагменте свидетельствуют о наличии делокализации электронной плотности в углеродной цепи и отсутствии сопряжения с карбоксильными группами. Поскольку все атомы водорода могут быть локализованы путем разностных синтезов, полученные данные подтверждают цвиттер-ионную форму соединений и свидетельствуют о наличии внутримолекулярной водородной связи O–H \cdots O (причем в случае соединения **11a** атом водорода не может быть локализован только у одного из атомов кислорода).

Ограничение на свободу вращения циклических фрагментов, расположенных при атоме углерода C(1), проявляет себя в виде фиксированного положения фенильного и пиридинового циклов относительно пентадиенового фрагмента, что может быть охарактеризовано соответствующими углами α_1 и α_2 (углы между плоскостями соответственно фенильного или пиридинового циклов с одной стороны, и пента-2,4-диенового фрагмента с другой). Арильный цикл расположен примерно в плоскости пентадиенового, а пиридиновый цикл им перпендикулярен.

Синтез подобных азотсодержащих бетаинов представляет значительный практический интерес. Некоторые бетаины пиридинового ряда являются хромофорами [165], биомаркерами [166], обладают флуоресцентными [167] и сольватохромными [168] свойствами.

При проведении аналогичного эксперимента с участием фторсодержащего α -ацетиленового альдегида **3m** и пиридина **10b** вместо бетаина был выделен 5-(4-фторбензилиден)-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-карбоксилата (в виде гидрата 2-аминопиридиниевой соли) **12** с выходом 64% (Схема 36).



Возможность циклизации производных малоновой кислоты с образованием гетероциклических фрагментов находит упоминание в литературе [137]. К сожалению, спектры ЯМР не дают исчерпывающей информации о строении фуранона **12**. Учитывая данное обстоятельство, целесообразно подробнее рассмотреть особенности молекулярного и кристаллического строения соединения **12**, обнаруженные на основе данных РСА его монокристалла² (Рисунок 2). Положения атомов водорода были определены из разностных синтезов электронной плотности и уточнены свободно, что позволило однозначно подтвердить депротонирование карбоксильной группы и образование 2-аминопиридиния.

² CCDC 2156476

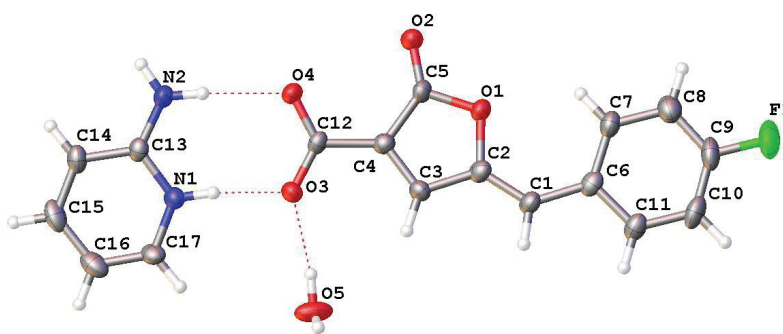


Рисунок 2 – Структура молекулы **12** (в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью).

Состав соединения, по-видимому, должен быть записан как $[C_5H_7N_2][C_{12}H_6FO_4] \cdot H_2O$, где пара катион-анион образует 8-членный цикл за счет двух водородных связей N–H...O с участием аминогруппы и гетероцикла ($r(N...O) = 2.641(3) - 2.879(4)$, $\angle NHO = 164(3) - 176(3)^\circ$); второй протон аминогруппы образует бифуркатную водородную связь с атомами кислорода карбонильной и карбоксильной групп ($r(N...O) = 2.837(3) - 3.095(3)$, $\angle NHO = 119(3) - 148(3)^\circ$), а молекулы воды, мостиковые между двумя анионами, связывают за счет водородных связей ($r(O...O) = 2.749(3) - 2.871(3)$, $\angle HO = 168(3) - 171(4)^\circ$) всю систему в бесконечные ленты, параллельные кристаллографической оси *b* (Рисунок 3).

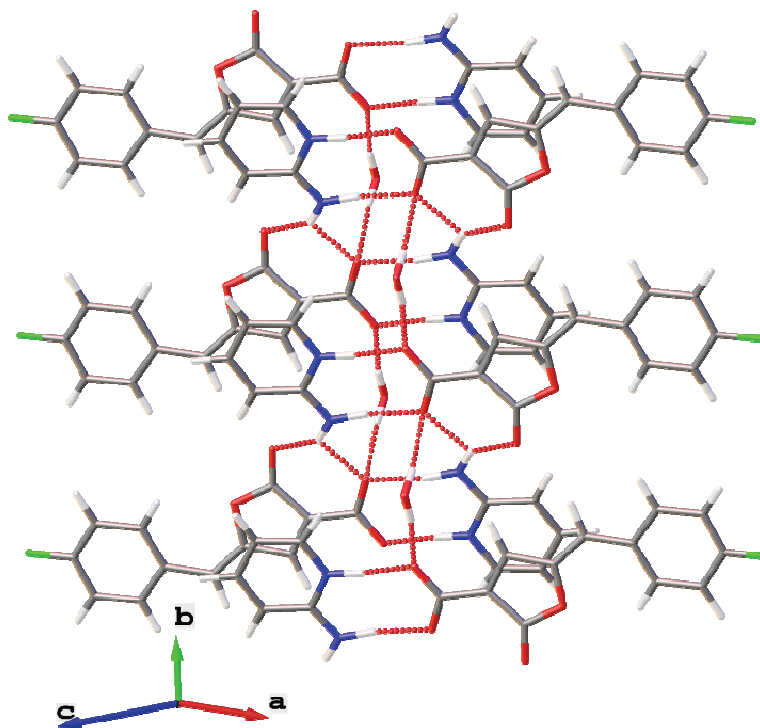


Рисунок 3 – Фрагмент водородно-связанных цепей (показаны пунктиром) в структуре **12**.

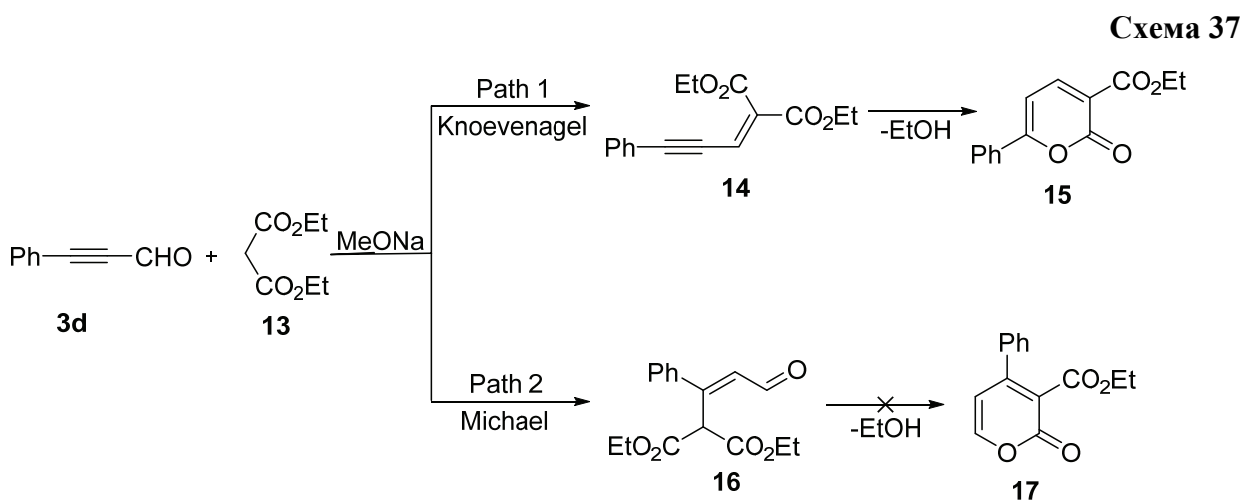
Синим цветом обозначены атомы азота, красным – кислорода, зеленым – фтора

Длины одинарных и двойных связей между атомами углерода в анионе свидетельствуют о делокализации электронной плотности во фрагменте C1=C2–C3=C4–C5: так, двойные связи C1=C2 и C3=C4 удлинены (1.348(4) и 1.349(4) Å), а связи C2–C3 и C4–C5 укорочены (1.426(4) и 1.458(4) Å) по сравнению со стандартными величинами. 4-Фторфенильный цикл, по-видимому, также участвует в образовании общей π -системы, поскольку связь C1–C6 (1.447(4) Å) укорочена, а плоскости двух циклов компланарны (диэдральный угол между их плоскостями равен 2.7(1)°). Таким образом, данные РСА надежно подтверждают приписываемую структуру.

Таким образом, эксперименты показали, что, применяя препаративно доступные исходные α -ацетиленовые альдегиды **3**, малоновую кислоту **8** и замещенные пиридины **10**, можно легко перейти к ениновым дикарбоновым кислотам **9**, не описанным ранее пиридиновым бетаинам **11** и производным фуранона **12**, важным в роли фармакологически активных соединений и промежуточных продуктов в синтезе.

Далее мы перешли к исследованию конденсации альдегидов **3** с производными малоновой кислоты. Конденсация Кневенагеля с участием эфиров малоновой кислоты, согласно литературным данным, требует применения каталитических систем основной природы (пиридин, триэтиламин и др.) [169–171]. Имеются сведения, что в отдельных случаях конденсация Кневенагеля сопровождается реакцией Михаэля, в результате чего возможно образование дизамещенных аддуктов [172–174].

При проведении реакции конденсации диэтилмалоната **13** с альдегидом **3d** в присутствии метилата натрия нам не удалось препаративно разделить продукты реакции. Тем не менее, согласно данным ГХ-МС, происходит преимущественное образование эфира фенилпропаргилиденмалоновой кислоты **14**, аддукта реакции Михаэля **16** и 2-пирона **15** (Схема 37).



Таким образом, протекают две конкурирующие реакции – Кневенагеля и Михаэля. При этом очевидно, что образование 2-пирона **15** является следствием циклизации соединения **14**. Нами подробно изучено влияние используемой каталитической системы, температуры и времени контакта на образование каждого из исследуемых веществ (Таблица 4).

Таблица 4 – Исследование реакции диэтилмалоната **13** с альдегидом **3d** методом ГХ

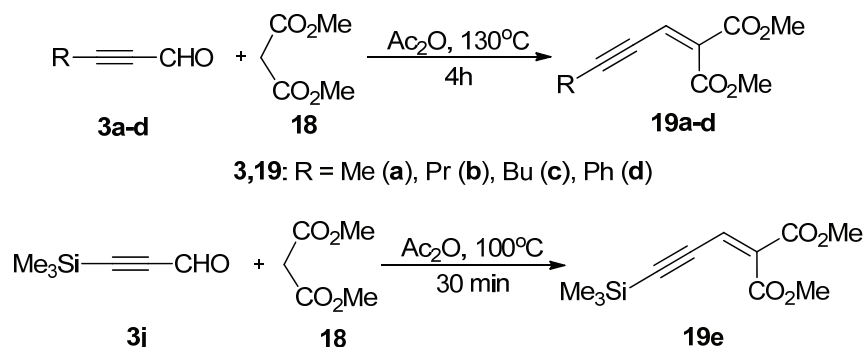
№	Растворитель	Катализатор (экв.)	t, °C	Время реакции, ч	Состав реакционной смеси, масс.%				
					3d	13	14	16	15
1	MeOH	Et ₃ N (0.2)	rt	1	28	56	6	0	9
	MeOH	Et ₃ N (0.2)	rt	2	26	55	4	0	15
2	MeOH	Et ₃ N (0.2)	rt	24	14	2	41	20	5
	MeOH	Et ₃ N (0.2)	rt	48	14	1	38	6	22
3	MeOH	Et ₃ N (1)	rt	6	10	3	61	4	11
	MeOH	Et ₃ N (1)	rt	24	17	1	55	3	16
	MeOH	Et ₃ N (1)	rt	48	7	1	51	4	21
	MeOH	Et ₃ N (1)	rt	72	7	2	52	3	26
4	MeOH	MeONa (1)	rt	6	0	1	51	0	0
	MeOH	MeONa (1)	rt	24	0	0	48	0	0
5	MeOH	Et ₃ N (1)	~ 0	24	7	3	54	0	26

Так, концентрация аддукта Михаэля **16** с увеличением времени контакта не возрастает, что свидетельствует о преимущественном протекании реакции по пути 1. Происходит постепенное накопление в реакционной смеси 2-пирона **15** в результате циклизации продукта **14**. Уменьшение температуры способствует увеличению скорости реакции Кневенагеля. В случае использования в качестве катализатора MeONa образуется эфир фенилпропаргилиденмалоновой кислоты **14**, а также ряда неидентифицированных примесей. В связи с этим можно сказать, что использование указанных катализаторов основной природы в случае конденсации α -ацетиленовых альдегидов с диэтилмалонатом **13** является нежелательным.

Основываясь на литературных данных [137], нами был предложен селективный способ получения алкинил-, арилэтинилмалонатов и кремнийсодержащих аналогов, который

заключается в нагревании α -ацетиленовых альдегидов **3a–d,j** с диметилловым эфиром малоновой кислоты **18** в Ac_2O . При этом образуются диметилмалонаты **19a–d** с выходами 75–78% (Схема 38).

Схема 38



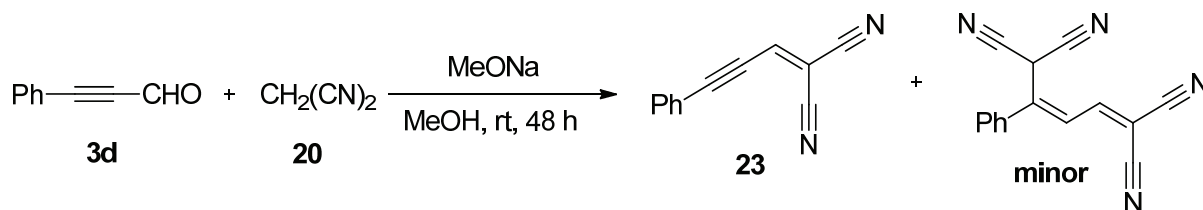
Продолжительность полного реагирования исходных соединений **3** и **18**, согласно данным ГХ, составляет 4–5 ч. Гораздо более высокой активностью в реакции с эфиром **18** обладает триметилсиллилпропиналь **3j**: реакция этого соединения в Ac_2O полностью заканчивается за 30 мин уже при 100 °С, а выход продукта **19e** при этом достигает 86%.

С целью оптимизации синтеза была предпринята попытка провести реакцию не с α -ацетиленовым альдегидом **3**, а с его синтетическим предшественником – диэтилацеталем фенилпропаргилового альдегида **2**. Синтез проводили в аналогичных условиях с ацеталем **2b** в качестве модельного вещества. Выделить ожидаемый продукт **19b** не удалось, поскольку, согласно результатам ГХ-анализа, через 4 часа нагревания смеси ацетала, диметилмалоната и Ac_2O содержание целевого продукта не превышало 2%. Увеличение времени реакции и подкисление реакционной массы путем добавления небольшого количества концентрированной серной кислоты не привело к ожидаемому результату. Изменение природы заместителя в ацетале (Ar, Me_3Si) также не повлияло на результат.

Интересным представляется изучение взаимодействия альдегидов **3** с более реакционноспособными СН-кислотами – малонитрилом **20**, ацетилацетоном **21** и бензоилацетоном **22**.

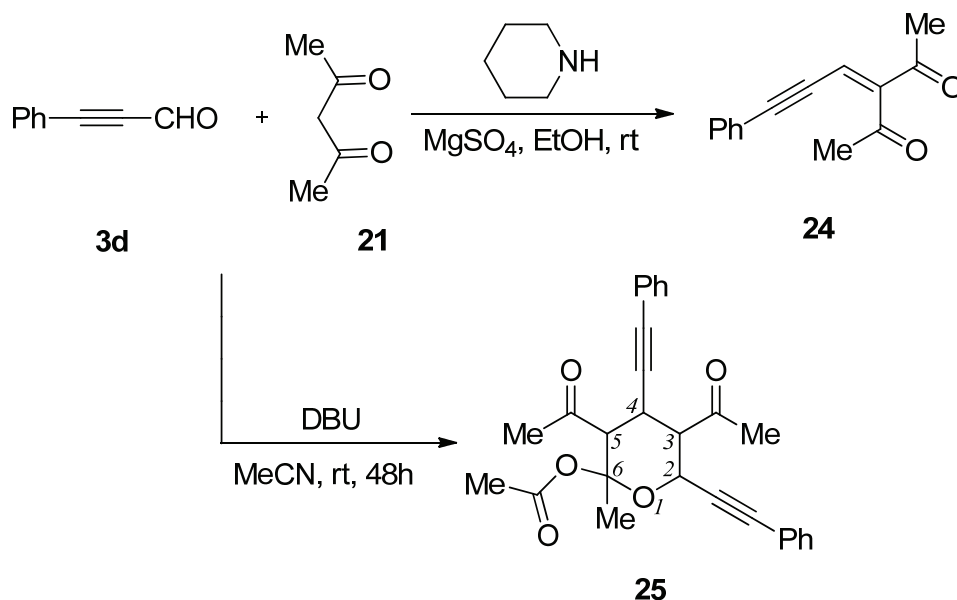
Реакция между фенилпропаргиловым альдегидом **3d** и малонитрилом **20** проводилась в метаноле в присутствии метилата натрия [175]; при этом наблюдалось образование ожидаемого енина **23** с выходом 78%, как и в случае взаимодействия с малоновой кислотой (Схема 39). Помимо этого, по данным ЯМР, наблюдалось образование побочного продукта, содержание которого не превышало 5%. Отметим, что в спектре ЯМР ^1H соединения **26** наблюдается смещение сигнала протона $\text{CH}=\text{C}$ (δ_{H} 8.01 м.д.) в область слабого поля, что согласуется с литературными данными [175, 176].

Схема 39



Наконец, мы изучили взаимодействие α -ацетиленовых альдегидов **3** с 1,3-дикетонами: ацетилацетоном **21** и бензоилацетоном **22**. Известно, что в данном процессе, идущем с образованием соответствующего енина, в качестве катализатора, применялся пиперидин в присутствии MgSO_4 (водоотнимающее средство) в этаноле при комнатной температуре (Схема 40) [177].

Схема 40



Представляло интерес рассмотреть конденсацию 1,3-дикетона **21** с альдегидами **3** в присутствии других катализаторов основной природы, поскольку, как показали наши результаты, изложенные в данном разделе, такой подход позволяет получать ценные производные ряда кислородсодержащих гетероциклов. Показано, что при проведении реакции фенилпропаргилового альдегида **3d** с ацетилацетоном **21** без растворителя, или при использовании метанола в качестве такового даже за две недели не удается добиться сколько-нибудь заметной конверсии исходных веществ. Кипячение реакционной смеси в метаноле приводит к возрастанию скоростей побочных реакций и преимущественному смолообразованию. Учитывая данное обстоятельство и используя метод ТСХ в качестве метода мониторинга хода реакции, нами были подобраны условия для оптимального протекания данного процесса. Оптимальным оказалось использование 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) в качестве катализатора в ацетонитриле (Схема 40).

Отметим, что на начальном этапе требуется охлаждение реакционной массы, так как конденсация сопровождается выделением значительного количества тепла. Далее, в течение 48 ч происходило образование белого кристаллического продукта реакции. Как оказалось, спектры ЯМР ^1H и ^{13}C , как и данные элементного микроанализа полученного продукта, не соответствуют структуре и составу енина **24**. В спектрах присутствует по четыре синглета метильных (δ_{H} 1.85, 2.16, 2.36, 2.46 м.д. и δ_{C} 22.0, 24.3, 29.7, 34.0 м.д.) и фенильных (δ_{H} 7.24–7.44 м.д. и δ_{C} 121.6–132.0 м.д.) групп; кроме того, в спектре ЯМР ^{13}C имеются четыре сигнала *sp*-гибридных атомов углерода (δ_{C} 84.2, 84.9, 86.0 и 87.5 м.д.), что свидетельствует о сложном протекании рассматриваемого процесса с участием двух молекул дикетона и двух молекул альдегида (Рисунок 4). Любопытно и то, что проведение реакции даже в условиях недостатка ацетилаcetона приводит к аналогичному результату.

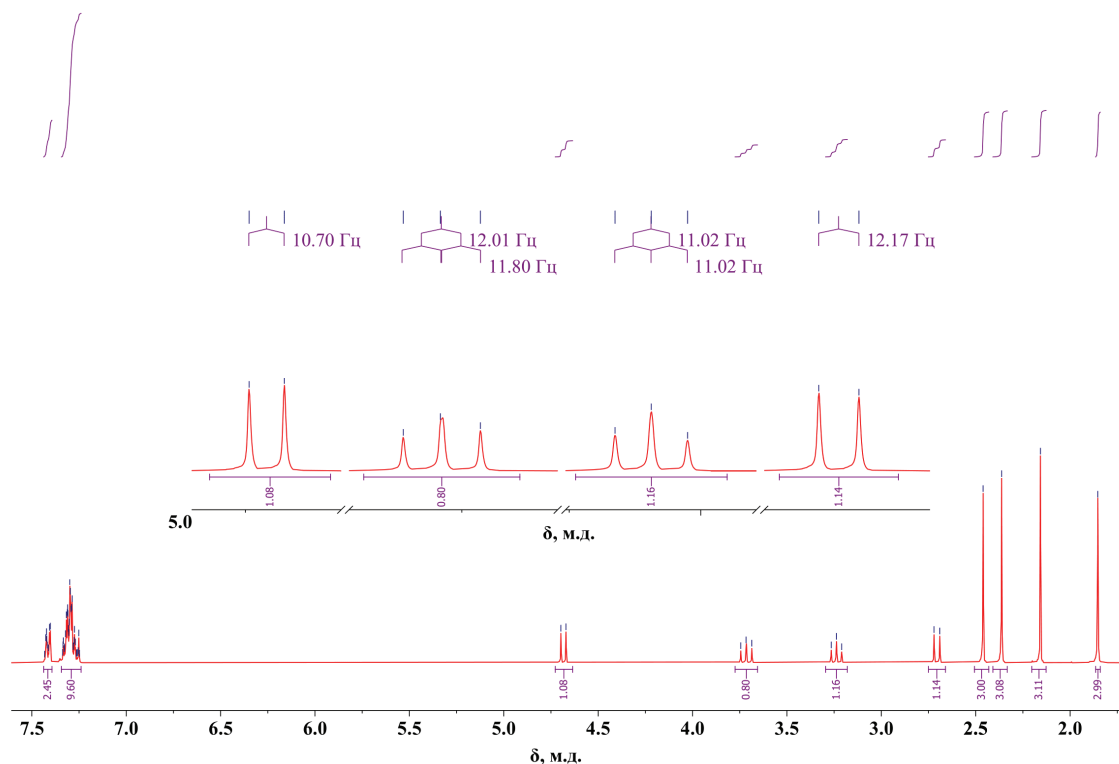


Рисунок 4 – Спектр ЯМР ^1H соединения **25** (CDCl_3 , 400 МГц)

Структуру продукта конденсации фенилпропаргилового альдегида **3d** с 1,3-дикетоном **21** – 3,5-диацетил-2-метил-4,6-бис(фенилэтинил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-илацетата **25** – удалось установить с помощью методов ЯМР и РСА, результаты которого представлены на Рисунке 5.

Возможный механизм столь необычной конденсации представлен на Схеме **41**.

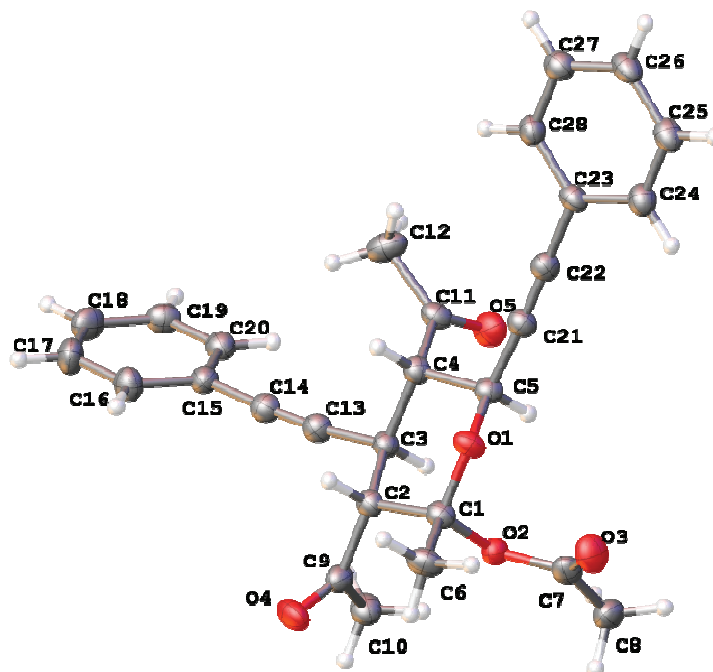
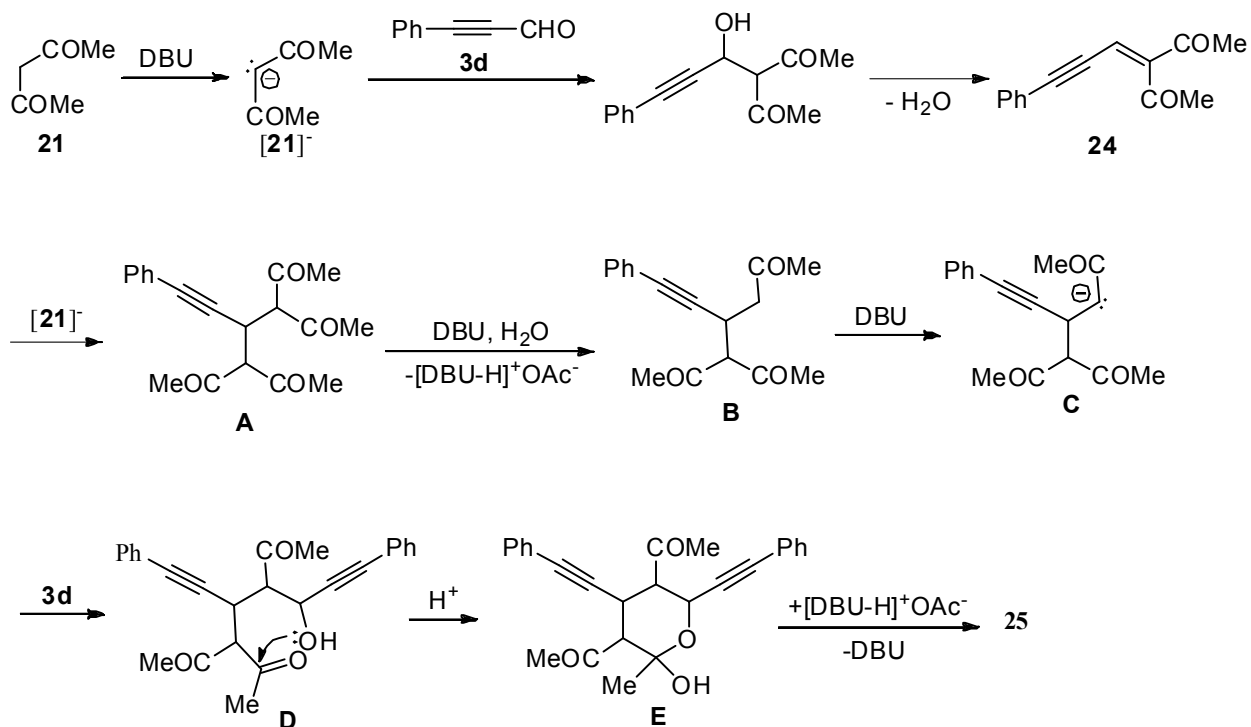


Рисунок 5 – Структура молекулы **25** (в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью)

Схема 41



Мы полагаем, что вначале происходит депротонирование ацетилацетона **21** как СН-кислоты под действием DBU с образованием ацетилацетонат-аниона $[21]^-$. Последний конденсируется с альдегидом **3d**, давая енин **24** (реакция Кневенагеля), после чего

происходит присоединение по Михаэлю ацетилацетонат-аниона $[21]^-$. Образующийся при этом бис-аддукт **A** способен гидролизироваться под действием воды, присутствующей в растворителе, отщепляя одну из ацетильных групп в виде $AcOH$ [178], давая соединение **B**. Еще одна конденсация Кневенагеля с альдегидом **3d** (через депротонированную форму **C**) приводит к альдолу **D**. Альдол **D** замыкает тетрагидропирановый цикл соединения **E** (стадия протонирования гидроксильной группы альдоля **D** опущена). Наконец, на финальной стадии этерификации гидроксильной группы в 6-м положении пиранового цикла **E**, под действием присутствующей в реакционной смеси $AcOH$ образуется продукт реакции **25**.

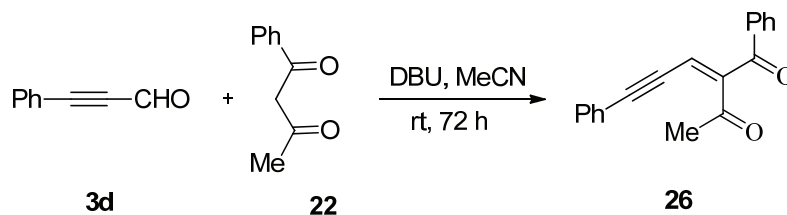
Различие в направлениях циклоконденсации фенилпропаргилового альдегида **3d** с дикетоном **21** (Схема 40) в присутствии пиперидина и DBU, вероятно, обусловлено разной основностью и нуклеофильностью данных катализаторов (величины pK_a 11.24 и 13.5 соответственно [179]). Использование в этих синтезах метанола (образование енина **24**) и ацетонитрила (образование тетрагидропирана **25**) лишь увеличивает различие в величинах pK_a . Мы полагаем, что основности пиперидина попросту не хватает для протекания реакции Михаэля $24a + [21]^- \rightarrow A$ с достаточной скоростью, а значит, в присутствии данного катализатора процесс останавливается на стадии образования енина **24a** [180]. В присутствии же более основного DBU запускается приведенный на схеме 41 каскад реакций, ведущих к образованию гетероцикла **25**. Нельзя не принимать во внимание и различие в нуклеофильности этих двух катализаторов: пиперидин является мощным N-нуклеофильным агентом, тогда как DBU совершенно не присуще данное свойство.

Очевидно, что схемы 10 и 11 отражают лишь один из нескольких возможных вариантов механизма рассматриваемой реакции, а также не учитывают факторов различия нуклеофильности пиперидина и DBU. Однако, подробное механистическое исследование данной циклоконденсации выходит за рамки темы диссертации и будет являться предметом дальнейших работ.

В плане обсуждения строения соединения **25** отметим, что по данным РСА и ЯМР гетероциклический фрагмент имеет конфигурацию искаженного кресла, где C^5 и C^2 отклонены от общей плоскости на $115.1(2)^\circ$ и $110.7(1)^\circ$ соответственно; при этом угол между плоскостями фенильных фрагментов составляет $118.4(4)^\circ$. Важно упомянуть, что соединение **25** образуется в виде рацемической смеси. На рисунке 5 представлена структура независимой части ячейки, при этом пространственная группа ($P2_1/c$) — центросимметрична. Наличие центра симметрии, по-видимому, обуславливает одинаковые химические сдвиги в спектрах ЯМР 1H и ^{13}C в нехиральном растворителе для разных диастереомеров в рацемической смеси.

Конденсация α -ацетиленового альдегида **3d** и бензоилацетона **22**, проводимая в тех же самых условиях, протекает по типу реакции Кневенагеля и заканчивается образованием енина **26** (Схема 42).

Схема 42



Предположительно, это объясняется бóльшим стерическим эффектом фенильной группы в бензоилацетоне **22** по сравнению с метилом в дикетоне **21**.

Таким образом, мы изучили возможность реакций СН-кислот с α -ацетиленовыми альдегидами. Было показано, что в основном данная реакция приводит преимущественно к образованию продуктов конденсации Кневенагеля – реакционноспособным енинам. В отдельных случаях происходит образование кислородсодержащих гетероциклов. Оба типа продуктов представляют интерес для изучения как с точки зрения дальнейших реакций, так и биологической активности.

2.3 Реакции α -ацетиленовых альдегидов с кислотой Мельдрума и димедоном

В ряду полиенов, содержащих электроноакцепторные группы, отдельный интерес вызывают производные кислоты Мельдрума, широкие возможности практического применения которых в органическом синтезе подробно обсуждены в обзорах [181–184]. Среди них особое место занимают легко синтезируемые 5-арилиден- и 5-алкилиден-1,3-диоксан-4,6-дионы. Экзоциклическая двойная связь позволяет применять подобные структуры в качестве акцепторов Михаэля в синтезах производных гетероциклов [185]. Отметим, что по шкале Майра илиденные производные кислоты Мельдрума приблизительно в 10^{10} раз более активны, чем аналогичные малонаты [186, 187], и это позволяет рассматривать их в качестве универсальных синтонов для многих реакций присоединения и циклизации.

В литературе практически не содержится сведений о ениновых производных кислоты Мельдрума. Между тем, соединения, содержащие такой активированный фрагмент, представляют огромный интерес в качестве полиэлектрофилов в синтезе функциональных карбо- и гетероциклов, донорно-акцепторных полиенов [78, 79]. Поэтому представляло

значительный практический интерес разработать общий метод синтеза пропаргилиденовых производных кислоты Мельдрума.

Нам удалось обнаружить упоминание лишь об одном представителе ряда ениновых производных кислоты Мельдрума – 2,2-диметил-5-(3-(триизопропилсилил)проп-2-ин-1-илиден)-1,3-диоксан-4,6-дионе, который получают действием 5-(диметиламинометил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона на $i\text{-Pr}_3\text{SiC}\equiv\text{CLi}$ при охлаждении в ТГФ [77]. Использование литийорганических соединений в данном синтезе создает определенные неудобства, кроме того, получение исходного циклического производного требует дополнительной синтетической стадии, поэтому целесообразным было разработать простой метод, основанный на конденсации Кневенагеля препаративно доступных пропиналей непосредственно с кислотой Мельдрума. Конденсация Кневенагеля уже давно и успешно используется для получения алкилиденовых [188], арилиденовых [189–191] и аллилиденовых [192] производных 1,3-диоксан-4,6-диона, однако в данном синтезе важен правильный выбор конденсирующего агента и условий реакции. Подробно обсуждаемая в литературе [193–195] проблема синтеза илиденовых производных заключается в возможном образовании побочных продуктов конденсации альдегида с 2 экв. кислоты Мельдрума, выход которых может превышать выход целевых соединений (Рисунок 6).

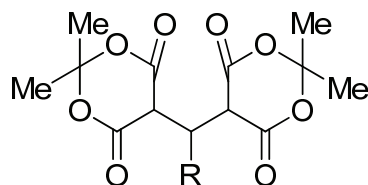


Рисунок 6 – Типичная структура бис-аддукта при взаимодействии кислоты Мельдрума и альдегидов.

Для решения этой проблемы в качестве конденсирующих агентов используют основания [196, 197], ацетаты пирролидиния [189] и пиперидиния [198], иодид кадмия [192]. Конденсацию можно проводить и без катализатора в воде [190], ДМФА [69] или в ионной жидкости [191].

С учетом указанных литературных сведений, нами были подобраны условия реакции на примере фенилпропаргилового альдегида **3d** и кислоты Мельдрума **27** (Таблица 5).

При выдерживании исходных веществ в уксусной кислоте в отсутствие катализатора, в течение нескольких дней наблюдается образование кристаллического продукта **28a** с низким выходом. Проведение реакции в условиях основного катализа (MeONa или Et_3N) при комнатной температуре сопровождается выделением значительного количества тепла и приводит к образованию продукта в первые полчаса протекания реакции.

Таблица 5 – Подбор условий реакции кислоты Мельдрума **27** с альдегидом **3d**

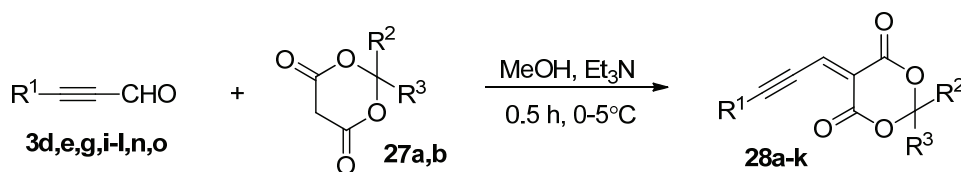
№	Растворитель	Катализатор	t, °C	Время реакции, ч	Выход продукта 28a , %
1	AcOH	–	rt	72	42
2	MeOH	MeONa	rt	0.5	22
3	MeOH	MeONa	rt	24	0
4	MeOH	Et ₃ N	rt	0.5	17
5	–	Et ₃ N	rt	0.5	0
6	AcOH	–	90	72	25
7	MeOH	MeONa	0–5	0.5	67
8	<i>MeOH</i>	<i>Et₃N</i>	<i>0–5</i>	<i>0.5</i>	<i>77</i>
9	AcOH	Pip	rt	72	0
10	–	–	rt	72	0

Увеличение времени контакта приводит к осмолению реакционной массы и образованию ало-красного побочного продукта. Проведение реакции без растворителя или увеличение температуры приводит к преимущественному образованию продуктов осмоления фенилпропаргилового альдегида **3d**. 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. Даже если реакционную массу оставить при охлаждении на продолжительное время (например, 24 часа и более), наблюдается образование побочных продуктов, которые затрудняют выделение целевого соединения **28a**. В связи с этим нами предлагается метод, который заключается в том, что реакционную массу после добавления катализатора перемешивают при охлаждении 30 мин, а выпавший осадок быстро отфильтровывают. После выдерживания фильтрата в течение 3–4 ч при –10°C выпадает дополнительное количество осадка. Таким образом, суммарный выход целевого продукта **28a** составляет 77%, что позволяет использовать такой подход для получения препаративных количеств производных кислоты Мельдрума.

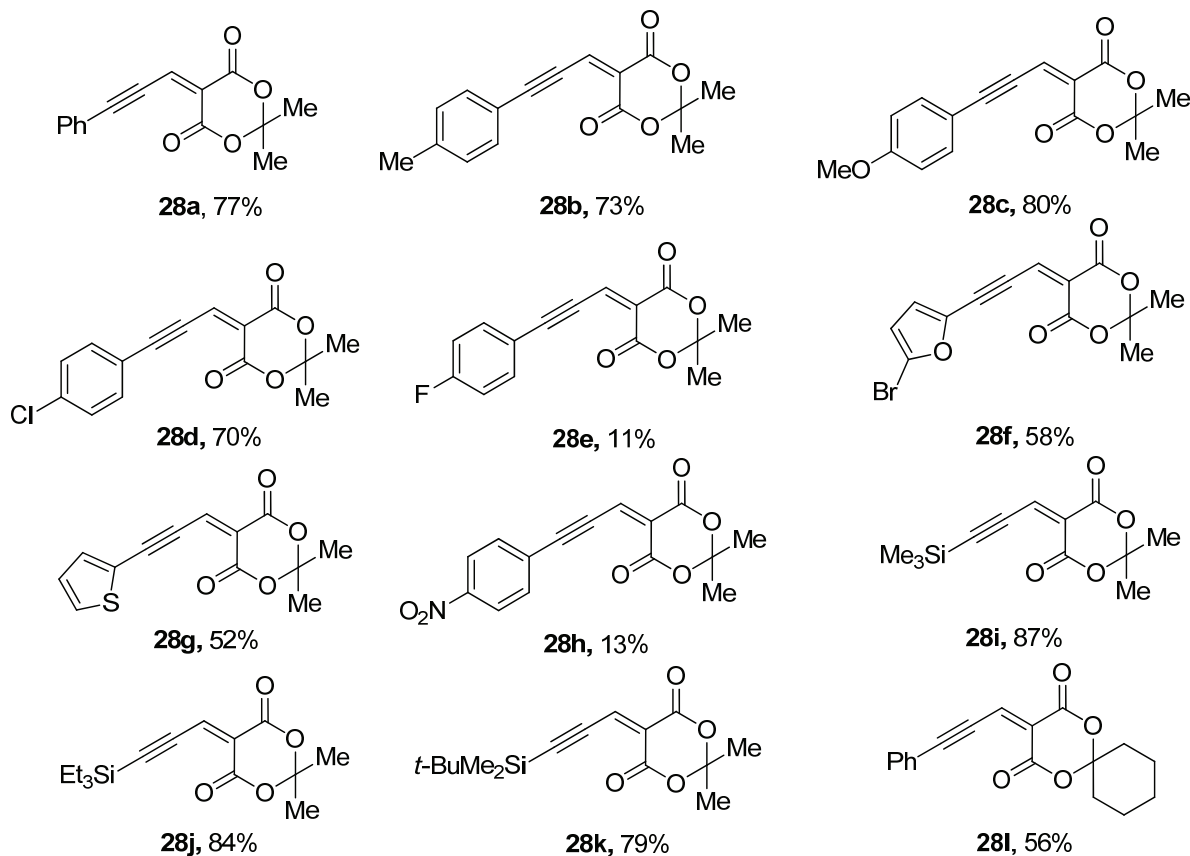
Нами был получен ряд производных кислоты Мельдрума **28a–l** с выходами до 87% в результате взаимодействия СН-кислот **27a,b** и соответствующих альдегидов **3d–g,i–o** при охлаждении в метаноле в присутствии Et₃N (Схема 43). Отметим, что предлагаемые в литературе системы (MeONa или DBU в MeOH при 0–5°C, ацетат пирролидиния в C₆H₆ или

H₂SO₄ в AcOH при комнатной температуре) показали себя менее эффективными, нежели предложенный нами вариант [200].

Схема 43



3: R¹ = Ph (d), 4-Tol (e), 4-MeOC₆H₄ (f), 4-ClC₆H₄ (g), 5-Bromofuran-2-yl (i), Me₃Si (j), Et₃Si (k), *t*-BuMe₂Si (l), 4-FC₆H₄ (m), Thiophen-2-yl (n), 4-O₂NC₆H₄ (o); 27: R² = R³ = Me (a), R²+R³ = -(CH₂)₅-



Предлагаемая система позволяет получать не только ароматические и гетероциклические производные кислоты Мельдрума, но и кремнийсодержащие продукты **28i–k**. Реакция во всех случаях протекает селективно как конденсация Кневенагеля, даже в условиях небольшого избытка СН-кислоты. Важно, что в заданных условиях не происходит образование бис-аддукта СН-кислоты по двойной связи, хотя, согласно литературным данным, образование бис-аддукта возможно даже в условиях избытка альдегида [193–195]. Отметим, что реакционная способность α -ацетиленовых альдегидов с кислотой Мельдрума выше, чем у структурно подобных α,β -ненасыщенных альдегидов, но при этом не наблюдается образование бис-аддуктов.

Альдегиды **3** существенно различаются по активности, а поэтому целесообразно отдельно рассмотреть влияние заместителя в α -ацетиленовом альдегиде на его реакционную способность при взаимодействии с кислотой Мельдрума. Так, реакция с алкиналами (например, **3b**) протекает медленно, а продукт конденсации с кислотой Мельдрума выделить не удастся ввиду его неустойчивости и разложению при перегонке. Реакции же с арилпропиналями, содержащими электроноакцепторные группы (4-нитрофенилпропиналь **3o**, 4-фторфенилпропиналь **3m**), идут еще медленнее, с образованием побочных продуктов неизвестной природы. Удалось выделить небольшое количество продуктов **28e,h** с выходами 11 и 13% соответственно. Напротив, конденсация кремнийсодержащих пропиналей **3j-l** протекает гораздо быстрее, а соответствующие ениновые продукты **28i-k** образуются с выходами 79–87%.

Нами подробно изучено строение, свойства и относительная активность представленных производных Мельдрума **28a-i**. Данные енины довольно стабильны при хранении, однако неустойчивы при длительном термическом воздействии, в щелочной среде и в присутствии силикагеля. Последнее обстоятельство требует предварительной выдержки пластин для аналитической ТСХ в парах уксусной кислоты. В дополнительных экспериментах было показано, что при обработке щелочным раствором производных кислоты Мельдрума **28** происходит образование водорастворимых продуктов, имеющих ярко-алую окраску. Собственно эти же соединения накапливаются (в незначительных количествах) и при синтезе енинов **28** из соответствующих альдегидов и кислоты Мельдрума. Попытки изолировать и идентифицировать образующиеся продукты, в том числе с применением методов масс-спектрометрии, не привели к конкретным результатам.

Структура соединений **28** изучалась спектральными и рентгенодифракционными методами. Спектры ЯМР ^1H ениновых производных кислоты Мельдрума **28a-f** содержат сигналы протонов метильных групп при δ_{H} 1.68–1.78 м.д., протона экзоциклической двойной связи около δ_{H} 7.75 м.д. и ароматических протонов в диапазоне δ_{H} 7.30–7.61 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C присутствуют характеристические сигналы метильных групп около δ_{C} 28 м.д., *sp*-гибридных атомов углерода в диапазонах δ_{C} 88–96 и 105–116 м.д. Особенностью спектров ЯМР ^{13}C соединений 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. Возможной причиной наблюдаемого явления может быть образование слабой внутримолекулярной связи между атомами водорода при двойной экзоциклической C=C связи и кислорода одной из карбокси-групп (H...O=C), что подтверждается малой длиной их контакта (2.483 Å по данным РСА для соединения **28c**), а также наличием в ИК спектрах соединений **28** уширенной полосы валентных колебаний при 3489–3483 см $^{-1}$.

Молекулярное строение соединения **28c**³ дополнительно подтверждено данными РСА (Рисунок 7). Атомы водорода найдены геометрически и уточнены в изотропном приближении в модели жесткого тела, с $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{X}_i)$ для метильных групп, или $1.2U_{\text{eq}}(\text{X}_i)$ для остальных атомов, где $U_{\text{eq}}(\text{X})$ – эквивалентные тепловые параметры атомов, с которыми связан атом водорода. Электронная плотность делокализована вдоль сопряженной цепи ненасыщенных связей, при этом за счет $\text{C}\equiv\text{C}$ связи (1.205(3) Å) происходит сокращение длин связей $\text{Ar}-\text{C}^3$ (1.426(3) Å) и C^1-C^2 (1.404(3) Å). Конформацию 1,3-диоксанового цикла можно описать как искаженную ванну, где атомы C^4 и C^7 выходят из плоскости, образованной атомами $\text{O}^1-\text{C}^5-\text{C}^6-\text{O}^2$ на 0.134(2)–0.209(5) и 0.568(2)–0.590(4) Å соответственно. Арильный фрагмент практически копланарен ненасыщенной цепи (угол между их плоскостями составляет всего 3.4(2)°).

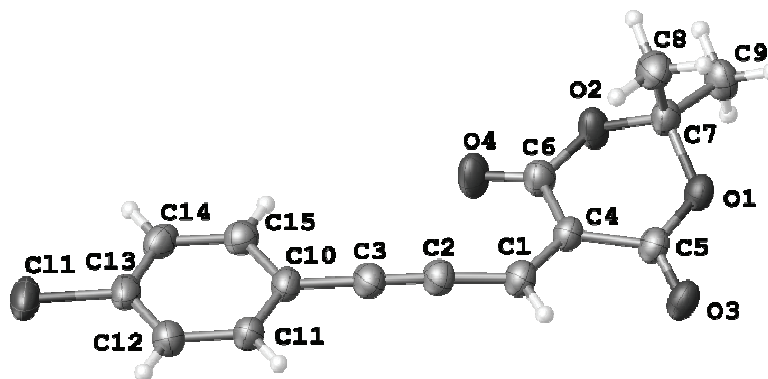


Рисунок 7 – Структура молекулы **27c** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с вероятностью 50%.

Для проведения сравнительной оценки реакционной способности соединений **28** и эфиров **19** был проведен расчет квантово-химических дескрипторов (глобальной ω и локальной ω_k электрофильностей атомов углерода карбонильной группы, двойной и тройной связей), а также энергий НСМО и ВЗМО с помощью метода DFT/B3LYP с базисным набором 6-311G(d,p). Полученные данные сравнивали с известным структурным аналогом – (*E*)-1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-оном **29** [201]⁴. Результаты представлены в Таблице 6.

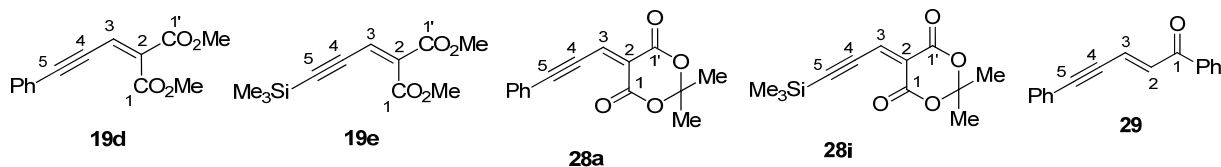
Согласно полученным результатам, наиболее реакционноспособными при взаимодействии с нуклеофилами будут производные кислоты Мельдрума **28**, так как их индекс глобальной электрофильности выше значений для малонатов **19** и 1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-она **29**. Индексы локальной электрофильности указывают на то, что для всех

³ CCDC 1929738

⁴ Принятая в данном параграфе нумерация атомов в структурах соединений утилитарна, не соответствует ИЮПАК и нумерации тех же атомов в других разделах диссертации.

рассмотренных соединений наиболее предпочтительными для атаки нуклеофила являются атомы 3 и 5.

Таблица 6 – Величины квантовых дескрипторов и энергии орбиталей



Структура	E_{HOMO} , эВ	E_{LUMO} , эВ	ω	ω_k^1	$\omega_k^{1'}$	ω_k^2	ω_k^3	ω_k^4	ω_k^5
28a	-6.82	-3.17	3.42	0.22	0.20	0.14	0.59	0.00	0.44
28i	-7.67	-3.22	3.34	0.25	0.23	0.17	0.63	-0.03	0.56
19d	-6.61	-2.69	2.76	0.10	0.18	0.15	0.40	0.05	0.34
19e	-7.35	-2.66	2.67	0.09	0.22	0.18	0.44	0.02	0.45
29	-6.47	-2.79	2.91	0.15		0.17	0.35	0.01	0.30

Однако из-за стерических факторов, атом 3 закрыт для атаки, вследствие чего атака нуклеофила должна осуществляться преимущественно на 5-й атом углерода. То есть, более предпочтительной для атаки нуклеофила является тройная, а не двойная связь. Карбонильные атомы C^1 и $C^{1'}$ во всех случаях обладают более низким значением локальной электрофильности. В случае малонатов **19** и производных кислоты Мельдрума **28**, с точки зрения реакционной способности примечательным является неэквивалентность карбонильных атомов C^1 и $C^{1'}$. Согласно расчету, более активными в реакциях с нуклеофилами для производных кислоты Мельдрума **28** являются атомы C^1 , расположенные в пространстве ближе к ениновой углеродной цепи. Это может быть объяснено слабой внутримолекулярной водородной связью $=C^3-H \dots O=C^{1'}$. Дополнительная стабилизация делает карбонильный атом C^1 более предпочтительным для нуклеофильной атаки, нежели атом $C^{1'}$. Для малонатов **19** большим значением локальной электрофильности характеризуются атомы $C^{1'}$, расположенные в плоскости против ениновой цепи. Это связано с большей удаленностью соответствующего фрагмента $C=O$ от $C=C$ связи, в отличие от кислоты Мельдрума. Таким образом, расчет подтверждает наличие внутримолекулярной водородной связи в молекулах **19** и **28**, обнаруженной при изучении спектров ЯМР 1H и ИК.

Также во всех структурах наблюдается характерная для ениновых структур альтернация заряда, что подтверждает наличие сопряжения по углеродной пентаде.

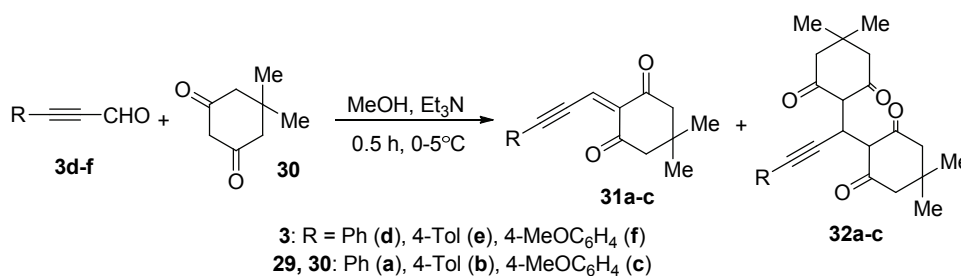
Отметим, что величины химических сдвигов в спектрах ЯМР ^{13}C соответствуют величинам локальной электрофильности: сигналы атомов с большей электрофильностью смещаются в сторону слабого поля (Таблица 7). Данная зависимость была однозначно интерпретирована для атомов углерода тройной связи (нумерация атомов соответствует Таблице 6).

Таблица 7 – Соответствие величин химических сдвигов и локальной электрофильности

Соединение	Атом C^4		Атом C^5	
	ω_k^4	δ_{C}^4 , м. д.	ω_k^5	δ_{C}^5 , м. д.
28a	0.00	105.7	0.44	88.9
28i	-0.03	105.1	0.56	100.8
19d	0.05	105.4	0.34	84.7
19e	0.02	112.6	0.45	98.8

Ближайшим структурным аналогом кислоты Мельдрума является диметилдигидрорезорцин (димедон) **30**. Его реакционная способность, в том числе в качестве С-электрофила, схожа с 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионом [186]. Более того, димедон ранее применялся в аналитической химии в качестве реагента для количественного определения альдегидов [202]. В результате проведения реакции между альдегидами **3d–f** и димедоном **30** на холоду при добавлении триэтиламина (Схема 44) образуется белый осадок.

Схема 44



В литературе имеются данные о преимущественном образовании бис-аддуктов с димедоном, а не илиденых производных [203, 204]. Результаты анализа продукта реакции методом спектроскопии ЯМР позволяют предположить, что в ходе реакции с димедоном происходит образование преимущественно не енина **31**, а бис-аддукта **32a–c** с умеренным выходом (56–64%). Это подтверждается наличием в спектрах ЯМР ^{13}C продуктов сигналов

sp^3 -гибридных атомов углерода в диапазонах δ_C 18–50 м.д и отсутствием в спектрах ЯМР 1H сигнала протона экзоциклической двойной связи. Отметим, что при этом доля енина **31** не превышает 10%. Изменение соотношения реагентов, в том числе проведение реакции в условиях недостатка альдегида, практически не влияет на преимущественное образование бис-аддукта.

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

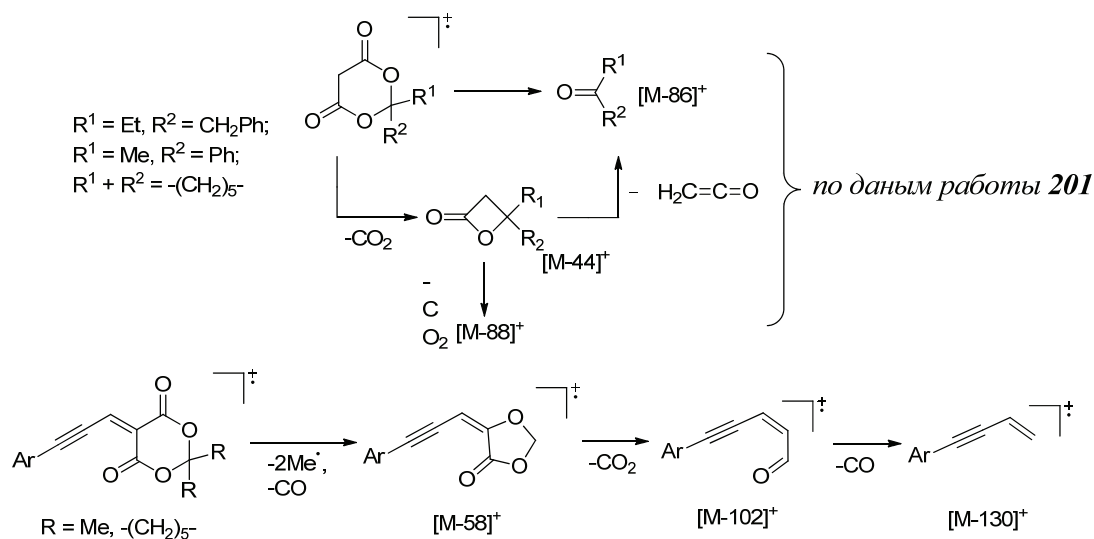
2.4 Исследование пропаргилиденовых производных кислоты Мельдрума, димедона, эфиров и нитрила малоновой кислоты методом хроматомасс-спектрометрии

Масс-спектрометрия пропаргилиденовых производных кислоты Мельдрума, димедона, ениновых производных эфиров и нитрилов малоновой кислоты прежде не рассматривалась. Общие закономерности фрагментации молекулярных ионов данных соединений представляют интерес для идентификации в сложных смесях; кроме того, здесь возможны новые перегруппировки и фрагментации (особенно в ряду 1,3-диоксан-4,6-дионовых производных **28**). В этой связи было бы целесообразно отдельно осветить данный вопрос.

Прежде всего отметим, что согласно полученным хроматограммам, все рассматриваемые соединения обладают достаточной летучестью и термической устойчивостью, благодаря чему возможен их ввод в масс-спектрометр через инжектор (300 °С) и капиллярную хроматографическую колонку. Исключение составляют ионные соединения – ениновые дикарбоновые кислоты **9** и бетаины **11**, для которых, как и ожидалось, не удалось получить удовлетворительные хроматограммы.

Характеристики масс-спектров избранных соединений из рядов **19**, **23**, **28** и **30** представлены в Таблице 8⁵. Несмотря на определенное сходство структуры енинов **19**, **23** и **28**, их масс-спектры обнаруживают существенные различия. Так, известно, что для масс-спектров электронной ионизации (70 эВ) кислоты Мельдрума [205] и ее аналогов (2-бензил-2-этил-1,3-диоксан-4,6-дион, 2-метил-2-фенил-1,3-диоксан-4,6-дион, 6,10-диоксаспиро[4.5]декан-7,9-дион и др., Схема 45) характерны конкурентные процессы фрагментации молекулярных ионов с преобладанием отщепления молекул CO_2 и кетена.

⁵ Более подробное описание дано в экспериментальной части.



Данный маршрут фрагментации приводит к появлению в спектрах характеристического иона $[\text{M}-86]^+$ [206]. В масс-спектре более сложного производного, 2,2-диметил-5-(3-фенилаллилиден)-1,3-диоксан-4,6-диона, кроме пика $[\text{M}-86]^+$ присутствуют базовые пики $[\text{M}-58]^+$, $[\text{M}-102]^+$ и $[\text{M}-130]^+$ [192]. Пики трех последних осколочных ионов обнаруживаются и в спектрах исследованных нами арил- (**28a,c,e**) и тиенил- (**28g**) содержащих пропаргилиденовых производных кислоты Мельдрума **28**. Сравнение спектров позволяет заключить, что ион $[\text{M}-58]^+$ соответствует отщеплению от молекулярного иона двух метильных радикалов и молекулы CO с сопутствующей перегруппировкой.

Таблица 8 – Данные масс-спектров соединений

Соединение 1	Характеристики ионов: m/z ($I_{\text{отн.}}$, %)						
	2						
28a $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_4$	198 $[\text{M}-58]^+$	154 $[\text{M}-102]^+$	126 $[\text{M}-130]^+$	43 $[\text{M}-213]^+$			
28c $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_5$	228 $[\text{M}-58]^+$	184 $[\text{M}-102]^+$	156 $[\text{M}-130]^+$	141 $[\text{M}-115]^+$	113 $[\text{M}-173]^+$	87 $[\text{M}-199]^+$	75 $[\text{M}-211]^+$
28e $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FO}_4$	216 $[\text{M}-58]^+$	172 $[\text{M}-102]^+$	144 $[\text{M}-130]^+$				
28f $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrO}_5$	282 $[\text{M}-43]^+$	201 $[\text{M}-124]^+$	173 $[\text{M}-152]^+$	159 $[\text{M}-166]^+$			
28g $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{S}$	204 $[\text{M}-58]^+$	160 $[\text{M}-102]^+$	132 $[\text{M}-130]^+$				
28i $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Si}$	195 $[\text{M}-57]^+$	166 $[\text{M}-96]^+$	135 $[\text{M}-116]^+$	122 $[\text{M}-130]^+$	107 $[\text{M}-145]^+$		
28j $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Si}$	221 $[\text{M}-57]^+$	208 $[\text{M}-86]^+$	163 $[\text{M}-131]^+$	151 $[\text{M}-143]^+$	135 $[\text{M}-159]^+$		
28k $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Si}$	237 $[\text{M}-57]^+$	193 $[\text{M}-101]^+$	179 $[\text{M}-115]^+$	152 $[\text{M}-142]^+$	135 $[\text{M}-159]^+$	107 $[\text{M}-187]^+$	

1	2										
28i C ₁₈ H ₁₆ O ₄	198 [M-98] ⁺ (27)	154 (96)	126 (100)	113 (13)	99 (25)	85 (28)	71 (53)	55 (84)	41 (55)		
30a C ₁₇ H ₁₆ O ₂	252 [M] ⁺ (32)	237 [M-Me] ⁺ (35)	196 [M-56] ⁺ (19)	168 [M-84] ⁺ (80)	140 (100)	126 (75)	115 (11)	76 (20)	55 (22)	41 (24)	
19a C ₉ H ₁₀ O ₄	182 [M] ⁺ (58)	167 [M-Me] ⁺ (42)	151 [M-MeO] ⁺ (97)	139 (14)	122 (25)	111 (13)	91 (30)	83 (100)	59 (30)	53 (18)	
19b C ₁₁ H ₁₄ O ₄	195 [M-Me] ⁺ (12)	182 (100)	167 [M-Pr] ⁺ (16)	150 (18)	91 (21)	79 (13)	59 (15)				
19c C ₁₂ H ₁₆ O ₄	224 [M] ⁺ (13)	209 [M-Me] ⁺ (12)	193 [M-MeO] ⁺ (56)	182 (96)	177 (22)	167 (100)	160 (43)	143 (36)	133 (18)	105 (43)	95 (40)
19d C ₁₄ H ₁₂ O ₄	244 [M] ⁺ (36)	213 [M-MeO] ⁺ (14)	201 [M-Pr] ⁺ (12)	184 [M-MeCO ₂ H] ⁺ (32)	173 (21)	153 (25)	145 (56)	126 (100)	115 (44)	99 (11)	87 (12)
19e C ₁₁ H ₁₆ O ₄ Si	169 [M-Me ₃ Si] ⁺ (13)	136 (100)	113 (66)	108 (87)	98 (18)	81 (27)	68 (42)	59 (44)	53 (27)	41 (41)	
23 C ₁₂ H ₆ N ₂	178 [M] ⁺ (100)	151 [M-HCN] ⁺ (61)	127 (36)	124 [M-2HCN] ⁺ (13)	100 [M-2HCN-C=C] ⁺ (11)	75 (11)	50 (10)				

Это подтверждается уменьшением суммарной величины m/z соответствующих осколочных ионов до $[M-98]^+$ в спектре спироциклического соединения **28i** (то есть, происходит отщепление молекулы CO₂ и бирадикала $\cdot\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\cdot$ от M⁺). Последующие выбросы молекулы CO₂ и CO дают ионы $[M-102]^+$ и $[M-130]^+$ (Схема 45). На первой стадии аналогичная фрагментация (то есть, образование ионов $[M-57]^+$) наблюдается и для кремнийсодержащих соединений **28i-k**.

Во всех случаях молекулярный ион пропаргилиденовых производных кислоты Мельдрума **28** нестабилен: относительная интенсивность ($I_{\text{отн.}}$) соответствующих пиков не превышает 1%. Таким образом, для молекулярных ионов соединений **28** характеристична главным образом фрагментация неустойчивого к электронной ионизации 1,3-диоксан-4,6-дионового фрагмента, вызванная, очевидно, низкой энергией связей C-O гетероцикла. В данном контексте обращает на себя внимание контраст между производными кислоты Мельдрума **28** и димедоновым соединением схожей структуры **30a**, которое дает гораздо более устойчивый молекулярный ион ($I_{\text{отн.}}$ 32%), а его деструкция происходит уже по другому механизму.

В отличие от соединений **28**, сложные эфиры малоновой кислоты **19a,c,d** дают достаточно интенсивный пик молекулярного иона ($I_{\text{отн.}}$ 13–58%), однако в случае эфиров **19b,e** соответствующих пиков в масс-спектрах не наблюдается. Фрагментация молекулярных

ионов эфиров **19** не обнаруживает значимых особенностей и в целом происходит аналогично другим сложным эфирам [207].

Наиболее устойчивый молекулярный ион ($I_{\text{отн.}} 100\%$) образуется при электронной ионизации динитрила **23**. Его распад происходит с отрывом двух молекул HCN, а затем фрагмента двойной связи.

Следует отметить, что механизмы распада молекулярных ионов соединений **19**, **23**, **28**, **30** и их ближайших аналогов – 1,5-диарилзамещенных пент-2-ен-4-ин-1-онов **29** существенно отличается [201].

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

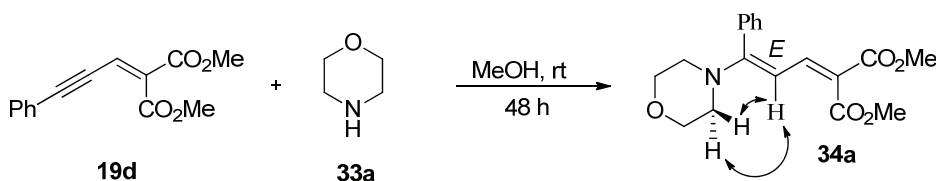
Полученные нами диметилмалонаты **19a–e** и производные кислоты Мельдрума **28a–k** имеют несколько реакционных центров, что, как и в случае сопряженных енинонов [152], создает проблему позиционной селективности при взаимодействии с S- и N-нуклеофилами. Как показал квантово-химический расчет, наиболее вероятными реакционными центрами в обоих случаях являются двойная и тройная связи. В случае взаимодействия нуклеофилов с тройной связью возможно образование диеновых структур пушпульного типа, которые могут проявлять фармакологическую активность, полезные флуоресцентные [143, 144], сольватохромные [145, 145] свойства. Большое значение при создании современных «умных» материалов и востребованность для органического синтеза обуславливает актуальность разработки простых и эффективных методов получения пушпульных ди- и полиенов на основе доступных исходных веществ.

Ранее было достаточно подробно изучено получение 5-амино- и 5-сульфанилзамещенных пента-2,4-диен-1-онов в результате взаимодействия соответствующих сопряженных енинонов с аминами и тиолами [208, 209]. Кроме того, в предварительных работах было показано, что производные кислоты Мельдрума **28a–h** легко взаимодействуют с тиолами (тиофенол, бензилтиол и др.) уже при комнатной температуре с отличными выходами (более 85%) и высокой стереоселективностью [200, 210]. Следует отметить, что аналогичные реакции с 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онами требуют продолжительного кипячения в этаноле или использования основных катализаторов. Высокая реакционная способность производных кислоты Мельдрума **28a–h** в сравнении подобными по структуре енинонами, а также отсутствие данных о реакционной способности кремнийсодержащих енинах **28i–k** и **19e** обуславливает актуальность исследования их реакций с нуклеофилами. Имеются сведения, что взаимодействие нуклеофилов с

активированными енами, имеющих несколько реакционных центров и кремнийсодержащие группы, может протекать как по двойным C=C, так и тройным C≡C связям [211, 212]. Кроме того, при этом возможно отщепление кремнийсодержащих групп [213, 214].

Взаимодействие производных малоновой кислоты **19** и аминов было изучено на примере диметилмалоната **19d** и морфолина **33a** (Схема 46). Реакция протекает при комнатной температуре, максимальная конверсия исходных соединений достигается через 48 часов, при этом происходит образование продукта **34a** с выходом 77%.

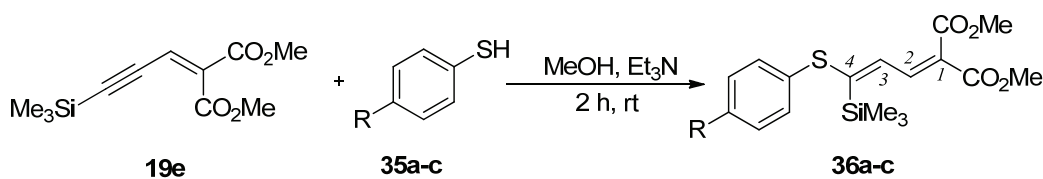
Схема 46



Согласно данным ЯМР ^1H и ТСХ, пушпильный диен **34a** представляет собой практически чистый диастереомер. Корреляция между сигналами протонов морфолинового кольца и диенового скелета, определенная в двумерных экспериментах NOESY (^1H - ^1H), позволяет надежно приписать (*E*)-конфигурацию связи C=C при фенильном кольце. Реакция диметилмалоната **19d** с менее активными нуклеофилами, например, *para*-анизидином и *para*-хлоранилином, согласно данным ГХ, практически не протекает. Данное наблюдение находится в соответствии с полученными ранее данными о реакционной способности анилинов в процессах нуклеофильного присоединения по связям C=C и C≡C [25].

Реакция малоната **19d** с тиолами, например, с *para*-тиокрезолом, протекает медленнее, и удовлетворительной конверсии исходных веществ не удастся добиться даже за 14 дней. Аналогично ведет себя триметилсилилмалонат **19e**, почти не реагируя с тиолами без катализатора. В присутствии каталитических количеств Et_3N (~10 мол. %) малонат **19e** вступает в реакцию *thia*-Михаэля с *para*-замещенными тиофенолами **35a-c**, образуя соответствующие пушпильные диены **36a-c** с выходами 74–78% (Схема 47). Полное превращение тиола наблюдается через два часа.

Схема 47



35, 36: R = Me (a), MeO (b), Cl (c)

Особенностью данной реакции является то, что во всех случаях она протекает с сохранением кремнийсодержащей группы, в результате чего образуются только продукты **36a–c** в виде чистых диастереомеров. Подобная картина имеет место далеко не во всех случаях нуклеофильного тиолирования кремнийсодержащих ацетиленов: часто такие процессы сопровождаются расщеплением связи C–Si [215–217].

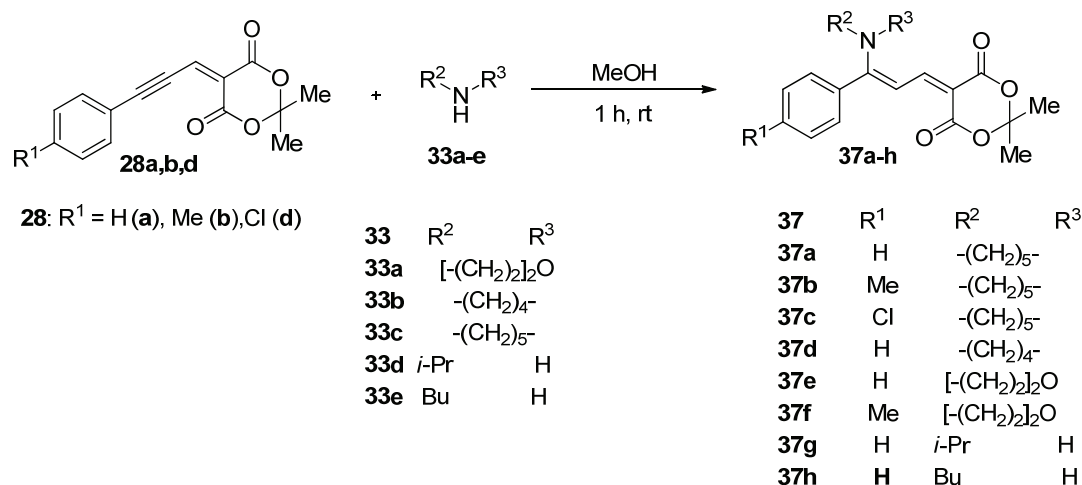
Продукты **36a–c** представляют собой бесцветные кристаллы, в спектрах поглощения максимумы смещены в длинноволновую область в сравнении с ранее полученными, структурно аналогичными производными кислоты Мельдрума [208–210], что может свидетельствовать об отсутствии сопряжения в диеновой системе представленных пушпультных диенов. Спектры ЯМР ^1H сульфанильных производных **36a–c** содержат сигналы протонов триметилсилильной группы при δ_{H} 0.40–0.42 м.д., метильных групп при δ_{H} 3.45–3.84 м.д., протонов при двойных C=C связях в диапазонах δ_{H} 6.16–6.20 и 7.36–7.75 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C присутствуют характеристические сигналы метильных групп, соответствующих триметилсилильной группы около δ_{C} 0 м.д., а также отсутствуют сигналы, характерные для *sp*-гибридных атомов углерода. В совокупности с элементным анализом эти данные позволяют сделать вывод о протекании реакции в соответствии со схемой 17. К сожалению, на основании спектров ЯМР ^1H однозначно определить конфигурацию связи C³=C⁴ в данных соединениях не удалось⁶.

Как уже было отмечено, производные кислоты Мельдрума **28a–h** обладают высокой реакционной способностью в реакциях с нуклеофилами, в частности, с тиолами [210]. Это подтверждается тем, что производные кислоты Мельдрума **28a,b,d** реагируют с первичными **33d,e** и вторичными **33a–c** аминами без катализатора и при комнатной температуре (Схема 48). При этом образуются аллилиденовые производные **37a–h** с высокими выходами (74–92%).

Реакция протекает региоспецифично по тройной связи; двойная экзоциклическая связь не участвует в реакции даже в условиях избытка амина (Таблица 9). Аддукты аминов **37a–h** представляют собой индивидуальные диастереомеры.

Кипячение реакционной массы, как и в случае 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов [208], привело к ожидаемому пушпультному продукту за 2 часа. Эта реакция протекает и при комнатной температуре с аналогичными выходами. Время реакции при этом почти не влияет на количество образующегося продукта. Использование в качестве растворителя ацетонитрила или толуола приводит к снижению выхода продукта **37a** даже при длительном времени контакта.

⁶ Выращенные монокристаллы оказались не пригодны для PCA.

Таблица 9 – Подбор условий реакции енина **28a** с амином **33c**

№	Растворитель	Амин 31c (экв.)	t, °C	Время реакции, ч	Выход продукта 37a , %
1	EtOH	1.2	78	2	83
2	EtOH	1.2	rt	1/6	85
3	<i>MeOH</i>	<i>1.1</i>	<i>rt</i>	<i>1/6</i>	88
4	MeOH	2.5	rt	24	87
5	MeCN	1.2	rt	96	42
6	PhH	1.2	rt	24	38

Кипячение реакционной массы, как и в случае 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов [208], привело к ожидаемому пушпульному продукту за 2 часа. Эта реакция протекает и при комнатной температуре с аналогичными выходами. Время реакции при этом почти не влияет на количество образующегося продукта. Использование в качестве растворителя ацетонитрила или толуола приводит к снижению выхода продукта **37a** даже при длительном времени контакта.

Структура полученных соединений **37a–h** изучалась спектральными и рентгенодифракционными методами. Ранее нашей научной группой было показано, что спектры ЯМР ¹H и ¹³C аддуктов тиолов имеют некоторые особенности, в частности, наблюдается магнитная неэквивалентность сигналов атомов в тиольном заместителе [210]. Сходные закономерности наблюдаются и для аддуктов аминов **37a–h**. Так, в спектрах ЯМР ¹H протоны пирролидинового (соединение **37d**), пиперидинового (соединения **37a–c**) и морфолинового (соединения **37e,f**) циклов, находящиеся в α-, α'- и β-, β'-положениях, магнитно

неэквивалентны, поэтому дают в спектрах ЯМР ^1H 3–4 мультиплета (δ_{H} 1.40–3.96 м.д.). Аналогичное расщепление наблюдается и в сильнополюсной области спектров ЯМР ^{13}C для соединений **37a–d**: присутствуют по две пары сигналов, которые соответствуют β - β' - (δ_{C} 25–27 и 26–27 м.д.) и α - α' - (δ_{C} 48–50 и 50–53 м.д.) атомам углерода. Протоны аллилиденового фрагмента соединений резонируют при δ_{H} 7.1–7.5 и 7.3–8.0 м.д. соответственно. Высокие значения КССВ J 13.4–13.6 Гц, определенные по хорошо разрешенным спектрам аддуктов, могут свидетельствовать о *транс*-ориентации данных протонов.

Молекулярное строение соединения **37a** дополнительно подтверждено данными РСА (Рисунок 8).⁷ Определенная методом РСА длина контакта карбонильной группы и ближайших атомов водорода $\text{H}^1 \dots \text{O}=\text{C}$ ($\text{H}^2 \dots \text{O}=\text{C}$) в монокристалле соединения, составляет 2.529 (2.249) Å, что может объяснить магнитную неэквивалентность этих групп в спектрах ЯМР ^{13}C . Конформацию 1,3-диоксанового цикла можно описать как искаженную ванну, где атомы C^5 и C^{12} выходят из плоскости, образованной атомами $\text{O}^2-\text{C}^4-\text{C}^6-\text{O}^1$ на 0.134(2)–0.209(5) и 0.568(2)–0.590(4) Å соответственно. Арильный фрагмент не копланарен ненасыщенной цепи (угол между их плоскостями составляет 67.1(1)°). Отметим, что для соединения **37a** длины связей и планарность *аза*-содержащего и диенового фрагмента (среднее отклонение углерод-азотного пентета от плоскости составляет 0.08 Å) позволяют предположить образование цвиттер-ионной формы соединения $\text{N}^+=\text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{C}^-$ вместо нейтральной $\text{N}-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{C}$, что согласуется с данными, полученными при исследовании кристаллического строения бетаинов **11a,b,e** [195]. В отличие от енина **28c**, где вследствие наличия тройной связи наблюдалась деформация длин связей по углеродному скелету, в данном случае длины связей более приближены к стандартным значениям. Так, длина связи $\text{Ar}-\text{C}^3$ составляет 1.491(2) Å, а $\text{C}^1=\text{C}_{\text{diox}}$ – 1.403(2) Å.

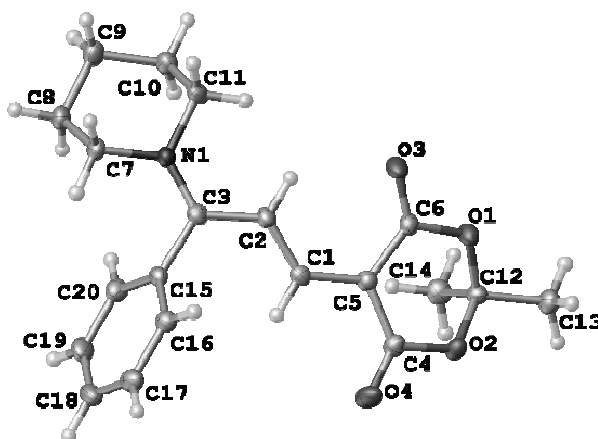
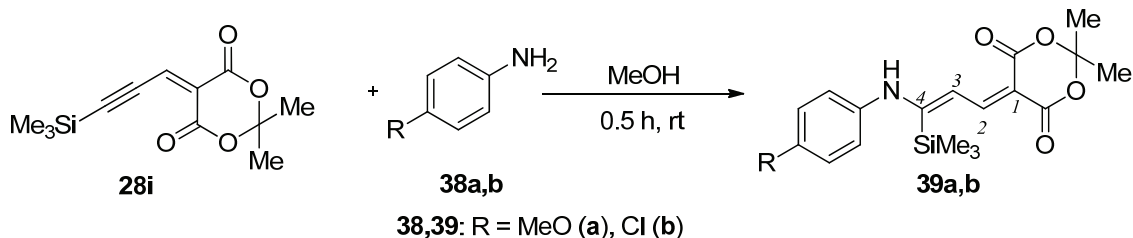


Рисунок 8 – Структура молекулы **37a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

⁷ CCDC 1929739

Производные кислоты Мельдрума **28** имеют более высокую активность в реакциях с *para*-замещенными анилинами, нежели енины **19**. В частности, реакция между енином **28i** и анилинами **38a,b** приводит к образованию диеновых продуктов **39a,b** с хорошими выходами (89 и 94% соответственно) без применения каких-либо катализаторов при комнатной температуре (Схема 49).

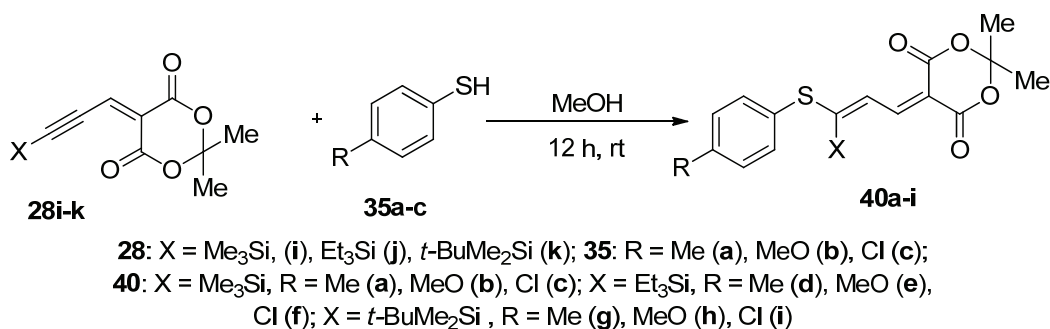
Схема 49



Согласно данным ТСХ, полное превращение реагентов достигается менее чем за пять минут, что характеризует полученные нами производные кислоты Мельдрума как активные акцепторы Михаэля. Отсутствие корреляций между сигналами протонов группы SiMe_3 и H^3 , а также наличие слабого взаимодействия между протонами группы NH и H^3 , обнаруженного в двумерном эксперименте NOESY, позволяет надежно приписать (*E*)-конфигурацию связи $\text{C}^3=\text{C}^4$.

Аналогично ведут себя производные кислоты Мельдрума с тиолами **35a–c** – реакция протекает без катализатора, с сохранением кремнийсодержащих групп и образованием соответствующих пушпультных диенов **40a–i** с выходами 80–94% (Схема 50).

Схема 50



Введение катализатора Et_3N не приводит к увеличению выхода аддукта. Методом ГХ было показано, что при длительной выдержке реакционной смеси происходит некоторое накопление дисульфида Ar-S-S-Ar за счет окисления кислородом воздуха, что осложняет выделение чистого продукта реакции. Поэтому желательно проводить реакцию в инертной атмосфере, что способствует увеличению выхода продуктов. Состав и структура соединений **40a–i** однозначно подтверждаются характеристическими дублетами при δ_{H} 7.7–8.3 и 6.1–7.7

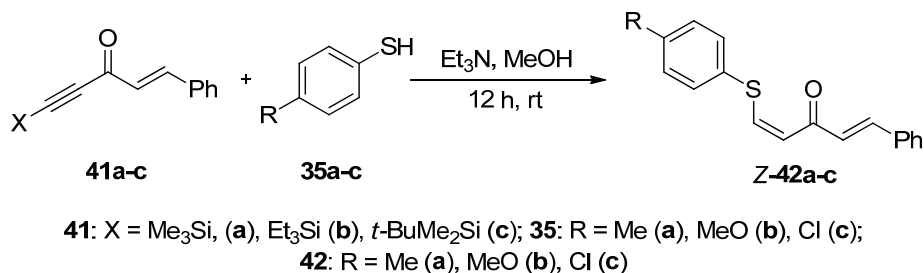
м.д. и сигналами кремнийсодержащих групп X (δ_{H} 0.4–1.1 м.д.) в спектрах ЯМР ^1H , отсутствием сигналов атомов углерода тройной связи в спектрах ЯМР ^{13}C , а также данными элементного микроанализа.

Образование индивидуального вещества, как в случае соединений **39a–c**, так и **40a–i**, по-видимому, может быть объяснено влиянием кремнийсодержащих групп. Несмотря на значительный стерический эффект этих групп, во всех случаях десилилирование не наблюдается. Более того, попытка снятия группы Me_3Si в условиях действия K_2CO_3 в метаноле (на примере соединения **39c**) не привела к положительным результатам – согласно данным ГХ-МС, в реакционной смеси содержание 4-хлортиофенола **3c** не превышало 5%. Прочность связи C–Si в продуктах **39a–c** и **40a–i** может быть обусловлена мощным электроноакцепторным влиянием карбоксильных групп остатков малоновой кислоты и кислоты Мельдрума соответственно.

Было показано, что полученные енины – производные кислоты Мельдрума **28** – могут служить в качестве очень активных акцепторов Михаэля, образуя аддукты тиолов и аминов. Реакции протекают быстро, не нуждаются в каких-либо катализаторах и характеризуются высокими выходами продуктов, выделение которых из реакционной смеси не требует препаративной хроматографии и сводится к фильтрованию и перекристаллизации. Реакционная способность структурно схожих енинонов и малонатов **19** в реакциях с нуклеофилами значительно ниже. Повышенная активность производных кислоты Мельдрума **28** может быть объяснена высоким значением глобальной электрофильности, а преимущественное протекание реакции по тройной связи объясняется сравнимыми значениями локальной электрофильности атомов углерода при тройной и двойной связи. Двойная связь стерически более затруднена для атаки нуклеофилами.

Реакция структурно подобных енинонов **41a–c** с тиолами **35a–c** протекает также по тройной связи, но есть существенные различия от реакционной способности для производных кислоты Мельдрума **28i–k** и малоната **19e**. Так, реакция протекает только в присутствии Et_3N в качестве катализатора, и при этом происходит отщепление группы X (Схема 51).

Очевидно, что в данном случае связь C–Si слабее, и ее разрыв происходит легче. Образующиеся диеноны **42a–c** представляют собой индивидуальные стереоизомеры, а природа группы X почти не оказывает влияния на выход продукта (62–71%). В спектрах ЯМР ^1H соединений **42a–c** величины КССВ дублетов, соответствующих протонам H^4 и H^5 (δ_{H} 6.6–7.4 м.д., $^3J_{\text{HH}}$ 9.5–9.7 Гц), свидетельствуют о (Z)-конфигурации двойной связи при сульфанильном фрагменте.



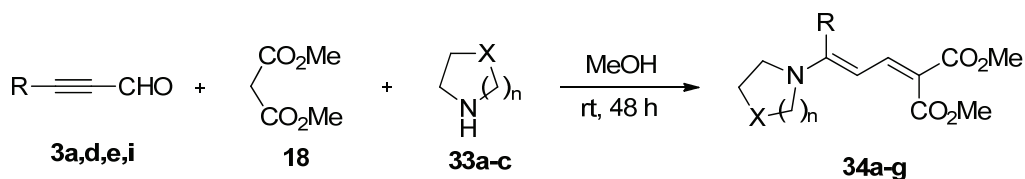
Наконец, методом конкурирующих реакций мы оценили относительную активность субстратов **19e**, **28i–k** и подобных им триалкилсилил-1-фенилпент-1-ен-4-ин-3-онов **41a–c** в модельной реакции с *n*-тиокрезолом **35a**. Через 5 мин достигалась полная конверсия реагента **35a** (ГЖХ). Вследствие огромной разницы скоростей реакций соединений нам не удалось точно измерить их относительные константы. Тем не менее, согласно полученным данным, реакционная способность рассматриваемых акцепторов Михаэля возрастает в ряду: **41c** < **41b** < **19e** < **41a** << **28k** < **28j** < **28i**, что соответствует результатам препаративных экспериментов. Относительную активность оценивали по площадям хроматографических пиков исходных соединений до и после добавления раствора реагента **35a**. Данная зависимость согласуется с проведенным квантово-химическим расчетом.

2.6 Трехкомпонентные реакции эфиров малоновой кислоты и производных кислоты Мельдрума

Многокомпонентные реакции (МКР) – это синтетические процессы, в ходе которых из трех или более реагентов получается один продукт в одном реакторе посредством последовательных элементарных реакций [218]. Популярность МКР заключается в простоте и универсальности синтетических подходов, которые открывают доступ к широкому спектру продуктов за счет разнообразных комбинаций реагентов. Благодаря достаточно прямолинейному характеру подхода, который исключает дополнительные стадии выделения/очистки, обеспечивается атом-экономная стратегия [219], а также ограничивается образование потенциально токсичных промежуточных продуктов, что соответствует принципам зеленой химии [220]. На сегодняшний день в литературе известны сотни примеров МКР [218–222], и их число неуклонно растет. Многие многокомпонентные реакции требуют использования катализаторов, поэтому разработка подходов для синтеза продуктов без использования каталитических систем является актуальной задачей. Согласно схеме 32, представляется возможным разработать метод синтеза пушпульных диенов на основе трехкомпонентной реакции соответствующих синтетических эквивалентов – α -ацетиленового альдегида, СН-кислоты и нуклеофила.

При проведении реакции между α -ацетиленовым альдегидом **3d** и диметилмалонатом **18** в присутствии пирролидина **33b** ожидается образование пушпульного диена – диметилового эфира 2-(3-(пирролидин-1-ил)-3-фенилаллилиден)малоновой кислоты **34b** (Схема 52). Отметим, что реакция имеет значительный тепловой эффект, поэтому на начальном этапе требуется охлаждение реакционной массы. Полная конверсия исходных веществ достигается за 48 часов. В дальнейшем реакция была проведена для альдегидов **3a,d,e,i** и аминов **33a–c** с образованием диенов **34a–g** с выходами 50–82% [223]. Согласно спектрам ЯМР ^1H , продукты **34a–g**, выделенные из реакционной смеси, представляют собой практически чистые диастереомеры.

Схема 52



3: R = Me (**a**), Ph (**d**), 4-Tol (**e**), 5-Bromofuran-2-yl (**i**); **33:** X = O, n = 2 (**a**); X = CH₂, n = 1 (**b**), X = CH₂, n = 2 (**c**), **34:** 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**)

Наличие корреляции между сигналами протонов H^a и H³, определенное в двумерных экспериментах NOESY (^1H – ^1H), позволяет надежно приписать (*E*)-конфигурацию связи C³=C⁴ (Рисунок 9).

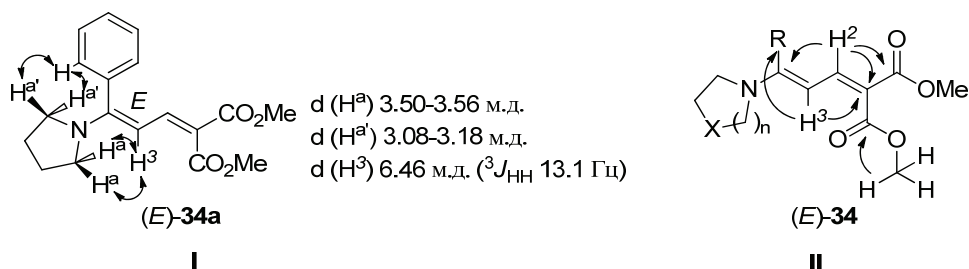
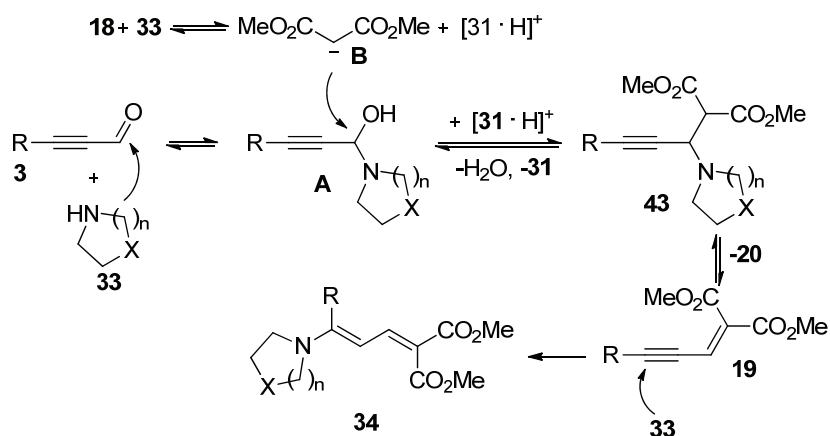


Рисунок 9. Корреляции сигналов в двумерных спектрах NOESY по данным NOESY (**I**) и совокупности экспериментов HMQC и HMBC (**II**)

Дублеты протонов H² и H³ диенового фрагмента, по данным гетероядерных экспериментов HMQC и HMBC (^1H – ^{13}C), находятся при δ_{H} 7.3–8.1 и 6.2–7.0 м.д. соответственно ($^3J_{\text{HH}}$ 12.5–13.1 Гц). Атомы углерода C¹, C², C³ и C⁴ в спектрах ЯМР ^{13}C резонируют при δ_{C} 104–112, 150–153, 98–101, 152–166 м.д. соответственно, что характерно для системы, обладающей сопряженной π -системой. Группы CO₂Me также магнитно неэквивалентны, что проявляется парой сигналов как в протонных, так и в углеродных спектрах. Содержание (*Z*)-изомеров диенов **34** в продуктах не превышало 5% (согласно данным ЯМР).

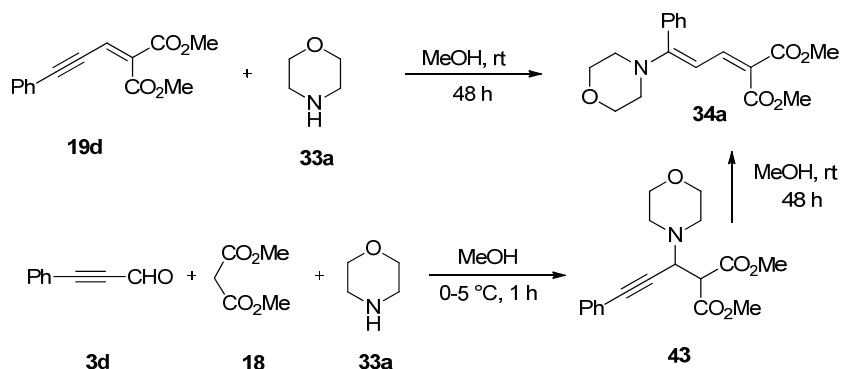
Механизм этой трехкомпонентной конденсации, по-видимому, включает 1,2-присоединение амина **33** к исходному альдегиду **3** с образованием гемиаминала **A**. В свою очередь он реагирует с анионом **B**, который генерируется в результате взаимодействия диметилмалоната **18** и амина **33**. Дальнейшее протонирование и дегидратация должны приводить к образованию алкина **43**, который затем подвергается последовательному отщеплению-присоединению основания с формированием целевого продукта **34** (Схема 53).

Схема 53



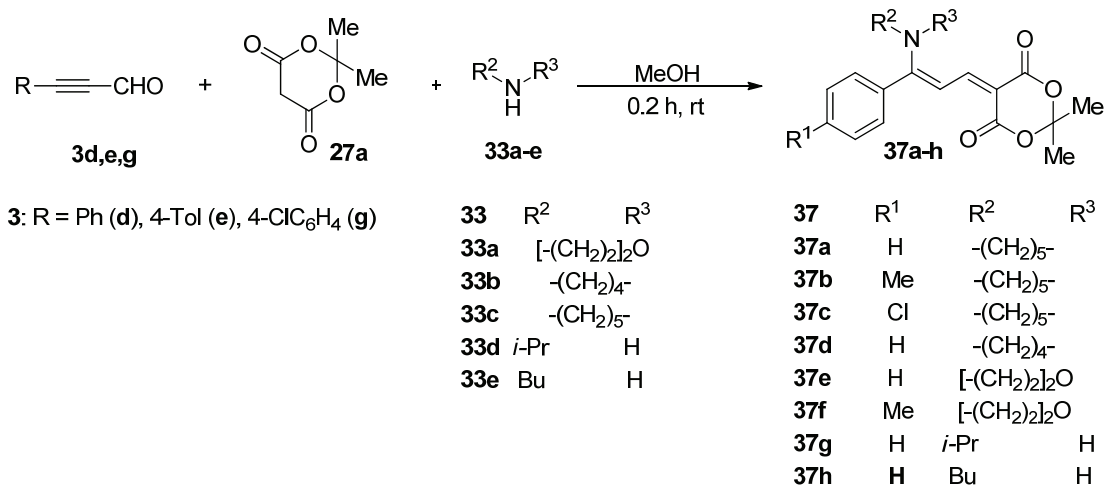
Подтверждением предполагаемого механизма реакции может служить образование целевого диена **34** в ходе взаимодействия малоната **19** и амина **33**, а также выделение промежуточного продукта **43**. Возможность образования пушпульного диена в результате взаимодействия енина и амина была продемонстрирована на примере соединения **34a**, образуемого в результате взаимодействия малоната **19d** и морфолина **33a** (Схема 54).

Схема 54



Если трехкомпонентную реакцию проводить при охлаждении до температуры 0–5°C, оказывается возможным выделение промежуточного продукта **43** с выходом 56%. Этот продукт при выдерживании в спиртовом растворе полностью превращается в соответствующий диен **34a** за 48 ч.

Подобный подход также может быть применен для получения производных кислоты Мельдрума **37** в одну стадию – в результате взаимодействия соответствующих α -ацетиленовых альдегидов **3**, аминов **33** и кислоты Мельдрума **27a** (Схема 55).



Выходы целевого продукта при этом выше, чем в двухстадийном синтезе из енинов **28** (71–98%), причем также образуются чистые диастереомеры. Несомненным преимуществом данной трехкомпонентной реакции является ее скорость – образование целевых продуктов происходит всего за 10 минут.

Трехкомпонентная реакция с тиолами была достаточно подробно описана в работах [200, 210]. Однако в отличие от описанных здесь диенов **37**, наблюдается образование продуктов в виде смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров.

Таким образом, нами были предложены методы получения пушпульных диенов на основе активированных енинов **19** и **28** с хорошими выходами 71–98%. Показано, что реакция может протекать как в двухкомпонентном, так и трехкомпонентном атом-экономном варианте. Реакция протекает селективно по тройной связи даже в условиях избытка нуклеофила.

2.7 Реакции циклоприсоединения диазометана к активированным енинам

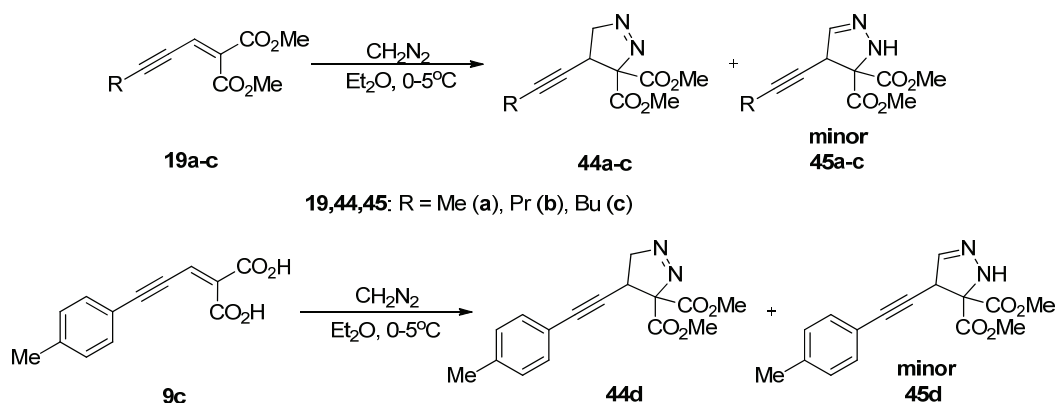
Взаимодействие α,β -ненасыщенных карбонильных соединений с диазоалканами является универсальным методом получения полифункциональных производных пиразолов, пиразолинов и циклопропанов [120–122]. Ключевыми преимуществами данных подходов являются высокие выходы целевых продуктов и хемо- и стереоселективность реакций. Развитие в последние года методы безопасной генерации диазосоединений [224, 225] делает данную область весьма перспективной для синтеза новых гетеро- и карбоциклических соединений, обладающих полезными фармакологическими свойствами [226, 227]. Литературные сведения о взаимодействии активированных енинов с диазосоединениями немногочисленны [228, 229], но позволяют предположить высокий потенциал электрофильных енинов в реакциях 1,3-циклоприсоединения. Вместе с тем, наличие

нескольких реакционных центров в описанных акцепторах Михаэля **19**, **28** и полученные ранее данные [155, 160] позволяют предположить возможность образования пиразолинов в ходе взаимодействия с диазосоединениями на примере диазометана.

В качестве диполярфилов нами изучены енины, активированные карбоксильными и сложноэфирными группами **9с**, **19а–с**, и **28а–d,g,i**. Реакции субстратов с диазометаном проводились в эфирном растворе при температуре 0–5°C в условиях 3–4-х кратного избытка реагента. Нами было показано, что эти соединения по-разному взаимодействуют с эфирным раствором диазометана [230].

Так, реакция кислоты **9с** и малонатов **19а–с** протекает аналогично 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онам – с участием двойной связи (Схема 56) [230]. Однако спектральные характеристики выделенных продуктов заметно различаются: в спектрах ЯМР ^1H отсутствует сигнал группы NH, а сигналы протонов групп CH_2 смещены в слабое поле примерно на δ_{H} 1.1 м.д. Эти данные, в сочетании с результатами элементного микроанализа, позволяют приписать продуктам структуру 1-пиразолинов.

Схема 56



Согласно спектрам ЯМР ^1H , кроме основных продуктов **44а–d** образуются их изомеры **45а–d**. При взаимодействии диазометана с алкинильными эфирами **19а–с** содержание этих соединений в сырой реакционной смеси не превышает 10%. Однако в реакции кислоты **9с** доля минорного изомера **45d** возрастает до 20% от содержания основного продукта.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **45** кроме уширенных синглетов групп NH в области δ_{H} 6.4–7.0 м.д. присутствуют и сигналы при δ_{H} 4.6–5.1 и 6.6–6.7 м.д., причем в случае соединений **45с,d** слабополюные сигналы представляют собой хорошо разрешенные дублеты с КССВ 1.7 и 1.5 Гц, соответствующие, согласно результатам двумерных гетероядерных экспериментов НМҚС и НМВС (^1H – ^{13}C), протону $-\text{HC}=\text{N}-$ гетероцикла.

Следует отметить, что для продуктов **44** и **45** не удастся зарегистрировать масс-спектры высокого разрешения, поскольку в условиях электроспрея они разлагаются с выделением азота; при этом фиксируется пик, соответствующий молекулярному иону циклопропана.

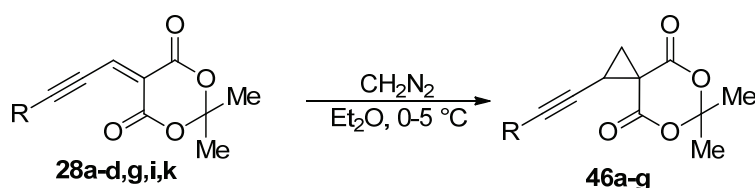
Кроме того, выделение азота в ходе термоллиза было дополнительно зафиксировано с помощью газовой хроматографии с детектором по теплопроводности. Несмотря на это, состав этих продуктов надежно подтверждается количественным элементным микроанализом на углерод и водород (Таблица 10).

Таблица 10 – Данные элементного анализа и масс-спектры 1-пиразолинов

Вещество	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %		M, г/моль	Основной пик ⁸ , m/z
	C	H		C	H		
44,45a	52.99	5.52	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄	53.57	5.39	224.21	198
44,45b	56.98	6.20	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₄	57.13	6.39	252.27	226
44,45c	58.93	6.90	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₄	58.63	6.81	266.29	240
44,45d	64.11	5.64	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₄	63.99	5.37	300.31	274

Производные кислоты Мельдрума **28a–d,g,i** реагируют с избытком эфирного раствора диазометана иначе. Так, при сливании охлажденных растворов без каких-либо катализаторов или в затемненном помещении наблюдается бурное выделение азота, что может свидетельствовать о протекании реакции с образованием циклопропановых аддуктов. Согласно данным элементного анализа, а также спектрам ЯМР, образующиеся продукты соответствуют спироциклическим соединениям **46a–g**. Следует отметить, что соединения **46a–g** образуются с высокими выходами 81–96% (Схема 57).

Схема 57



28: R = Ph (a), 4-Tol (b), 4-MeOC₆H₄ (c), 4-ClC₆H₄ (d), Thiophen-2-yl (g), Me₃Si (i), *t*-BuMe₂Si (k),
46: R = Ph (a), 4-Tol (b), 4-MeOC₆H₄ (c), 4-ClC₆H₄ (d), Thiophen-2-yl (e), Me₃Si (f), *t*-BuMe₂Si (g)

Циклопропаны **46** представляют собой устойчивые при длительном хранении кристаллические соединения. Они подробно изучены методами спектроскопии ЯМР. Спектры ЯМР ¹H спироциклопропанов содержат сигналы протонов метильных групп при δ_H 1.82–1.90 м.д., протонов при циклопропановом фрагменте в областях δ_H 2.63–2.87 м.д. и 2.26–2.47 м.д. для CH и CH₂ фрагментов соответственно. В спектре ЯМР ¹³C, так же, как и для исходных соединений **28** наблюдается магнитная неэквивалентность групп C=O (атомы 1,3-

⁸ Соответствуют циклопропанам, а не приведенным 1-пиразолинам.

диоксанового цикла), которые дают два сигнала при δ_C 163.2–163.7 и 166.5–166.8 м.д. Отметим, что в данном случае реакция протекает региоспецифично по двойной связи, тройная связь не затрагивается даже в случае проведения реакции в присутствии 10-кратного избытка диазометана. Это также подтверждается наличием в спектрах ЯМР ^{13}C характеристических сигналов *sp*-гибридных атомов углерода в диапазонах δ_C 81–90 и 83–98 м.д. Молекулярное строение соединения **46a** дополнительно подтверждено данными РСА (Рисунок 10).

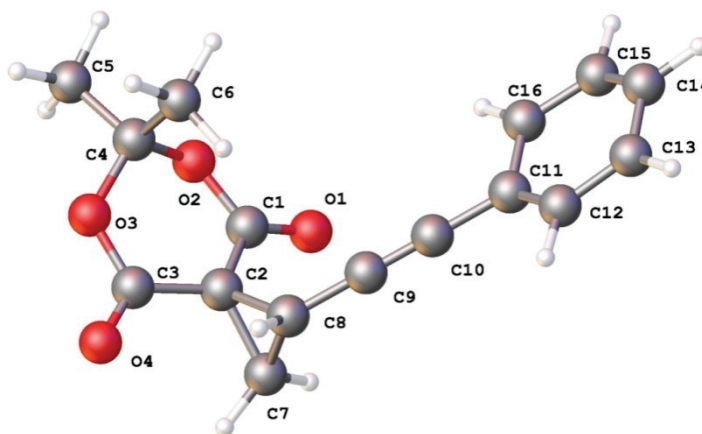


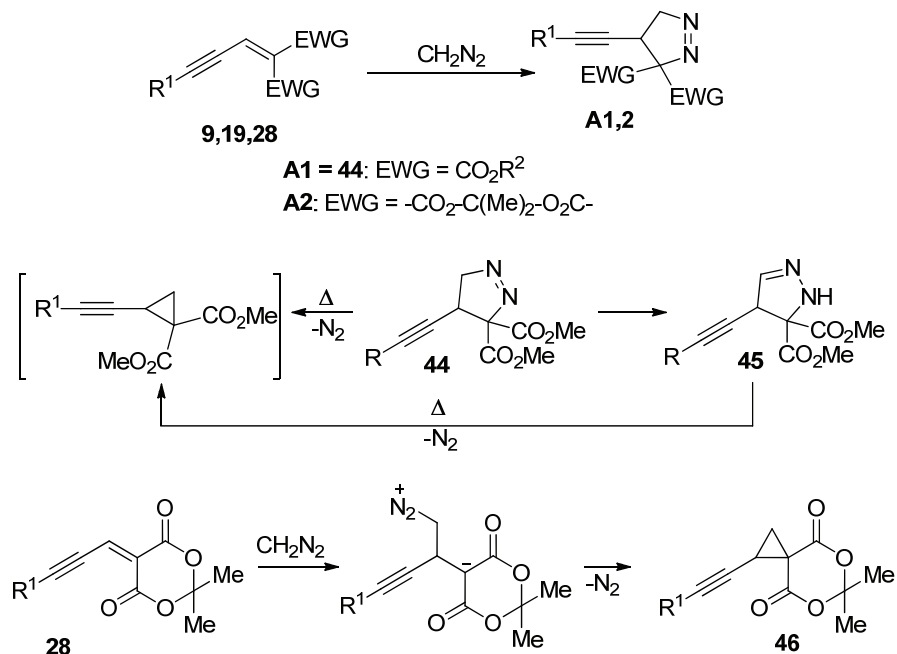
Рисунок 10 – Структура молекулы **46a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Конформация 1,3-диоксанового цикла в данном случае наиболее близка к плоскостной структуре и представляет собой искаженную ванную. Угол между плоскостями диоксанового цикла и ненасыщенного фрагмента составляет $120.2(5)^\circ$, а арильный фрагмент копланарен ненасыщенной цепи (угол составляет $3.8(6)^\circ$). За счет наличия $C\equiv C$ связи ($1.214(1)$ Å) происходит сокращение длин связей $Ag-C^{10}$ ($1.421(5)$ Å) и C^8-C^9 ($1.425(6)$ Å). Длины связей в циклопропановом фрагменте также искажены: длина связи C^7-C^8 составляет $1.491(3)$ Å, а для C^2-C^7 – $1.518(2)$ Å. Углы в циклопропановом фрагменте искажены, по-видимому, из-за влияния 1,3-диоксанового цикла (для $C^2-C^8-C^7$ и $C^7-C^2-C^8$ составляют $59.1(3)^\circ$ и $57.4(8)^\circ$ соответственно).

Таким образом, активированные енины **9**, **19** и **28** реагируют с эфирным раствором диазометана селективно по $C=C$ связи; природа продуктов при этом различна. Вероятно, ход реакции определяется в основном устойчивостью промежуточных пиразолинов **A1,2**, образующихся на первой стадии процесса (Схема 58). 1-Пиразолины **A1** (**44**), которые образуются в ходе реакции енинов **9** и **19**, содержащих две электроноакцепторные группы, довольно стабильны и могут превращаться в циклопропаны только при нагревании. Сами 1-пиразолины **44** перегруппировываются в 2-пиразолины **45** лишь частично, согласно данным

ЯМР. Spirocyclic 1-pyrazoline **A2** – продукт 1,3-диполярного циклоприсоединения CH_2N_2 к енинам **28** – отличается высокой лабильностью вызванной, очевидно, стерическим напряжением в молекуле.

Схема 58



Этот промежуточный циклоаддукт отщепляет азот уже при температуре синтеза (0–5 °С), что и объясняет образование спироциклопропанов **46** в качестве финальных продуктов. Данный механизм подробно изучен на примере некоторых производных кислоты Мельдрума и полностью соответствует нашим наблюдениям для алкинильного производного [231, 232]. Вместе с тем нельзя исключить и механизм трансформации енинов **28**, связанный с процессом aza-MIRC (Michael Initiated Ring Closure). Ранее такой механизм был стереохимически обоснован для некаталитических реакций циклопропанирования производных арилиденмалоновых кислот этилдиазоацетатом [233].

2.8 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 [234, 235]. Поэтому большой интерес вызывает азид-алкиновое циклоприсоединение в рядах соединений **28** и **46**, например, в варианте реакции Р. Хьюсгена [236–238].

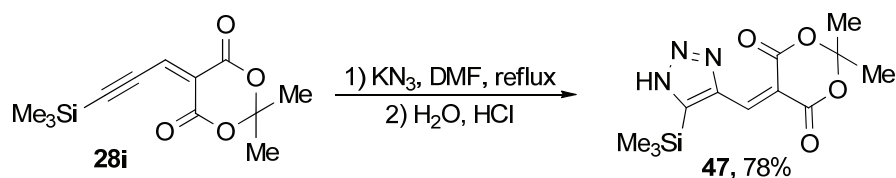
В литературе имеются сведения о возможности протекания одnoreакторной трехкомпонентной реакции элементарных α -ацетиленовых альдегидов с кислотой

Мельдрума и триметилсилилазидом [123]. Данный метод имеет существенный недостаток: в ходе реакции образуется 4-триметилсиллил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегид в качестве побочного продукта. Разработка более селективного метода синтеза 1,2,3-триазолов, содержащих остаток кислоты Мельдрума, представляется актуальной задачей.

Следует отметить, что реакция структурно подобных енинонов с азидами была ранее подробно изучена в диссертации [239]. В частности, было показано, что реакция Хьюсгена 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов с азидом калия с превосходными выходами дает 1,2,3-триазольные халконы. Таким образом, представляло интерес изучить взаимодействие иона N_3^- с активированными енинами **28**.

Реакция енина **28i** с азидом калия в ДМФА приводит к образованию 1,2,3-триазольного производного **43** с сохранением кремнийсодержащей группы (Схема 59). Как и ожидалось, реакция протекает избирательно по тройной связи. Образование 4-триметилсиллил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегида в этом случае не наблюдается.

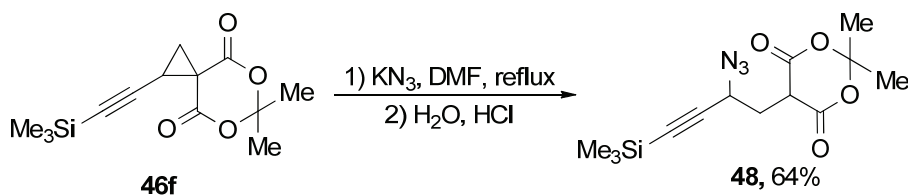
Схема 59



Циклопропаны **46** представляют интерес в качестве диполярофилов. В литературе описано применение триазолов, содержащих циклопропановый фрагмент, в качестве ингибиторов солянокислой коррозии некоторых сталей [240], противогрибковых [241] и противовирусных препаратов [242]. Получение таких структур возможно в результате реакции Хьюсгена с циклопропанами **42**.

На практике нами было показано, что реакция между спироциклопропанами (на примере соединения **46f**) с азидом калия приводит не к образованию ожидаемого 1,2,3-триазола, а к образованию азида **48** (Схема 60).

Схема 60



Органические азиды и азотосодержащие гетероциклические полиазиды с высоким содержанием азота представляют собой большой интерес для моделирования и синтеза

высокоэнергетических материалов. Они могут быть применены в качестве иницирующих взрывчатых веществ, генераторов молекулярного азота и исходных реагентов для получения карбид-нитридных наноматериалов [243, 244].

Следует отметить, что нуклеофильное раскрытие циклопропанов под действием иона N_3^- известно как метод синтеза органических азидов [245, 246].

Структура соединения **48** подтверждена спектральными методами и элементным анализом. Реакция протекает региоспецифично по циклопропановому фрагменту, тройная связь не затрагивается. По-видимому, это связано с отсутствием сопряжения тройной связи с остатком кислоты Мельдрума, а также стерическими затруднениями. Это подтверждается наличием в спектре ЯМР ^{13}C характеристических сигналов *sp*-гибридных атомов углерода со значениями δ_C 94.6 и 98.8 м.д. Также в ИК спектре продукта наблюдается интенсивная полоса в районе 2100 см^{-1} , характерная для группы N_3 . В спектре ЯМР 1H отсутствует уширенный синглет в слабом поле, который характерен для атома водорода NH в 1,2,3-триазолах.

Одним из важнейших показателей для азидов как энергонасыщенных материалов является их теплота разложения. Для ее определения был проведен дериватографический анализ азида **48** в инертной газовой среде (азот). Как оказалось, соединение **48** не обладает выраженным тепловым эффектом разложения, который для него не превышает ~ 10 кДж/моль. Структурно аналогичные органические азиды, содержащие одну N_3 группу, также не обладают высокой теплотой разложения ($\sim 50\text{--}80$ кДж/моль) [247].

Таким образом, было показано, что ениновые и спироциклопропановые производные кислоты Мельдрума способны реагировать с азид-ионом с образованием 1,2,3-триазола **47** и азида **48** соответственно.

2.9 Исследование цитотоксической активности полученных соединений

Наибольший практический интерес вызывает исследование полученных соединений с точки зрения возможности их применения в качестве цитотоксических средств. Во многом это связано со стабильным ростом числа онкологических заболеваний на душу населения в РФ [248].

Согласно недавним обзорным статьям, продукты конденсации СН-кислот с альдегидами могут обладать противораковой активностью как сами по себе, так и применяться в качестве предшественников в синтезе цитотоксических соединений [249–250]. В связи с этим исследование противораковой активности синтезированных в данной работе соединений представляет собой актуальную задачу.

Анализ цитотоксичности был проведен методом МТТ-теста⁹. Изучены производные малоновой кислоты **9**, малонаты **19**, производные кислоты Мельдрума **28**, циклопропаны **46** и азид **48**. 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 11).

Таблица 11 – Результаты испытаний цитотоксической активности соединений

Соед-я	Выживаемость линии SK-MEL-28, %	Выживаемость линии NCI-H460, %	Выживаемость линии HS-5, %
9a	100	87	100
9b	100	100	100
19b	1	1	5
19c	1	2	2
19d	4	8	25
19e	2	9	29
28a	100	96	100
28b	100	100	99
28c	100	88	100
28d	100	90	98
28e	100	100	100
28f	100	95	100
28g	100	100	100
28h	100	100	99
28i	8	64	8
28j	2	27	6
28k	3	35	5
46a	56	90	65
46d	76	70	77
46f	100	100	100
48	100	100	100

⁹ Анализ проведен в сентябре 2022 года под руководством директора Центра медицинской химии А.С. Бунева, Тольяттинский государственный университет.

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. То есть данное обстоятельство позволяет рассматривать соединение **48** как безопасный реагент.

Выводы по главе 2

1. Было показано, что реакции СН-кислот с α -ацетиленовыми альдегидами в основном приводят к образованию продуктов конденсации Кневенагеля – реакционноспособным енинам. В отдельных случаях происходит образование кислородсодержащих гетероциклов. Оба типа продуктов представляют интерес для изучения как с точки зрения дальнейших реакций, так и биологической активности. Впервые показана возможность получения пиридиновых бетаинов из соответствующих α -ацетиленовых альдегидов.

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

3. Изучены общие закономерности фрагментации молекулярных ионов в масс-спектрах полученных ениновых производных.

4. Предложены методы получения пушпультных диенов на основе ениновых производных кислоты Мельдрума и малоновой кислоты с хорошими выходами 71–98%. Было показано, что реакция может протекать как в двухкомпонентном, так и трехкомпонентном атом-экономном варианте. Реакция протекает селективно по тройной связи даже в условиях избытка нуклеофила.

5. Показано, что электронодефицитные 1,3-енины могут реагировать с эфирным раствором diazometana в отсутствие катализатора селективно по двойной связи с образованием карбо- или гетероциклических производных.

6. Полученные соединения исследованы на цитотоксическую активность. Показана низкая цитотоксичность большинства изученных продуктов.

ГЛАВА 3

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C растворов исследуемых соединений зарегистрированы при 25°C (если не указана другая температура) на приборах Bruker AVANCE III 400 (рабочие частоты 400.13 и 101.61 МГц для спектров ^1H и ^{13}C соответственно), Bruker Avance III AM-500 (рабочие частоты 500.00 и 125.00 МГц для спектров ^1H и ^{13}C соответственно) и Jeol ECX-400A (400.13 и 100.00 МГц для спектров ^1H и ^{13}C соответственно). В качестве внутреннего стандарта использовали сигналы Me_4Si или протонов и атомов углерода дейтерированного растворителя CDCl_3 (δ_{H} 7.66 м.д. и δ_{C} 77.0 м.д. соответственно), $\text{DMSO}-d_6$ (δ_{H} 2.51 м.д. и δ_{C} 39.5 м.д. соответственно) или C_6D_6 (δ_{H} 7.27 м.д. и δ_{C} 129.0 м.д. соответственно). Спектры ^{19}F записывали на приборе Bruker AM-300, рабочая частота 282.40 МГц, внутренний стандарт – CFCl_3 . Двумерные эксперименты COSY, HMBC, HMQC и NOESY выполнены на приборе Bruker AVANCE III 400.

ИК спектры записаны в диапазоне $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$ для твердых образцов в таблетках KBr либо для растворов между пластин в CCl_4 на спектрометре Shimadzu IRTracer-100 и Фурье-спектрометре ФСМ-1201. Масла исследованы в тонком слое между пластин KBr.

Контроль хода реакции, чистоту продуктов, соотношение диастереомеров определяли методами ГЖХ и ВЭЖХ. ВЭЖХ-исследование проводили на хроматографе Agilent 1220 со спектрофотометрическим детектором, колонка ZORBAX C-18, элюент – ацетонитрил : вода (80: 20 об.), скорость тока элюента – 1 мл/мин. Для анализа использовались газовые хроматографы Кристаллюкс 4000М с пламенно-ионизационным детектором и капиллярной колонкой ($25\text{ м} \times 0.33\text{ мм} \times 0.5\text{ мкм}$, 100%-ный полидиметилсилоксан в качестве неподвижной фазы, газ-носитель – гелий, температура испарителя, детектора 300°C), Hewlett-Packard HP 5890 Series II Plus с пламенно-ионизационным детектором и капиллярной кварцевой колонкой ($30\text{ м} \times 0.32\text{ мм} \times 0.25\text{ мкм}$, 95%-ный полидиметилсилоксан и 5%-ный полидифенил в качестве неподвижной фазы, газ-носитель – гелий, температура испарителя, детектора 300°C), температурный режим колонки выбирался для конкретной задачи. Образование азота в ходе термоллиза соединений 45 фиксировали в аналогичных экспериментах на газовом хроматографе Кристаллюкс4000М с катарометром и насадочной колонкой длиной 2 м, заполненной молекулярным ситом NaX (60/80 меш), газ-носитель – гелий.

Экспресс-контроль хода реакции проводился с применением ТСХ на пластинах Sorbfil в системе EtOAc – петролейный эфир (соотношение от 1:10 до 10:1). Для анализа соединений 27 (производные кислоты Мельдрума) пластины Sorbfil перед использованием

дезактивировали выдерживанием в парах AsOH (30 мин). Хроматограммы проявляли в парах I_2 либо под УФ-лампой.

Спектры в УФ и видимой области записаны на спектрофотометре Shimadzu UV-2600 для растворов в метаноле в кварцевых кюветах с толщиной слоя 1 см.

Количественный микроанализ на C, H, Si проводился методом экспресс-гравиметрии. Азот определяли методом Дюма, серу – по Шенигеру (сжигание в колбе с кислородом) [251, 252].

Масс-спектры высокого разрешения регистрировали на приборе Bruker maXis HRMS-ESI-QTOF. Масс-спектры ЭУ (70 эВ) получали на хроматомасс-спектрометре Shimadzu GCMS-QP2010Ultra с капиллярной колонкой Rtx-5MS (длина 30 м) при температуре инжектора 350°C , вещества вводили в виде ~1%-ных растворов в ацетоне.

Температуры плавления веществ измеряли в открытых капиллярах и не исправляли.

Рентгенодифракционный эксперимент проведен на автоматическом четырехкружном дифрактометре с двумерным детектором Bruker Apex II при 120.0(2) К. Структуры расшифрованы методом сопряженного пространства, реализованном в программе SHELXT [253] и уточнены методом NoSpherA2 [254] в базисном наборе def2-SVP/B3LYP с помощью программы Olex2-1.5 [255] по F^2 по всем данным. Все атомы, включая водород, были найдены в разностном синтезе электронной плотности и уточнены в анизотропном приближении.

3.1 Терминальные алкины

Исходные терминальные алкины **1b–d,j** являются коммерчески доступными и использовались без дополнительной очистки, за исключением фенилацетилена **1d**, который перед введением в реакцию перегоняли. Метилацетилен **1a** был получен согласно известной методике [256] и вводился в реакцию в сжиженном виде (т.кип. -23°C , сухой лед). Ацетилены **1e–h** получены по описанным ранее методикам [257].

Карбидный ацетилен из баллона очищали последовательным пропусканием через ловушку с температурой -78°C и емкости с концентрированной H_2SO_4 и KOH .

(Фуран-2-ил)акрилоилхлорид. К суспензии 55.9 г (0.40 моль) высушенной при 100°C (фуран-2-ил)акриловой кислоты ([258], с. 55) и 2 мл ДМФА в 200 мл сухого CHCl_3 при перемешивании добавляли по каплям 52.3 г (0.44 моль) SOCl_2 , предварительно перегнанного с льняным маслом. Реакционную массу нагревали на водяной бане в течение 2 ч, после чего отгоняли на роторном испарителе растворитель и не вступивший в реакцию SOCl_2 , остаток

перегоняли в вакууме в атмосфере аргона. Выход 53 г (84%), желтая жидкость, кристаллизующаяся при хранении, т. кип. 110–115°C (8 мм рт. ст.) ([25], с. 48).

2-Бром-3-(5-бромфуран-2-ил)акрилоилхлорид. К раствору 53 г (0.34 моль) (фуран-2-ил)акрилоилхлорида в 170 мл CCl_4 медленно добавляли по каплям 108 г (0.68 моль) Br_2 в 50 мл CCl_4 , после чего нагревали реакционную массу на водяной бане 2.5 ч. Растворитель отгоняли на роторном испарителе, остаток нагревали 4 ч на кипящей водяной бане в вакууме 30 мм рт. ст. Полученный темно-коричневый неочищенный продукт использовали на следующей стадии без очистки ([25], с. 48–49).

2-Бром-5-этинилфуран 1i. К 1120 мл 4%-го водного раствора NaOH добавляли 100 г (~0.32 моль) расплавленного неочищенного 2-бром-3-(5-бромфуран-2-ил)акрилоилхлорида. Реакционную смесь нагревали и при перемешивании отгоняли образующийся алкин в смеси с небольшим количеством 2-бром-5-ацетилфурана. Продукт извлекали эфиром, эфирный экстракт сушили над Na_2SO_4 , отгоняли растворитель на роторном испарителе, а остаток перегоняли в вакууме в атмосфере аргона в присутствии небольшого количества гидрохинона. Выход 25.2 г (46%), желтоватая жидкость, быстро темнеющая при хранении, т. кип. 67–70°C (27 мм рт. ст.) ([25], с. 49, [259]).

Триалкилэтинилсиланы 1k,l (общая методика) [260]. Через 50 мл сухого ТГФ при охлаждении (-5°C) пропускали предварительно очищенный ацетилен в течение 1 ч. Затем, не прекращая потока ацетилена, добавляли по каплям раствор BuMgCl , полученный из 3.6 г (0.15 моль) Mg и 13.9 г (0.15 моль) BuCl в 50 мл ТГФ, в течение 1 ч, при этом температура реакционной смеси поднималась от -5°C до 10°C . Ацетилен пропускали еще 0.5 часа, после чего при температуре 10–15°C добавляли 13.1 г (0.087 моль) соответствующего триалкилхлорсилана в 15 мл абсолютного ТГФ в течение 20 мин. После этого кипятили реакционную массу с обратным холодильником 1 ч при перемешивании, затем выливали ее в 150 мл 10%-го водного раствора NH_4Cl и добавляли 10 мл концентрированной соляной кислоты. Водный слой экстрагировали Et_2O (1 раз 100 мл и 2 раза по 50 мл), объединенный органический слой промывали раствором NaHCO_3 и водой, сушили над Na_2SO_4 . Растворитель отгоняли на роторном испарителе, а остаток перегоняли с дефлегматором при атмосферном давлении.

Триэтилэтинилсилан 1k. Выход 8.75 г (72%), бесцветная жидкость, т.кип. 139–143°C, лит. [261]: т.кип. 138–139°C.

Третбутилдиметилэтинилсилан 1l. Выход 8.38 г (69%), бесцветная жидкость, т.кип. 116–121°C, лит. [261]: т.кип. 120–123°C.

3.2 Диэтилацетали пропаргиловых альдегидов

Диэтилацетали пропаргиловых альдегидов **2a–i** были получены согласно известным методикам [257,36,160].

3.3 Арил- и гетарилгалогениды

Использовали коммерчески доступные 1-фтор-4-нитробензол **4a** и 1-фтор-4-йодбензол **4b**. 2-Бромтиофен **4c** был получен бромированием тиофена *N*-бромсукцинимидом согласно патенту [262].

3.4 α -Ацетиленовые альдегиды

Ацетиленовые альдегиды **3a–i** были получены кипячением диэтилацеталей **2a–i** в 70%-ной уксусной кислоте согласно методике, приведенной в работе [259].

Кремнийсодержащие альдегиды **3j–l** получены из терминальных алкинов **1j–l** по методике ([32], с. 145). По этой же методике получали альдегид **3d**.

3-(Триметилсилил)пропаргиловый альдегид (3j) [263]. Выход 18 г (71%), бесцветная жидкость, т.кип. 44–47°C (15 мм рт. ст.). ИК спектр (CCl₄), $\nu/\text{см}^{-1}$: 2731, 2254, 1690, 1672. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 126 (100), 97 (29), 28 (32).

3-(Триэтилсилид)пропаргиловый альдегид (3k) [263]. Выход 3.5 г (69%), бесцветная жидкость, т.кип. 83–84°C (8 мм рт. ст.). ИК спектр (CCl₄), $\nu/\text{см}^{-1}$: 2720, 2236, 1678, 1654. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 168 (100), 139 (29), 28 (24).

3-(трет-Бутилдиметилсилил)пропаргиловый альдегид (3l) [263]. Выход 5.3 г (55%), бесцветная жидкость, т.кип. 76–77°C (18 мм рт. ст.). ИК спектр (CCl₄), $\nu/\text{см}^{-1}$: 2712, 2199, 1687, 1644. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 169 (100), 139 (15), 28 (14).

Пропаргиловый спирт **5** – коммерчески доступный продукт, использовался без дополнительной очистки.

Пропаргиловые спирты 6a,b (общая методика). Смешивали 0.09 моль соответствующего галогенида **4a,b**, 6.63 г (0.12 моль) пропаргилового спирта **5**, 40 мл сухого C₆H₆, 14 мл Et₃N, продували систему аргоном. Затем добавляли 0.33 г (0.47 ммоль) Pd(PPh₃)₂Cl₂, 0.19 г (1.00 ммоль) CuI и 284 мг (1.1 ммоль) PPh₃. Реакционную смесь нагревали с перемешиванием под аргоном при температуре 75–80°C в течение 3.5 ч. Затем твердый остаток отделили, растворили в воде и экстрагировали Et₂O. Экстракт объединяли с фильтратом и сушили над Na₂SO₄. Эфир отгоняли на ротаторном испарителе, остаток

растворяли в 50 мл Et₂O и пропускали через слой Al₂O₃ для хроматографии. Затем растворитель удаляли на роторном испарителе, остаток перегоняли в вакууме.

3-(4-Фторфенил)проп-2-ин-1-ол (6a). Выход 1.76 г (13%), белые кристаллы, т.кип. 120°C (8 мм рт. ст.).

3-(Тиофен-2-ил)проп-2-ин-1-ол (6b). Выход 4.13 г (32%), светло-желтая вязкая жидкость.

α-Ацетиленовые альдегиды 3m,n (общая методика). К раствору 0.03 моль соответствующего пропаргилового спирта **6a,b** в 200 мл CH₂Cl₂ добавляли 60 г (0.69 моль) активного MnO₂, приготовленного согласно методике [26]. Через 1.5 ч отфильтровывали MnO₂ и многократно промывали осадок на фильтре небольшими порциями CH₂Cl₂ (суммарно 300 мл). Жидкость дополнительно фильтровали через фильтр «синяя лента» для удаления тонкодисперсного MnO₂, после чего растворитель отгоняли на роторном испарителе, а остаток перегоняли в вакууме.

3-(4-Фторфенил)проп-2-иналь (3m). Выход 3.95 г (89%), бесцветные кристаллы, т.пл. 95–96°C (из смеси EtOH–H₂O).

3-(Тиофен-2-ил)проп-2-иналь (3n). Выход 1.65 г (41%), ярко-желтые пластинчатые кристаллы, т.пл. 167–168°C (из петролейного эфира).

3-(4-Нитрофенил)проп-2-иналь (3o). Диэтилацеталь **2j** получили по методике [264]. Гидролиз соединения **2j** проводили в соответствии с методикой [259]. Выход 1.62 г (69%), оранжевые кристаллы, т.пл. 95–96°C (из смеси EtOH–H₂O).

3.5 СН-кислоты

Малоновая кислота **8**, диметилловый **18** и диэтиловый **13** эфиры малоновой кислоты, малононитрил **20**, димедон **30**, ацетилацетон **21**, бензоилацетон **22** – коммерчески доступные продукты, использовались без дополнительной очистки. Кислота Мельдрума **27** была получена согласно методике [265].

3.6 Арилпропаргилиденмалоновые кислоты

Арилпропаргилиденмалоновые кислоты 9a–d (общая методика). К раствору 5 ммоль соответствующего альдегида **1** и 520 мг (5 ммоль) малоновой кислоты **8** в 3 мл лед. AcOH добавляли 25 мг (0.26 ммоль, 5 мол. %) конц. H₂SO₄ и выдерживали при комнатной температуре двое суток, после чего фильтровали выпавшие кристаллы, промывали их небольшим количеством холодного метанола и сушили на воздухе.

2-(3-Фенилпроп-2-ин-1-илиден)малоновая кислота (9a). Выход 0.93 г (86%), желтоватые кристаллы, т.пл. 188–189°C (из AcOH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 6.93с (1H, =CH), 7.39–7.42 м (3H, H^{Ar}), 7.44–7.47 м (2H, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 84.3 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 101.4 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 117.9, 120.0, 128.4, 131.9, 138.2, 143.3, 164.3 (CO_2H), 165.6 (CO_2H). Найдено, %: С 66.34, Н 3.51. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: С 66.67, Н 3.73.

2-(3-(4-Толил)проп-2-ин-1-илиден)малоновая кислота (9b). Выход 0.89 г (77%), желтые кристаллы, т.пл. 172–173°C (из AcOH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.34 с (3H, Me), 6.94 с (1H, =CH), 7.27 д (2H, J 8.22 Гц, H^{Ar}), 7.37 д (2H, J 8.22 Гц, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 21.1 (CH_3), 84.8 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 102.6 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 118.2, 121.3, 130.0, 131.7, 137.9, 140.2, 164.3 (CO_2H), 165.7 (CO_2H). Найдено, %: С 67.69, Н 4.30. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 67.82, Н 4.38.

2-(3-(4-Хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден)малоновая кислота (9c). Выход 0.93 г (74%), желтые кристаллы, т.пл. > 210°C с разл. (из AcOH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 6.90 с (1H, =CH), 7.14–7.30 м (4H, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 85.9 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 101.3 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 119.1, 121.1, 129.5, 132.8, 135.6, 141.3, 164.1 (CO_2H), 165.8 (CO_2H). Найдено, %: С 57.34, Н 3.01. $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClO}_4$. Вычислено, %: С 57.51, Н 2.82.

2-(3-(4-Фторфенил)проп-2-ин-1-илиден)малоновая кислота (9d). Выход 0.82 г (70%), светло-желтые кристаллы, т.пл. > 210°C с разл. (из AcOH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 6.94 с (1H, =CH), 7.30–7.66 м (4H, H^{Ar}), 11.49 уш. с (1H, CO_2H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 86.1 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 100.7 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 120.1, 120.8, 129.9, 133.4, 134.9, 138.9, 164.3 (CO_2H), 165.7 (CO_2H). Найдено, %: С 61.53, Н 3.12. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{FO}_4$. Вычислено, %: С 61.55, Н 3.01.

3.7 Бетаины

2-Карбокси-5-арил-5-(пиридин-1-иум-1-ил)пента-2,4-диеноаты 11a–e (общая методика). К раствору 104 мг (1 ммоль) высушенной в течение 1 ч при 105°C малоновой кислоты **8** и 1 ммоль пиридина **10a–c** в 1 мл сухого MeOH добавляли 1 ммоль альдегида **3d,f,g**. Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч, затем выпавший осадок отфильтровывали, промывали 2 мл холодного MeOH и сушили на воздухе.

2-Карбокси-5-(пиридин-1-иум-1-ил)-5-фенилпента-2,4-диеноат (11a). Выход 207 мг (70%), бесцветные иглы, т. пл. 209–210°C (из H_2O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 6.79 д (1H, J 11.7 Гц, 4-CH), 7.28 д (2H, J 6.7 Гц, H^{Ar}), 7.43–7.57 м (3H, H^{Ar}), 8.43 т (2H, J 7.0 Гц, H^{Py}), 8.86–8.99 м (2H, H^{Py} + 3-CH), 9.28 д (2H, J 5.5 Гц, H^{Py}). Спектр ЯМР ^{13}C (100

МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 123.7, 126.5, 129.7, 130.2, 131.1, 131.8, 133.8, 134.5, 146.0, 146.9, 149.1, 168.1, 169.1. Найдено, m/z : 296.0919 $[M+H]^+$. $C_{17}H_{14}NO_4$. Вычислено, m/z : 296.0917.

Гидрат 2-карбоксии-5-(4-метоксифенил)-5-(пиридин-1-иум-1-ил)пента-2,4-диеноата (11b). Выход 237 мг (69%), мелкие желтые кристаллы, т. пл. 189–190°C (из H_2O). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.79 с (3H, MeO), 6.74 д (1H, J 11.7 Гц, 4-CH), 7.04 д (2H, J 9.0 Гц, H^{Ar}), 7.21 д (2H, J 9.0 Гц, H^{Ar}), 8.36–8.46 м (2H, H^{Py}), 8.79 д (1H, J 11.7 Гц, 3-CH), 8.88–8.96 м (1H, H^{Py}), 9.21–9.29 м (2H, H^{Py}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 56.2, 115.6, 121.4, 126.3, 128.4, 129.6, 129.8, 134.9, 146.2, 146.8, 149.0, 162.2, 168.3, 169.2. Найдено, m/z : 326.10230 $[M+H]^+$. $C_{18}H_{16}NO_5$. Вычислено, m/z : 326.10888.

2-Карбоксии-5-(4-хлорфенил)-5-(пиридин-1-иум-1-ил)пента-2,4-диеноат (11c)¹⁰. Выход 185 мг (56%), мелкие желтые кристаллы, т. пл. 203–204°C (из H_2O). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 6.76 д (1H, J 11.7 Гц, 4-CH), 7.43 д (2H, J 8.4 Гц, H^{Ar}), 7.65 д (2H, J 8.4 Гц, H^{Ar}), 8.16–8.49 м (2H, H^{Py}), 8.82 д (1H, J 11.7 Гц, 3-CH), 8.89–8.99 м (1H, H^{Py}), 9.08–9.33 м (2H, H^{Py}). Найдено, m/z : 330.0528 $[M+H]^+$. $C_{17}H_{13}ClNO_4$. Вычислено, m/z : 330.0528.

5-(2-Аминопиридин-1-иум-1-ил)-2-карбоксии-5-фенилпента-2,4-диеноат (11d). Выход 100 мг (32%), мелкие светло-желтые кристаллы, т. пл. 255–256°C (из H_2O). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 6.95–7.01 м (1H, H^{Py}), 7.12 д (1H, J 8.8 Гц, H^{Py}), 7.29–7.34 м (2H, H^{Ar}), 7.48–7.54 м (3H, H^{Ar}), 7.74 д (1H, J 11.5 Гц, 4-CH), 7.93–8.01 м (1H, H^{Py}), 8.11–8.15 м (1H, H^{Py}), 8.18 д (1H, J 11.5 Гц, 3-CH), 8.54 уш. с (2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 113.5, 115.9, 129.6, 130.1, 131.2, 131.9, 138.7, 140.2, 142.9, 144.1, 154.6, 168.4, 168.7. Найдено, m/z : 311.1045 $[M+H]^+$. $C_{17}H_{15}N_2O_4$. Вычислено, m/z : 311.1026.

5-[4-(Диметиламино)пиридин-1-иум-1-ил]-2-карбоксии-5-фенилпента-2,4-диеноат (11e). Выход 126 мг (37%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 183–184°C (из H_2O). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.28 с (6H, $(Me)_2N$), 7.11 д (1H, J 11.7 Гц, 4-CH), 7.17–7.22 м (2H, H^{Py}), 7.24–7.29 м (2H, H^{Ar}), 7.46–7.51 м (3H, H^{Ar}), 8.29–8.37 м (2H, H^{Py}), 8.74 д (1H, J 11.8 Гц, 3-CH). Найдено, m/z : 339.1358 $[M+H]^+$. $C_{19}H_{19}N_2O_4$. Вычислено, m/z : 339.1339.

3.8 Фуранон

5-(4-Фторбензилиден)-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-карбоксилат (12). К раствору 148 мг (1 ммоль) 4-фторфенилпропаргилового альдегида **1m** и 104 мг (1 ммоль) малоновой кислоты **8** в 4 мл 96%-го этанола добавляли 94 мг (1 ммоль) 2-аминопиридина **10b**. Через 4 ч

¹⁰ Спектры ЯМР ^{13}C соединений **4с,е** зарегистрировать не удалось из-за их чрезвычайно малой растворимости.

фильтровали выпавшие игольчатые кристаллы продукта. Выход 221 мг (64%), белые игольчатые кристаллы, т.пл. 146–147°C (из смеси EtOH–H₂O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 3.45 уш. с (H₂O), 6.78 с (1H), 7.39–7.41 м (3H), 7.51–7.63 м (1H), 7.73–7.80 м (2H), 8.15–8.35 м (2H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 126.1, 128.0, 128.1, 129.3, 129.4, 129.7, 130.1, 130.4, 131.3, 131.4, 131.5, 137.9, 148.69, 148.73, 167.9, 168.1. Найдено, %: С 58.77, Н 4.22. С₁₇Н₁₅FN₂O₅. Вычислено, %: С 58.96, Н 4.37.

3.9 Продукты реакции с диэтиловым эфиром малоновой кислоты¹¹

Диэтиловый эфир 2-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)малоновой кислоты (14). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 272 [*M*]⁺ (21), 244 (16), 227 (18), 198 (32), 170 (26), 154 (22), 126 (64), 115 (18), 77 (16), 44 (15), 28 (100).

Этиловый эфир 2-оксо-6-фенил-2H-пиран-3-карбоновой кислоты (15). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 244 [*M*]⁺ (100), 229 (12), 213 (28), 184 (46), 154 (32), 145 (68), 126 (78), 115 (30), 59 (16), 28 (26).

Диэтиловый эфир 2-(3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-1-ил)малоновой кислоты (16). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 290 [*M*]⁺ (10), 217 (18), 185 (76), 158 (18), 145 (42), 115 (28), 105 (20), 77 (24), 44 (16), 28 (100).

3.10 Диметилмалонаты

Диметилловые эфир 2-алкил- и 2-арилпропаргилиденмалоновой кислоты (19a–d) (общая методика). К 59 ммоль альдегида **3a–d** добавляли 10.81 г (82 ммоль) диметилмалоната **18** и 8.45 г (83 ммоль) As₂O. Реакционную смесь выдерживали при 130°C в течение 4 часов, после чего непрореагировавшие остатки отгоняли и собирали целевой продукт вакуумной перегонкой.

Диметилловый эфир 2-(бут-2-ин-1-илиден)малоновой кислоты (19a). Выход 7.52 г (70%), желтоватая жидкость, т.кип. 126–128°C (7 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.09 с (3H), 3.81 с (3H, CO₂Me), 3.87 с (3H, CO₂Me), 6.88–6.94 м (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 5.3, 52.5 (CO₂Me), 52.6 (CO₂Me), 75.4 (C≡C), 104.1 (C≡C), 126.7, 134.2, 163.9 (CO₂Me), 164.9 (CO₂Me). Найдено, %: С 59.34, Н 5.53. С₉Н₁₀O₄. Вычислено, %: С 59.77, Н 5.99.

¹¹ Охарактеризованы только методом ГХ-МС.

Диметиловый эфир 2-(гекс-2-ин-1-илиден)малоновой кислоты (19b). Выход 9.67 г (78%), желтоватая жидкость, т.кип. 132–138°C (2 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.01 т (3H, J 7.4, 0.9 Гц), 1.53–1.67 м (2H), 2.37–2.46 м (2H), 3.81 с (3H, CO_2Me), 3.86 с (3H, CO_2Me), 6.88–6.95 м (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 13.3, 21.7, 22.1, 52.4 (CO_2Me), 52.60 (CO_2Me), 76.43 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 108.38 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 126.67, 134.13, 163.87 (CO_2Me), 164.91 (CO_2Me). Найдено, %: С 62.85, Н 6.71. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 61.78, Н 6.80.

Диметиловый эфир 2-(гепт-2-ин-1-илиден)малоновой кислоты (19c). Выход 9.92 г (75%), желтоватая жидкость, т.кип. 139–141°C (4 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 0.93 т (3H, J 7.3, 0.9 Гц), 1.37–1.52 м (2H), 1.49–1.63 м (2H), 2.40–2.49 м (2H), 3.81 с (3H, CO_2Me), 3.86 с (3H, CO_2Me), 6.88–6.94 м (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 13.5, 19.8, 21.9, 30.2, 52.4 (CO_2Me), 52.6 (CO_2Me), 76.3 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 108.6 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 126.7, 134.1, 163.9 (CO_2Me), 164.9 (CO_2Me). Найдено, %: С 64.27, Н 7.19. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 64.01, Н 6.91.

Диметиловый эфир 2-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)малоновой кислоты (19d). Выход 10.81 г (75%), светло-желтая жидкость, кристаллизующаяся при хранении в бесцветные иглы, т.кип. 190–191°C (3 мм рт. ст.), т.пл. 46–46.5°C (из петролейного эфира). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 3.86 с (3H, CO_2Me), 3.94 с (3H, CO_2Me), 7.16 с (1H, CH), 7.33–7.48 м (3H, H^{Ar}), 7.48–7.54 м (2H, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 52.5 (CO_2Me), 52.7 (CO_2Me), 84.7 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 105.4 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 121.8, 125.9, 128.6, 130.0, 132.3, 134.3, 163.7 (CO_2Me), 164.6 (CO_2Me). Найдено, %: С 68.59, Н 4.74. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 68.85, Н 4.95.

Диметиловый эфир 2-(3-(триметилсилил)проп-2-ин-1-илиден)малоновой кислоты (19e). Смесь 4.17 г (33 ммоль) триметилсилилпропиналя **3j**, 11.7 г (89 ммоль) диметилмалоната **18** и 5 мл As_2O нагревали на масляной бане при 120°C в течение 1 ч, после чего перегоняли в вакууме. Выход 6.85 г (86%), бесцветная жидкость, т.кип. 139–140°C (8 мм рт.ст.). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 0.19 с (9H, Me_3Si), 3.78 с (3H, CO_2Me), 3.82 с (3H, CO_2Me), 6.83 с (1H, $\text{HC}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: –0.6 (Me_3Si), 52.3 (OMe), 52.7 (OMe), 98.8 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 112.6 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 125.0 ($\text{C}=\text{C}$), 135.9 ($\text{C}=\text{C}$), 163.4 ($\text{C}=\text{O}$), 164.4 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 240 [M] $^+$ (2), 225 (85), 209 (71), 195 (47), 181 (18), 166 (11), 151 (10), 129 (71), 113 (50), 105 (100), 89 (73), 83 (21), 59 (39), 43 (14). Найдено, %: С 55.12, Н 6.89, Si 11.51. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Si}$. Вычислено, %: С 54.97, Н 6.71, Si 11.69.

3.11 Продукты реакции с малонитрилом, ацетилацетоном и бензоилацетоном

2-(3-Фенилпроп-2-ин-1-илиден)малонитрил (23). К раствору 130 мг (1 ммоль) фенилпропаргилового альдегида **3d** и 66 мг (1 ммоль) малонитрила **20** в 4 мл метанола добавляли несколько капель раствора метилата натрия в метаноле (1 ммоль). Через 48 ч фильтровали выпавший осадок. Выход 140 мг (78%), коричневые кристаллы, т.пл. 75–76°C (из смеси MeOH–H₂O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 7.46–7.54 м (2H), 7.54–7.64 м (3H), 8.07 с (1H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 85.8, 94.1, 112.6, 113.1, 113.4, 119.9, 129.9, 132.6, 133.3, 144.2. Найдено, %: С 81.04, Н 3.52. С₁₂Н₆Н₂. Вычислено, %: С 80.88, Н 3.39.

Продукт взаимодействия фенилпропаргилового альдегида и ацетилацетона (25). К раствору 130 мг (1 ммоль) фенилпропаргилового альдегида **3d** и 100 мг (1 ммоль) ацетилацетона **21** в 4 мл ацетонитрила добавляли при охлаждении несколько капель DBU. Затем смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали. Через 48 ч фильтровали выпавший осадок, промывали небольшим количеством холодного метанола. Выход 138 мг (65%), белые кристаллы, т.пл. 92–94°C (из смеси MeOH–H₂O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.85 с (3H), 2.16 с (3H), 2.36 с (3H), 2.46 с (3H), 2.71 д (1H, *J* 12.2 Гц), 3.19–3.29 м (1H), 3.66–3.77 м (1H), 4.68 д (1H, *J* 10.7 Гц), 7.24–7.36 м (8H, H^{Ar}), 7.40–7.44 м (2H, H^{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 22.0, 24.3, 29.7, 34.0, 57.6, 63.0, 63.5, 84.2, 84.9, 86.0, 87.5, 101.1, 121.6, 122.0, 128.8, 129.2, 131.8, 132.0, 167.8, 205.2, 207.3. Найдено, %: С 76.00, Н 5.90. С₂₈Н₁₆О₄. Вычислено, %: С 76.25, Н 6.14.

1-Фенил-2-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)бутан-1,3-дион (26). К раствору 130 мг (1 ммоль) фенилпропаргилового альдегида **3d** и 162 мг (1 ммоль) бензоилацетона **22** в 1 мл ацетонитрила при охлаждении добавляли 15 мг (0.1 ммоль) DBU. Затем смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали. Через 48 ч фильтровали выпавший осадок, промывали небольшим количеством холодного метанола. Выход 147 мг (54%), желтые кристаллы, т.пл. 91–92°C (из MeOH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 2.45 с (3H), 7.02–7.08 м (2H), 7.26–7.33 м (2H), 7.33–7.40 м (2H), 7.51–7.60 м (2H), 7.63–7.70 м (1H), 7.88–7.93 м (2H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 26.9, 85.8, 105.5, 121.2, 122.6, 123.2, 129.3, 129.4, 129.5, 129.7, 130.7, 131.9, 132.1, 132.3, 134.7, 136.1, 149.6, 195.3, 196.8. Найдено, %: С 83.35, Н 5.33. С₁₉Н₁₄О₂. Вычислено, %: С 83.19, Н 5.14.

3.12 Продукты реакции с кислотой Мельдрума

Ениновые производные кислоты Мельдрума (28а-е). К охлажденной до 0–5°C смеси 432 мг (3 ммоль) 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона **27а** (или его спироциклогексильного аналога **27b**) и 3 ммоль соответствующего α -ацетиленового альдегида **3** в 1 мл MeOH при интенсивном перемешивании добавляли 3 капли (~ 0.5 ммоль) Et₃N. Реакционную массу перемешивали при охлаждении 30 мин, выпавший осадок быстро отфильтровывали, промывали холодным MeOH (~ 1 мл) и сушили на воздухе. После выдерживания фильтрата в течение 3–4 ч при –10°C выпадало дополнительное небольшое количество осадка целевого продукта, который обрабатывали аналогично.

2,2-Диметил-5-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)-1,3-диоксан-4,6-дион (28а). Выход 0.59 г (77%), светло-желтые иглы, т.пл. 116–117°C (из гексана). ИК спектр (CCl₄), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3767, 3485 (C=O...H), 3082, 3065, 3005, 2988, 2928, 2187 (C≡C), 1769 (C=O), 1740 (C=O), 1603, 1582, 1047, 1017, 972, 928. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 1.69 с (6H, 2Me), 7.47–7.61 м (5H, H^{Ar}), 7.75 с (1H). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 27.8 (2Me), 88.9, 105.7, 114.9, 121.3, 124.1, 129.8, 132.1, 133.3, 136.3, 158.9, 161.5. Найдено, %: С 70.22, Н 4.76. C₁₅H₁₂O₄. Вычислено, %: С 70.31, Н 4.72.

2,2-Диметил-5-(3-(*n*-толил)проп-2-ин-1-илиден)-1,3-диоксан-4,6-дион (28b). Выход 0.59 г (73%), светло-желтые иглы, т.пл. 99–101°C (из смеси гексана–PhH (9 : 1)). ИК спектр (CCl₄), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3763, 3484 (C=O...H), 3082, 3032, 3005, 2988, 2945, 2870, 2183 (C≡C), 1766 (C=O), 1741 (C=O), 1606, 1580, 1045, 1017, 972, 926. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 1.68 с (6H, 2Me), 2.34 с (3H), 7.31 д (2H, *J* 8.0 Гц, H^{Ar}), 7.50 д (2H, *J* 8.0 Гц, H^{Ar}), 7.74 с (1H). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 21.9, 27.8 (2Me), 89.1, 105.6, 116.0, 118.3, 123.4, 130.5, 133.5, 136.6, 142.8, 158.9, 161.6. Найдено, %: С 70.89, Н 5.31. C₁₆H₁₄O₄. Вычислено, %: С 71.10, Н 5.22.

2,2-Диметил-5-(3-(4-метоксифенил)проп-2-ин-1-илиден)-1,3-диоксан-4,6-дион (28с). Выход 0.72 (80%), желтые иглы, т.пл. 110–112°C (из смеси гексана–PhH (9 : 1)). ИК спектр (CCl₄), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3719, 3630, 3483 (C=O...H), 3005, 2988, 2941, 2872, 2187 (C≡C), 1765 (C=O), 1738 (C=O), 1603, 1581, 1044, 1017, 980, 932. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 1.78 с (6H, 2Me), 3.88 с (3H), 6.95 д (2H, *J* 8.9 Гц, H^{Ar}), 7.65 д (2H, *J* 8.8 Гц, H^{Ar}), 7.77 с (1H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 27.8 (2Me), 55.5, 89.7, 104.9, 113.3, 114.6, 120.5, 120.7, 135.9, 137.7, 137.8, 159.0, 162.0, 162.6. Найдено, %: С 61.90, Н 3.87. C₁₆H₁₄O₅. Вычислено, %: С 67.13, Н 4.93.

2,2-Диметил-5-(3-(4-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден)-1,3-диоксан-4,6-дион (28d). Выход 0.61 (70%), желтые иглы, т.пл. 122–123°C (из смеси гексана–PhH (9 : 1)). ИК спектр

(CCl₄), ν/cm^{-1} : 3767, 3489 (C=O...H), 3021, 2987, 2932, 2193 (C≡C), 1760 (C=O), 1744 (C=O), 1601, 1587, 1044, 1018, 987, 924. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 1.68 с (6H, 2Me), 7.56 д (2H, *J* 8.5 Гц, H^{Ar}), 7.61 д (2H, *J* 8.5 Гц, H^{Ar}), 7.74 с (1H). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 27.8 (2Me), 89.6, 105.7, 113.0, 120.1, 124.4, 130.0, 135.0, 135.8, 137.0, 158.9, 161.4. Найдено, %: C 61.90, H 3.87. C₁₅H₁₁ClO₄. Вычислено, %: C 61.98, H 3.81.

2,2-Диметил-5-(3-(4-фторфенил)проп-2-ин-1-илиден)-1,3-диоксан-4,6-дион (28e).

Выход 0.15 (11%), желтые иглы, т.пл. 122–123°C (из смеси гексана–PhH (9 : 1)). ИК спектр (CCl₄), ν/cm^{-1} : 3742, 3475 (C=O...H), 3082, 3065, 3005, 2988, 2928, 2187 (C≡C), 1768 (C=O), 1740 (C=O), 1594, 1575, 1045, 1021, 988, 941. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 1.79 с (6H, 2Me), 7.08–7.19 м (2H, H^{Ar}), 7.66–7.73 м (2H, H^{Ar}), 7.75 с (1H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 27.9 (2Me), 88.6, 105.2, 116.3, 116.5, 116.8, 117.5, 122.4, 136.0, 137.0, 158.7, 161.6. Спектр ЯМР ¹⁹F (376 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: -104.66. Найдено, %: C 61.90, H 3.87. C₁₅H₁₁FO₄. Вычислено, %: C 65.69, H 4.04.

5-(3-(5-Бромфуран-2-ил)проп-2-ин-1-илиден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион

(28f). Выход 0.56 г (58%), оранжевые кристаллы, т.пл. 106–108°C (из смеси гексан–PhH (9 : 1)). ИК спектр (CCl₄), ν/cm^{-1} : 3719, 3630, 3483 (C=O...H), 3005, 2988, 2941, 2168 (C≡C), 1763 (C=O), 1735 (C=O), 1605, 1547, 1460, 1044, 1057, 940, 930. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 1.78 с (6H, 2Me), 6.52 д (1H, *J* 3.5 Гц, H^{Fur}), 7.06 д (1H, *J* 3.5 Гц, H^{Fur}), 7.74 с (1H). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 27.9 (2Me), 96.4, 105.3, 105.5, 114.9, 121.0, 125.6, 128.8, 134.8, 137.8, 158.7, 161.3. Найдено, %: C 48.01, H 2.74. C₁₃H₉BrO₅. Вычислено, %: C 48.03, H 2.79.

2,2-Диметил-5-(3-(тиофен-2-ил)проп-2-ин-1-илиден)-1,3-диоксан-4,6-дион (28g).

Выход 0.51 г (52%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 109–111°C (из гексана). ИК спектр (CCl₄), ν/cm^{-1} : 3754, 3488 (C=O...H), 3085, 3071, 3011, 2992, 2931, 2189 (C≡C), 1765 (C=O), 1745 (C=O), 1610, 1588, 1051, 1021, 977, 930. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 1.78 с (6H, 2Me), 7.12–7.18 м (1H), 7.61 д (1H, *J* 1.1 Гц), 7.65 д (1H, *J* 1.1 Гц), 7.77 с (1H). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 27.9 (2Me), 76.8, 77.1, 77.4, 94.5, 105.1, 112.1, 120.7, 121.4, 128.3, 134.0, 134.1, 136.4, 136.5, 137.6, 137.7, 158.8, 161.7. Найдено, %: C 59.60, H 3.92. C₁₃H₁₀O₄S. Вычислено, %: C 59.53, H 3.84.

2,2-Диметил-5-(3-(4-нитрофенил)проп-2-ин-1-илиден)-1,3-диоксан-4,6-дион (28h).

Выход 0.17 г (13%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 133–134°C (из гексана). ИК спектр (CCl₄), ν/cm^{-1} : 3742, 3475 (C=O...H), 3081, 3054, 3021, 2987, 2933, 2194 (C≡C), 1771 (C=O), 1754 (C=O), 1621, 1585, 1055, 1010. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 1.81 с (6H), 7.75 с (1H), 7.83 д (2H, *J* 8.6 Гц), 8.30 д (2H, *J* 8.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃), δ , м.

д.: 28.0, 90.6, 105.5, 112.1, 123.8, 124.7, 127.7, 133.9, 134.0, 135.4, 135.5, 148.7, 158.3, 161.0. Найдено, %: С 59.60, Н 3.92. $C_{15}H_{15}NO_6$. Вычислено, %: С 59.80, Н 3.68.

3-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)-1,5-диоксоспиро[5.5]ундекан-2,4-дион (28i). Выход 0.81 г (56%), белые кристаллы, т.пл. 156–160°C (из гексана). ИК спектр (CCl_4), ν/cm^{-1} : 3713, 3481 (C=O...H), 3077, 3050, 3013, 2923, 2901, 2192 (C≡C), 1765 (C=O), 1752 (C=O), 1611. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 1.45–1.57 м (2H), 1.70–1.81 м (4H), 1.97–2.04 м (4H), 7.39–7.55 м (3H), 7.66–7.72 м (2H), 7.75 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 22.2, 24.1, 36.8, 88.6, 105.9, 117.6, 121.4, 123.0, 128.7, 131.5, 133.5, 136.7, 136.8, 158.7, 161.7. Найдено, %: С 72.60, Н 5.23. $C_{18}H_{16}O_4$. Вычислено, %: С 72.96, Н 5.44.

Кремнийсодержащие ениновые производные кислоты Мельдрума (28i-k). К охлажденной до 5 °С смеси 2.88 г (20 ммоль) тонко измельченной кислоты Мельдрума **27a** и 20 ммоль соответствующего кремнийсодержащего α -ацетиленового альдегида **3** в 7 мл метанола при перемешивании добавляли 15–20 мг (0.15–0.20 ммоль) Et_3N . Через 20–30 мин выпадал осадок, после чего смесь охлаждали до –10 °С и отделяли продукт фильтрованием кристаллов в синтезе соединений **28i,k** или декантацией в случае соединения **28j** (вязкое масло). Продукт растворяли в 50 мл E_2O и промывали раствор красного цвета водой (2–3 раза), пока органический слой не становился светло-желтым. После высушивания эфирного раствора над Na_2SO_4 растворитель удаляли на ротаторном испарителе.

2,2-Диметил-5-[3-(триметилсилил)проп-2-ин-1-илиден]-1,3-диоксан-4,6-дион (28i). Выход 4.40 г (87%), бесцветные иглы, т.пл. 60–61°C (петролейный эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2131 (C≡C), 1738 (C=O), 1597 (C=C). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 0.26 с (9H, Me_3Si), 1.72 с (6H, 2Me), 7.45 с (1H, HC=C). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: –0.8 (Me_3Si), 27.8 (Me), 100.8 (C≡C), 105.1 (C≡C), 124.4, 127.2 (C=C), 136.6 (C=C), 158.0 (C=O), 161.3 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 252 [M]⁺ (0.1), 195 (14), 166 (52), 135 (80), 122 (84), 107 (100), 79 (15), 43 (39). Найдено, %: С 57.14, Н 6.51, Si 11.16. $C_{12}H_{16}O_4Si$. Вычислено, %: С 57.12, Н 6.39, Si 11.13.

2,2-Диметил-5-[3-(триэтилсилил)проп-2-ин-1-илиден]-1,3-диоксан-4,6-дион (28j). Выход 4.95 г (84%), вязкое масло желтого цвета. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2127 (C≡C), 1771, 1771 (C=O), 1593 (C=C). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 0.69 кв (6H, J 7.7 Гц, $SiCH_2Me$), 1.01 т (9H, J 7.7 Гц, $SiCH_2Me$), 1.71 с (6H, 2Me), 7.47 с (1H, HC=C). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 3.9 ($SiCH_2Me$), 7.3 ($SiCH_2Me$), 27.8 (Me), 102.0 (C≡C), 105.0 (C≡C), 124.3, 125.9 (C=C), 136.7 (C=C), 157.9 (C=O), 161.4 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 294 [M]⁺ (0.1), 221 (11), 208 (16), 163 (100), 135 (66), 107 (25), 91 (11), 79 (34), 43 (17). Найдено, %: С 61.37, Н 7.82, Si 9.31. $C_{15}H_{22}O_4Si$. Вычислено, %: С 61.19, Н 7.53, Si 9.54.

5-(3-(*трет*-Бутилдиметилсилил)проп-2-ин-1-илиден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (28k). Выход 4.66 г (79%), бесцветные иглы, т.пл. 84–85°C (петролейный эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2133 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1761, 1726 ($\text{C}=\text{O}$), 1585 ($\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 0.23 с (6H, *t*-BuMe₂Si), 1.00 с (9H, *t*-BuMe₂Si), 1.71 с (6H, 2Me), 7.50 с (1H, HC=C). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: -5.2 (Me₃CSiMe₂), 16.8 (Me₃CSiMe₂), 26.0 (Me₃CSiMe₂), 27.9 (CMe₂), 101.4 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 105.1 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 124.4, 126.6 ($\text{C}=\text{C}$), 136.8 ($\text{C}=\text{C}$), 157.9 ($\text{C}=\text{O}$), 161.4 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 193 (11), 179 (20), 152 (15), 135 (100), 107 (29), 79 (10), 57 (11), 43 (32). Найдено, %: С 61.14, Н 7.63, Si 9.62. C₁₅H₂₂O₄Si. Вычислено, %: С 61.19, Н 7.53, Si 9.54.

3.13 Продукты реакции с димедоном

2,2'-(3-Арилпроп-2-ин-1,1-диил)бис(5,5-диметилциклогексан-1,3-дион) (32а-с). К охлажденной до 0–5°C смеси 420 мг (3 ммоль) диметилдигидрорезорцина **30** и 3 ммоль соответствующего α -ацетиленового альдегида **3** в 1 мл MeOH при интенсивном перемешивании добавляли 3 капли (~ 0.5 ммоль) Et₃N. Реакционную массу перемешивали при охлаждении 30 мин, выпавший осадок быстро отфильтровывали, промывали холодным MeOH (~ 1 мл) и сушили на воздухе.

2,2'-(3-Фенилпроп-2-ин-1,1-диил)бис(5,5-диметилциклогексан-1,3-дион) (32а). Выход 0.66 г (56%), светло-желтые иглы, т.пл. 116–117°C (из смеси MeOH–EtOAc (8 : 2)). ИК спектр (CCl_4), ν/cm^{-1} : 3032, 2958, 1926, 1594, 1510, 1371. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 0.94 с (12H), 2.20–2.34 м (8H), 2.35–2.73 м (2H), 5.70–5.74 м (1H), 7.22–7.37 м (5H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 19.2, 27.9, 28.4, 31.7, 46.7, 79.6, 90.2, 113.7, 123.7, 126.9, 128.3, 128.6, 129.0, 131.7, 186.7. Найдено, %: С 78.87, Н 6.71. C₂₅H₂₈O₄. Вычислено, %: С 76.50, Н 7.19.

2,2'-(3-(*n*-Толил)проп-2-ин-1,1-диил)бис(5,5-диметилциклогексан-1,3-дион) (32b). Выход 0.73 г (60%), светло-желтые иглы, т.пл. 133–136°C (из смеси MeOH–EtOAc (8 : 2)). ИК спектр (CCl_4), ν/cm^{-1} : 3049, 2956, 1598, 1550, 1367. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 0.93 с (12H), 2.20–2.34 м (9H), 5.66–5.70 м (1H), 7.06–7.18 м (8H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 19.3, 21.4, 27.9, 28.4, 31.8, 46.7, 79.7, 89.4, 113.8, 120.8, 129.6, 131.6, 137.9, 186.7. Найдено, %: С 77.16, Н 7.16. C₂₆H₃₀O₄. Вычислено, %: С 76.82, Н 7.44.

2,2'-(3-(4-Метоксифенил)проп-2-ин-1,1-диил)бис(5,5-диметилциклогексан-1,3-дион) (32с). Выход 0.81 г (64%), светло-желтые иглы, т.пл. 120–124°C (из смеси MeOH–EtOAc (8 : 2)). ИК спектр (CCl_4), ν/cm^{-1} : 3021, 2951, 2355, 2166, 1658, 1600, 1539, 1350. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 0.94 с (12H), 2.11–2.44 м (9H), 5.66–5.70 м

(1H), 7.10–7.28 м (8H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 19.2, 21.2, 27.9, 28.4, 31.7, 46.7, 79.6, 90.1, 113.8, 120.8, 129.6, 131.7, 186.7. Найдено, %: С 73.66, Н 6.47. $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_5$. Вычислено, %: С 73.91, Н 7.16.

3.14 Пушпульные диены

Диметиловый эфир (E)-2-(3-(морфолин-4-ил)-3-фенилаллилиден)малоновой кислоты ((E)-34a). Раствор 244 мг (1 ммоль) енина **19d** и 96 мг (1.1 ммоль) морфолина **33a** в 1.5 мл MeOH выдерживали при комнатной температуре 48 ч, после чего охлаждали до 0°C, отфильтровывали выпавший осадок соединения (E)-**32a**, промывали его минимальным количеством ледяного MeOH и сушили на воздухе. Выход 255 мг (77%), желтые призмы, т.пл. 97–98°C (из петролейного эфира). ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 1685, 1674. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 3.25–3.27 м (4H), 3.64 с (3H, CO_2Me), 3.73–3.76 м (4H), 3.84 с (3H, CO_2Me), 6.47 д (1H, J 12.8 Гц), 7.26–7.30 м (2H, H^{Ar}), 7.34 д (1H, J 12.5 Гц), 7.46–7.50 м (3H, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 48.8, 51.57 (CO_2Me), 51.58 (CO_2Me), 66.5, 100.0, 110.7, 128.8 (C^{Ar}), 129.7 (C^{Ar}), 129.9 (C^{Ar}), 134.2 (C^{Ar}), 151.0, 164.3, 167.0 (CO_2Me), 167.5 (CO_2Me). Найдено, %: С 65.64, Н 6.61. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 65.24, Н 6.39.

Тиолирование диметилового эфира 2-(3-(триметилсилил)проп-2-ин-1-илиден)малоновой кислоты 19e. К раствору 480 мг (2 ммоль) енина **19e** и 2 ммоль соответствующего тиофенола **35a–c** в 3 мл MeOH при перемешивании добавляли 20 мг (0.2 ммоль, 10 мол.%) Et_3N . Реакционную массу перемешивали 2 ч, отфильтровывали выпавшие кристаллы продукта **36a–c**, промывали их 1 мл холодного MeOH и сушили на воздухе.

Диметиловый эфир 2-[3-(4-метилфенилсульфанил)-3-(триметилсилил)аллилиден]малоновой кислоты (36a). Выход 540 мг (74%), бесцветные иглы, т.пл. 74–75°C (из MeOH– H_2O). ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 1722 ($\text{C}=\text{O}$), 1593 ($\text{C}=\text{C}$). УФ спектр (MeOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\text{lg}\epsilon$): 222 (4.50), 351 (4.29). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 0.42 с (9H, Me_3Si), 2.41 с (3H, 4- MeC_6H_4), 3.45 с (3H, CO_2Me), 3.77 с (3H, CO_2Me), 6.20 д (1H, J 12.9 Гц), 7.26–7.35 м (4H, H^{Ar}), 7.75 д (1H, J 12.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 0.2 (Me_3Si), 21.3 (4- MeC_6H_4), 51.6 (OMe), 52.3 (OMe), 119.6, 126.4, 126.6, 130.5, 135.5, 139.8, 141.6, 165.4 ($\text{C}=\text{O}$), 165.7 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 59.22, Н 6.71, S 8.88, Si 7.59. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{SSi}$. Вычислено, %: С 59.31, Н 6.64, S 8.79, Si 7.70.

Диметиловый эфир 2-{3-[(4-метоксифенил)сульфанил]-3-(триметилсилил)аллилиден} малоновой кислоты (36b). Выход 593 мг (78%), бесцветные иглы, т.пл. 76–77°C (из MeOH– H_2O). ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 1722 ($\text{C}=\text{O}$), 1591 ($\text{C}=\text{C}$). УФ спектр (MeOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\text{lg}\epsilon$): 214 (4.45), 328 (4.56). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.

д.: 0.41 с (9H, Me₃Si), 3.47 с (3H, 4-MeOC₆H₄), 3.76 с (3H, CO₂Me), 3.84 с (3H, CO₂Me), 6.17 д (1H, *J* 12.9 Гц), 6.98 д (2H, *J* 8.8 Гц, H^{Ar}), 7.36 д (2H, *J* 8.8 Гц, H^{Ar}), 7.74 д (1H, *J* 12.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 0.1 (Me₃Si), 51.7 (CO₂Me), 52.2 (CO₂Me), 55.4 (4-MeOC₆H₄), 115.3, 119.5, 120.5, 126.3, 137.1, 141.6, 160.8, 163.9, 165.4 (C=O), 165.7 (C=O). Найдено, %: С 56.88, Н 6.43, S 8.50 Si, 7.36. C₁₈H₂₄O₅SSi. Вычислено, %: С 56.81, Н 6.36, S 8.43, Si 7.38.

Диметилловый эфир 2-{3-(триметилсилил)-3-[(4-хлорфенил)сульфанил] аллилиден} малоновой кислоты (36с). Выход 578 мг (75%), бесцветные иглы, т.пл. 97–98°C (из MeOH–H₂O). ИК спектр (KBr), ν/см⁻¹: 1722 (C=O), 1587 (C=C). УФ спектр (MeOH), λ_{макс.}, нм (lgε): 224 (4.21), 347 (4.27). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 0.40 с (9H, Me₃Si), 3.50 с (3H, CO₂Me), 3.76 с (3H, CO₂Me), 6.16 д (1H, *J* 12.8 Гц), 7.35–7.38 м (2H, H^{Ar}), 7.39–7.42 м (2H, H^{Ar}), 7.70 д (1H, *J* 12.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 0.08 с (9H, Me₃Si), 51.8 (OMe), 52.3 (OMe), 120.5, 126.9, 128.7, 129.9, 136.0, 136.9, 141.1, 161.7, 165.2 (C=O), 165.5 (C=O). Найдено, %: С 52.88, Н 5.71, Si 7.18. C₁₇H₂₁ClO₄SSi. Вычислено, %: С 53.04, Н 5.50, Si 7.30.

5-(3-Амино-3-арилаллилиден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионы 37. Смесь 1 ммоль соединения **28** и 0.5 мл MeOH нагревали до растворения осадка и быстро добавляли 1.05 ммоль соответствующего амина **33а–е**, после чего реакционную смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, отфильтровывали кристаллический продукт и сушили над CaCl₂ в течение суток.

2,2-Диметил-5-(3-фенил-3-(пиперидин-1-ил)аллилиден)-1,3-диоксан-4,6-дион (37а). Выход 300 мг (88%), желтые иглы, т.пл. 161–162°C (из H₂O–EtOH). ИК спектр (KBr), ν/см⁻¹: 1707 (C=O), 1674 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.40–1.55 м (8H, 2Me + 2H), 1.61–1.77 м (4H), 3.17–3.20 м (2H), 3.77–3.80 м (2H), 7.17 д (1H, *J* 13.7 Гц), 7.32–7.38 м (3H, H + H^{Ar}), 7.54–7.56 м (3H, H^{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 23.9, 26.1, 26.9, 27.0 (2Me), 50.0, 52.9, 91.9 (C(5)_{diox}), 102.5 (C(2)_{diox}), 103.9 (C²), 129.0 (C^{Ar}), 129.5 (C^{Ar}), 130.8 (C^{Ar}), 133.3 (C^{Ar}), 156.3 (C¹), 163.0 (C³), 164.5 (C(4,6)), 171.3 (C(4,6)). Найдено, %: С 70.27, Н 6.83. C₂₀H₂₃NO₄. Вычислено, %: С 70.36, Н 6.79.

2,2-Диметил-5-(3-(пиперидин-1-ил)-3-(*n*-толил)аллилиден)-1,3-диоксан-4,6-дион (37б). Выход 312 мг (88%), оранжевые кристаллы, т.пл. 211–213 °C (из смеси H₂O–EtOH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.52–1.60 м (2H), 1.68 с (6H, 2Me), 1.75–1.88 м (4H), 2.45 с (3H, Me), 3.24–3.27 м (2H), 3.83–3.86 м (2H), 7.14 д (2 H, *J* 7.7 Гц, H^{Ar}), 7.32 д (2H, *J* 7.7 Гц, H^{Ar}), 7.51 д (1H, *J* 13.4 Гц), 7.59 д (1H, *J* 13.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.5 (Me–Ar), 24.1, 26.0, 26.9, 27.0 (2Me), 50.0, 52.5, 93.9 (C(5)_{diox}), 102.8 (C(2)_{diox}),

104.1 (C²), 128.8 (C^{Ar}), 129.8 (C^{Ar}), 130.0 (C^{Ar}), 140.8 (C^{Ar}), 157.9 (C¹), 163.8 (C³), 165.2 (C(4,6)), 171.6 (C(4,6)). Найдено, %: С 70.89, Н 7.17. C₂₁H₂₅NO₄. Вычислено, %: С 70.96, Н 7.09.

2,2-Диметил-5-(3-(пиперидин-1-ил)-3-(4-хлорфенил)аллилиден)-1,3-диоксан-4,6-дион (37с). Выход 334 мг (89%), желтые кристаллы, т.пл. 134–135°C (из смеси H₂O–EtOH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.51–1.62 м (2H), 1.68 с (6H, 2Me), 1.75–1.93 м (4H), 3.21–3.24 м (2H), 3.82–3.85 м (2H), 7.20 д (2H, J 8.4 Гц, H^{Ar}), 7.48–7.55 м (4H, 2H + H^{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 24.0, 25.8, 27.0, 27.1 (2Me), 49.9, 52.4, 94.9 (C(5)_{diox}), 103.0 (C(2)_{diox}), 103.8 (C²), 129.6 (C^{Ar}), 130.2 (C^{Ar}), 131.4 (C^{Ar}), 136.9 (C^{Ar}), 157.4 (C¹), 163.6 (C³), 165.1 (C(4,6)), 169.5 (C(4,6)). Найдено, %: С 63.95, Н 5.96. C₂₀H₂₂ClNO₄. Вычислено, %: С 63.91, Н 5.90.

2,2-Диметил-5-(3-(пирролидин-1-ил)-3-фенилаллилиден)-1,3-диоксан-4,6-дион (37d). Выход 301 мг (92%), желтые пластинки, т.пл. 216–217°C (из смеси H₂O–EtOH). ИК спектр (KBr), ν/см⁻¹: 1686 (C=O), 1660 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.67 с (6H, 2Me), 1.88–1.97 м (2H), 2.11–2.20 м (2H), 3.26 дд (2H, J 6.8, 6.6 Гц), 3.78 дд (2H, J 7.0, 6.8 Гц), 7.24–7.30 м (3H, H + H^{Ar}), 7.51–7.53 м (3H, H^{Ar}), 7.61 д (1H, J 13.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 25.0, 25.3, 27.1 (2Me), 50.0, 52.5, 94.1, 102.9, 104.8, 128.1, 129.2, 130.3, 133.4, 156.4, 161.7, 163.8 (C(4,6)), 169.1 (C(4,6)). Найдено, %: С 69.66, Н 6.53. C₁₉H₂₁NO₄. Вычислено, %: С 69.71, Н 6.47.

2,2-Диметил-5-(3-(морфолин-4-ил)-3-фенилаллилиден)-1,3-диоксан-4,6-дион (37е). Выход 306 мг (89%), ярко-желтые кристаллы, т.пл. 226–228°C (из смеси H₂O–EtOH). ИК спектр (KBr), ν/см⁻¹: 1703 (C=O), 1670 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 3.18–3.36 м (2H), 3.56–3.72 м (2H), 3.78–3.87 м (4H), 7.24–7.26 м (2 H, H^{Ar}), 7.46 д (1H, J 13.4 Гц), 7.50–7.57 м (3H, H^{Ar}), 7.61 д (1H, J 13.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 27.1 (2Me), 48.6, 50.9, 66.2, 67.0, 96.3, 103.1, 103.6 (C²), 129.0 (C^{Ar}), 129.3 (C^{Ar}), 130.8 (C^{Ar}), 132.3 (C^{Ar}), 157.9 (C¹), 163.4 (C³), 164.8 (C(4,6)), 170.8 (C(4,6)). Найдено, %: С 66.38, Н 6.19. C₁₉H₂₁NO₅. Вычислено, %: С 66.46, Н 6.16.

2,2-Диметил-5-(3-(морфолин-4-ил)-3-(*n*-толил)аллилиден)-1,3-диоксан-4,6-дион (37f). Выход 329 мг (92%), желтые иглы, т.пл. 227–228°C (из смеси H₂O–EtOH). ИК спектр (KBr), ν/см⁻¹: 1708 (C=O), 1676 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.65 с (6H, 2Me), 2.42 с (3H, Me), 3.17–3.37 м (2H), 3.57–3.73 м (2H), 3.76–3.96 м (4H), 7.12 д (2H, J 7.7 Гц, H^{Ar}), 7.31 д (2H, J 7.7 Гц, H^{Ar}), 7.43 д (1H, J 13.4 Гц), 7.63 д (1 H, J 13.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.4 (Me), 27.1 (2Me), 48.6, 50.9, 66.1, 67.1, 95.9 (C(5)_{diox}), 103.0 (C(2)_{diox}), 103.7 (C²), 129.1 (C^{Ar}), 129.2 (C^{Ar}), 129.9 (C^{Ar}), 141.2 (C^{Ar}), 158.0 (C¹), 163.5 (C³), 164.9 (C(4,6)), 171.3 (C(4,6)). Найдено, %: С 67.10, Н 6.42. C₂₀H₂₃NO₅. Вычислено, %: С 67.21, Н 6.49.

5-(3-(Изопропиламино)-3-фенилаллилиден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион

(37g). Выход 249 мг (79%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 236–237°C (из смеси H₂O–EtOH). ИК спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1711 (C=O), 1647 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 1.40 д (6H, Me₂CHNH–, J 7.4 Гц), 1.69 с (6H, 2Me), 4.13–4.22 м (1H, Me₂CHNH–), 5.62 уш. с (1H, NH), 7.33–7.41 м (3H, H + H^{Ar}), 7.49–7.58 м (3H, H^{Ar}), 7.90 д (1H, J 13.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 22.2 (Me₂CHNH–), 27.1 (2Me), 46.4 (Me₂CHNH–), 96.1 (C(5)_{diox}), 100.7 (C²), 103.0 (C(2)_{diox}), 128.9 (C^{Ar}), 129.1 (C^{Ar}), 131.3 (C^{Ar}), 134.8 (C^{Ar}), 157.8 (C^I), 163.3 (C³), 165.0 (C(4,6)), 168.7 (C(4,6)). Найдено, %: С 68.34, Н 6.73. C₁₈H₂₁NO₄. Вычислено, %: С 68.55, Н 6.71.

5-(3-(Бутиламино)-3-фенилаллилиден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (37h).

Выход 244 мг (74%), желтые кристаллы, т.пл. 150–151°C (из смеси H₂O–EtOH). ИК спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3426 (NH), 1709 (C=O), 1663 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 1.02 т (3 H, J 7.4 Гц, Me(CH₂)₃NH–), 1.46–1.55 м (2H, MeCH₂(CH₂)₂NH–), 1.70 с (6H, 2Me), 1.73–1.80 м (2H, EtCH₂CH₂NH–), 3.52–3.57 м (2H, PrCH₂NH–), 5.75 уш. с (1H, NH), 7.28–7.31 м (1H,), 7.40–7.42 м (2H, H^{Ar}), 7.50–7.61 м (3H, H^{Ar}), 7.95 д (1H, J 13.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 13.7 (Me(CH₂)₃NH–), 20.1 (MeCH₂(CH₂)₂NH–), 21.1 (2Me), 30.5 (EtCH₂CH₂NH–), 44.6 (PrCH₂NH–), 96.1 (C(5)_{diox}), 100.6 (C²), 103.1 (C(2)_{diox}), 128.9 (C^{Ar}), 129.2 (C^{Ar}), 131.4 (C^{Ar}), 134.6 (C^{Ar}), 157.8 (C^I), 163.4 (C³), 165.2 (C(4,6)), 169.9 (C(4,6)). Найдено, %: С 69.34, Н 7.10. C₁₉H₂₃NO₄. Вычислено, %: С 69.28, Н 7.04.

Общая методика тиолирования кремнийсодержащих ениновых производных кислоты Мельдрума 28i–k. К раствору 2 ммоль субстрата **28i–k** в 2 мл MeOH добавляли 2 ммоль соответствующего тиофенола **35a–c**. Реакционную массу перемешивали 12 ч, после чего отфильтровывали выпавшие кристаллы продукта **40a–i**, промывали их 1 мл холодного MeOH и сушили на воздухе.

2,2-Диметил-5-{3-[(4-метилфенил)сульфанил]-3-[триметилсилил]аллилиден}-1,3-диоксан-4,6-дион (40a). Выход 682 мг (91%), желтые иглы, т.пл. 177–178°C (из MeOH–H₂O). ИК спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1709 (C=O), 1593 (C=C). УФ спектр (MeOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 221 (4.33), 407 (4.43). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 0.49 с (9H, Me₃Si), 1.66 с (6H, CMe₂), 2.42 с (3H, 4-MeC₆H₄), 7.31–7.37 м (4H, H^{Ar}), 7.58 д (1H, J 13.2 Гц), 8.30 д (1H, J 13.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 0.5 (Me₃Si), 21.5 (4-MeC₆H₄), 27.6 (CMe₂), 104.1, 105.1, 125.3, 128.0, 131.0, 134.5, 140.8, 152.3, 152.3, 160.7 (C=O), 163.7 (C=O). Найдено, %: С 60.79, Н 6.69, S 8.79, Si 7.29. C₁₉H₂₄O₄SSi. Вычислено, %: С 60.61, Н 6.42, S 8.51, Si 7.46.

2,2-Диметил-5-{3-[(4-метоксифенил)сульфанил]-3-(триметилсилил)аллилиден}-1,3-диоксан-4,6-дион (40b). Выход 712 мг (94%), оранжевые иглы, т.пл. 170–171°C (из MeOH–H₂O). ИК спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1713 (C=O), 1553 (C=C). УФ спектр (MeOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ):

231 (4.25), 409 (4.31). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 0.48 с (9H, Me_3Si), 1.66 с (6H, CMe_2), 3.84 с (3H, Me), 7.02 д (2H, J 8.7 Гц, H^{Ar}), 7.38 д (2H, J 8.8 Гц, H^{Ar}), 7.56 д (1H, J 13.2 Гц), 8.30 д (1H, J 13.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 0.4 (Me_3Si), 27.6 (CMe_2), 55.4 (4- MeOC_6H_4), 104.1, 105.0, 115.8, 119.2, 128.0, 136.1, 152.2, 160.7, 161.3 (C=O), 163.7 (C=O). Найдено, %: C 57.91, H 6.34, S 8.18, Si 7.22. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{SSi}$. Вычислено, %: C 58.14, H 6.16, S 8.17, Si 7.15.

2,2-Диметил-5-{3-(триметилсилил)-3-[(4-хлорфенил)сульфанил]аллилиден}-1,3-диоксан-4,6-дион (40c). Выход 707 мг (90%), желтые иглы, т.пл. 187–188°C (из $\text{MeOH-H}_2\text{O}$). ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 1709 (C=O), 1557 (C=C). УФ спектр (MeOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 212 (4.43), 400 (4.44). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 0.49 с (9H, Me_3Si), 1.68 с (6H, CMe_2), 7.43 д (2H, J 8.1 Гц, H^{Ar}), 7.50 д (2H, J 8.2 Гц, H^{Ar}), 7.57 д (1H, J 13.2 Гц), 8.29 д (1H, J 13.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 0.4 (Me_3Si), 27.6 (CMe_2), 104.3, 106.0, 127.3, 128.1, 130.4, 136.0, 136.9, 152.0, 160.6 (C=O), 163.5 (C=O). Найдено, %: C 54.33, H 5.45, Si 7.13. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClO}_4\text{SSi}$. Вычислено, %: C 54.46, H 5.33, Si 7.08.

2,2-Диметил-5-{3-[(4-метилфенил)сульфанил]-3-(триэтилсилил)аллилиден}-1,3-диоксан-4,6-дион (40d). Выход 712 мг (85%), оранжевые иглы, т.пл. 88–89°C (из $\text{MeOH-H}_2\text{O}$). ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 1709 (C=O), 1557 (C=C). УФ спектр (MeOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 222 (4.11), 413 (4.14). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 0.98–1.02 м (6H, SiCH_2Me), 1.05–1.10 м (9H, SiCH_2Me), 1.66 с (6H, CMe_2), 2.42 с (3H, 4- MeC_6H_4), 7.33–7.37 м (4H, H^{Ar}), 7.66 д (1H, J 13.2 Гц), 8.25 д (1H, J 13.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 4.8 (SiCH_2Me), 7.3 (SiCH_2Me), 21.5 (4- MeC_6H_4), 27.6 (CMe_2), 104.1, 105.1, 125.3, 128.0, 131.0, 134.5, 140.8, 152.3, 152.3, 160.7 (C=O), 163.7 (C=O). Найдено, %: C 63.12, H 7.36, S 7.46, Si 6.59. $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{SSi}$. Вычислено, %: C 63.12, H 7.22, S 7.66, Si 6.71.

2,2-Диметил-5-{3-[(4-метоксифенил)сульфанил]-3-(триэтилсилил)аллилиден}-1,3-диоксан-4,6-дион (40e). Выход 723 мг (84%), желто-оранжевые иглы, т.пл. 97–98°C (из $\text{MeOH-H}_2\text{O}$). ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 1713 (C=O), 1555 (C=C). УФ спектр (MeOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 231 (4.20), 409 (4.31). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 0.96–1.02 м (6H, SiCH_2Me), 1.06–1.10 м (9H, SiCH_2Me), 1.66 с (6H, CMe_2), 3.86 с (3H, 4- MeOC_6H_4), 7.03 д (2H, J 8.8 Гц, H^{Ar}), 7.38 д (2H, J 8.8 Гц, H^{Ar}), 7.65 д (1H, J 13.1 Гц), 8.25 д (1H, J 13.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 4.8 (SiCH_2Me), 7.3 (SiCH_2Me), 27.6 (CMe_2), 55.4 (4- MeOC_6H_4), 104.1, 104.9, 115.8, 119.5, 128.9, 136.2, 152.2, 160.8, 161.3 (C=O), 163.8 (C=O). Найдено, %: C 60.91, H 7.02, S 7.47, Si 6.43. $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{SSi}$. Вычислено, %: C 60.80, H 6.96, S 7.38, Si 6.46.

2,2-Диметил-5-{3-[(4-хлорфенил)сульфанил]-3-(триэтилсилил)аллилиден}-1,3-диоксан-4,6-дион (40f). Выход 711 мг (81%), желтые иглы, т.пл. 104–106°C (из $\text{MeOH-H}_2\text{O}$).

ИК спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1713 (C=O), 1647, 1560 (C=C). УФ спектр (MeOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 226 (4.58), 408 (4.29). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 0.96–1.02 м (6H, SiCH₂Me), 1.06–1.10 м (9H, SiCH₂Me), 1.68 с (6H, CMe₂), 7.43 д (2H, J 8.5 Гц, H^{Ar}), 7.50 д (2H, J 8.5 Гц, H^{Ar}), 7.65 д (1H, J 13.1 Гц), 8.24 д (1H, J 13.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 4.8 (SiCH₂Me), 7.3 (SiCH₂Me), 27.6 (CMe₂), 104.3, 105.9, 129.0, 130.4, 136.1, 136.9, 152.0, 160.7 (C=O), 163.6 (C=O). Найдено, %: C 57.32, H 6.47, Si 6.35. C₂₁H₂₇ClO₄SSi. Вычислено, %: C 57.45, H 6.20, Si 6.40.

2,2-Диметил-5-{3-(трет-бутилдиметилсилил)-3-[(4-метилфенил)сульфанил]аллилиден}-1,3-диоксан-4,6-дион (40g). Выход 679 мг (81%), желтые иглы, т.пл. 116–117°C (из MeOH–H₂O). ИК спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1721 (C=O), 1558 (C=C). УФ спектр (MeOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 222 (4.60), 412 (4.21). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 0.51 с (6H, *t*-BuMe₂Si), 1.05 с (9H, *t*-BuMe₂Si), 1.66 с (6H, CMe₂), 2.44 с (3H, 4-MeC₆H₄), 7.32–7.38 м (4H, H^{Ar}), 7.69 д (1H, J 13.2 Гц), 8.26 д (1H, J 13.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: –3.1 (Me₃CSiMe₂), 17.9 (Me₃CSiMe₂), 21.5 (4-MeC₆H₄), 26.9 (Me₃CSiMe₂), 27.6 (CMe₂), 104.1, 105.0, 125.7, 129.4, 131.0, 134.6, 140.8, 153.5, 160.8 (C=O), 163.7 (C=O). Найдено, %: C 63.15, H 7.32, S 7.54, Si 6.60. C₂₂H₃₀O₄SSi. Вычислено, %: C 63.12, H 7.22, S 7.66, Si 6.71.

2,2-Диметил-5-{3-(трет-бутилдиметилсилил)-3-[(4-метоксифенил)сульфанил]аллилиден}-1,3-диоксан-4,6-дион (40h). Выход 670 мг (81%), оранжевые иглы, т.пл. 124–125°C (из MeOH–H₂O). ИК спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1717 (C=O), 1560 (C=C). УФ спектр (MeOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 232 (4.22), 414 (4.18). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 0.50 с (6H, *t*-BuMe₂Si), 1.04 с (9H, *t*-BuMe₂Si), 1.66 с (6H, CMe₂), 3.86 с (3H, 4-MeOC₆H₄), 7.02–7.06 м (2H, H^{Ar}), 7.36–7.40 м (2H, H^{Ar}), 7.68 д (1H, J 13.2 Гц), 8.25 д (1H, J 13.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: –3.1 (Me₃CSiMe₂), 17.9 (Me₃CSiMe₂), 26.9 (Me₃CSiMe₂), 27.6 (CMe₂), 55.4 (4-MeOC₆H₄), 104.1, 105.0, 115.8, 119.7, 129.4, 136.2, 153.4, 160.8, 161.4 (C=O), 163.7 (C=O). Найдено, %: C 60.66, H 7.17, S 7.14, Si 6.26. C₂₂H₃₀O₅SSi. Вычислено, %: C 60.80, H 6.96, S 7.38, Si 6.46.

2,2-Диметил-5-{3-(трет-бутилдиметилсилил)-3-[(4-хлорфенил)сульфанил]аллилиден}-1,3-диоксан-4,6-дион (40i). Выход 741 мг (86%), желтые иглы, т.пл. 120–121°C (из MeOH–H₂O). ИК спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1719 (C=O), 1566 (C=C). УФ спектр (MeOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 213 (4.40), 403 (4.35). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 0.50 с (6H, *t*-BuMe₂Si), 1.04 с (9H, *t*-BuMe₂Si), 1.67 с (6H, CMe₂), 7.40–7.43 м (2H, H^{Ar}), 7.48–7.51 м (2H, H^{Ar}), 7.68 д (1H, J 13.0 Гц), 8.24 д (1H, J 13.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: –3.2 (Me₃CSiMe₂), 17.9 (Me₃CSiMe₂), 26.9 (Me₃CSiMe₂), 27.6 (CMe₂), 104.2, 105.9, 127.7, 129.6, 130.5, 136.1, 136.9, 153.1, 160.6 (C=O), 163.5 (C=O). Найдено, %: C 57.34, H 6.30, Si 6.48. C₂₁H₂₇ClO₄SSi. Вычислено, %: C 57.45, H 6.20, Si 6.40.

Тиолирование кремнийсодержащих енинонов 41а–с. К раствору 2 ммоль субстрата **41а–с** в 2 мл MeOH добавляли 2 ммоль соответствующего тиофенола **35а–с** и каталитические количества Et₃N. Реакционную массу перемешивали 12 ч, после чего отфильтровывали выпавшие кристаллы продукта **42а–с**, промывали их 1 мл холодного MeOH и сушили на воздухе.

(1E,4Z)-5-(4-Метилфенилсульфанил)-1-фенилпента-1,4-диен-3-он (42a). Получен из енинона **41а**. Выход 398 мг (71%), светло-желтые иглы, т.пл. 108–109°C (из MeOH–H₂O). ИК спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1647 (C=O), 1599 (C=C). УФ спектр (MeOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lgε): 219 (4.14), 310 (4.13), 358 (4.36). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.39 с (3H, 4-MeC₆H₄), 6.67 д (1H, *J* 9.6 Гц), 6.90 д (1H, *J* 16.0 Гц), 7.21 д (2H, *J* 7.8 Гц, H^{Ar}), 7.39–7.45 м (6H, H^{Ar} + H), 7.58–7.61 м (2H, H^{Ar}), 7.69 д (1H, *J* 16.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.2 (Me), 119.5, 126.6, 128.3, 128.9, 130.1, 130.3, 131.0, 133.9, 134.9, 138.5, 142.5, 151.6, 187.9 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 280 [*M*]⁺ (26), 203 (23), 189 (15), 181 (46), 173 (44), 157 (30), 124 (61), 115 (17), 103 (90), 91 (50), 77 (100), 65 (15), 51 (27), 45 (29), 39 (12). Найдено, %: C 77.16, H 5.98, S 11.34. C₁₈H₁₆OS. Вычислено, %: C 77.11, H 5.75, S 11.43.

(1E,4Z)-5-(4-Метоксифенилсульфанил)-1-фенилпента-1,4-диен-3-он (42b). Получен из енинона **41b**. Выход 368 мг (62%), светло-желтые иглы, т.пл. 92–94°C (из MeOH–H₂O). ИК спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1628 (C=O), 1599 (C=C). УФ спектр (MeOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lgε): 226 (4.14), 305 (4.16), 357 (4.38). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 3.83 с (3H, 4-MeOC₆H₄), 6.63 д (1H, *J* 9.7 Гц), 6.89 д (1H, *J* 16.0 Гц), 6.93 д (2H, *J* 8.8 Гц, H^{Ar}), 7.37 д (1H, *J* 9.6 Гц), 7.38–7.42 м (3H, H^{Ar}), 7.46 д (2H, *J* 8.8 Гц, H^{Ar}), 7.55–7.63 м (2H, H^{Ar}), 7.68 д (1H, *J* 16.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 55.4 (MeO), 114.2, 119.2, 126.6, 128.1, 128.3, 128.9, 130.3, 133.1, 134.9, 142.4, 152.7, 160.0, 187.9 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 296 [*M*]⁺ (24), 219 (15), 197 (32), 197 (32), 187 (12), 173 (25), 157 (21), 150 (18), 140 (95), 125 (37), 103 (100), 96 (23), 71 (96), 63 (15), 51 (27). Найдено, %: C 72.91, H 5.60, S 10.76. C₁₈H₁₆O₂S. Вычислено, %: C 72.95, H 5.44, S 10.82.

(1E,4E)-5-Фенил-1-[(4-хлорфенил)сульфанил]пента-1,4-диен-3-он (42c). Получен из енинона **41c**. Выход 385 мг (64%), светло-желтые иглы, т.пл. 105–106°C (из MeOH–H₂O). ИК спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1628 (C=O), 1599 (C=C). УФ спектр (MeOH), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lgε): 215 (4.50), 319 (4.20), 353 (4.45). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 6.70 д (1H, *J* 9.5 Гц), 6.89 д (1H, *J* 16.0 Гц), 7.35–7.37 м (3H, H^{Ar}), 7.39–7.41 м (3H, H^{Ar} + H), 7.44–7.46 м (2H, H^{Ar}), 7.57–7.60 м (2H, H^{Ar}), 7.68 д (1H, *J* 16.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 120.1, 126.4, 128.4, 129.0, 129.5, 130.5, 132.2, 134.5, 134.8, 135.9, 142.8, 149.8, 188.0 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 300 [*M*]⁺ (19), 223 (17), 201 (28), 189 (16), 173 (46), 156 (54), 143 (26), 128 (74), 115 (12), 108 (38), 103 (100), 77 (99), 63 (13), 51 (32). Найдено, %: C 67.75, H 4.51. C₁₇H₁₃ClOS. Вычислено, %: C 67.88, H 4.36.

3.15 Трехкомпонентные реакции альдегидов, СН-кислот и аминов

Диметилловые эфиры 2-(3-аминоаллилиден)малоновой кислоты (34). К охлажденному льдом до 5°C раствору 3 ммоль α -ацетиленового альдегида **3a,d,e,i** и 3 ммоль диметилмалоната **18** в 1.5 мл MeOH добавляли по каплям при перемешивании 3 ммоль амина **33a–c**. Реакционную массу перемешивали 48 ч при комнатной температуре, охлаждали до –10°C, быстро отфильтровывали выпавший осадок продукта **34**, промывали его на фильтре минимальным количеством ледяного MeOH и сушили на воздухе.

Диметилловый эфир (E)-2-(3-(морфолин-4-ил)-3-фенилаллилиден)малоновой кислоты ((E)-34a). Выход 815 мг (82%), желтые призмы, т.пл. 97–98°C (из петролейного эфира). ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 1685, 1674. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 3.25–3.27 м (4H), 3.64 с (3H, CO_2Me), 3.73–3.76 м (4H), 3.84 с (3H, CO_2Me), 6.47 д (1H, J 12.8 Гц), 7.26–7.30 м (2H, H^{Ar}), 7.34 д (1H, J 12.5 Гц), 7.46–7.50 м (3H, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 48.8, 51.57 (CO_2Me), 51.58 (CO_2Me), 66.5, 100.0, 110.7, 128.8 (C^{Ar}), 129.7 (C^{Ar}), 129.9 (C^{Ar}), 134.2 (C^{Ar}), 151.0, 164.3, 167.0 (CO_2Me), 167.5 (CO_2Me). Найдено, %: С 65.64, Н 6.61. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 65.24, Н 6.39.

Диметилловый эфир (E)-2-(3-(пирролидин-1-ил)-3-фенилаллилиден)малоновой кислоты ((E)-34b). Выход 861 мг (91%), желтые призмы, т.пл. 97–98°C (из петролейного эфира). ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 1694, 1674. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.82–1.90 м (2H), 2.01–2.06 м (2H), 3.08–3.13 м (2H), 3.50–3.56 м (2H), 3.60 с (3H, CO_2Me), 3.82 с (3H, CO_2Me), 6.46 д (1H, J 13.1 Гц), 7.23–7.26 м (2H, H^{Ar}), 7.39 д (1H, J 13.1 Гц), 7.45–7.48 м (3H, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 25.0, 25.3, 48.7, 51.2 (CO_2Me), 51.3 (CO_2Me), 99.2, 105.0, 128.6 (C^{Ar}), 128.7 (C^{Ar}), 129.3 (C^{Ar}), 134.9 (C^{Ar}), 152.7, 163.2, 167.7 (CO_2Me), 168.0 (CO_2Me). Найдено, %: С 68.61, Н 6.79. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 68.55, Н 6.71.

Диметилловый эфир (E)-2-(3-(пиперидин-1-ил)-3-фенилаллилиден)малоновой кислоты ((E)-34c). Выход 692 мг (70%), желтые иглы, т.пл. 82–83°C (из петролейного эфира). ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 1694, 1674. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.64–1.71 м (6H), 3.31–3.42 м (4H), 3.61 с (3H, CO_2Me), 3.83 с (3H, CO_2Me), 6.62 д (1H, J 12.8 Гц), 7.25–7.28 м (2H, H^{Ar}), 7.34 д (1H, J 12.8 Гц), 7.46–7.51 м (3H, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 24.3, 26.0, 49.9, 51.3 (CO_2Me), 51.4 (CO_2Me), 99.4, 106.9, 128.7 (C^{Ar}), 129.4 (C^{Ar}), 129.6 (C^{Ar}), 134.9 (C^{Ar}), 153.1, 165.3, 167.4 (CO_2Me), 167.8 (CO_2Me). Найдено, %: С 69.44, Н 7.12. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 69.28, Н 7.04.

Диметилловый эфир (E)-2-(3-(4-метилфенил)-3-(пиперидин-1-ил)аллилиден)малоновой кислоты ((E)-34d). Выход 670 мг (65%), желтые иглы, т.пл. 119–120°C (из петролейного эфира). ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 1703, 1683. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3),

δ , м. д.: 1.59–1.74 м (6H), 2.42 с (3H, 4-MeC₆H₄), 3.24–3.42 м (4H), 3.61 с (3H, CO₂Me), 3.82 с (3H, CO₂Me), 6.95 д (1H, J 12.8 Гц), 7.13–7.16 м (2H, H^{Ar}), 7.24–7.31 м (2H, H^{Ar}), 7.38 д (1H, J 12.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 21.4 (4-MeC₆H₄), 24.3, 26.0, 50.0, 51.2 (CO₂Me), 51.3 (CO₂Me), 99.5, 106.4, 129.4 (2C^{Ar}), 131.8 (C^{Ar}), 139.7 (C^{Ar}), 153.4, 165.7, 167.5 (CO₂Me), 167.9 (CO₂Me). Найдено, %: С 69.77, Н 7.50. C₂₀H₂₅NO₄. Вычислено, %: С 69.95, Н 7.34.

Диметиловый эфир (E)-2-(3-(4-метилфенил)-3-(морфолин-4-ил)аллилиден)малоновой кислоты ((E)-34e). Выход 518 мг (50%), желтые иглы, т.пл. 118–119°C (из петролейного эфира). ИК спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1702, 1685. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 2.42 с (3H, 4-MeC₆H₄), 3.24–3.27 м (4H), 3.64 с (3H, CO₂Me), 3.69–3.76 м (4H), 3.83 с (3H, CO₂Me), 6.43 д (1H, J 12.5 Гц), 7.15 д (2H, J 7.9 Гц, H^{Ar}), 7.25–7.30 м (2H, H^{Ar}), 7.38 д (1H, J 12.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 21.4 (4-MeC₆H₄), 48.8, 51.5 (CO₂Me), 51.6 (CO₂Me), 66.6, 99.9, 110.3, 129.5 (C^{Ar}), 129.7 (C^{Ar}), 131.1 (C^{Ar}), 140.0 (C^{Ar}), 151.3, 164.7, 167.1 (CO₂Me), 167.5 (CO₂Me). Найдено, %: С 66.37, Н 6.82. C₁₉H₂₃NO₅. Вычислено, %: С 66.07, Н 6.71.

Диметиловый эфир (E)-2-(3-(пиперидин-1-ил)бут-2-ен-1-илиден)малоновой кислоты ((E)-34f). Выход 615 мг (80%), оранжевые иглы, т.пл. 91–92°C (из петролейного эфира). ИК спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1687, 1680. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 1.61–1.69 м (6H), 2.18 с (3H, Me), 3.48–3.50 м (4H), 3.74 с (3H, CO₂Me), 3.79 с (3H, CO₂Me), 6.54 д (1H, J 13.1 Гц), 8.11 д (1H, J 12.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 15.3 (Me), 24.3, 25.9, 48.8, 51.2 (CO₂Me), 51.4 (CO₂Me), 97.7, 104.2, 151.0, 160.9, 167.9 (CO₂Me), 168.1 (CO₂Me). Найдено, %: С 63.07, Н 7.83. C₁₄H₂₁NO₄. Вычислено, %: С 62.90, Н 7.92.

Диметиловый эфир (E)-2-(3-(5-бромфуран-2-ил)-3-(пиперидин-1-ил)аллилиден)малоновой кислоты ((E)-34g). Выход 645 мг (54%), желтые иглы, т.пл. 92–93°C (из петролейного эфира). ИК спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1701, 1681. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 1.65–1.71 м (6H), 3.22–3.25 м (4H), 3.72 с (3H, CO₂Me), 3.83 с (3H, CO₂Me), 6.43 д (1H, J 12.5 Гц), 6.47 д (1H, J 3.4 Гц, H^{Fur}), 6.58 д (1H, J 3.4 Гц, H^{Fur}), 7.74 д (1H, J 12.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 24.3, 25.7, 50.4, 51.5 (CO₂Me), 51.7 (CO₂Me), 101.4, 110.2, 113.3 (C^{Fur}), 118.9 (C^{Fur}), 124.8 (C^{Fur}), 148.5 (C^{Fur}), 149.9, 151.8, 167.1 (CO₂Me), 167.4 (CO₂Me). Найдено, %: С 51.52, Н 5.27, Br 19.60. C₁₇H₂₀BrNO₅. Вычислено, %: С 51.27, Н 5.06, Br 20.06.

Диметиловый эфир 2-(1-(морфолин-4-ил)-3-фенилпроп-2-ин-1-ил)малоновой кислоты (43). Реагенты смешивали в тех же количествах так, как это описано в методике синтеза соединений **34**, реакционную смесь перемешивали 1 ч при температуре 0–5°C и быстро отфильтровывали осадок продукта **43**, промывали его на фильтре минимальным количеством ледяного MeOH и сушили 1 ч в вакууме. Выход 553 мг (56%), бесцветный

порошок, т.пл. 89–90°C (из петролейного эфира). ИК спектр(КВг), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1740. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, C_6D_6), δ , м. д.: 2.55–2.62 и 3.10–3.14 м (4H), 3.33 с (3H, CO_2Me), 3.36 с (3H, CO_2Me), 3.44–3.57 м (4H), 3.99 д (1H, J 11.3 Гц), 4.59 д (1H, J 11.3 Гц), 7.35–7.42 м (2H, H^{Ar}), 6.94–7.00 м (3H, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, C_6D_6), δ , м. д.: 50.9 (C^{α}), 51.6 (Me), 51.8 (Me), 55.9 (CH), 57.5 (CH), 65.9, 66.8, 83.7 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 87.8 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 128.2 (C^{Ar}), 128.4 (C^{Ar}), 129.6 (C^{Ar}), 131.9 (C^{Ar}), 166.5 (CO_2Me), 166.6 (CO_2Me). Найдено, %: С 65.43, Н 6.47. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 65.24, Н 6.39.

5-(3-Амино-3-арилаллилиден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионы 37. К смеси 144 мг (1 ммоль) 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона **27a** и 1 ммоль альдегида **3** в 1.5 мл MeOH при перемешивании и охлаждении (0–5°C) добавляли 1 ммоль соответствующего амина **33**. Смесь перемешивали 10 мин, выпавший осадок отфильтровывали, промывали минимальным количеством холодного MeOH и сушили на воздухе.

2,2-Диметил-5-(3-фенил-3-(пиперидин-1-ил)аллилиден)-1,3-диоксан-4,6-дион (35a). Выход 300 мг (88%), желтые иглы, т.пл. 161–162°C (из H_2O –EtOH).

2,2-Диметил-5-(3-(пиперидин-1-ил)-3-(*n*-толил)аллилиден)-1,3-диоксан-4,6-дион (35b). Выход 297 мг (84%), оранжевые кристаллы, т.пл. 211–213 °C (из смеси H_2O –EtOH).

2,2-Диметил-5-(3-(пиперидин-1-ил)-3-(4-хлорфенил)аллилиден)-1,3-диоксан-4,6-дион (35c). Выход 345 мг (92%), желтые кристаллы, т.пл. 134–135°C (из смеси H_2O –EtOH).

2,2-Диметил-5-(3-(пирролидин-1-ил)-3-фенилаллилиден)-1,3-диоксан-4,6-дион (35d). Выход 307 мг (94%), желтые пластинки, т.пл. 216–217°C (из смеси H_2O –EtOH).

2,2-Диметил-5-(3-(морфолин-4-ил)-3-фенилаллилиден)-1,3-диоксан-4,6-дион (35e). Выход 330 мг (96%), ярко-желтые кристаллы, т.пл. 226–228°C (из смеси H_2O –EtOH).

2,2-Диметил-5-(3-(морфолин-4-ил)-3-(*n*-толил)аллилиден)-1,3-диоксан-4,6-дион (35f). Выход 350 мг (98%), желтые иглы, т.пл. 227–228°C (из смеси H_2O –EtOH).

5-(3-(Изопропиламино)-3-фенилаллилиден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (35g). Выход 258 мг (82%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 236–237°C (из смеси H_2O –EtOH).

5-(3-(Бутиламино)-3-фенилаллилиден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (35h). Выход 234 мг (71%), желтые кристаллы, т.пл. 150–151°C (из смеси H_2O –EtOH).

3.16 Реакции циклоприсоединения диазометана

Взаимодействие енинов с диазометаном (общая методика). Все эксперименты проводили в реакционных сосудах, защищенных от света. К охлажденному льдом до 0–5°C раствору 1 ммоль енина **9c**, **19a–c** и **28a–d,g,i** в 1 мл сухого Et_2O добавляли 8 мл свежеприготовленного эфирного раствора CH_2N_2 (~ 4 ммоль) той же температуры.

Реакционную смесь оставляли при 0–5°C на 10 ч (контроль методом ТСХ), затем, в случае соединений **28a–d,g,i**, удаляли растворитель (приблизительно на 4/5) и непрореагировавший CH_2N_2 , пропуская через раствор аргон. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и промывали на фильтре небольшим количеством сухого эфира. В случае соединений **9c** и **19a–c** растворитель удаляли полностью, маслянистый остаток растворяли в смеси EtOAc–петролейный эфир (1:40), пропускали через короткую колонку с силикагелем и промывали колонку еще 70 мл элюента. Остаток после удаления элюента выдерживали в вакууме (10 Торр) в течение 5 ч при комнатной температуре.

Диметиловый эфир 4-(проп-1-ин-1-ил)-4,5-дигидро-3H-пиразолдикарбоновой кислоты (44a). Выход 195 мг (87%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.74 д (3H, J 2.6 Гц, Me), 3.58–3.64 м (1H), 3.84 с (3 H, Me), 3.89 с (3H, Me), 4.69–4.75 м (1H), 4.90 дд (1 H, J 17.7, 8.5 гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 3.4 (Me), 30.3, 53.1 (Me), 53.9 (Me), 73.7, 80.4 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 84.2 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 104.4, 164.7 (CO_2Me), 164.9 (CO_2Me). Найдено, %: С 53.90, Н 5.72. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 53.57, Н 5.39.

Диметиловый эфир 4-(проп-1-ин-1-ил)-2,4-дигидро-3H-пиразолдикарбоновой кислоты (45a¹²). Частично охарактеризован в виде минорной примеси (~10%) в реакционной смеси. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.81 д (3H, J 2.6 Гц, Me), 3.82 с (3H, Me), 3.83 с (3H, Me), 6.42 уш. с (1H, NH), 6.58–6.52 м (1 H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 3.5 (Me), 45.4, 53.2 (Me), 53.6 (Me), 70.7, 79.8 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 83.1 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 142.1 ($\text{C}=\text{N}$), 168.0 ($\text{C}=\text{O}$), 168.2 ($\text{C}=\text{O}$).

Диметиловый эфир 4-(пент-1-ин-1-ил)-4,5-дигидро-3H-пиразолдикарбоновой кислоты (44b). Выход 227 мг (87%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 0.90–0.99 м (3H, Me), 1.40–1.51 м (2H, CH_2), 2.05–2.09 м (2 H, CH_2), 3.63–3.67 м (1H), 3.84 с (3H, Me), 3.89 с (3H, Me), 4.71–4.77 м (1H), 4.91 дд (1H, J 17.7, 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 13.5 (Me), 20.5 (CH_2), 22.0 (CH_2), 30.3, 53.1 (Me), 53.9 (Me), 73.7, 84.5 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 84.8 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 104.4, 164.6 ($\text{C}=\text{O}$), 164.8 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 56.98, Н 6.20. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 57.13, Н 6.39.

Диметиловый эфир 4-(пент-1-ин-1-ил)-2,4-дигидро-3H-пиразолдикарбоновой кислоты (45b). Частично охарактеризован в виде минорной примеси (~7%) в реакционной смеси. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 2.12–2.16 м (2H, CH_2), 3.81–3.82 м (6H, CO_2Me), 6.62 д (1H, J 1.7 Гц), 6.95 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 13.4 (Me), 20.7 (CH_2), 21.4 (CH_2), 45.4, 53.2 (Me), 53.6 (Me), 71.6, 79.9 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 87.6 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 142.3 ($\text{C}=\text{N}$), 168.0 ($\text{C}=\text{O}$), 168.2 ($\text{C}=\text{O}$).

¹² Соединения 45a–d охарактеризованы в виде отдельных сигналов из смеси.

Диметиловый эфир 4-(гекс-1-ин-1-ил)-4,5-дигидро-3H-пиразолдикарбоновой кислоты (44с). Выход 226 мг (90%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 0.86–0.95 м (3H, Me), 1.29–1.47 м (4H, CH_2), 2.07–2.12 м (2H, CH_2), 3.62–3.67 м (1H), 3.83 с (3H, Me), 3.89 с (3H, Me), 4.70–4.76 м (1H), 4.90 дд (1H, J 17.7, 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 13.5 (Me), 18.2 (CH_2), 21.8 (CH_2), 30.3 (CH_2), 30.6, 53.0 (Me), 53.9 (Me), 74.5, 94.5 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 95.0 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 104.4, 164.6 ($\text{C}=\text{O}$), 164.8 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 58.93, Н 6.90. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 58.63, Н 6.81.

Диметиловый эфир 4-(пент-1-ин-1-ил)-2,4-дигидро-3H-пиразолдикарбоновой кислоты (45с). Частично охарактеризован в виде минорной примеси (~10%) в реакционной смеси. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 2.15–2.19 м (2H, CH_2), 6.42 уш. с (1H, NH), 6.61–6.62 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 18.4 (Me), 45.4, 53.2 (Me), 53.6 (Me), 71.4, 77.2 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 87.7 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 142.3 ($\text{C}=\text{N}$), 168.0 ($\text{C}=\text{O}$), 168.1 ($\text{C}=\text{O}$).

Диметиловый эфир 4-(*n*-толилэтинил)-4,5-дигидро-3H-пиразол-3,3-дикарбоновой кислоты (44d). Выход 225 мг (75%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 2.34–2.37 м (3H, Me), 3.84–3.86 м (3H, CO_2Me), 3.90–3.92 м (1H), 3.93 с (3H, Me), 4.89 дд (1H, J 17.8, 5.7 Гц), 5.00–5.07 м (1H), 7.09–7.13 м (2H, H^{Ar}), 7.23–7.30 м (2H, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 21.4 (Me), 30.7, 53.3 (Me), 54.0 (Me), 83.2, 84.2 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 84.4 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 104.8, 119.0, 129.1, 131.5, 138.8, 164.6 ($\text{C}=\text{O}$), 164.8 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 63.88, Н 5.52. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 63.99, Н 5.37.

Диметиловый эфир 4-(*n*-толилэтинил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3,3-дикарбоновой кислоты (45d). Частично охарактеризован в виде минорной примеси (~20%) в реакционной смеси. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 3.82 с (3H, Me), 6.32 уш. с (1H, NH), 6.73 д (1H, J 1.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 21.5 (Me), 46.0, 53.4 (Me), 53.7 (Me), 77.5, 80.1 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 87.1 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 119.1, 131.6, 138.9, 141.5, 168.0 ($\text{C}=\text{O}$), 168.1 ($\text{C}=\text{O}$).

6,6-Диметил-1-(фенилэтинил)-5,7-диоксоспиро[2.5]октан-4,8-дион (46a). Выход 249 мг (92%), белые кристаллы, т.пл. 82–83°C (из петролейного эфира). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.83 с (3H, Me), 1.90 с (3H, Me), 2.37–2.46 м (2H, CH_2), 2.87 т (1H, J 8.8 Гц), 7.26–7.39 м (3H $^{\text{Ar}}$), 7.40–7.48 м (2H $^{\text{Ar}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 24.9, 27.4 (Me), 27.7 (Me), 28.0, 31.7, 82.2 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 84.2 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 105.3, 121.8, 128.3, 128.8, 132.0, 163.5 ($\text{C}=\text{O}$), 166.6 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 71.11, Н 5.12. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 71.10, Н 5.22.

6,6-Диметил-1-(*p*-толилэтинил)-5,7-диоксоспиро[2.5]октан-4,8-дион (46b). Выход 290 мг (90%), бесцветные иглы, т.пл. 93–94°C (из петролейного эфира). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.83 с (3H, Me), 1.90 с (3H, Me), 2.36 с (3H, 4-Me C_6H_4), 2.39–2.43 м (2H, CH_2), 2.87 т (1H, J 8.8 Гц), 7.12 д (2H, J 8.2 Гц, H^{Ar}), 7.33 д (2H, J 8.2 Гц, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 21.5, 24.9, 27.5 (Me), 27.7 (Me), 28.3, 31.7, 81.4 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 84.4 ($\text{C}\equiv\text{C}$),

105.3, 118.8, 129.0, 131.9, 139.1, 163.6 (C=O), 166.7 (C=O). Найдено, %: С 71.91, Н 5.47. C₁₇H₁₆O₄. Вычислено, %: С 71.82, Н 5.67.

6,6-Диметил-1-((4-метоксифенил)этинил)-5,7-диоксоспиро[2.5]октан-4,8-дион (46c). Выход 246 мг (82%), белые кристаллы, т.пл. 108–109°C (из петролейного эфира). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.83 с (3H, Me), 1.90 с (3H, Me), 2.38–2.44 м (2H, CH₂), 2.87 т (1H, J 8.8 Гц), 4.12 с (3H, 4-MeOC₆H₄), 7.12 д (2H, J 7.9 Гц, H^{Ar}), 7.33 д (2H, J 8.0 Гц, H^{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.4, 24.8, 27.5 (Me), 27.7 (Me), 28.3, 31.7, 81.3 (C≡C), 84.2 (C≡C), 105.5, 118.3, 129.0, 132.0, 139.2, 163.7 (C=O), 166.8 (C=O). Найдено, %: С 67.90, Н 5.44. C₁₇H₁₆O₅. Вычислено, %: С 67.99, Н 5.37.

6,6-Диметил-1-((4-хлорфенил)этинил)-5,7-диоксоспиро[2.5]октан-4,8-дион (46d). Выход 247 мг (81%), белые кристаллы, т.пл. 120–121°C (из петролейного эфира). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.83 с (3H, Me), 1.89 с (3H, Me), 2.36–2.47 м (2H, CH₂), 2.86 т (1H, J 8.8 Гц), 7.26–7.31 м (2H^{Ar}), 7.32–7.40 м (2H^{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 25.0, 27.6 (Me), 27.7 (Me), 31.6, 83.1 (C≡C), 83.2 (C≡C), 105.4, 120.3, 128.7, 133.2, 135.0, 163.6 (C=O), 166.5 (C=O). Найдено, %: С 63.26, Н 4.45, Cl 11.20. C₁₆H₁₃ClO₄. Вычислено, %: С 63.06, Н 4.30, Cl 11.63.

6,6-Диметил-1-(тиофен-2-этинил)-5,7-диоксоспиро[2.5]октан-4,8-дион (46e). Выход 265 мг (96%), желтые кристаллы, т.пл. 95–98°C (из петролейного эфира). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 1.83 с (3H, Me), 1.90 с (3H, Me), 2.37–2.47 м (2H, CH₂), 2.89 т (1H, J 8.7 Гц), 6.94–7.01 м (1H), 7.21–7.25 м (1H), 7.26–7.30 м (1H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 24.9, 27.6 (Me), 28.0 (Me), 31.7, 85.7 (C≡C), 86.0 (C≡C), 105.4, 121.7, 127.0, 127.8, 133.1, 163.5 (C=O), 166.5 (C=O). Найдено, %: С 60.99, Н 4.58, S 11.20. C₁₄H₁₂O₄S. Вычислено, %: С 60.86, Н 4.38, S 11.60.

6,6-Диметил-1-((триметилсилил)этинил)-5,7-диоксоспиро[2.5]октан-4,8-дион (46f). Выход 234 мг (88%), желтоватые иглы, т.пл. 85–86°C (из петролейного эфира). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 0.17 с (9H, Me₃Si), 1.82 с (3H, Me), 1.86 с (3H, Me), 2.27–2.34 м (2H, CH₂), 2.64 т (1H, J 8.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: -0.3 (Me₃Si), 24.4, 27.4 (Me), 27.7 (Me), 27.8, 31.7, 90.1 (C≡C), 98.0 (C≡C), 105.3, 163.2 (C=O), 166.6 (C=O). Найдено, %: С 58.41, Н 6.81, Si 10.39. C₁₃H₁₈O₄Si. Вычислено, %: С 58.62, Н 6.81, Si 10.54.

6,6-Диметил-1-((трет-бутилдиметилсилил)этинил)-5,7-диоксоспиро[2.5]октан-4,8-дион (46g). Выход 278 мг (90%), белые кристаллы, т.пл. 92–93°C (из петролейного эфира). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 0.07–0.14 м (6H, *t*-BuMe₂Si), 0.93 с (9H, *t*-BuMe₂Si), 1.82 с (3H, Me), 1.86 с (3H, Me), 2.26–2.34 м (2H, CH₂), 2.65 т (1H, J 8.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: -4.8 (*t*-BuMe₂Si), 16.3, 24.4, 25.9, 27.4 (Me), 27.6 (Me),

27.9, 31.6, 88.4 (C≡C), 98.5 (C≡C), 105.3, 163.2 (C=O), 166.6 (C=O). Найдено, %: С 62.27, Н 8.06, Si 8.94. C₁₆H₂₄O₄Si. Вычислено, %: С 62.30, Н 7.84, Si 9.11.

3.17 Реакции ениновых и циклопропановых производных кислоты Мельдрума с азидом калия

2,2-диметил-5-((5-(триметилсилил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1,3-диоксан-4,6-дион (47¹³). Смесь 252 мг (1 ммоль) енина **28i** и 90 мг (1.1 ммоль) азида калия в 10 мл ДМФА кипятили три часа до полной конверсии исходного соединения. Затем растворитель удаляли, смесь обрабатывали водным раствором соляной кислоты, в результате чего образовывался желтый осадок, который отфильтровывали. Выход 165 мг (78%), желтый порошкообразный продукт, т.пл. 124–131°C (из смеси MeOH–H₂O–Me₂CO). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 0.40 с (9H), 1.77 с (6H), 2.09 с (1H), 8.21 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 0.6, 27.5, 31.2, 105.2, 159.1, 162.9. Найдено, %: С 48.04, Н 5.22, N 14.56, Si 9.22. C₁₂H₁₇N₃O₄Si. Вычислено, %: С 48.80, Н 5.80, N 14.23, Si 9.51.

5-(2-азидо-4-(триметилсилил)бут-3-ин-1-ил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (48). Смесь 309 мг (1 ммоль) спироциклопропана **46f** и 90 мг (1.1 ммоль) азида калия в 10 мл ДМФА кипятили пять часов до полной конверсии исходного соединения. Затем растворитель удаляли, смесь обрабатывали водным раствором соляной кислоты, в результате чего образовывался белый осадок, который отфильтровывали. Выход 197 мг (64%), белый порошкообразный продукт, т.пл. 141–149°C (из смеси MeOH–H₂O–Me₂CO). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, C₆D₆), δ, м. д.: 0.13 с (9H), 0.90 с (1H), 1.13 с (1H), 2.26–2.38 м (1H), 2.52–2.63 м (1H), 3.27–3.34 м (1H), 4.71–4.79 м (1H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, C₆D₆), δ, м. д.: –0.5, 25.3, 27.6, 32.1, 42.5, 50.9, 99.4, 104.3, 163.9, 164.3. Найдено, %: С 50.13, Н 6.05, N 13.88, Si 9.12. C₁₃H₁₉N₃O₄Si. Вычислено, %: С 50.47, Н 6.19, N 13.58, Si 9.08.

Выводы по главе 3

Полученные продукты выделены в чистом виде и охарактеризованы с помощью комплекса современных физико-химических методов анализа: спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C ¹⁹F, ИК спектроскопии, элементного микроанализа, масс-спектрометрии. Для отдельных соединений был проведен рентгеноструктурный анализ или сделаны корреляционные спектры.

¹³ Для соединений 47 и 48 спектры ЯМР ¹³C приведены частично, так как по мере накопления сигнала с соединениями происходят изменения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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-карбоксо-5-арил-5-(пиридин-1-иум-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 азида.

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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- COSY – корреляционная спектроскопия;
- DABCO – 1,4-дiazобикакло[2.2.2]октан;
- DBU – 1,8-дiazобикакло[5.4.0]ундец-7-ен;
- DCE – дихлорэтан;
- DFT – теория функционала плотности;
- DMF – *N,N*-диметилформамид;
- EWG – электроноакцепторная группа;
- HDAC – гистондеацетилаза;
- HMBC – гетероядерная корреляционная спектроскопия множественных связей;
- HMQC – гетероядерная многоквантовая корреляционная спектроскопия;
- HOMO – высшая занятая молекулярная орбиталь;
- IBX – иодоксибензойная кислота;
- LUMO – низшая свободная молекулярная орбиталь;
- MIRC – инициированные реакцией Михаэля;
- NOESY – ядерная спектроскопия с эффектом Оверхаузера;
- PCC – хлорхромат пиридиния;
- TBDMS – *tert*-бутилдиметилсилил;
- TES – триэтилсилил;
- THF – тетрагидрофуран;
- TMS – триметилсилил;
- TSA – *para*-толуолсульфокислота;
- DMCO – диметилсульфоксид;
- KCCB – константа спин-спинового взаимодействия;
- МКР – многокомпонентные реакции;
- МТТ – тиазол и синий тетразолий бромид;
- РСА – рентгеноструктурный анализ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Трофимов, Б. А. Химия пиррола. Новые страницы / Б. А. Трофимов, А. И. Михалева, Е. Ю. Шмидт, Л. Н. Собенина. – Новосибирск: Наука, 2012. – 383 с.
2. Tietze, L. F. Domino reactions in organic synthesis / L. F. Tietze // Chem. Rev. – 1996. – V. 96. – No. 1. – P. 115–136.
3. Kobayashi, S. Science of synthesis: water in organic synthesis. / S. Kobayashi // Stuttgart : Thieme, 2012. – P. 855–867.
4. Bohlmann, F. Polyacetylenverbindungen, 231. Weitere inhaltsstoffe aus arten der tribus arctotideae / F. Bohlmann, A. Suwita // Chem. Ber. – 1975. – V. 108. – No. 2. – P. 515–519.
5. Nicholas, C. S. Irreversible inactivation of the flavoenzyme alcohol oxidase with acetylenic alcohols / C. S. Nicholas, T. H. Cromartie // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1980. – V. 97. – No. 1. – P. 216–221.
6. Shirota, F. N. Propiolaldehyde, a pargyline metabolite that irreversibly inhibits aldehyde dehydrogenase. Isolation from hepatic microsomal system / F. N. Shirota, E. G. De Master, H. T. Nagasawa // J. Med. Chem. – 1979. – V. 22. – No. 5. – P. 463–464.
7. Ferencz-Biro, K. Inhibition of human aldehyde dehydrogenase isozymes by propiolaldehyde / K. Ferencz-Biro, R. Pietruszko // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 1984. – V. 8. – No. 3. – P. 302–307.
8. Singer, R. A. Catalytic, enantioselective acetate aldol additions to α,β -ynals: preparation of optically active propargylic alcohols / R. A. Singer, M. S. Shepard, E. M. Carreira // Tetrahedron – 1998. – V. 54. – No. 25. – P. 7025–7032.
9. Wan, Z. Optically active allenes from β -lactone templates: asymmetric total synthesis of (-)-malyngolide / Z. Wan, S. G. Nelson // J. Am. Chem. Soc. – 2000. – V. 122. – No. 42. – P. 10470–10471.
10. Mikami, K. Ene approach for concurrent control over the chiral centres at C-20 and C-22 of steroid side chains: a highly stereocontrolled synthesis of (20S,22R)-(erythro-)22-hydroxy-23,24-acetylenic steroid side chains / K. Mikami, T. P. Loh, T. Nakai // J. Chem. Soc., Chem. Commun. – 1988. – No. 21. – P. 1430–1431.
11. Bates, H. A. An approach to pseudomonic acids from acetylenic precursors: synthesis of 2-(hydroxymethyl)-3-butyn-1-ol / H. A. Bates, J. Farina, M. Tong // J. Org. Chem. – 1986. – V. 51. – No. 14. – P. 2637–2641.
12. Umemiya, S. Catalytic enantioselective allylation of acetylenic aldehydes by chiral phosphoric acid/Transition metal cooperative catalysis: formal synthesis of fostriecin / S. Umemiya, M. Terada // Org. Lett. – 2021. – V. 23. – No. 9. – P. 3767–3771.

13. Total synthesis and biological evaluation of cortistatins A and J and analogues thereof / Nicolaou K. C., Peng X. S., Sun Y. P. [и др.]. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2009. – V. 131. – No. 30. – P. 10587–10597.
14. Total synthesis of sarcodictyins A and B / Nicolaou K. C., Xu J. Y., Kim S. [и др.]. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1998. – V. 120. – No. 34. – P. 8661–8673.
15. Conjugated 2,4,1- and 1,4,3-enynones as polycentricelectrophiles in synthesis of heterocyclic compounds / A.A. Golovanov, D.M. Gusev, I.S. Odin, S.S. Zlotskii // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2019. – V. 55. – No. 4. – P. 333–348.
16. Ag(I)-catalyzed tandem reaction of conjugated ene-yne-ketones in the presence of $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ and triethylamine: synthesis of 2-alkenylfurans / Mao S., Tang L., Wu C. [и др.]. // *Org. Lett.* – 2019. – V. 21. – No. 7. – P. 2416–2420.
17. Synthesis of trifunctionalized naphtho[1,2-b]furans based on the strategy for the construction of both furan and naphthalene cycle / Mao S., Wan Y., Peng H. [и др.]. // *J. Org. Chem.* – 2019. – V. 84. – No. 9. – P. 5261–5270.
18. Kurze meridianin synthesen durch carbonylierende alkylierung; eine vierkomponenten pyrimidin synthese / A. S. Karpov, E. Merkul, F. Rominger, T. J. Müller // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2005. – V. 117. – No. 42. – P. 7112–7117.
19. One pot palladium catalyzed carbonylative sonogashira coupling using carbon dioxide as carbonyl source / Xiong W., Wu B., Zhu B. [и др.]. // *ChemCatChem* – 2021. – V. 13. – No. 12. – P. 2843–2851.
20. Wille, F. Zur kenntnis des propargylaldehyds i. darstellung, polimerisation und reaktion mit aminen / F. Wille, L. Saffer, W. Weißkopf // *Justus Liebigs Ann. Chem.* – 1950. – V. 568. – No. 1. – P. 34–36.
21. Коршунов С. П. Окисление органических соединений активной двуокисью марганца / С.П. Коршунов, Л.И. Верещагин // *Усп. хим.* – 1966. – Т. 35. – №. 12. – С. 2255–2284.
22. Highly efficient synthesis of α,β -acetylenic aldehydes from terminal alkynes using DMF as the formylating reagent / M. Journet, D. Cai, L. M. DiMichele, R. D. Larsen // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – V. 39. – No. 36. – P. 6427–6428.
23. Fortes, C. C. Synthesis of α -acetylenic aldehydes from 2-acetylenic phenyl sulfides / C. C. Fortes, C. F. D. Garrote // *Synth. Commun.* – 1993. – V. 23. – No. 20. – P. 2869–2877.
24. Синтез 1,5-дизамещенных (E)-пент-2-ен-4-ин-1-онов / Голованов А. А., Латыпова Д. Р., Бекин В.В. [и др.]. // *ЖОрХ* – 2013. – Т. 49. – №. 9. – С. 1282–1286.
25. Коршунов, С. П. Фурилалкины: диссертация ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Сергей Петрович Коршунов. – Ангарск, 1965. – 200 с.

26. A synthesis of vitamin A from cyclohexanone / Attenburrow J., Cameron A. F. B., Campton J. H. [и др.]. // *J. Chem. Soc.* – 1952. – С. 1094–1111.
27. Corey, E. J. Classic oxidation of alcohols using pyridinium chlorochromate / E. J. Corey, J. W. Suggs // *Tetrahedron Lett.* – 1975. – V. 16. – P. 2647–2650.
28. Зыонг, В. Ч. Мультикомпонентный синтез новых функционализированных NH-1,2,3-триазолов из замещенных пропиналей, триметилсилилазида, N- и C-нуклеофилов:: диссертация ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Ву Чан Зыонг. – Иркутск, 2016. – 183 с.
29. Novokshonova, I. A. An efficient oxidation of element-containing propargyl alcohols and acetylenic γ -diols by 2-iodoxybenzoic acid (IBX) / I. A. Novokshonova, V. V. Novokshonov, A. S. Medvedeva // *Synthesis* – 2008. – V. 2008. – No. 23. – P. 3797–3800.
30. 1,3-dipolar cycloaddition of trimethylsilyl azide to propynals and dimerization of 1H-1,2,3-triazole-5-carbaldehydes to tricyclic bis-hemiaminals / Demina M. M., Novopashin P. S., Sarapulova G. I. [и др.]. // *Russ. J. Org. Chem.* – 2004. – V. 40. – No. 12. – P. 1804–1809.
31. Frigerio, M. A user-friendly entry to 2-iodoxybenzoic acid (IBX) / M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore // *J. Org. Chem.* – 1999. – V. 64. – No. 12. – P. 4537–4538.
32. Brandsma, L. Synthesis of acetylenes, allenes and cumulenes: Methods and techniques. / L. Brandsma. – Bilthoven: Elsevier, 2004. – 503 p.
33. Highly efficient synthesis of α,β -acetylenic aldehydes from terminal alkynes using DMF as the formylating reagent / M. Journet, D. Cai, L. M. DiMichele, R. D. Larsen // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – V. 39. – No. 36. – P. 6427–6428.
34. A bis (η^5 -cyclopentadienyl) cobalt complex of a bis-dithiolene: a chemical analogue of the metal centres of the DMSO reductase family of molybdenum and tungsten enzymes, in particular ferredoxin aldehyde oxidoreductase / Alphonse F. A., Karim R., Cano-Soumillac C. [и др.]. // *Tetrahedron* – 2005. – V. 61. – No. 46. – P. 11010–11019.
35. Ethynyl π -extended 2,5-diphenyl-1,3,4-oxadiazoles and 2-phenyl-5-(2-thienyl)-1,3,4-oxadiazoles: synthesis, X-ray crystal structures and optical properties / Hughes G., Kreher D., Wang C. [и др.]. // *Org. Biomol. Chem.* – 2004. – V. 2. – No. 22. – P. 3363–3367.
36. Синтез α -ацетиленовых альдегидов / Гусев Д. М., Бормотин А. А., Ракшин С. О. [и др.]. // *Баш. Хим. Ж.* – 2018. – Т. 25. – №. 1. – С. 90-95.
37. Синтез циклических ацеталей карбонильных соединений ацетиленового ряда / Голованов А. А., Раскильдина Г. З., Бекин В. В. [и др.]. // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2016. – №. 7. – С. 1757–1760.
38. House, H. O. Modern synthetic reactions / H.O. House. – Калифорния, США: W.A. Benjamin, 1965. – 309 p.
39. Patai S. Chemistry of the carbonyl group. / S. Patai. – Нью-Йорк, США: John Wiley & Sons,

- 1966.– 1027 p.
40. Tietze, L. F. The Knoevenagel reaction / L. F. Tietze, U. Beifuss // *Compr. Org. Synth.* – 1992. – V. 2. – p. 341–394.
 41. Clean synthesis in water. Part 2: Uncatalysed condensation reaction of Meldrum's acid and aldehydes / Bigi F., Carloni S., Ferrari L. [и др.]. // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – V. 42. – No. 31. – P. 5203–5205.
 42. Song, A. A convenient synthesis of coumarin-3-carboxylic acids via Knoevenagel condensation of Meldrum's acid with ortho-hydroxyaryl aldehydes or ketones / A. Song, X. Wang, K. S. Lam // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – V. 44. – No. 9. – P. 1755–1758.
 43. Kurien, P. N. The condensation of aldehydes with malonic acid in the presence of organic bases / P. N. Kurien, C. J. Peter, K. C. Pandya // *Proc. Indian Acad. Sci. - Sec. A* – 1935. – V. 1. – No. 11. – P. 775–779.
 44. Rodionow, W. M. The mechanism of formation of β -aryl- β -amino fatty acids by the condensation of aromatic aldehydes with malonic acid and its derivatives / W. M. Rodionow, E. A. Postovskaja // *J. Am. Chem. Soc.* – 1929. – V. 51. – No. 3. – P. 841–847.
 45. Synthesis of novel 5-arylidene(thio)barbituric acid and evaluation of their urease inhibitory activity / Vosooghi M., Farzipour S., Saeedi M. [и др.]. // *J. Iran. Chem. Soc.* – 2015. – V. 12. – No. 8. – P. 1487–1491.
 46. Singh, K. Biginelli condensation: synthesis and structure diversification of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-one derivatives / K. Singh, K. Singh // *Adv. Heterocycl. Chem.* – 2012. – V. 105. – P. 223–308.
 47. Medvedeva, A. S. Reactions of tert-butylpropynal with amines / A. S. Medvedeva, A. I. Borisova, I. D. Kalikhman, N. S. Vyazankin // *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* – 1987. – V. 36. – No. 6. – P. 1243–1246.
 48. C(sp³)–P versus C(sp²)–P bond formation: catalyst-controlled highly regioselective tandem reaction of ene-yne-ketones with H-phosphonates / Yu Y., Yi S., Zhu C. [и др.]. // *Org. Lett.* – 2016. – V. 18. – No. 3. – P. 400–403.
 49. Facile synthesis of cyanofurans via Michael-addition/cyclization of ene-yne-ketones with trimethylsilyl cyanide / Y. Yu, Y. Chen, W. Wu, H. Jiang // *Chem. Commun.* – 2017. – V. 53. – No. 3. – P. 640–643.
 50. Zinc-catalyzed [4+3] cycloaddition with concomitant furan annulation: formation of cyclohepta[b]furans / Song B., Li L. H., Song X. R. [и др.]. // *Chem. Eur. J.* – 2014. – V. 20. – No. 20. – P. 5910–5913.
 51. Regioselectivity-switchable catalytic annulations of alkynyl α -diketones and α -cyanoketones / Nagaraju S., Liu S., Liu J. [и др.]. // *Org. Lett.* – 2019. – V. 21. – No. 24. – P. 10075–10080.

52. Bram, G. Solid supports and catalysts in organic synthesis / G. Bram, A. Loupy, D. Villemin // *Org. Chem. Ser.* – 1992. – P. 10403–10432.
53. Strauss, C. R. Developments in microwave-assisted organic chemistry/ C. R. Strauss, R. W. Trainor // *Aust. J. Chem.* – 1995. – V. 48. – No. 10. – P. 1665–1692.
54. Silica gel catalysed Knoevenagel condensation in dry media under microwave irradiation / P. de la Cruz, E. Díez-Barra, A. Loupy, F. Langa // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – V. 37. – No. 7. – P. 1113–1116.
55. Organocatalytic reductive propargylation: scope and applications / M. A. Pasha, A. V. Krishna, E. Ashok, D. B. Ramachary // *J. Org. Chem.* – 2019. – V. 84. – No. 23. – P. 15399–15416.
56. Temperature-controlled thiation of α -cyano- β -alkynyl carbonyl derivatives for de novo synthesis of 2-aminothiophenes and thieno[2,3-c]isothiazoles / Kao T. T., Peng B. K., Liang M. C. [и др.]. // *J. Org. Chem.* – 2018. – V. 83. – No. 23. – P. 14688–14697.
57. Wiley, R. H. 2-Pyrones. XXV. 3,6-diaryl-2-pyrones as heterocyclic analogs of terphenyl / R. H. Wiley, C. H. Jarboe, F. N. Hayes // *J. Am. Chem. Soc.* – 1957. – V. 79. – No. 10. – P. 2602–2605.
58. Nobuhara, A. Syntheses of Unsaturated Lactones / A. Nobuhara // *Agric. Biol. Chem.* – 1969. – V. 33. – No. 2. – P. 225–229.
59. Lehnert, W. Knoevenagel-kondensationen mit titantetrachlorid/base—II: Alkyliden-und arylidenacet-bzw.-nitroessigester bei 0–22° / W. Lehnert // *Tetrahedron* – 1972. – V. 28. – No. 3. – P. 663–666.
60. Lehnert, W. Knoevenagel kondensationen mit TiCl_4 /base-IV: Umsetzungen von aldehyden und ketonen mit phosphonoessigester und methyldiphosphonsäureestern / W. Lehnert // *Tetrahedron* – 1974. – V. 30. – No. 2. – P. 301–305.
61. Fuhrhop, J. H. Darstellung, Struktur und Reaktivität hochsubstituierter Porphyrine / J. H. Fuhrhop, L. Witte, W. S. Sheldrick // *Justus Liebigs Ann. Chem.* – 1976. – V. 1976. – No. 9. – P. 1537–1559.
62. Реакции 4,4-диметил-2-пентин-1-оля / Бельский В. Е., Новикова Л. С., Кудрявцева Л. А. [и др.]. // *ЖОрХ* – 1978. – Т. 48. – №. 7. – С. 1512–1517.
63. Skvorcova, M. Amide-group-directed protonolysis of cyclopropane: an approach to 2,2-disubstituted pyrrolidines / M. Skvorcova, A. Jirgensons // *Org. Lett.* – 2017. – V. 19. – No. 10. – P. 2478–2481.
64. Chandak, H. S. Greener and facile aqueous synthesis of pyrazoles using Amberlyst-70 as a recyclable catalyst / H. S. Chandak, N. P. Lad, D. S. Dange // *Green Chem. Lett. Rev.* – 2012. – V. 5. – No. 2. – P. 135–138.
65. Phosphine-mediated dimerization of conjugated eneyne ketones: stereoselective construction

- of dihydrobenzofurans / C. Z. Zhu, Y. L. Sun, Y. Wei, M. Shi // *Adv. Synth. Catal.* – 2017. – V. 359. – No. 8. – P. 1263–1270.
66. Copper-catalyzed C–O bond formation: an efficient one-pot highly regioselective synthesis of furans from (2-furyl)carbene complexes / Cao H., Zhan H., Cen J. [и др.]. // *Org. Lett.* – 2013. – V. 15. – No. 5. – P. 1080–1083.
67. Mata, S. Zinc-catalyzed functionalization of Si–H bonds with 2-furyl carbenoids through three-component coupling / S. Mata, L.A. López, R. Vicente // *Chem. Eur. J.* – 2015. – V. 21. – No. 25. – P. 8998–9002.
68. Freeman, F. Chemistry of malononitrile / F. Freeman // *Chem. Rev.* – 1969. – V. 69. – No. 5. – P. 591–624.
69. Fatiadi, A. J. New applications of malononitrile in organic chemistry-Part II / A. J. Fatiadi // *Synthesis* – 1978. – V. 1978. – No. 4. – P. 241–282.
70. Prout, F. S. Amino acid catalysis of the Knoevenagel reaction / F. S. Prout // *J. Org. Chem.* – 1953. – V. 18. – No. 8. – P. 928–933.
71. Boechat, N. Fluorodenitrations using tetramethylammonium fluoride / N. Boechat, J. H. Clark // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1993. – V. 11. – P. 921–922.
72. Yakobson, G. G. Alkali metal fluorides in organic synthesis / G. G. Yakobson, N. E. Akhmetova // *Synthesis* – 1983. – V. 1983. – No. 3. – P. 169–184.
73. Reactions de Wittig, Wittig-Horner et Knoevenagel par activation anionique avec l'alumine ou le fluorure de potassium depose sur l'alumine, sans solvant / Texier-Boullet F., Villemin D., Ricard M. [и др.]. // *Tetrahedron* – 1985. – V. 41. – No. 7. – P. 1259–1266.
74. Chalais, S. Catalysis of the Knoevenagel condensation / S. Chalais, P. Laszlo, A. Mathy // *Tetrahedron Lett.* – 1985. – V. 26. – No. 37. – P. 4453–4454.
75. Al^{III} Arab, M. M. A facile synthesis of 6-alkoxy-2,4-diaryl-5-cyanopyridine / M. M. Al^{III} Arab // *J. Heterocycl. Chem.* – 1989. – V. 26. – No. 6. – P. 1665–1673.
76. Wan, Z. Optically active allenes from β -lactone templates: Asymmetric total synthesis of (–)-Malyngolide / Z. Wan, S. G. Nelson // *J. Am. Chem. Soc.* – 2000. – V. 122. – No. 42. – P. 10470–10471.
77. Trost, B. M. Palladium-catalyzed diastereo- and enantioselective formal [3+2]-cycloadditions of substituted vinylcyclopropanes / B. M. Trost, P. J. Morris, S. J. Sprague // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. – V. 134. – No. 42. – P. 17823–17831.
78. Bali, A. K. Enantiospecific synthesis of functionalized polyols from tartaric acid using Ley's dithiaketalization: Application to the total synthesis of achaetolide / A. K. Bali, S. K. Sunnam, K. R. Prasad // *Tetrahedron* – 2016. – V. 72. – No. 52. – P. 8623–8636.

79. O'Brien, K. T. Merging asymmetric [1,2]-additions of lithium acetylides to carbonyls with Type II anion relay chemistry / K. T. O'Brien, A. B. Smith // *Org. Lett.* – 2019. – V. 21. – No. 18. – P. 7655–7659.
80. Jiang, Z. Synthesis of fluorenes and their related compounds from biaryls and Meldrum's acid derivatives / Z. Jiang, K. Sekine, Y. Kuninobu // *Chem. Commun.* – 2022. – V. 58. – No. 6. – P. 843–846.
81. 5-Carbonyl-1,3-oxazine-2,4-diones from N-Cyanosulfoximines and Meldrum's Acid Derivatives / Brosge F., Kochs J. F., Bregu M. [и др.]. // *Org. Lett.* – 2020. – V. 22. – No. 16. – P. 6667–6670.
82. C5-disubstituted meldrum's acid derivatives as platform for the organocatalytic synthesis of C3-alkylated dihydrocoumarins / Martzel T., Annibaleto J., Levacher V. [и др.]. // *Adv. Synth. Catal.* – 2019. – V. 361. – No. 5. – P. 995–1000.
83. Uncatalyzed synthesis of new antibacterial bisarylidene Meldrum's acid derivatives functionalized with ether groups / E. Moosazadeh, E. Sheikhhosseini, D. Ghazanfari, S. Soltaninejad // *Lett. Org. Chem.* – 2019. – V. 16. – No. 10. – P. 818–824.
84. A green and efficient synthesis of novel caffeic acid derivatives with Meldrum's acid moieties as potential antibacterial agents / N. Pakravan, H. Shayani-Jam, H. Beiginejad, H. Tavafi // *J. Iran. Chem. Soc.* – 2021. – V. 18. – No. 10. – P. 2679–2688.
85. Study on optical, electrochemical and thermal properties of the Meldrum acid 5-aminomethylene derivative / Antunes J. A., da Silva L. E., de Faria J. L. B. [и др.]. // *Vib. Spectrosc.* – 2021. – V. 112.
86. Choline chloride/urea as mild media for the synthesis of the chromonyl amidodiester fragments and succinimide derivatives / Jamaati H., Balalaie S., Miraki M. K. [и др.]. // *ChemistrySelect* – 2019. – V. 4. – No. 31. – P. 9074–9078.
87. Regioselective oxidative homocoupling reaction: an efficient copper-catalyzed synthesis of biimidazo[1,2-a]pyridines / Lei S., Cao H., Chen L. [и др.]. // *Adv. Synth. Catal.* – 2015. – V. 357. – No. 14–15. – P. 3109–3114.
88. Iron (III)-catalyzed synthesis of 3-arylimidazo[1, 2-a]pyridines from 2-aminopyridines and ynals / Chen Z., Liu B., Liang P. [и др.]. // *Tetrahedron Lett.* – 2018. – V. 59. – No. 7. – P. 667–670.
89. Mallikarjun, G. Synthesis, characterization and biological activity of schiff base metal complexes / G. Mallikarjun // *Asian J. Res. Chem.* – 2017. – V. 10. – No. 4. – P. 587–592.
90. Au (I)-catalyzed domino intramolecular cyclization for the synthesis of 2,4-disubstituted pyrimidines / H. Zhan, L.Chen, J.Tan, H. Cao // *Catal. Commun.* – 2016. – V. 73. – P. 109–112.

91. Jiang, M. Heterogeneous gold (I)-catalyzed cyclization between ynals and amidines: An efficient and practical synthesis of 2,4-disubstituted pyrimidines / M. Jiang, Q. Nie, M. Cai // *Synth. Commun.* – 2019. – V. 49. – No. 19. – P. 2488–2500.
92. Iodine-mediated oxidative cyclization of 2-(pyridin-2-yl) acetate derivatives with alkynes: condition-controlled selective synthesis of multisubstituted indolizines / He L., Yang Y., Liu X. [и др.]. // *Synthesis* – 2020. – V. 52. – No. 3. – P. 459–470.
93. Wan, Z. Transition-metal-free highly efficient synthesis of 2-pyridones from β -keto amides and ynals / Z. Wan, J. Liu, C. Jin // *Tetrahedron Lett.* – 2019. – V. 60. – No. 18. – P. 1265–1267.
94. Adak, L. Recent Progress in Iron-Catalyzed Reactions Towards the Synthesis of Bioactive Five- and Six-Membered Heterocycles / L. Adak, T. Ghosh // *Curr. Org. Chem.* – 2020. – V. 24. – No. 22. – P. 2634–2664.
95. Regioselective oxidative homocoupling reaction: an efficient copper-catalyzed synthesis of biimidazo[1,2-a]pyridines / Lei S., Cao H., Chen L. [и др.]. // *Adv. Synth. Catal.* – 2015. – V. 357. – No. 14–15. – P. 3109–3114.
96. Bicyclic 5-6 systems with one bridgehead (ring junction) nitrogen atom: one extra heteroatom 1:0 / Punna N., Jadav S. S., Ramaraju A. [и др.]. // *J. Compr. Heterocycl. Chem. IV* – 2022. – P. 528–621.
97. I₂-Catalyzed three-component consecutive reaction for the synthesis of 3-arylimidazo[1,2-a]-N-heterocycles / Zhang Y., Chen R., Wang Z. [и др.]. // *J. Org. Chem.* – 2021. – V. 86. – No. 9. – P. 6239–6246.
98. Copper and cobalt co-catalyzed aerobic oxidative cross-dehydrogenative coupling reaction of (benzo)azoles / Li Y., Qian F., Ge X. [и др.]. // *Green Chem.* – 2019. – V. 21. – No. 21. – P. 5797–5802.
99. Qin, Z. Construction of a pyrimidine framework through [3+2+1] annulation of amidines, ketones, and N,N-dimethylaminoethanol as one carbon donor / Z. Qin, Y. Ma, F. Li // *J. Org. Chem.* – 2021. – V. 86. – No. 19. – P. 13734–13743.
100. An efficient heterogeneous gold (I)-catalyzed intermolecular cycloaddition of 2-aminoaryl carbonyls and internal alkynes leading to polyfunctionalized quinolines / W. Hu, W. Yang, T. Yan, M. Cai // *Synth. Commun.* – 2019. – V. 49. – No. 6. – P. 799–813.
101. Catalyst-free annulation of 2-pyridylacetates and ynals with molecular oxygen: an access to 3-acylated indolizines / Chen Z., Liang P., Ma X. [и др.]. // *J. Org. Chem.* – 2019. – V. 84. – No. 3. – P. 1630–1639.
102. Iodine mediated base-controlled regio-selective annulation of 2-(pyridin-2-yl) acetate derivatives with acrylic esters for the synthesis of indolizines / Fang Y., Li F., Yang Y. [и др.]. // *Adv. Synth. Catal.* – 2020. – V. 362. – No. 6. – P. 1333–1344.

103. Еремеев, А.В. Ацетиленовые α -азиридинокарбинолы в реакциях с гидразином и его замещенными / А.В. Еремеев, Д.А. Тихомиров, В.А. Тюшева, Э.Э. Лиепиньш // ХГС – 1978. – № 6. – С. 753–757.
104. Stereospecificity of shielding constants of carbon-13 nuclei in ^{13}C NMR spectra of oximes of heterenecarbaldehydes and alkyl heteryl ketones / Afonin A., Ushakov I., Simonenko D. [и др.]. // Chem. Heterocycl. Compd. – 2008. – V. 44. – No 10. – P. 1238–1244.
105. Хемоселективные реакции триметил-силилпропиналя с аминопиримидинами и эфирами аминокислот / Мареев А. В., Мареева Э. Ю., Андреев М. В. [и др.]. // ЖОрХ – 2011. – V. 47. – No. 10. – P. 1516–1522.
106. Карпов, М. В. Енины в реакциях циклообразования с меркаптоазолами и в синтезе 2-пропаргиламиноэтанола: диссертация ... канд. хим. наук: 02.00.03 Карпов Михаил Владимирович. – Санкт-Петербург, 2009. – 133 с.
107. Interaction of heteroatom-containing propynals with S-,N-binucleophiles / Demina M. M., Novopashin P. S., Konikova T.V. [и др.]. // Chem. Heterocycl. Compd. – 2006. – V. 42. – No. 11. – P. 1457–1463.
108. Raji Reddy, C. A metal-free tandem C–C/C–O bond formation approach to diversely functionalized tetrasubstituted furans / C. Raji Reddy, M. Damoder Reddy // J. Org. Chem. – 2014. – V. 79. – No. 1. – P. 106–116.
109. A convenient method for the preparation of α -vinylfurans by phosphine-initiated reactions of various substituted enynes bearing a carbonyl group with aldehydes / Kuroda H., Hanaki E., Izawa H. [и др.]. // Tetrahedron – 2004. – V. 60. – No. 8. – P. 1913–1920.
110. Trost, B. M. Development of diamidophosphite ligands and their application to the palladium-catalyzed vinyl-substituted trimethylenemethane asymmetric [3+2] cycloaddition / B. M. Trost, T. M. Lam // J. Am. Chem. Soc. – 2012. – V. 134. – No. 28. – P. 11319–11321.
111. Toshima, H. Synthetic study on naturally occurring acetylenic spiroacetal enol ethers: The first access to optically active 3,4-diacetoxy-2-formylmethylene-1, 6-dioxaspiro[4.5]decane / H. Toshima, H. Aramaki, A. Ichihara // Tetrahedron Lett. – 1999. – V. 40. – No. 18. – P. 3587–3590.
112. Stetter, H. Notiz über eine neue methode zur herstellung von 2,6-diphenylpyryliumperchlorat / H. Stetter, A. Reischl // Chem. Ber. – 1960. – V. 93. – No. 5. – P. 1253–1256.
113. Development of β -keto-1,3-dithianes as versatile intermediates for organic synthesis / Gaunt M. J., Sneddon H. F., Hewitt P. R. [и др.]. // Org. Biomol. Chem. – 2003. – V. 1. – No. 1. – P. 15–16.

114. Double conjugate addition of dithiols to propargylic carbonyl systems to generate protected 1,3-dicarbonyl compounds / Sneddon H. F., van den Heuvel A., Hirsch A. K. [и др.]. // *J. Org. Chem.* – 2006. – V. 71. – No. 7. – P. 2715–2725.
115. Improved Method for the Synthesis of β -Carbonyl Silyl-1,3-Dithianes by the Double Conjugate Addition of 1, 3-Dithiol to Propargylic Carbonyl Compounds / Mukherjee S., Kontokosta D., Patil A. [и др.]. // *J. Org. Chem.* – 2009. – V. 74. – No. 23. – P. 9206–9209.
116. Kakinuma, T. Double Michael addition of dithiols to acetylenic carbonyl compounds under the influence of molecular sieve and dimethyl sulfoxide / T. Kakinuma, T. Oriyama // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – V. 51. – No. 2. – P. 290–292.
117. On the synthesis of β -keto-1, 3-dithianes from conjugated ynones catalyzed by magnesium oxide / Xu C., Bartley J. K., Enache D. I. [и др.]. // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – V. 49. – No. 15. – P. 2454–2456.
118. Chen, C. T. Catalytic carbon–sulfur bond formation by amphoteric vanadyl triflate: exploring with thia-Michael addition, thioacetalization, and transthioacetalization reactions / C. T. Chen, Y. D. Lin, C. Y. Liu // *Tetrahedron* – 2009. – V. 65. – No. 50. – P. 10470–10476.
119. Chemoselective (Trans) thioacetalization of carbonyl compounds with a reusable Lewis acid-surfactant-combined copper bis (dodecyl sulfate) catalyst in water / S. S. Weng, S. C. Chang, T. H. Chang [и др.]. // *Synthesis* – 2010. – V. 2010. – No. 09. – P. 1493–1499.
120. Последние достижения в области каталитического циклопропанирования непредельных соединений диазометаном / Менчиков Л. Г., Шулишов Е. В., Томилов Ю. В. [и др.]. // *Усп. хим.* – 2021. – Т. 90. – №. 2. – С. 199–230.
121. Breugst, M. Regioselective 1,3-dipolar cycloadditions of diazoalkanes with heteroatom-substituted alkynes: theory and experiment / M. Breugst, R. Huisgen, H. U. Reissig // *Eur. J. Org. Chem.* – 2018. – V. 2018. – No. 20-21. – P. 2477–2485.
122. Латыпова, Д. Р. Успехи химии диазосоединений. Методы получения. Реакции. Свойства. / Д. Р. Латыпова, В. А. Докичев, С. С. Злотский. – Кишинев: LAP Lambert Academic Publishing, 2012. – 108 с.
123. Однореакторный трехкомпонентный "зеленый" синтез [(1H-1,2,3-триазол-5-ил) метилиден]-гетероциклов на основе элементзамещенных пропионалей / Демина М. М., Медведева А. С., Нгуен Т. Л. Х. [и др.]. // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2017. – №. 12. – С. 2253–2257.
124. Synthetic strategies towards the carbenoid reactions of α,β -acetylenic carbonyls / KIŞKAN F. Ş., Özgüz E., Anas O. [и др.]. // *Turk. J. Chem.* – 2018. – V. 42. – No. 5. – P. 1384–1397.

125. Copper-catalyzed [4+1] cycloadditions of α,β -acetylenic ketones with diazoacetates to form trisubstituted furans / Zhao L. B., Guan Z. H., Han Y. [и др.]. // *J. Org. Chem.* – 2007. – V. 72. – No. 26. – P. 10276–10278.
126. Пат. WO2022013728A1. Novel compounds as histone deacetylase 6 inhibitor, and pharmaceutical composition comprising the same / J.K. Lee, J. Min; заявитель и патентообладатель Chong Kun Dang Pharmaceutical Corp.. – № PCT/IB2021/056282 ; заявл. 13.07.2021 ; опубл. 20.01.2022.
127. Hahn, R. Asymmetric synthesis of highly functionalized tetrahydropyrans via a one-pot organocatalytic Michael/Henry/ketalization sequence / R. Hahn, G. Raabe, D. Enders // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16. – No. 14. – P. 3636–3639.
128. Favre, S. Recent synthetic approaches toward non-anomeric spiroketals in natural products / S. Favre, P. Vogel, S. Gerber-Lemaire // *Molecules* – 2008. – V. 13. – No. 10. – P. 2570–2600.
129. Sperry, J. Synthesis of natural products containing spiroketals via intramolecular hydrogen abstraction / Sperry J., Liu Y. C. W., Brimble M. A. // *Org. Biomol. Chem.* – 2010. – V. 8. – No. 1. – P. 29–38.
130. Antibiotics from gliding bacteria, LIV. Isolation and structure elucidation of soraphen A1 α , a novel antifungal macrolide from *Sorangium cellulosum* / N. Bedorf, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, G. Höfle // *Lieb. Ann. Chem.* – 1993. – V. 1993. – No. 9. – P. 1017–1021.
131. Филиппова, О. В. Кардиопротекторные свойства производных пирролов и их конденсированных систем ... доктора. мед. наук: 14.00.25 Филиппова Ольга Всеволодовна. – Волгоград, 2005. – 317 с.
132. Поп, И. А. Исследование взаимодействия пропионалей с аминокислотами / И. А. Поп, Т. Т. С. Нгуен, В. В. Новокшенов // *Современные технологии и научно-технический прогресс* – 2019. – Т. 1. – С. 73–74.
133. Palladium-catalyzed concerted [4+1] cyclization of prop-2-yn-1-ones and isocyanides / Shan Y., Su L., Chen D. [и др.]. // *Chin. Chem. Lett.* – 2021. – V. 32. – No. 1. – P. 437–440.
134. Element-substituted propynals in the Biginelli reaction / V. V. Novokshonov, I. A. Novokshonova, I. A. Ushakov, A. S. Medvedeva // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2006. – V. 42. – No. 11. – P. 1492–1494.
135. One-pot regiospecific synthesis of imidazo[1,2-a]pyridines: a novel, metal-free, three-component reaction for the formation of C–N, C–O, and C–S bonds / Cao H., Liu X., Zhao L. [и др.]. // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16. – No. 1. – P. 146–149.
136. An efficient one-pot synthesis of 1,4-disubstituted 3-amino-2-pyridone derivatives via three-component reactions of alkynyl aldehydes and amines with ethyl 2-

- ((diphenylmethylene)amino)acetate / Q. Zhou, X. Chu, W. Tang, T. Lu // *Tetrahedron* – 2012. – V. 68. – No. 22. – P. 4152–4158.
137. Belil, C. Intramolecular cyclization of alkyl-propargyldenemalonic acids: catalytic and directing effect of silver ion / C. Belil, J. Pascual, F. Serratosa // *Tetrahedron* – 1964. – V. 20. – No. 11. – P. 2701–2708.
138. Яковлева, Е.А. Взаимодействие 1-аза-1,3-енинов и их кремний- и германийсодержащих аналогов с СН-кислотами / Е.А. Яковлева, И.В. Сурова, М.Д. Стадничук // *ЖОХ* – 1993. – Т. 63. – №5. – С. 1096–1102.
139. Mieriņa, I. Alkylidene and arylidene Meldrum's acids as versatile reagents for the synthesis of heterocycles / I. Mieriņa, M. Jure // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2016. – V. 52. – No. 1. – P. 7–9.
140. Catalytic, enantioselective, conjugate alkyne addition / T. F. Knöpfel, P. Zarotti, T. Ichikawa, E.M. Carreira // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V. 127. – No. 27. – P. 9682–9683.
141. Fillion, E. Modular synthesis of tetrahydrofluorenones from 5-alkylidene Meldrum's acids / E. Fillion, A.M. Dumas, S.A. Hogg // *J. Org. Chem.* – 2006. – V. 71. – No. 26. – P. 9899–9902.
142. 3-Cyano-2-azaanthracene-based "push-pull" fluorophores: A one-step preparation from 5-cyano-1,2,4-triazines and 2,3-dehydronaphthalene, generated in situ / Kopchuk D.S., Chepchugov N.V., Taniya O.S. [и др.]. // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – V. 57. – No. 50. – P. 5639–5643.
143. Fayed, T.A. Micellar effects on the molecular aggregation and fluorescence properties of benzazole-derived push-pull butadienes / T.A. Fayed, S.E.D.H. Etaiw, N.Z. Saleh // *J. Lumin.* – 2006. – V. 121. – No. 2. – P. 431–440.
144. Photochromism and solvatochromism of push-pull or pull-push spiroindolenaphthoxazines / Metelitsa A.V., Lokshin V., Micheau J.C. [и др.]. // *РССР* – 2002. – V. 4. – No. 18. – P. 4340–4345.
145. Lanke, S.K. Coumarin push-pull NLOphores with red emission: solvatochromic and theoretical approach / S.K. Lanke, N. Sekar // *J. Fluoresc.* – 2016. – V. 26. – No. 3. – P. 949–962.
146. Williams, D.J. Organic polymeric and non-polymeric materials with large optical nonlinearities / D.J. Williams // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1984. – V. 23. – No. 9. – P. 690–703.
147. Charged push-pull polyenes in solution: anomalous solvatochromism and nonlinear optical properties / D. Laage, W.H. Thompson, M. Blanchard-Desce, J.T. Hynes // *J. Phys. Chem. A* – 2003. – V. 107. – No. 31. – P. 6032–6046.
148. Relationships between wood density and tracheid dimensions in *Pinus sylvestris* L / B. Hannrup, Ö. Danell, I. Ekberg, M. Moëll // *Wood Fib. Sci.* – 2001. – P. 173–181.

149. Synthesis and absorption spectral properties of new merocyanine dyes derived from 1,1-diaryl-2-propyn-1-ols / Nakatsuji S. I., Yahiro T., Nakashima K. [и др.]. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1991. – V. 64. – No. 5. – P. 1641–1647.
150. Push–pull dioxaborine as fluorescent molecular rotor: far-red fluorogenic probe for ligand–receptor interactions / Karpenko I. A., Niko Y., Yakubovskiy, V. P. [и др.]. // *J. Mater. Chem. C* – 2016. – V. 4. – No. 14. – P. 3002–3009.
151. Синтез реакцией Виттига функциональных производных винилацетиленовых углеводов и их кремнийсодержащих аналогов / Т.В. Бороноева, Н.Н. Беляев, М.Д. Стадничук, А.А. Петров // *ЖОХ* – 1974. – Т. 44. – №. 9. – С. 1949–1958.
152. Sonogashira, K. Palladium-catalyzed alkynylation: sonogashira alkyne synthesis / K. Sonogashira // *Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis.* – 2002. – P. 493–529.
153. Structure–activity relationships of 4-(phenylethynyl)-6-phenyl-1,4-dihydropyridines as highly selective A3 adenosine receptor antagonists / Jiang J. L., van Rhee A. M., Chang L. [и др.]. // *J. Med. Chem.* – 1997. – V. 40. – No. 16. – P. 2596–2608.
154. Перспективные точки роста и вызовы фторорганической химии / Политанская Л. В., Селиванова Г. А., Пантелеева Е. В. [и др.]. // *Усп. хим.* – 2019. – Т. 88. – №. 5. – С. 425–569.
155. Сопряженные 2,4,1- и 1,4,3-ениноны как полицентровые электрофилы в синтезе гетероциклических соединений / А. А. Голованов, Д. М. Гусев, И. С. Один, С. С. Злотский // *ХГС* – 2019. – № 55. – С. 333–348.
156. Applications of thermal activation, ball-milling and aqueous medium in stereoselective Michael addition of nitromethane to enynones catalyzed by chiral squaramides / Ignatiuk Ž. A., Janicki M. J., Góra, R. W. [и др.]. // *Adv. Synth. Catal.* – 2019. – V. 361. – No. 5. – P. 1108–1116.
157. Cohen, D. T. Lewis acid activated synthesis of highly substituted cyclopentanes by the N-heterocyclic carbene catalyzed addition of homoenolate equivalents to unsaturated ketoesters / D. T. Cohen, B. Cardinal-David, K. A. Scheidt // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2011. – V. 123. – No. 7. – P. 1716–1720.
158. Synthesis of trifluoromethylated pyrazolidines, pyrazolines and pyrazoles via divergent reaction of β -CF₃-1, 3-enynes with hydrazines / Wei L., Ding S., Liu M. [и др.]. // *Org. Lett.* – 2021. – V. 23. – No. 20. – P. 7718–7723.
159. Regioselective synthesis of 7-(trimethylsilylethynyl) pyrazolo[1,5-a]pyrimidines via reaction of pyrazolamines with enynones / Golubev P., Karpova E. A., Pankova A. S. [и др.]. // *J. Org. Chem.* – 2016. – V. 81. – No. 22. – P. 11268–11275.

160. Голованов, А. А. Сопряженные енионы: получение, свойства и применение в органическом синтезе / А. А. Голованов, И. С. Один, С. С. Злотский // Усп. хим. – 2019. – Т. 88. – №. 3. – С. 280–318.
161. Wiley, R. H. 2-Pyrones. XXV. 3,6-Diaryl-2-pyrones as heterocyclic analogs of terphenyl / R. H. Wiley, C. H. Jarboe, F. N. Hayes // J. Am. Chem. Soc. – 1957. – V. 79. – No. 10. – P. 2602–2605.
162. Boxer, S. E. Investigations of the olefinic acids. Part V. The influence of bases on the condensation of aldehydes and malonic acid, and a note on the Knoevenagel reaction / S. E. Boxer, R. P. Linstead // J. Chem. Soc. – 1931. – P. 740–751.
163. Design, synthesis and antibacterial activity of cinnamaldehyde derivatives as inhibitors of the bacterial cell division protein FtsZ / Li X., Sheng J., Huang, G. [и др.]. // European J. Med. Chem. – 2015. – V. 97. – P. 32–41.
164. An unusual result of the reaction of α -acetylene aldehydes, pyridines, and malonic acid. Synthesis and structure of novel pyridine betaines / Golovanov A.A., Dankov S.A., Melnikov P.A. [и др.]. // Chem. Heterocycl. Compd. – 2019. – V. 55. – No. 1. – P. 93–96.
165. Synthesis of pyridinium betaine azo chromophores / J. Kreicberga, L. Laipniece, G. Bērziņa, V. Kampars // Chem. Heterocycl. Compd. – 2010. – V. 46. – No. 4. – P. 438–444.
166. Demonstration of the utility of biomarkers for dietary intake assessment; proline betaine as an example / Gibbons H., Michielsen C. J., Rundle M. [и др.]. // Mol. Nutr. Food Res. – 2017. – V. 61. – No. 10.
167. Highly fluorescent pyridinium betaines for light harvesting / Xu J., Zhang B., Jansen M. [и др.]. // Angew. Chem. Int. Ed. – 2017. – V. 56. – No. 44. – P. 13882–13886.
168. Reissig, H. U. N-Methylpyridinium-4-phenolates: generation of a betaine dye library bearing different spacer units and their solvatochromism / H. U. Reissig, M. Domínguez // Chem. Select – 2016. – V. 1. – No. 16. – P. 5270–5275.
169. Lehnert, W. Knoevenagel-kondensationen mit titan-tetrachlorid/base—II: Alkyli- und Aryli-idenacet- bzw. -nitroessigester bei 0–22° / W. Lehnert // Tetrahedron – 1972. – V. 28. – No. 3. – P. 663–666.
170. Lehnert, W. Knoevenagel kondensationen mit TiCl₄/base-IV: Umsetzungen von aldehyden und ketonen mit phosphonoessigester und methylen-diphosphonsäureestern / W. Lehnert // Tetrahedron – 1974. – V. 30. – No. 2. – P. 301–305.
171. Fuhrhop, J. H. Darstellung, struktur und reaktivität hochsubstituierter porphyrine / J. H. Fuhrhop, L. Witte, W. S. Sheldrick // Just. Liebigs. Ann. Chem. – 1976. – V. 1976. – No. 9. – P. 1537–1559.

172. Taylor, G. A. α -Naphthol synthesis via Knoevenagel condensation in the presence of molecular sieves / G. A. Taylor // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* – 1981. – P. 3132–3134.
173. Nore, P. A new synthesis of methoxalen / P. Nore, E. Honkanen // *J. Heterocycl. Chem.* – 1980. – V. 17. – No. 5. – P. 985–987.
174. Kirkiacharian, B. S. Reductions via boranes: a new, convenient method for the preparation of 3-substituted esters and thioesters of 3, 4-dihydrocoumarin / B. S. Kirkiacharian, A. Danan // *Synthesis* – 1986. – No. 5. – P. 383–385.
175. Mondal, J. Highly efficient mesoporous base catalyzed Knoevenagel condensation of different aromatic aldehydes with malononitrile and subsequent noncatalytic Diels–Alder reactions / J. Mondal, A. Modak, A. Bhaumik // *J. Mol. Catal. A: Chem.* – 2011. – V. 335. – No. 1-2. – P. 236–241.
176. Синтез арилметиленпроизводных тримера малононитрила с использованием мицеллярного катализа и исследование их оптических свойств / Алексеева А. Ю., Дианов Н. П., Ященко Н. Н. [и др.]. // *ЖОрХ* – 2020. – Т. 56. – №. 5. – С. 705–710.
177. Asokarajan, R. Antimicrobial studies on Knoevenagel condensate β -diketone complexes: synthesis and characterization / R. Asokarajan, R. Pazhani, R. Paulpandiyam // *J. Adv. Sci. Res.* – 2019. – V. 10. – No. 4. – P. 235–239.
178. Summerbell, R. K. A novel elimination of acetyl group / R. K. Summerbell, H. E. Lunk // *J. Am. Chem. Soc.* – 1958. – V. 80. – No. 3. – P. 604–606.
179. Kaupmees, K. Basicities of strong bases in water: a computational study / K. Kaupmees, A. Trummal, I. Leito // *Croat. Chem. Acta.* – 2014. – V. 87. – No. 4. – P. 385–395.
180. Enders, D. Asymmetric organocatalytic domino reactions / D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Huettl // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2007. – V. 46. – No. 10. – P. 1570–1581.
181. Nikoofar, K. Meldrum's acid in organic synthesis, an outlook to reaction media / K. Nikoofar, Y. Shahedi // *Curr. Org. Chem.* – 2017. – V. 21. – No. 12. – P. 1098–1130.
182. Janikowska, K. Ацилпроизводные кислоты Мельдрума в органическом синтезе / K. Janikowska, J. Rachon, S. Makowiec // *Усп. хим.* – 2014. – Т. 83. – №. 7. – С. 620–637.
183. Lipson, V. V. One hundred years of Meldrum's acid: advances in the synthesis of pyridine and pyrimidine derivatives / V. V. Lipson, N. Y. Gorobets // *Mol. Div.* – 2009. – V. 13. – No. 4. – P. 399–419.
184. Bonifácio, V. D. B. Meldrum's acid / V.D.B Bonifácio // *Synlett* – 2004. – V. 2004. – No. 09. – P. 1649–1650.
185. Mieriņa, I. Alkylidene and arylidene Meldrum's acids as versatile reagents for the synthesis of heterocycles / I. Mieriņa, M. Jure // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2016. – V. 52. – No. 1. – P. 7–9.

186. Kaumanns, O. Electrophilicity parameters of 5-benzylidene-2, 2-dimethyl[1,3]dioxane-4,6-diones (benzylidene Meldrum's acids) / O. Kaumanns, H. Mayr // *J. Org. Chem.* – 2008. – V. 73. – No. 7. – P. 2738–2745.
187. Kaumanns, O. Determination of the electrophilicity parameters of diethyl benzylidenemalonates in dimethyl sulfoxide: reference electrophiles for characterizing strong nucleophiles / O. Kaumanns, R. Lucius, H. Mayr // *Chem. Eur. J.* – 2008. – V. 14. – No. 31. – P. 9675–9682.
188. Chhabra, B. R. Monoalkylidenes of Meldrum's acid / B. R. Chhabra, M. L. Bolte, W. D. Crow // *Aust. J. Chem.* – 1984. – V. 37. – No. 8. – P. 1795–1797.
189. Dumas, A. M. A general and practical preparation of alkylidene Meldrum's acids / A. M. Dumas, A. Seed, A. K. Zorzitto, E. Fillion // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48. – No. 40. – P. 7072–7074.
190. Clean synthesis in water. Part 2: Uncatalysed condensation reaction of Meldrum's acid and aldehydes / Bigi F., Carloni S., Ferrari L. [и др.]. // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – V. 42. – No. 31. – P. 5203–5205.
191. Darvatkar, N. B. Ionic liquid-mediated Knoevenagel condensation of Meldrum's acid and aldehydes / N. B. Darvatkar, A. R. Deorukhkar, S. V. Bhilare, M. M. Salunkhe // *Synth. Commun.* – 2006. – V. 36. – No. 20. – P. 3043–3051.
192. Unexpected synthesis of 4-R-phenylallylidene Meldrum's acid derivatives / Insuasty B., Torres H., Abonia R. [и др.]. // *Heterocycl. Commun.* – 2005. – V. 11. – No. 1. – P. 55–60.
193. McNab, H. Thermal cyclisation reactions of vinylogous aminomethylene Meldrum's acid derivatives / H. McNab, L. C. Monahan, T. Gray // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1987. – No. 3. – P. 140–141.
194. Blake, A. J. Variable-temperature NMR and X-ray crystallographic studies of 5-dimethylaminomethylene-, 5-dimethylaminopropenylidene-, and 5-(5-dimethylaminopenta-2, 4-dienylidene)-derivatives of Meldrum's acid and related dimethyl malonate derivatives / A. J. Blake, H. McNab, L. C. Monahan // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* – 1991. – No. 12. – P. 2003–2010.
195. Crawford, L. A. Preparation and structure of some sulfanylpropenylidene derivatives of Meldrum's acid / L. A. Crawford, H. McNab // *Collect. Czech. Chem. Commun.* – 2009. – V. 74. – No. 6. – P. 995–1009.
196. Davidson, D. The structure of Meldrum's supposed β -lactonic acid / D. Davidson, S. A. Bernhard // *J. Am. Chem. Soc.* – 1948. – V. 70. – No. 10. – P. 3426–3428.

197. Corey, E. J. The mechanism of the decarboxylation of α,β - and β,γ -unsaturated malonic acid derivatives and the course of decarboxylative condensation reactions in pyridine / E. J. Corey // *J. Am. Chem. Soc.* – 1952. – V. 74. – No. 23. – P. 5897–5905.
198. Kraus, G. A. Synthesis of a precursor to quassimarin / G. A. Kraus, M. E. Krolski // *J. Org. Chem.* – 1986. – V. 51. – No. 17. – P. 3347–3350.
199. Hedge, J. A. Some condensation reactions of isopropylidene malonate / J. A. Hedge, C. W. Kruse, H. R. Snyder // *J. Org. Chem.* – 1961. – V. 26. – No. 9. – P. 3166–3170.
200. Ениновые производные кислоты Мельдрума: синтез и реакции Михаэля с аминами и тиолами / Соков С. А., Один И. С., Гусев Д. М. [и др.]. // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2020. – №. 2. – С. 305–312.
201. Бекин, В. В. Структура, свойства и Ad_N -реакции 1,5-диарилпентен-2-ин-4-онов-1: диссертация ... канд. хим. наук: 02.00.03 Бекин Вадим Владимирович. – Самара, 2013. – 121 с.
202. Horning, E. C. Methone derivatives of aldehydes / E. C. Horning, M. G. Horning // *J. Org. Chem.* – 1946. – V. 11. – No. 1. – P. 95–99.
203. Gaffney, G. W. Reaction of Acetaldehyde with 5,5-Dimethyl-1, 3-cyclohexanedione / G. W. Gaffney, W. A. Williams, H. McKennis // *Anal. Chem.* – 1954. – V. 26. – No. 3. – P. 588–589.
204. Nikoofar, K. A concise study on dimedone: A versatile molecule in multi-component reactions, an outlook to the green reaction media / K. Nikoofar, F. M. Yielzoleh // *J. Saudi Chem. Soc.* – 2018. – V. 22. – No. 6. – P. 715–741.
205. Wentrup, C. Mechanism of fragmentation of alkylidene-Meldrum's acids. Carboxyketene, vinylketene, and methyleneketene intermediates from 5-cyclopentylidene-2, 2-dimethyl-1, 3-dioxane-4,6-dione / C. Wentrup, G. Gross, H. M. Berstermann, P. Lorencak // *J. Org. Chem.* – 1985. – V. 50. – No. 16. – P. 2877–2881.
206. Meldrum's acid and its analogs / Kost A. N., Khaimov L. N., Dzhurakulov Y. [и др.]. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1975. – V. 11. – No. 11. – P. 1263–1266.
207. Munson, M. S. B. Chemical ionization mass spectrometry. II. Esters / M. S. B. Munson, F. H. Field // *J. Am. Chem. Soc.* – 1966. – V. 88. – No. 19. – P. 4337–4345.
208. Synthesis of 5-amino-1,5-diarylпента-2,4-диен-1-онов / Golovanov A. A., Odin I. S., Vologzhanina A. V. [и др.]. // *Russ. J. Org. Chem.* – 2014. – V. 50. – No. 7. – P. 943–947.
209. Nucleophilic sulfanylation of 1,5-disubstituted pent-2-en-4-yn-1-онов / Golovanov A. A., Gusev D. M., Vologzhanina A. V. [и др.]. // *Russ. J. Org. Chem.* – 2014. – V. 50. – No. 1. – P. 13–20.

210. Гусев, Д. М. Взаимодействие S-, Se-, N-центрированных нуклеофилов с активированными енинами: диссертация ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Гусев Дмитрий Михайлович. – Самара, 2020. – 116 с.
211. Шустрова, Т.А. Взаимодействие функциональных производных винилацетиленовых углеводородов и кремнийуглеводородов с тиолами / Т.А. Шустрова, Н.Н. Беляев, М.Д. Стадничук // ЖОХ – 1985. – Т. 55. – №. 8. – С. 1777–1786.
212. Суворова, И.В. Взаимодействие иминов α,β -ацетиленовых альдегидов с тиофенолом / И.В. Суворова, М.Д. Стадничук // ЖОХ – 1984. – Т. 54. – №. 1. – С. 132–139.
213. Rosiak, A. Synthesis of unsymmetrically 2,6-disubstituted 2,3-dihydrothiopyran-4-ones / A. Rosiak, J. Christoffers // Tetrahedron Lett. – 2006. – V. 47. – No. 29. – P. 5095–5097.
214. Rosiak, A. Synthesis of 2,3-dihydrothiopyran-4-ones from 3-oxo-1-pentene-4-yne / A. Rosiak, R. M. Müller, J. Christoffers // Monatsh. Chem. – 2007. – V. 138. – No. 1. – P. 13–26.
215. Synthesis of 2-(substituted-silyl) thiophene-3-carboxylates via a facile [3+2] cycloaddition reaction catalyzed by potassium tert-butoxide / Cheng Y. N., Jin W. B., Wang L. M. [и др.] // Lett. Org. Chem. – 2016. – V. 13. – No. 7. – P. 467–473.
216. Reactions of benzoyl-and (2-thenoyl)-(trimethylsilyl)-acetylenes with O-aminobenzenethiol / Glotova T.E., Nakhmanovich A.S., Yarosh O.G. [и др.] // J. Gen. Chem. USSR – 1991. – V. 61. – No. 9. – P. 1893–1895.
217. Ultrasound-promoted Brønsted acid ionic liquid-catalyzed hydrothiocyanation of activated alkynes under minimal solvent conditions / Wu C., Lu L.-H., Peng A.-Z. [и др.] // Green Chem. – 2018. – V. 20. – No. 16. – P. 3683–3688.
218. Multicomponent reactions for the synthesis of bioactive compounds: a review / Graebin C. S., Ribeiro F. V., Rogério K. R. [и др.] // Curr. Org. Synth. – 2019. – V. 16. – No. 6. – P. 855–899.
219. Garbarino, S. Toward a green atom economy: development of a sustainable multicomponent reaction / S. Garbarino, S. Protti, A. Basso // Synthesis – 2015. – V. 47. – No. 16. – P. 2385–2390.
220. Tietze, L. F. Domino reaction in organic synthesis. an approach to efficiency, elegance, ecological benefit, economic advantage and preservation of our resources in chemical transformations / L. F. Tietze, F. Hünert // Stimulating Concepts in Chemistry – 2000. – P. 39–64.
221. Tietze, L. F. Domino reactions in organic synthesis / L. F. Tietze // Chem. Rev. – 1996. – V. 96. – No. 1. – P. 115–136.

222. de Meijere, A. The virtue of palladium-catalyzed domino reactions – diverse oligocyclizations of acyclic 2-bromoenynes and 2-bromoenediynes / A. de Meijere, P. von Zezschwitz, S. Bräse // *Acc. Chem. Res.* – 2005. – V. 38. – No. 5. – P. 413–422.
223. 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.
224. Yang, H. On-demand generation and consumption of diazomethane in multistep continuous flow systems / H. Yang, B. Martin, B. Schenkel // *Org. Process Res. Dev.* – 2018. – V. 22. – No. 4. – P. 446–456.
225. Proctor, L. D. Development of a Continuous Process for the Industrial Generation of Diazomethane / L. D. Proctor, A. J. Warr // *Org. Process Res. Dev.* – 2002. – V. 6. – No. 6. – P. 884–892.
226. Bennani, F. E. Overview of recent developments of pyrazole derivatives as an anticancer agent in different cell line / Bennani F. E., Doudach L., Cherrah Y. [и др.]. // *Bioorg. Chem.* – 2020. – V. 97.
227. Salaün, J. Cyclopropane derivatives and their diverse biological activities / J. Salaün // *Small ring compounds in organic synthesis VI.* – 2000. – P. 1–67.
228. Reimlinger, H. Additionen des pyrazols an aktivierte mehrfachbindungen, II / H. Reimlinger, C. H. Moussebois // *Chem. Ber.* – 1965. – V. 98. – No. 6. – P. 1805–1813.
229. Янгиров, Т. А. Взаимодействие непредельных соединений с трифенилфосфоранилиденгидразами как синтетическими эквивалентами diazosоединений: диссертация ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Янгиров Тагир Айратович. – Уфа, 2013. – 129 с.
230. Реакции активированных енинов с диазометаном / Соков С. А., Один И. С., Злотский С. С. [и др.]. // *ЖОрХ* – 2021. – Т. 57. – №. 10. – С. 1371–1381.
231. Kisch, H. Mechanismus der reaktion von polaren olefinen mit diazoalkanen zu stickstofffreien verbindungen / H. Kisch, F. Mark, O. E. Polansky // *Monatsh. Chem.* – 1971. – V. 102. – No. 2. – P. 448–458.
232. Swoboda, G. Zur kenntnis cyclischer acylale, 9. mitt.: die einwirkung von diazomethan auf isopropyliden-benzylidenmalonat / G. Swoboda, A. Eitel, J. Swoboda // *Monatsh. Chem.* – 1964. – V. 95. – No. 4. – P. 1355–1375.
233. Awatará Maurya, R. Catalyst-free stereoselective cyclopropanation of electron deficient alkenes with ethyl diazoacetate / R. Awatará Maurya, J. Sopanraoá Kapure, P. Reddyá Adiyala, P. Srikanth // *RSC Adv.* – 2013. – V. 3. – No. 36. – P. 15600–15603.

234. Triazoles and tetrazoles: Prime ligands to generate remarkable coordination materials / G. Aromí, L. A. Barrios, O. Roubeau, P. Gamez // *Coord. Chem. Rev.* – 2011. – V. 255. – No. 56. – P. 485–546.
235. Synthesis and investigation of tuberculosis inhibition activities of some 1,2,3-triazole derivatives / K. Dabak, O. Sezer, A. Akar, O. Anac // *Eur. J. Med. Chem.* – 2003. – V. 38. – No. 2. – P. 215–218.
236. Huisgen, R. 1,3-dipolar cycloadditions. Past and future / R. Huisgen // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1963. – V. 2. – No. 10. – P. 565–598.
237. Agalave, S. G. Click chemistry: 1,2,3-triazoles as pharmacophores / S. G. Agalave, S. R. Maujan, V. S. Pore // *Chem. – An As. J.* – 2011. – V. 6. – No. 10. – P. 2696–2718.
238. Tron, G. C. Click chemistry reactions in medicinal chemistry: Applications of the 1,3-dipolar cycloaddition between azides and alkynes / Tron G. C., Pirali T., Billington R. A. [и др.] // *Med. Res. Rev.* – 2008. – V. 28. – No. 2. – P. 278–308.
239. Один, И. С. Реакции сопряженных енинонов с N-нуклеофилами и 1,3-диполями: диссертация ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Один Иван Сергеевич. – Уфа, 2017. – 151 с
240. Inhibition performances of spirocyclopropane derivatives for mild steel protection in HCl / Chafiq M., Chaouiki A., Lgaz H. [и др.] // *Mater. Chem. Phys.* – 2020. – V. 243.
241. The biology and chemistry of antifungal agents: a review / Kathiravan M. K., Salake A. B., Chothe A. S. [и др.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – V. 20. – No. 19. – P. 5678–5698.
242. Advances in spirocyclic hybrids: chemistry and medicinal actions / Benabdallah M., Talhi O., Nouali F. [и др.] // *Curr. Med. Chem.* – 2018. – V. 25. – No. 31. – P. 3748–3767.
243. О взрывоопасности некоторых органических соединений с explosифорными группами / Васин А. Я., Гаджиев Г. Г., Райкова В. М. [и др.] // *Химическая промышленность сегодня* – 2016. – №. 12. – С. 51.
244. Альтернативные источники сырья для пороховых метательных зарядов / Горбачев В. А., Павловец Г. Я., Сизова А. А. [и др.] // *Актуальные проблемы защиты и безопасности* – 2019. – С. 121–127.
245. Ring opening of donor-acceptor cyclopropanes with the azide ion: A tool for construction of N-heterocycles / Ivanov K. L., Villemson E.V., Budynina E.M. [и др.] // *Chem. Eur. J.* – 2015. – V. 21. – N. 13. – P. 4975–4987.
246. Izquierdo, M. L. Synthesis of E- and Z-1-amino-2-aryl(alkyl)-cyclopropanecarboxylic acids via meldrum derivatives / M. L. Izquierdo, I. Adrenal, M. Bernabe, E. Fernandez Alvarez // *Tetrahedron.* – 1985. – V. 41. – No. 1. – P. 215–220.
247. Thermochemistry of organic azides revisited / Emelyanenko V. N., Algarra M., Hierrezuelo J. [и др.] // *Thermochim. Acta.* – 2014. – V. 597. – No. 1. – P. 78–84.

248. Лавина, Н.Ю. Статистика онкологических заболеваний в России / Н.Ю. Лавина, Т.Д. Трушина // *Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации.* – 2017. – №. 3. – С. 57–59.
249. Tokala, R. Contribution of Knoevenagel condensation products toward the development of anticancer agents: An updated review / R. Tokala, D. Bora, N. Shankaraiah // *ChemMedChem.* – 2022. – V. 17. – No. 8. – P. 1–18.
250. Brosge, F. Selected applications of Meldrum's acid—a tutorial / F. Brosge, P. Singh, F. Almqvist, C. Bolm // *Org. Biomol. Chem.* – 2021. – V. 19. – No. 23. – P. 5014–5027.
251. Климова, В.А. Основные микрометоды анализа органических соединений / В.А. Климова. – Москва: Химия, 1975. – С. 51–56.
252. Методы количественного органического микроанализа / Н.Э. Гельман, Н.А. Терентьева, Г.М. Шанина, Л.М. Кипаренко. – Москва: Химия, 1987. – С. 233–234.
253. Sheldrick, G.M. SHELXT – Integrated space-group and crystal structure determination / G.M. Sheldrick // *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* – 2015. – V. 71. – P. 3–8.
254. Accurate crystal structures and chemical properties from NoSpherA2 / Kleemiss F., Dolomanov O. V., Bodensteiner M. [и др.]. // *Chem. Sci.* – 2021. – V. 12. – No. 5. – P. 1675–1692.
255. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program / Kleemiss F., Bourhis L. J., Gildea R. J. [и др.]. // *J. Appl. Crystallogr.* – 2009. – V. 42. – P. 339–341.
256. Рапопорт, Ф. М. Лабораторные методы получения чистых газов. / Ф.М. Рапопорт, А.А. Ильинская. – Москва: Госхимиздат, 1963. – 420 с.
257. Голованов, А. А. Сопряженные енионы в синтезе полифункциональных алкинов, диенов, карбо- и гетероциклов: диссертация ... доктор. хим. наук: 02.00.03 / Голованов Александр Александрович. – Уфа, 2020. – 269 с.
258. Мнджоян, А. Л. Синтезы гетероциклических соединений. Вып. 2. / А. Л. Мнджоян. – Ереван: Издательство АН Армянской ССР, 1957. – 95 с.
259. Фурилалкины. I. Синтез и некоторые свойства фурилацетиленовых спиртов и гликолей / Л. И. Верещагин, С. П. Коршунов, В. И. Скобликова, С. Л. Александрова // *ЖОХ.* – 1964. – Т. 34. – № 5. – С. 1419–1427.
260. Holmes, A. B. Trimethylsilylacetylene / A. B. Holmes, C. N. Sporikou // *Org. Synth.* – 1987. – V. 65. – No. 67. – P. 38.
261. West, R. Preparation of ethynylsilanes from polychloroethylenes / R. West, L. C. // *J. Organomet. Chem.* – 1969. – V. 18. – No. 1. – P. 55–67.
262. Пат. SU341800A1 СССР, МПК C07D333/12. Способ получения бромпроизводных тиофена / В. А. Смирнов; заявитель и патентообладатель Куйбышевский

политехнический институт имени В.В. Кубышева. – № 14400934/23-4 ; заявл. 08.06.1970 ; опубл. 14.06.1972, Бюл. № 19.

263. Improved method for the synthesis of β -carbonyl silyl-1,3-dithianes by the double conjugate addition of 1,3-dithiol to propargylic carbonyl compounds / Mukherjee S., Kontokosta D., Patil A. [и др.]. // *J. Org. Chem.* – 2009. – V. 74. – No. 23. – P. 9206–9209.
264. Structure–activity relationships of 4-(phenylethynyl)-6-phenyl-1, 4-dihydropyridines as highly selective A3 adenosine receptor antagonists / Jiang J. L., van Rhee A. M., Chang L. [и др.]. // *J. Med. Chem.* – 1997. – V. 40. – No. 16. – P. 2596–2608.
265. McNab, H. Meldrum's acid / H. McNab // *Chem. Soc. Rev.* – 1978. – V. 7. – No. 3. – P. 345–358.