

На правах рукописи

**БУЛАНОВ**  
Денис Александрович

**$\gamma$ -ГИДРОКСИПРОПИНАЛИ – 1,3-БИЭЛЕКТРОФИЛЫ В РЕАКЦИЯХ  
ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ С N-, O-, C- МОНО- И БИНУКЛЕОФИЛАМИ**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Иркутск – 2016

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

Научный руководитель                      доктор химических наук, профессор  
Медведева Алевтина Сергеевна

Официальные оппоненты:                      Кижняев Валерий Николаевич,  
доктор химических наук, профессор,  
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный  
университет», кафедра органической  
химии, лаборатория органического синтеза  
и полимеризационных процессов,  
заведующий

Давыдова Мария Петровна,  
кандидат химических наук,  
ФГБУН Институт химической кинетики и  
горения им. В.В. Воеводского СО РАН,  
группа спин-меченых и ацетиленовых  
соединений, научный сотрудник  
(г. Новосибирск)

Ведущая организация                      ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский  
государственный университет, Институт  
химии (г. Санкт-Петербург)

Защита состоится 21 июня 2016 года в 12 часов на заседании диссертационного  
совета Д 003.052.01 на базе Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского  
СО РАН по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1.

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

Автореферат разослан « \_\_\_ » мая 2016 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
д.х.н.

Тимохина Людмила Владимировна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Алкины, имеющие активированную тройную связь, широко используются в синтетической органической химии, полном синтезе природных соединений, нашедших применение в фармацевтике и создании новых материалов.  $\gamma$ -Гидроксипропинали являются полифункциональными активированными алкинами, перспективными для конструирования функционализированных гетероциклов. Наличие гидроксильной группы может снижать гидрофобность пропиналей и образующихся линейных и гетероциклических систем, способствовать внутримолекулярной циклизации промежуточных аддуктов, повышать биодоступность образующихся гидроксилсодержащих гетероциклических соединений. Известно генерирование простейшего  $\gamma$ -гидроксипропиналя *in vivo* в результате ферментативного окисления 1,4-бутиндиола и его участие в необратимом ингибировании энзимов. Эти данные свидетельствуют об актуальности исследований, направленных на изучение закономерностей реакций малоизученных  $\gamma$ -гидроксипропиналей с *N*-, *O*-, *C*- моно- и бинуклеофилами для расширения синтетического потенциала этого класса соединений. Протекающие процессы могут служить моделями биохимических превращений с участием пропиналей.

До настоящего момента реакции  $\gamma$ -гидроксипропиналей с *N,O*- и *N,N*-бинуклеофилами были мало изучены, взаимодействие с *C,O*-бинуклеофилами ранее не изучалось вовсе.

Работа выполнена в лаборатории химии карбофункциональных соединений в соответствии с планом НИР ИрИХ СО РАН по теме: «Изучение тандемных и мультикомпонентных реакций активированных алкинов и алкенов с моно- и бинуклеофилами в условиях органического и супрамолекулярного катализа: разработка хемо-, регио- и стереоконтролируемых методов синтеза практически важных полифункциональных гетероциклов» (№ гос. регистрации 01201281993). Часть исследований проводилась при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 10-03-01024-а, № 14-03-31546 мол\_а, № 15-03-99566).

**Цель работы.** Изучение закономерностей влияния природы *N*-, *O*-, *C*- моно- и бинуклеофилов, катализатора, условий реакции на эффективность и селективность процессов гетероциклизации с участием амбидентных  $\gamma$ -гидроксипропиналей для направленного синтеза новых практически важных функционализированных азот- и кислородсодержащих гетероциклических соединений.

**Научная новизна и практическая значимость работы.** Установлены закономерности реакций  $\gamma$ -гидроксипропиналей с *N*-, *O*-, *C*- моно- и бинуклеофилами.

Показано, что взаимодействие  $\gamma$ -гидроксипропиналей с нуклеофилами реализуется в результате тандемных процессов, включающих 1,2-присоединение и последующую гетероциклизацию с участием тройной связи с образованием новых гидроксилсодержащих гетероциклических систем.

Разработаны препаративные методы получения новых или труднодоступных ранее 5-(гидроксиалкил)изоксазолов и -пиразолов, 1-метил-2,3-дигидро-1*H*-1,4-дiazепинов, гидроксиалкил-1*H*-1,2,3-триазолкарбальдегидов, полифункциональных ацетиленовых 1,3-диоксоланов.

Показано участие всех трех реакционных центров гидроксипропиналей в сборке ацетиленовых 1,3-диоксоланов, тризамещенных фуранов и 3(2*H*)-фуранона.

Найдено, что в отличие от  $\gamma$ -гидроксипропиналей в реакции триметилсилилпропиналя с гидроксиламином при микроволновом содействии вместо изоксазола образуется неизвестный ранее 3-метил-2,5-дигидро-1,2,5-оксадиазол.

Трехкомпонентная реакция триметилсилилпропиналя, 1,3-дикарбонильного соединения и аминокетона, катализируемая  $ZnCl_2$ , приводит к образованию новых мультифункциональных тетразамещенных пирролов, в то время как 4-гидрокси-4-метил-2-пентиналь в аналогичных условиях подвергается олигомеризации.

Практическая значимость работы состоит в разработке новых способов синтеза неизвестных ранее полифункциональных гетероциклических соединений, перспективных строительных блоков для тонкого органического синтеза, ценных биоактивных молекул на основе доступных  $\gamma$ -гидроксипропиналей, в том числе в условиях, отвечающих требованиям «зеленой химии».

**Личный вклад автора.** Включенные в диссертацию результаты получены лично автором или при его непосредственном участии. Соискатель самостоятельно планировал, выполнял и анализировал эксперименты, участвовал в интерпретации полученных результатов, формулировке выводов и написании публикаций.

**Апробация работы и публикации.** По материалам диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК (Tetrahedron Letters, ЖОрХ), 2 статьи в Монографиях и тезисы пяти докладов.

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 185 страницах и состоит из введения, литературного обзора, посвященного tandemным и мультикомпонентным реакциям  $\alpha$ -ацетиленовых карбонильных соединений с бинуклеофилами, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (308 ссылок).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

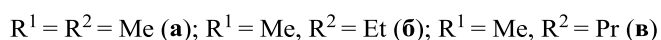
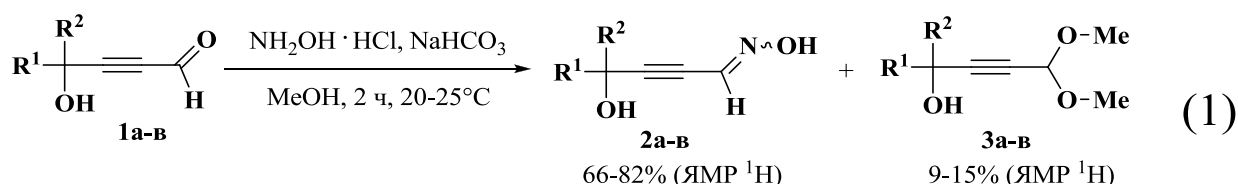
В настоящей работе разработаны методы синтеза новых функционализированных азот- и кислородсодержащих гетероциклических соединений на основе реакций амбидентных  $\gamma$ -гидроксипропиналей с моно- и бинуклеофилами с участием одного, двух или трех реакционных центров субстрата.

### 1. Реакция гидроксиламина с $\gamma$ -гидроксипропиналями

Функционально замещенные изоксазолы представляют огромный интерес

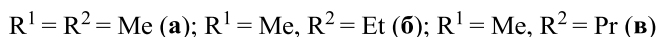
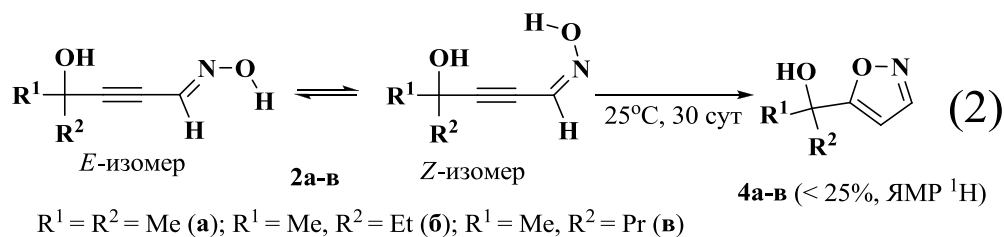
для органической и медицинской химии. Несмотря на значительные успехи в этой области, до сих пор не были известны прямые методы синтеза гидроксилсодержащих изоксазолов из ацетиленовых альдегидов.

При взаимодействии гидрохлорида гидроксиламина с  $\gamma$ -гидроксипропиналями **1a-b** в присутствии эквимольного количества  $\text{NaHCO}_3$  в метаноле при комнатной температуре происходит хемоселективное образование *E*-, *Z*- $\gamma$ -гидроксиацетиленовых оксимов **2a-b** (схема 1). Обнаружено, что наряду с целевыми оксимами **2a-b** образуются ацетиленовые ацетали **3a-b**. По данным ЯМР  $^1\text{H}$  содержание оксимов **2a-b** достигает 66-82%, количество ацеталей **3a-b** составляет 9-15%.

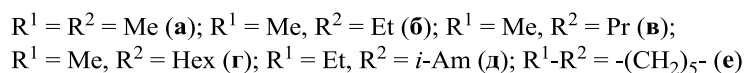
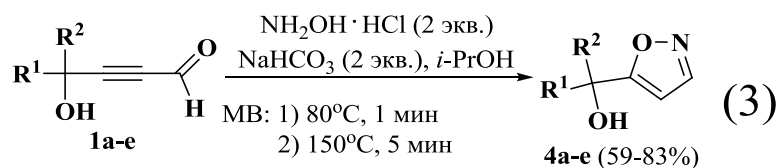


В результате колоночной хроматографии оксимы **2a-b** выделены с выходом 58-77%. Ацетали **3a-b** при хроматографировании разлагались, были выделены незначительные количества исходных альдегидов.

Показано, что оксимы **2a-b** в отсутствие растворителя при комнатной температуре склонны к внутримолекулярной циклизации в неизвестные ранее 5-(гидроксиалкил)изоксазолы **4a-b**. Однако, конверсия оксимов в изоксазолы даже через 30 суток не превышала 25% (ЯМР  $^1\text{H}$ ).



Оптимизация условий реакции (варьирование количества гидрохлорида гидроксиламина, природы растворителя, температуры и продолжительности процесса) позволила получить 5-(гидроксиалкил)изоксазолы **4a-b** с высоким выходом в результате тандемной реакции ацетиленовых  $\gamma$ -гидроксиальдегидов **1a-e** с использованием 2-х экв.  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  и гидрокарбоната натрия, в среде *изо*-пропанола при МВ облучении («Anton Paar Monowave 300»,  $80^\circ\text{C}$ , 1 мин;  $150^\circ\text{C}$ , 5 мин, схема 3).

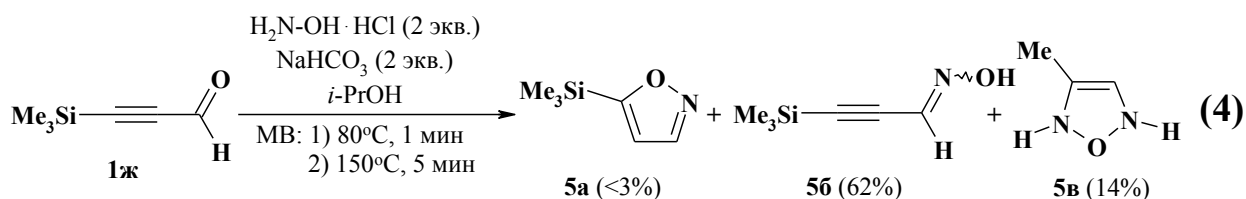


Таким образом, нами разработан эффективный микроволновой метод синтеза неизвестных ранее гидроксилсодержащих изоксазолов на основе

некатализируемой каскадной реакции из ацетиленовых  $\gamma$ -гидроксиальдегидов и гидроксилamina.

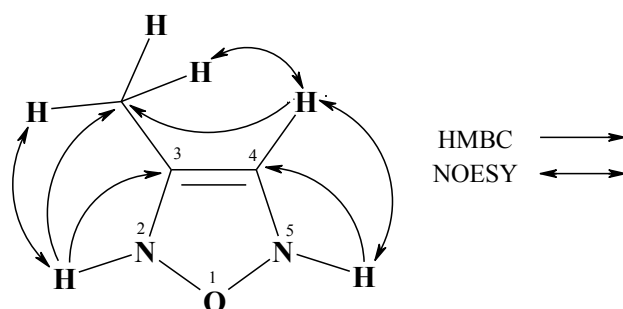
## 2. Взаимодействие триметилсилилпропиналя с гидроксилaminом – неожиданный синтез 2,5-дигидро-1,2,5-оксадиазола

Нами изучена возможность образования 5-(триметилсилил)изоксазола в условиях, аналогичных для синтеза 5-(гидроксиалкил)изоксазолов. Оказалось, что реакция триметилсилилпропиналя **1ж** с гидроксилaminом в изученных условиях (2 экв.  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  и  $\text{NaHCO}_3$ , *i*-PrOH, МВ: 80°C, 1 мин; 150°C, 5 мин) протекает с образованием оксима **5б** (62%) в виде смеси *E/Z*-изомеров, изоксазола **5а** (<3%) и неизвестного ранее 3-метил-2,5-дигидро-1,2,5-оксадиазола (дигидрофуразана) **5в** (14%, схема 4).



В результате оптимизации условий реакции выход дигидрофуразана **5в** удалось повысить до 35%. Реакцию проводили в *трет*-бутаноле с использованием 4-х кратного избытка гидрохлорида гидроксилamina и  $\text{NaHCO}_3$  при МВ содействии (80°C, 1 мин; 150°C, 5 мин).

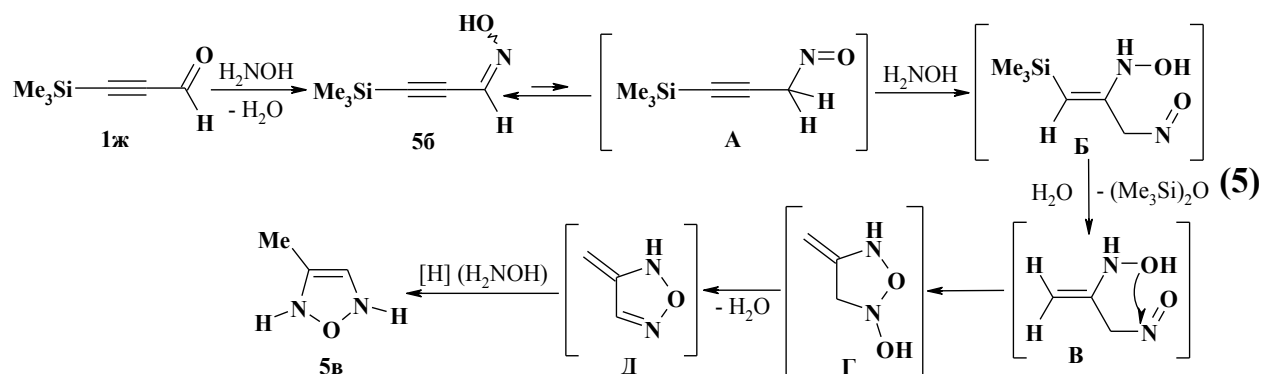
Структура дигидрофуразана **5в** была определена методами ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, состав подтвержден элементным анализом. Отнесение сигналов углеродов  $^{13}\text{C}$  и водородов  $^1\text{H}$  выполнено с использованием двумерных экспериментов HSQC, HMBC и NOESY (Рис. 1). В ИК спектре присутствуют полосы поглощения валентных колебаний  $\text{NH}$ -групп ( $3246$  и  $3280 \text{ см}^{-1}$ ) и  $\text{C}=\text{C}$  связи ( $1630 \text{ см}^{-1}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  характеризуется наличием синглетов метильных протонов (1.91 м.д.), протона  $\text{C}=\text{CH}$  (7.63 м.д.) и протонов при атомах азота в положениях 5 (11.41 м.д.) и 2 (11.52 м.д.). В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  присутствуют сигналы метильной группы (9.32 м.д.), а также атомов углерода  $\text{C}^4$  (147.54 м.д.) и  $\text{C}^3$  (152.01 м.д.).



**Рис. 1.** Основные корреляции по данным 2D спектров HMBC и NOESY для дигидрофуразана **5в**

Предполагаемая схема образования дигидрофуразана **5в** (схема 5) включает следующие стадии: образование *E*-, *Z*-оксима **5б** и его таутомерное

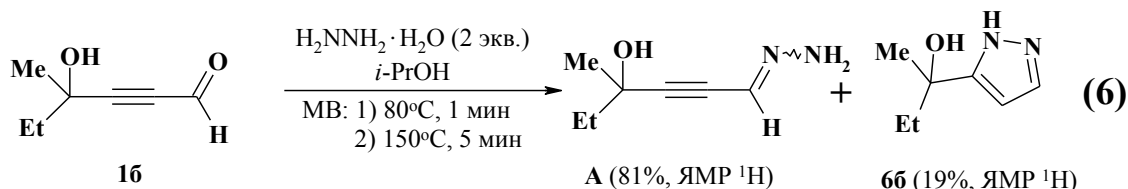
превращение в нитрозо-интермедиат **A**; присоединение второй молекулы гидроксиламина к  $\beta$ -углеродному атому тройной связи по отношению к триметилсилильной группе интермедиата **A** с образованием гидроксиламинонитрозоалкена **B**; последующий гетеролиз Si-C<sub>sp<sup>2</sup></sub> связи с образованием интермедиата **B** и его внутримолекулярную циклизацию в интермедиат **Г**. Дегидратация интермедиата **Г** и восстановление образующегося интермедиата **Д** гидроксиламином приводят к дигидрофурану **5в**.



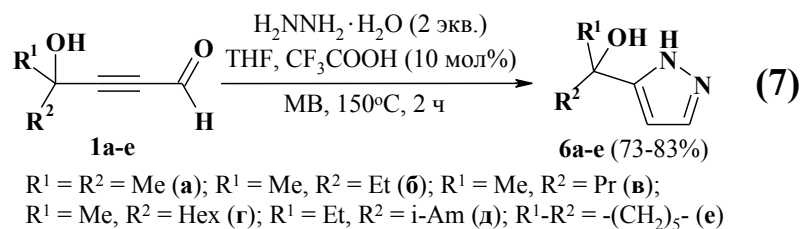
1,2,5-Оксадиазолы широко известны как высокоэнергетические соединения, а также представляют интерес в медицинской химии. Однако, 2,5-дигидрофураны до сих пор не описаны в литературе.

### 3. Реакция гидразина с $\gamma$ -гидроксипропиналями

В условиях синтеза изоксазолов (*i*-PrOH, МВ: 80°C, 1 мин; 150°C, 5 мин) гидразин-гидрат (2 экв.) присоединяется к  $\gamma$ -гидроксипропиналю **16** с образованием (гидроксиалкил)пиразола **6б** не столь успешно, основным продуктом реакции является ацетиленовый гидразон **A** (схема б).



Скрининг условий реакции показал, что пиразолы **6а-е** образуются с высоким выходом (73-83%) при взаимодействии  $\gamma$ -гидроксипропиналей **1а-е** с 2 экв. гидразин-гидрата в среде ТГФ в присутствии 10 мол% трифторуксусной кислоты в качестве катализатора при МВ облучении (150°C) в течение 2 ч (схема 7).



Строение 5-(гидроксиалкил)пиразолов **6а,б,е** доказано методами ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C спектроскопии и рентгеноструктурного анализа. Молекулярная

структура пиразолов **6a,б** характеризуется наличием только 1,5-таутомера, в то время как в независимой части ячейки соединения **6e** содержатся обе таутомерные формы пиразола (Рис. 2).

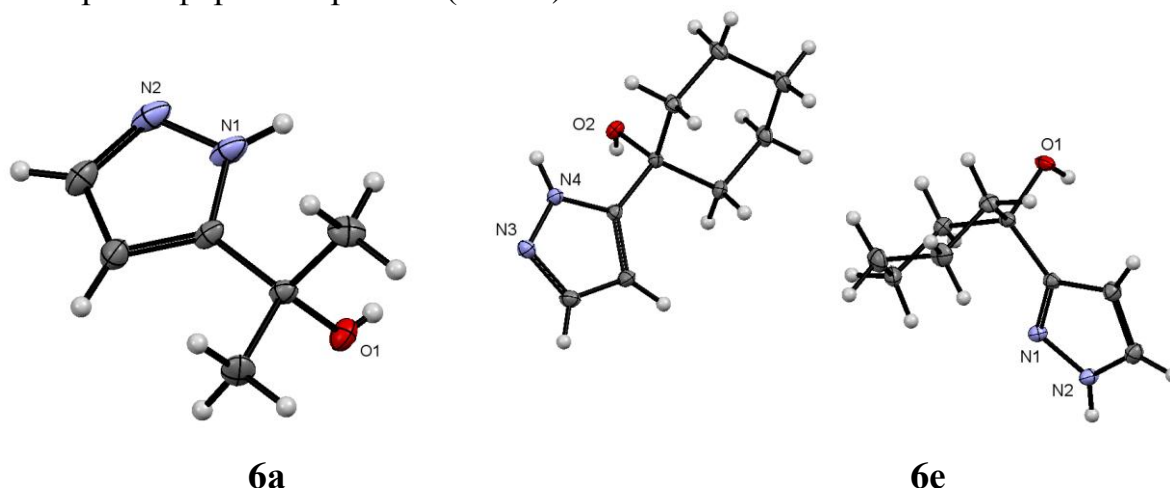


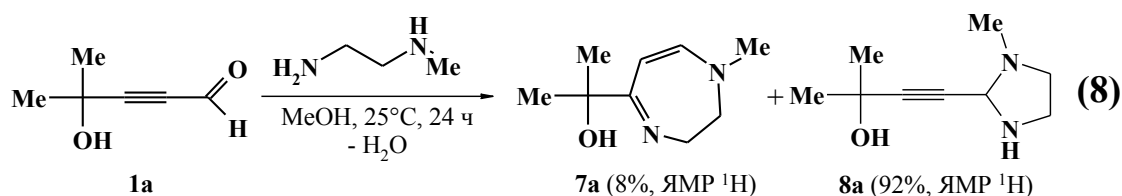
Рис. 2. Молекулярная структура пиразолов **6a** и **6e** по данным РСА

Таким образом, успешно реализован эффективный одnoreакторный синтез пиразолов **6a-e** из ацетиленовых  $\gamma$ -гидроксиальдегидов **1a-e** и гидразин-гидрата. Показана общность механизмов образования изоксазолов **4a-e** и пиразолов **6a-e**, включающих первоначальное 1,2-присоединение бинуклеофила и последующую внутримолекулярную циклизацию линейного аддукта.

#### 4. Тандемный синтез 1-метил-2,3-дигидро-1*H*-1,4-дiazепинов реакцией $\gamma$ -гидроксипропиналей с *N*-метилэтилендиамином

Ранее было показано, что реакция  $\gamma$ -гидроксипропиналей **1a-в,е** с этилендиамином в полярной среде протекает с образованием 1,4-дiazепинов. Предполагаемый механизм включает 1,4-присоединение нуклеофила с последующей гетероциклизацией. В продолжение этих исследований нами изучено взаимодействие *N*-метилэтилендиамина с  $\gamma$ -гидроксипропиналями **1a,б**.

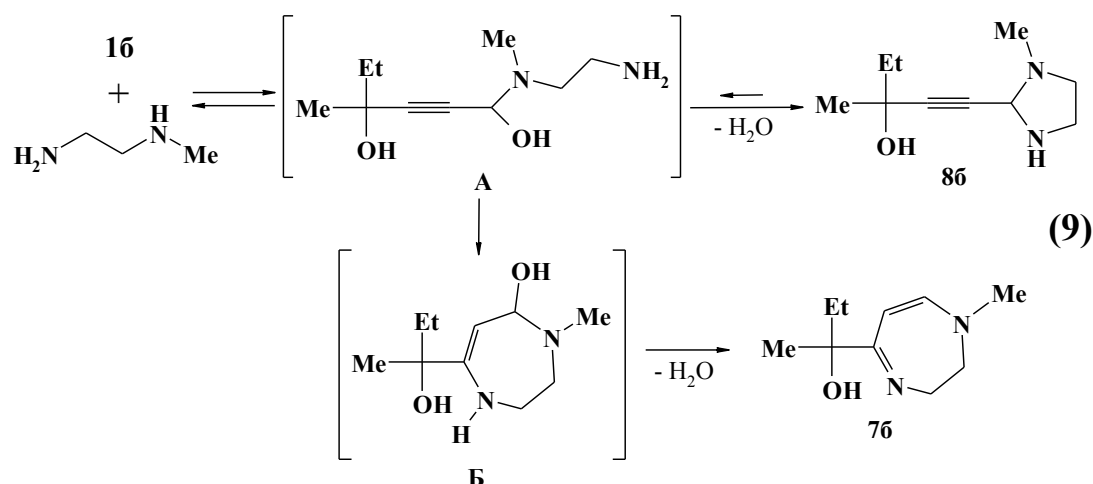
Найдено, что в среде метанола реакция *N*-метилэтилендиамина с ацетиленовым альдегидом **1a** при комнатной температуре в течение 24 ч приводит к образованию смеси diaзепина **7a** и имидазолидина **8a** (схема 8). Отмечено, что через 17 дней в отсутствие растворителя при комнатной температуре содержание diaзепина **7a** в реакционной смеси возросло до 52% при одновременном снижении количества имидазолидина **8a** до 48% (контроль ЯМР  $^1\text{H}$ ).



Для изучения наблюдаемых превращений проведен ЯМР  $^1\text{H}$  мониторинг реакции. Показано, что уже через 10 мин после смешения реагентов достигается полная конверсия пропиналя **1b** в имидазолидин **8b**, содержание которого в процессе реакции медленно снижается при одновременном

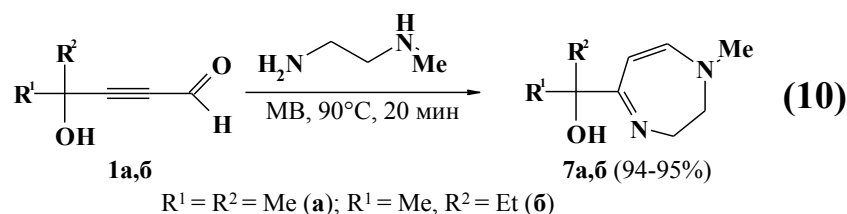


увеличении выхода 1,4-дiazеина **76**. На основании полученных данных предложен следующий механизм реакции (схема 9):



В результате первоначального присоединения *N*-метилэтилендиамина к гидроксиальдегиду **16** генерируется полуамираль **A**, который находится в равновесии с циклическим аминалом – ацетиленовым 1,3-дiazолидином **86**. Образование термодинамически стабильного 1,4-дiazеина **76** происходит в результате внутримолекулярной циклизации гемиаминаля **A** в интермедиат **B** и его последующей дегидратации.

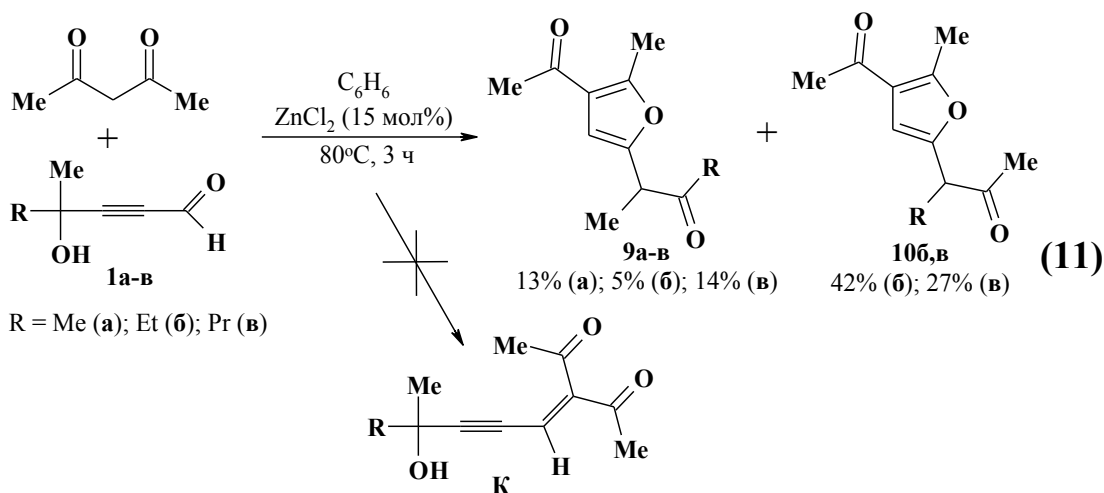
В результате оптимизации условий синтеза 1,4-дiazеина **7** обнаружено, что наилучшие выходы (94-95%) достигаются в отсутствие растворителя при МВ облучении (90°C, 20 мин, схема 10).



Таким образом, показано, что реакция ацетиленовых  $\gamma$ -гидроксиальдегидов **1a,b** с *N*-метилэтилендиаминном протекает как тандемный процесс, включающий 1,2-присоединение бинуклеофила с образованием ацетиленовых 1,3-дiazолидинов **8a,b** и последующее превращение в неизвестные ранее гидроксилсодержащие моноциклические diaзепины **7a,b**.

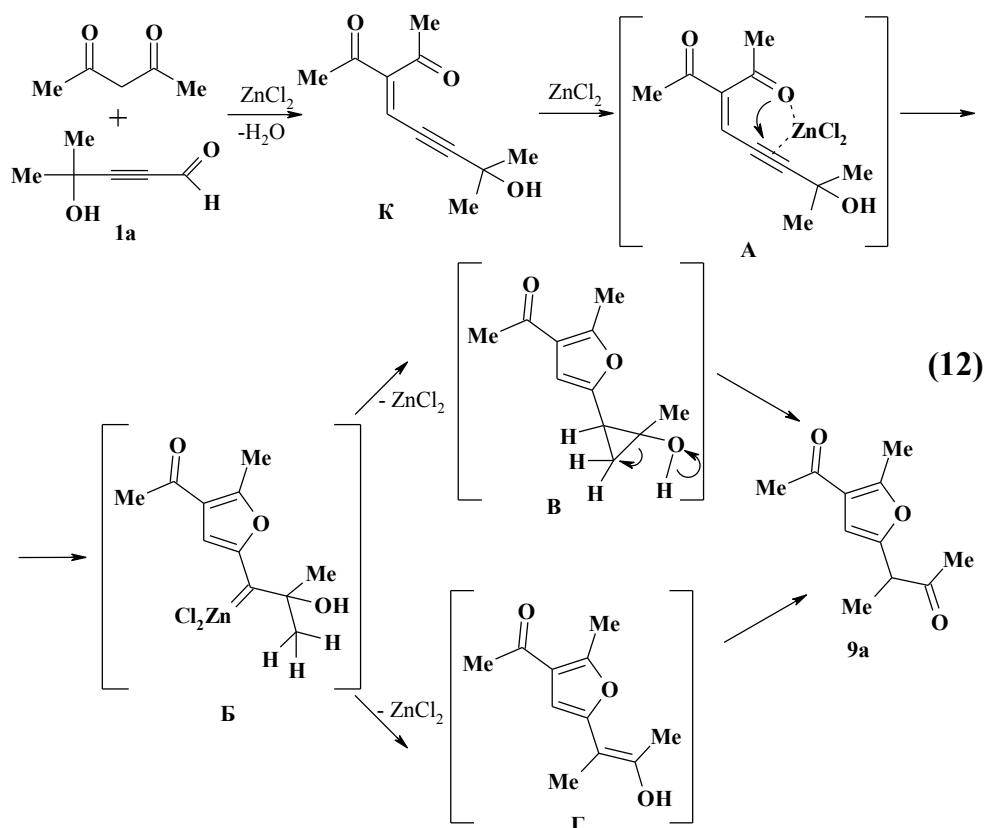
## 5. Взаимодействие $\gamma$ -гидроксипропиналей с ацетилацетоном – синтез функционализированных фуранов

Взаимодействие  $\gamma$ -гидроксипропиналей с *C,O*-бинуклеофилами ранее не было изучено. В качестве модельного бинуклеофила был выбран ацетилацетон – типичный *C,O*-бинуклеофил, легко идентифицируемый реагент. Поскольку кислоты Льюиса могут катализировать реакцию Кневенагеля, нами изучено взаимодействие  $\gamma$ -гидроксипропиналей **1a-в** при кипячении в бензоле в присутствии  $\text{ZnCl}_2$  (15 мол%). Однако, вместо ожидаемых аддуктов Кневенагеля **K** выделены неизвестные ранее фураны **9a-в** и **106,в** (схема 11).



Известно, что енины типа **К** могут циклизоваться в фураны под действием кислот Льюиса, в том числе  $ZnCl_2$ , в присутствии еще одного реагента - акцептора карбена.

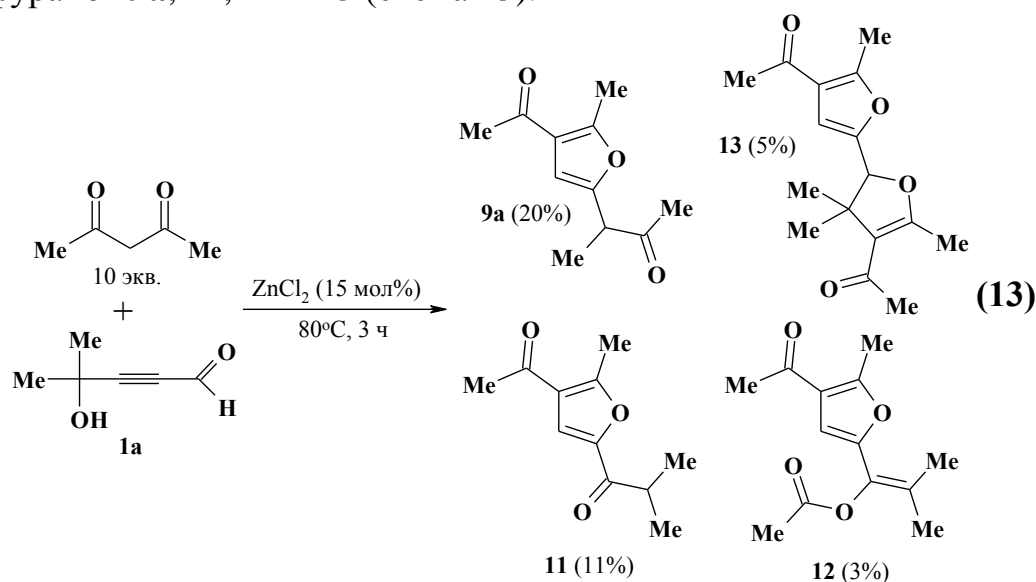
Предполагаемый механизм образования фуранов приведен на схеме 12:



В результате координации  $ZnCl_2$  с аддуктом Кневенагеля **К** образуется интермедиат **А**, в котором цинк координирован с карбонильной группой и тройной связью енина. Комплекс **А** претерпевает 5-экзо-диг циклизацию в фурилкарбеноид **В**. Внедрение карбена по связи С-Н метильной группы с образованием циклопропанового интермедиата **В** и его последующее раскрытие, сопровождающееся 1,4-прототропным сдвигом, приводит к целевому фурану **9а**. Альтернативный путь включает миграцию метильной группы с образованием енола **Г** и его изомеризацию в фуран **9а**.

Образование изомерных продуктов **9б,в** и **10б,в** объясняется наличием в  $\alpha$ -положении карбенового центра интермедиата **Б** различных алкильных групп, в результате чего реализуется возможность конкурентной миграции обоих заместителей. Как показывают экспериментальные данные, карбен **Б** предпочтительнее взаимодействует с более объемным заместителем (Et, Pr), стабилизирующим циклопропановую структуру, что отражается в увеличении выхода фуранов **10б,в**.

Реакция 4-гидрокси-4-метил-2-пентиналя **1а** в аналогичных условиях ( $80^\circ\text{C}$ , 3 ч) в среде ацетилацетона протекает неселективно с образованием смеси фуранов **9а**, **11**, **12** и **13** (схема 13).



Относительно невысокие выходы, а также разнообразие структур выделенных фуранов могут свидетельствовать в пользу радикального механизма изученных реакций.

Структуры соединений **9а-в**, **10б,в** и **11-13** были установлены с использованием методов ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  с применением двумерных методик (COSY, NOESY, HSQC, HMBC) и ИК спектроскопии. Для фурана **9а** наблюдается хорошая корреляция экспериментальных значений химических сдвигов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  и рассчитанных методом GIAO (B3LYP/6-311+G(2d,p)//B3LYP/6-311+G(2d,p)).

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  фуранов **9а-в** характеризуются наличием синглета протона фуранового цикла в положении 3 (6.37-6.40 м.д.), а также квартета (3.75-3.76 м.д.) и дублета (1.40-1.42 м.д.), относящихся к фрагменту  $\text{CH}_3\text{-CH-}$  заместителя в положении 2 фуранового кольца.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  фуранов **10б,в** присутствует синглет протона в положении 3 фуранового цикла (6.39-6.40 м.д.), а также триплет (3.53-3.64 м.д.) и мультиплет (1.66-2.10 м.д.), характеризующие фрагмент  $\text{R-CH}_2\text{-CH-}$  ( $\text{R} = \text{Me, Et}$ ) в положении 2 фуранового кольца.

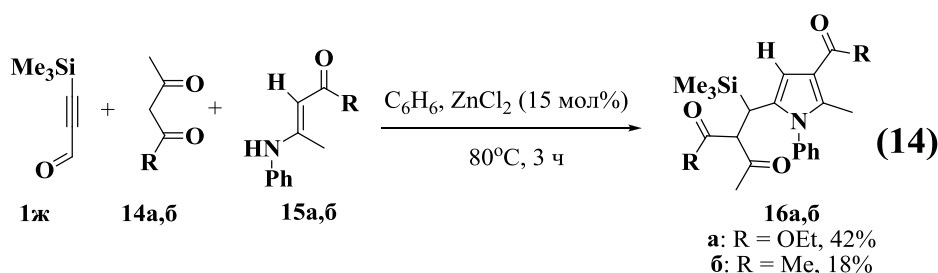
Соединения **11-13** не имеют характеристичных сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Отнесение сигналов выполнено на основании комплексного анализа двумерных корреляций NOESY, HSQC, HMBC.

Таким образом, в результате катализируемой  $\text{ZnCl}_2$  реакции  $\gamma$ -гидроксипропиналей с ацетилацетоном реализуется тандемный процесс,

включающий 1,2-присоединение C-нуклеофила к  $\gamma$ -гидроксипропиналям и последующую гетероциклизацию образующихся енионов через генерируемые металлокарбены в неизвестные ранее карбонилсодержащие фураны. Впервые показано, что на формирование структуры заместителя в положении 2 фуранового цикла определяющее влияние оказывает миграция алкильного или гидроксильного фрагментов, расположенных в  $\alpha$ -положении к карбеновому центру.

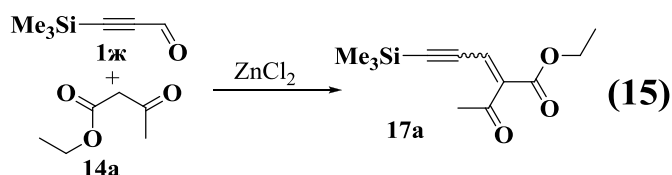
## 6. Мультикомпонентный синтез кремнийсодержащих полифункциональных пирролов

В продолжение исследований процессов каскадной сборки полифункциональных гетероциклов при взаимодействии амбидентных ацетиленовых альдегидов с бинуклеофилами нами изучена катализируемая хлоридом цинка трехкомпонентная реакция 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1ж**, 1,3-дикарбонильного соединения **14а,б** и пуш-пульного енамина **15а,б**. В условиях, аналогичных синтезу тризамещенных фуранов из гидроксипропиналей и ацетилацетона (бензол,  $\text{ZnCl}_2$  (15 мол%),  $80^\circ\text{C}$ , 3 ч), получены новые тетразамещенные пирролы **16а,б** (схема 14).



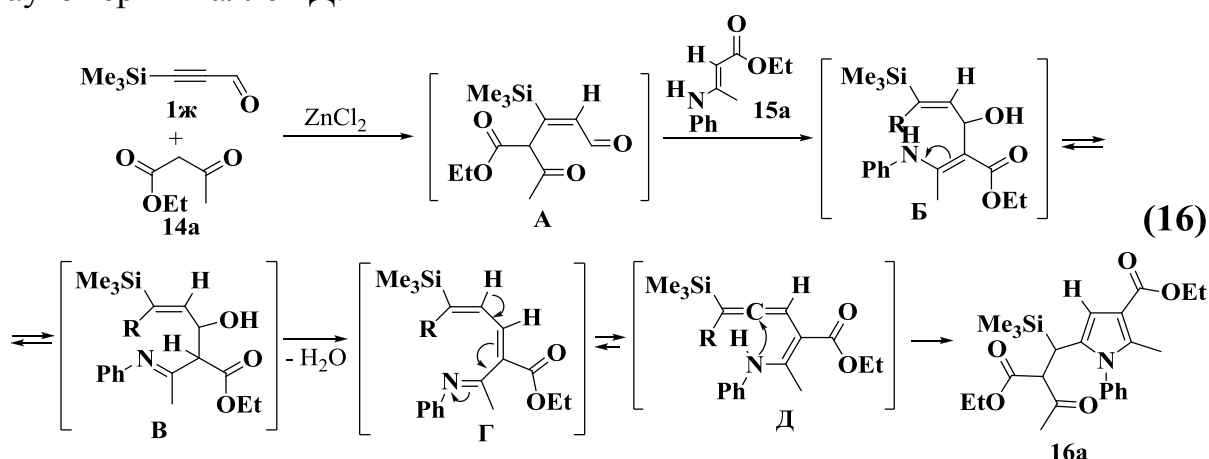
В случае 4-гидрокси-4-метил-2-пентиналя **1а** в аналогичных условиях продукты гетероциклизации не были выделены из-за осмоления реакционной смеси, вызванного, по-видимому, олигомеризацией исходного пропиналя в присутствии енамина **15б**.

Следует особо отметить тот факт, что пиррол **16а** образуется и в отсутствие ацетоуксусного эфира **14а**. Вероятно, это обусловлено тем, что этил 3-анилино-2-бутеноат **15а** частично расщепляется под действием кислоты Льюиса в условиях реакции на ацетоуксусный эфир **14а** и анилин. В качестве побочного продукта с выходом 13% образуется аддукт Кневенагеля – этил 2-ацетил-5-триметилсилил-2-пентен-4-иноат **17а** (схема 15). В изученных условиях аддукт **17а** стабилен и в дальнейшие превращения не вовлекается.



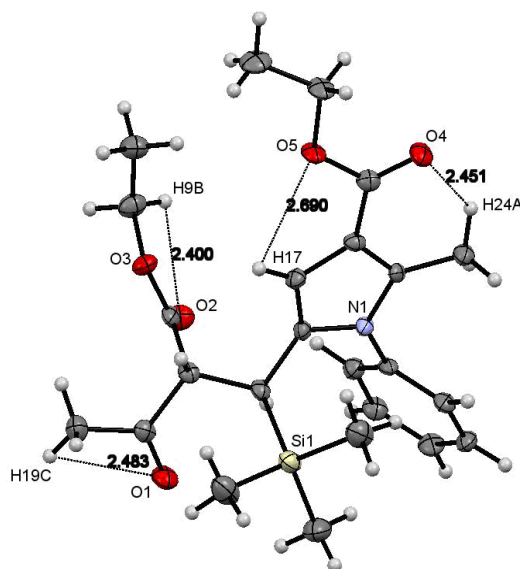
Сборка тетразамещенного пиррола, предположительно, осуществляется в результате домино-процесса (схема 16), включающего следующие стадии: сопряженное присоединение по Михаэлю ацетоуксусного эфира **14а** к триметилсилилпропиналю **1ж**; присоединение енамина **15а** к формильной

группе аддукта Михаэля **A**, приводящее к альдолу **B**; енамино-иминную таутомерию с последующей дегидратацией интермедиата **B** с образованием аза-триена **Г**, циклизация которого в пиррол **16a** осуществляется через таутомерный аллен **Д**.



Возможность образования пирролов через интермедиаты типа **Д** показана в литературе. Мы полагаем, что роль  $ZnCl_2$  заключается в электрофильном содействии нуклеофильному присоединению ацетоуксусного эфира к  $\beta$ -углеродному атому тройной связи пропиналя. В отсутствие  $ZnCl_2$  пиррол не образуется.

Строение пиррола **16a** доказано методом рентгеноструктурного анализа. На рис. 3 представлена молекулярная структура пиррола **16a**, в которой реализуются три коротких внутримолекулярных контакта  $H\cdots O$  с расстояниями между ядрами меньше суммы вандерваальсовых радиусов ( $2.6 \text{ \AA}$ ). Взаимодействия  $\pi$ -систем фенильного и пиррольного колец не происходит, поскольку двугранный угол между плоскостями составляет  $58.43^\circ$ .

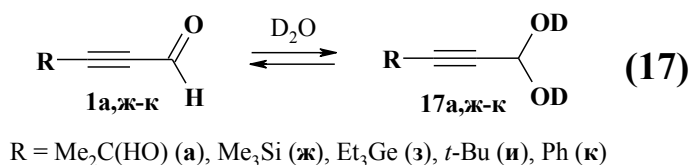


**Рис. 3.** Молекулярная структура пиррола **16a**

Таким образом, нами разработана новая трехкомпонентная реакция, позволяющая получать полифункциональные пирролы из кремнийсодержащих пропиналей с сохранением атома кремния в составе гетероциклического продукта.

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

Изучено влияние природы заместителя при тройной связи альдегидов **1а,ж-к** на эффективность процесса гидратации карбонильной группы на основании спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  в  $\text{D}_2\text{O}$  (схема 17).



Найдено, что содержание образующихся *гем*-диолов **17а,ж-к** в результате присоединения воды, как простейшего *O*-нуклеофила, к связи  $\text{C}=\text{O}$ , зависит от природы заместителя при тройной связи пропиналя (Табл. 1). Наибольшее содержание *гем*-диола характерно для 3-триметилсилил-2-пропин-1-аля **1ж** (59%) и  $\gamma$ -гидроксипропиналя **1а** (54%), что свидетельствует о сравнимой электрофильности альдегидной группы этих пропиналей. Доля *гем*-диола снижается в последовательности  $\text{Me}_3\text{Si} > \text{Me}_2\text{COH} > t\text{-Bu} > \text{Ph} > \text{Et}_3\text{Ge}$ . Наименьшее содержание *гем*-диола (<3%) обнаружено в случае 3-триэтилгермил-2-пропин-1-аля **1з**, что возможно, объясняется его высокой гидрофобностью.

**Таблица 1.** Конверсия пропиналей **1а,ж-к** в *гем*-диолы **17а,ж-к** в зависимости от температуры<sup>а</sup>

Соединение	R	Содержание <i>гем</i> -диола <b>17а,ж-к</b> , %	
		25°C	60°C
<b>17ж</b>	$\text{Me}_3\text{Si}$	59	23
<b>17а</b>	$\text{Me}_2\text{COH}$	54	23
<b>17и</b>	<i>t</i> -Bu	22	8
<b>17к</b>	Ph	14	8
<b>17з</b>	$\text{Et}_3\text{Ge}$	<3	<3

<sup>а</sup> при перемешивании в течение 60 мин

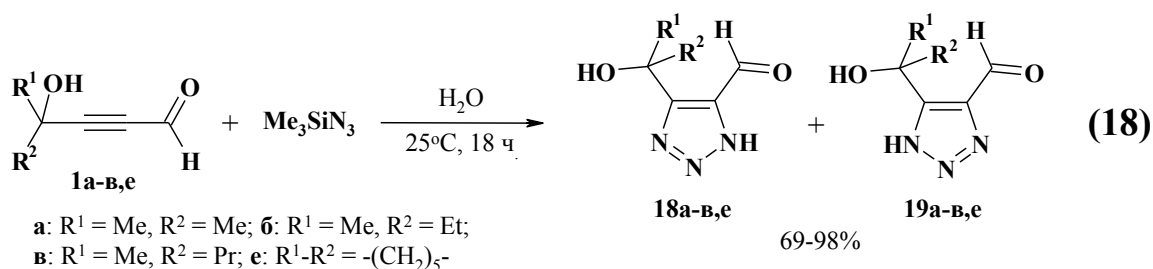
Кинетическое исследование показало, что при повышении температуры до 60°C в случае 3-триметилсилил-2-пропин-1-аля **1ж** и ацетиленового  $\gamma$ -гидроксиальдегида **1а** процентное содержание *гем*-диолов **17а,ж** снизилось более, чем в два раза. В аналогичных условиях наблюдается почти полное исчезновение сигнала при 5.62 м.д. (ЯМР  $^1\text{H}$ ), характерного для *гем*-диола 3-триэтилгермил-2-пропин-1-аля **1з**. В результате последующего охлаждения образцов до комнатной температуры процентное содержание *гем*-диолов **17а,ж-к** восстанавливается до исходного уровня, что свидетельствует о термодинамической обратимости равновесия альдегид  $\rightleftharpoons$  *гем*-диол.

Склонность гидрофобных ацетиленовых альдегидов к гидратации связи  $\text{C}=\text{O}$  в водной среде может существенно влиять на направление и

эффективность присоединения нуклеофильных реагентов в биомиметических условиях.

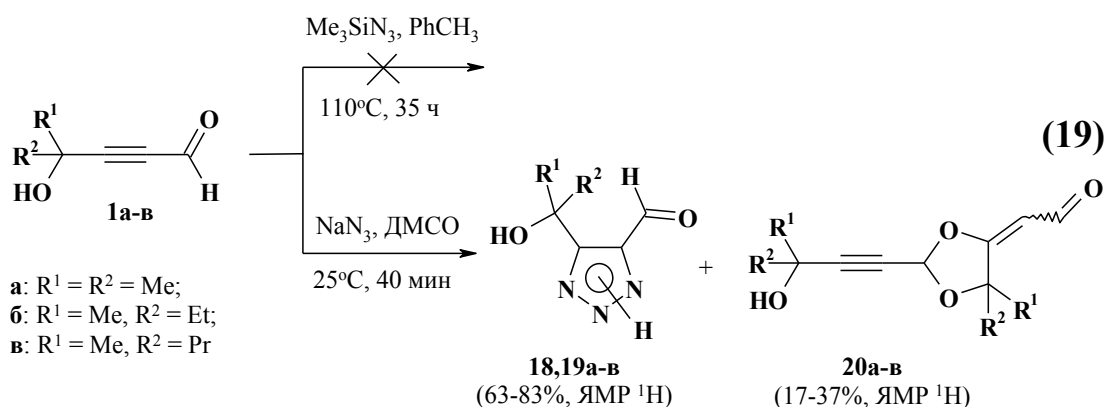
## 8. Синтез 4-(гидроксиалкил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов

На примере реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения триметилсилилазида к ацетиленовым  $\gamma$ -гидроксиальдегидам **1a-e** показана высокая эффективность воды как растворителя. Реакция проводилась в условиях, оптимальных для синтеза 4-триалкилсилил(гермил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов. Показано, что реакция [3+2] циклоприсоединения  $\text{Me}_3\text{SiN}_3$  к альдегидам **1a-в,е** успешно завершается за 18 ч в воде с образованием смеси неизвестных ранее 4(5)-гидроксиалкил-1*H*-1,2,3-триазол-5(4)-карбальдегидов **18a-в,е** и **19a-в,е** с выходом 69-98% (схема 18).



По данным ЯМР  $^1\text{H}$  содержание минорных 5-гидроксиалкил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбальдегидов **19a-в,е** составляет 9-21%. Наибольший выход 1,4-изомера **19в** (21%) наблюдается в случае гидроксипропиналя **1в**, содержащего наиболее объемный заместитель.

Важно отметить, что в классических условиях реакции Хьюзена (при кипячении  $\gamma$ -гидроксипропиналя **1a** с  $\text{Me}_3\text{SiN}_3$  в толуоле в течение 35 ч) реакция не протекает вообще – возвращается исходный альдегид **1a** (схема 19).



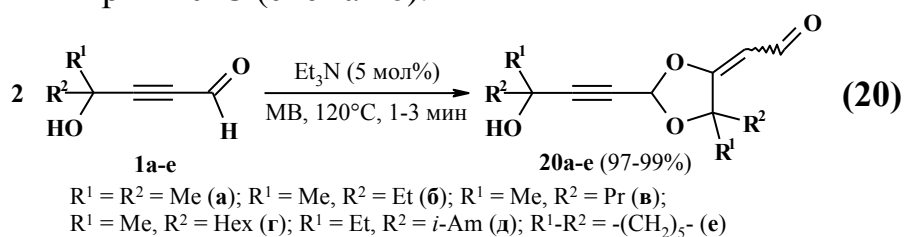
Попытка синтеза триазолкарбальдегидов взаимодействием пропиналя **1a** с  $\text{NaN}_3$  в абс. ДМСО при комнатной температуре показала, что наряду с целевыми триазолами образуется значительное количество побочного продукта – 1,3-диоксолана **20a** в результате димеризации альдегида **1a**.

## 9. Димеризация $\gamma$ -гидроксипропиналей

Значительный интерес исследователей в последние годы привлекают ацетиленовые 1,3-диоксоланы благодаря их использованию в синтезе природных соединений, обладающих широким спектром биологической активности, а также функционализированных фуранов – перспективных строительных блоков для тонкого органического синтеза. Недавно в нашей лаборатории показана димеризация  $\gamma$ -гидроксипропиналей в ацетиленовые 1,3-диоксоланы и отмечена возможность их применения как синтетических эквивалентов ацетиленовых  $\gamma$ -гидроксиальдегидов в реакции с этилендиамином. Представляло интерес оптимизировать условия синтеза ацетиленовых 1,3-диоксоланов и изучить возможность расщепления 1,3-диоксоланового кольца в кислой среде.

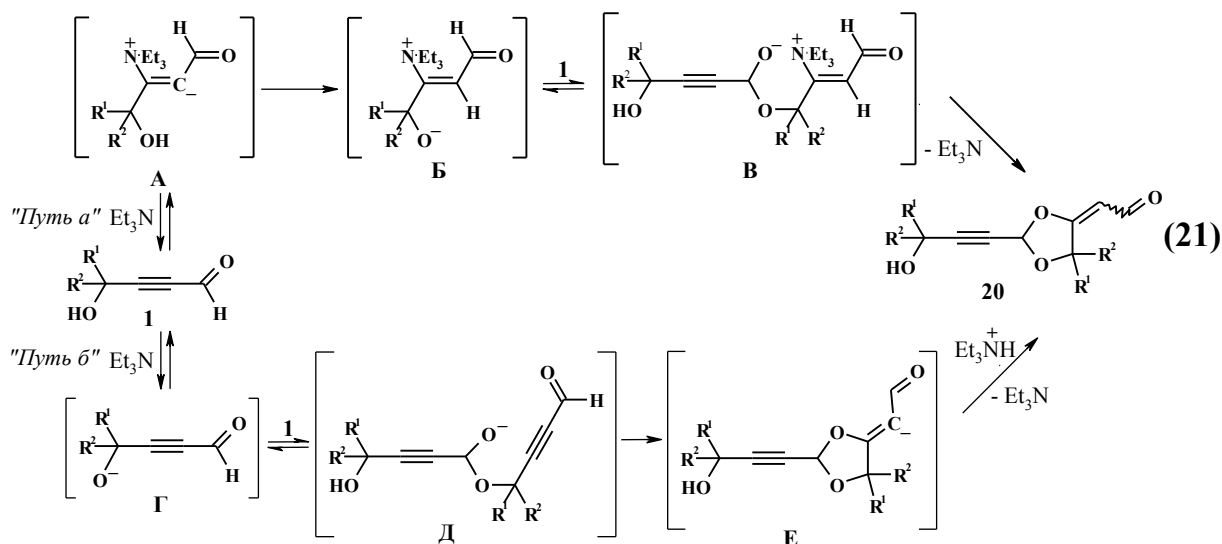
### 9.1. Оптимизация метода синтеза пуш-пульных ацетиленовых 1,3-диоксоланов

Проведена оптимизация синтеза 1,3-диоксоланов (на примере **16**), включающая скрининг катализаторов, растворителей, температуры и времени реакции. Показано, что 1,3-диоксоланы **20a-e** могут быть получены под действием триэтиламина (5 мол%) без растворителя при МВ облучении в течение 1-3 мин при 120°C (схема 20).



Применение этой процедуры позволяет легко удалять катализатор в вакууме и получать диоксоланы с количественным выходом без необходимости дальнейшей очистки. Соединения **20a-г** были получены в виде смеси *E/Z*-изомеров, в то время как диоксоланы **20д,е**, содержащие объёмные заместители, выделены в виде индивидуальных *E*-изомеров.

Предложено два вероятных механизма реакции (схема 21):



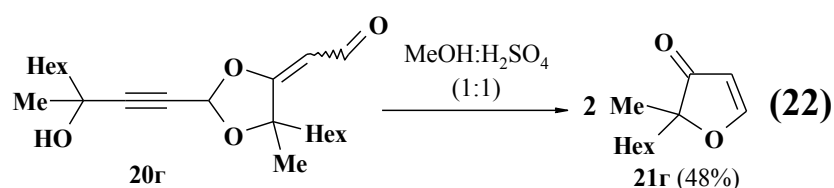


Согласно первому (*путь а*) реакция инициируется *транс*-нуклеофильным присоединением триэтиламина к тройной связи гидроксипропиналя с образованием цвиттерионного интермедиата **A** с анионным центром на атоме углерода, который изомеризуется в *O*-центрированный цвиттерион **B**. Интермедиат **B** присоединяется по альдегидной группе второй молекулы пропиналя **1** с образованием цвиттериона **B**, который циклизуется с элиминированием триэтиламина в конечный продукт **20**.

Альтернативный механизм (*путь б*) включает катализируемое триэтиламином прямое присоединение ОН-группы пропиналя **1** к карбонильной функции второй молекулы субстрата. В этом случае генерируемый на первой стадии *O*-центрированный анион **Г** присоединяется к пропиналю **1** с образованием интермедиата **Д**, последующее внутримолекулярное *транс*-нуклеофильное присоединение *O*-центрированного аниона к тройной связи приводит к интермедиату **Е**, который стабилизируется за счёт протонирования  $\text{Et}_3\text{NH}^+$  катионом с образованием целевого 1,3-диоксолана **20**.

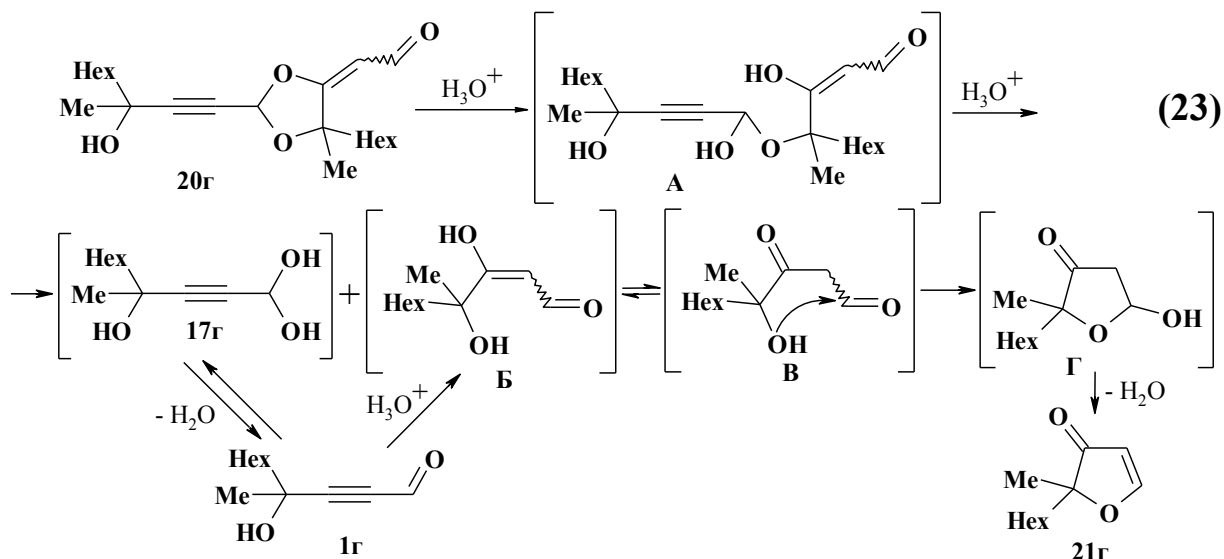
## 9.2. Кисотно-катализируемый гидролиз ацетиленовых 1,3-диоксоланов – новый подход к синтезу 3(2*H*)-фуранонов

Показано, что при действии на 1,3-диоксолан **20г** (0.5 ммоль) серной кислоты ( $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{SO}_{4к}=1:1$ , 2 мл) в течение 2 ч при 0°C образуется неизвестный ранее 2-гексил-2-метил-3(2*H*)-фуранон **21г** с выходом 48% (схема 22).



Кислотный гидролиз конц. соляной кислотой (0.2 мл) 1,3-диоксолана **20г** (0.5 ммоль) при комнатной температуре в среде  $\text{H}_2\text{O}:\textit{i}\text{-PrOH}=1:1$  (2 мл) в течение 24 ч по данным ЯМР  $^1\text{H}$  приводит к смеси альдегида **1г** и 3(2*H*)-фуранона **21г** в соотношении 1:1.

Предполагаемый нами механизм реакции включает следующие стадии: образование ацетиленового гемацетала **A** в результате кислотно-катализируемого гидролиза связи  $\text{C}^2\text{-O}^3$  диоксолана **20г**; последующий гидролиз интермедиата **A** с образованием *гем*-диола **17г** и енола **B**; таутомерное превращение енола **B** в 1,3-дикарбонильное соединение **B**, внутримолекулярная циклодегидратация которого приводит к 3(2*H*)-фуранону **21г**. Кислотно-катализируемая гидратация тройной связи гидроксипропиналя **1г**, протекающая через генерирование интермедиатов **B**, **B**, **Г**, приводит к образованию второй молекулы дигидрофуранона **21г** (схема 23).



Таким образом, нами разработан высокоэффективный метод синтеза полифункциональных ацетиленовых 1,3-диоксоланов, отвечающий требованиям «зелёной химии», и показано, что диоксоланы **20a-e** могут служить синтетическими эквивалентами  $\gamma$ -гидроксипропиналей **1a-e** не только в присутствии нуклеофилов, но и в кислой среде.

## ВЫВОДЫ

1. Показано, что реакции гетероциклизации при взаимодействии  $\gamma$ -гидроксипропиналей с *N,N*-, *N,O*- или *C,O*-бинуклеофилами протекают по типу тандемных процессов, включающих 1,2-присоединение и последующую гетероциклизацию с участием тройной связи.

а) Разработаны высокоэффективные методы синтеза 5-(гидроксиалкил)изоксазолов и -пиразолов при микроволновом содействии путём каскадных реакций ацетиленовых  $\gamma$ -гидроксиальдегидов с генерируемым *in situ* гидроксиламином или катализируемой трифторуксусной кислотой гетероциклизации с гидразин-гидратом.

б) Установлено, что высокоэффективный тандемный синтез новых 1-метил-2,3-дигидро-1*H*-1,4-дiazепинов из  $\gamma$ -гидроксипропиналей и *N*-метилэтилендиамина в отсутствие растворителя при МВ облучении реализуется через образование кинетически контролируемых аддуктов 1,2-присоединения - ацетиленовых 1,3-дiazолидинов.

в) Обнаружено образование тризамещенных функционализированных фуранов при катализируемом  $ZnCl_2$  взаимодействии  $\gamma$ -гидроксипропиналей с ацетилацетоном.

2. Показаны различия в реакционной способности  $\gamma$ -гидроксиацетиленовых альдегидов и триметилсилилпропиналя:

а) В отличие от  $\gamma$ -гидроксипропиналей реакция триметилсилилпропиналя с гидроксиламином при МВ облучении приводит к неизвестному ранее 3-метил-2,5-дигидро-1,2,5-оксадиазолу.

- б) Разработан новый метод синтеза мультифункциональных тетразамещенных пирролов на основе трехкомпонентной реакции триметилсилилпропиналя, 1,3-дикарбонильного соединения и  $\beta$ -аминоенона, катализируемой  $ZnCl_2$ . В случае 4-гидрокси-4-метил-2-пентиналя в аналогичных условиях наблюдается олигомеризация.
3. Выявлена высокая эффективность воды как растворителя в синтезе гидроксиалкил-1*H*-1,2,3-триазолкарбальдегидов из  $\gamma$ -гидроксипропиналей и триметилсилилазида в условиях, отвечающих требованиям «зеленой химии».
4. Обнаружена сравнимая электрофильность альдегидной группы триметилсилилпропиналя и 4-гидрокси-4-метил-2-пентиналя при изучении некатализируемой гидратации карбонильной группы ряда замещенных пропиналей в соответствующие ацетиленовые *гем*-диолы (ЯМР  $^1H$ ,  $D_2O$ ).
5. Разработан высокоэффективный метод синтеза полифункциональных ацетиленовых 1,3-диоксоланов, отвечающий требованиям «зелёной химии». На примере 4-гидрокси-4-метил-2-децин-1-оля показано, что 1,3-диоксоланы в условиях кислотного катализа могут использоваться в роли синтетических эквивалентов  $\gamma$ -гидроксипропиналей при получении 3(2*H*)-фуранонов.

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

1. Bulanov, D.A. Highly efficient microwave assisted synthesis of polyfunctional 1,3-dioxolanes from  $\gamma$ -hydroxypropynals / D.A. Bulanov, I.A. Novokshonova, L.P. Safronova, I.A. Ushakov, A.S. Medvedeva // Tetrahedron Lett.- 2016.-Vol. 57, № 2.- P. 172-176.
2. Мареев, А.В. Неожиданная сборка замещенного пиррола из 3-триметилсилилпроп-2-иналя и этил 3-анилинобут-2-еноата / А.В. Мареев, Д.А. Буланов, И.А. Ушаков, А.С. Медведева, Т.Н. Бородина, В.И. Смирнов // ЖОрХ.- 2016.- Т. 52, вып. 3.- С. 452-455.
3. Медведева, А.С. Определяющая роль воды в эффективном некатализируемом синтезе полифункциональных 1*H*-1,2,3-триазолов на основе  $\gamma$ -гидроксипропиналей / А.С. Медведева, М.М. Демина, Т.Л.Х. Нгуен, Ч.З. Ву, Д.А. Буланов, В.В. Новокшенов // ЖОрХ.- 2013.- Т. 49, вып. 8.- С. 1236–1240.
4. Медведева, А.С. Спонтанная гидратация карбонильной группы замещенных пропиналей в водной среде / А.С. Медведева, И.В. Митрошина, А.В. Афонин, К.А. Чернышев, Д.А. Буланов, А.В. Мареев // ЖОрХ.- 2013.-Т. 49, вып. 6.- С. 845-848.
5. Новокшенова, И.А. 5-Гидроксиалкил-2,3-дигидро-1*H*-1,4-дiazепины в кн. Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты / И.А. Новокшенова, Л.П. Сафронова, В.В. Новокшенов, А.С. Медведева, Д.А. Буланов; ред. В.Г. Карцев.- Т. 3.- Москва: МБФНП, 2014.- С. 217-218.
6. Новокшенова, И.А. Полифункциональные ацетиленовые 1,3-диоксоланы: эффективные методы синтеза и получение diaзепинов на их основе в кн. Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты / И.А. Новокшенова, Д.А. Буланов, Л.П. Сафронова, В.В. Новокшенов, А.С. Медведева; ред. В.Г. Карцев.- Т. 1.- Москва: МБФНП, 2014.- С. 341-345.

7. Буланов, Д.А. Синтез 5-гидроксиалкил-изоксазолов и -пиразолов на основе  $\gamma$ -гидроксипропиналей / Д.А. Буланов, И.А. Новокшонова, Д.В. Павлов, А.С. Медведева // Тезисы докладов в кн. Book of abstracts International Congress on Heterocyclic Chemistry "KOST-2015", Lomonosow Moscow State University, Moscow, Oktober 18-23, 2015.- P. 227.
8. Буланов, Д.А. Высокоэффективный синтез полифункциональных ацетиленовых 1,3-диоксоланов при микроволновом содействии / Д.А. Буланов, И.А. Новокшонова, А.С. Медведева // Тезисы докладов в кн. Тезисы докладов Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2013», Санкт-Петербург (пос. Репино), 17-21 июня 2013.- С. 330-331.
9. Ву, Ч.З. Эффективный синтез 4-гидроксиалкил-1*H*-1,2,3-триазолов в воде / Ч.З. Ву, М.М. Демина, Т.Л.Х. Нгуен, Д.А. Буланов, Н.С. Шаглаева, А.С. Медведева // Тезисы докладов в кн. Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2013» Санкт-Петербург, 17-21 июня.- Санкт-Петербург, «Сборка».- С. 337.
10. Буланов, Д.А. Изучение взаимодействия ацетиленовых  $\gamma$ -гидроксиальдегидов с некоторыми *N,O*- и *N,N*-бинуклеофилами / Д.А. Буланов, В.В. Новокшинов // Тезисы докладов в кн. Вестник Иркутского университета.– 2011.- Вып. 14.– С. 302.
11. Буланов, Д.А. Окисление ацетиленовых спиртов и первично-третичных  $\gamma$ -гликолей / Д.А. Буланов, И.А. Новокшонова // Тезисы докладов в кн. Вестник Иркутского университета.– 2008.- Вып. 11.- С. 135.

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