

На правах рукописи

МИТРОШИНА
Инесса Васильевна

**ЭЛЕМЕНТ- И КАРБОЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОПИНАЛИ: СЕЛЕКТИВНОСТЬ
РЕАКЦИЙ С НЕКОТОРЫМИ N-НУКЛЕОФИЛАМИ И
КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ
С β -ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ В ВОДНОЙ СРЕДЕ**

Специальность 02.00.08 – химия элементоорганических соединений

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Иркутск – 2014

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:	доктор химических наук, профессор Пожидаев Юрий Николаевич, ФГБОУ ВПО Иркутский государственный технический университет, научно- исследовательская часть, ведущий научный сотрудник
	доктор химических наук, доцент Русавская Наталья Владимировна, ФГБОУ ВПО Иркутский государственный университет путей сообщения, кафедра техносферной безопасности, профессор
Ведущая организация	ФГБОУ ВПО Иркутский государственный университет

Защита состоится 27 января 2015 года в 9 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 библиотеке Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (ИрИХ СО РАН) и на сайте <http://www.irkinstchem.ru>.

Автореферат разослан «___» декабря 2014 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
д.х.н.

Тимохина Людмила Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Ацетилены, имеющие активированную тройную связь, широко используются в синтетической органической химии, полном синтезе природных соединений, нашедших применение в фармацевтике, создании новых материалов. Важное место среди них занимают пропиналы как 1,3-бизлектрофилы, имеющие стерически незатрудненную альдегидную группу, сопряженную с тройной связью. Они нашли применение как строительные блоки в тонком органическом синтезе, в полном синтезе высокоэффективных антибиотиков природного происхождения, некоторые из них были выделены из растений и обладают высокой биологической активностью. Пропиналы участвуют в метаболических процессах обратимого ингибирования некоторых энзимов, которое связывают с взаимодействием альдегида с нуклеофильными центрами ферментов. Недавно пропиналь был обнаружен в межзвездном пространстве. Эти данные обуславливают актуальность исследования реакций нуклеофильного присоединения к пропиналам как моделей биохимических превращений.

Введение гетероатома кремния и германия в α -положение к тройной связи пропиналя позволяет изучить особенности их реакционной способности в сравнении с углеродными аналогами. Наличие этих гетероатомов стабилизирует молекулы альдегидов и образующихся аддуктов, а в результате последующего демеаллирования в мягких условиях могут быть получены гетероциклические аналоги с терминальной тройной связью. Триалкилсилилпропиналы используются в синтезе природных цитостатиков, ингибитора агрегации тромбоцитов – ксемилофибана, а также бутадиинильных полисопряженных порфириновых ансамблей, перспективных для получения материалов, применяемых в качестве сенсоров, считывающих устройств, преобразователей фотохимической энергии, молекулярных магнетиков. Эти данные свидетельствуют об актуальности исследований, направленных на расширение синтетического потенциала элементсодержащих пропиналей и их углеродных аналогов.

К настоящему времени в работах, выполненных в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (ИрИХ СО РАН), были определены основные закономерности хемо-, регио- и стереоселективности реакций нуклеофильного присоединения к элементсодержащим пропиналам в отсутствие катализатора, обнаружены новые реакции каскадной сборки полифункциональных гетероциклических соединений при взаимодействии с некоторыми *N*- и *O*- нуклеофилами, катализируемые кислотами или основаниями. Однако хемо- и региоселективность реакций нуклеофильного присоединения элементсодержащих пропиналей в сравнении с углеродными аналогами, протекающих с участием одного и двух реакционных центров, изучена недостаточно.

До сих пор не были описаны реакции гидрофобных ацетиленовых альдегидов с нуклеофилами в водной среде, в том числе в присутствии супрамолекулярных катализаторов, например, циклодекстринов, не изучены возможности образования комплексов циклодекстринов с пропиналами.

Работа выполнялась в лаборатории химии карбофункциональных соединений в соответствии с планом НИР ИрИХ СО РАН по теме: «Развитие направленного синтеза полифункциональных гетероциклических и непредельных систем на основе тандемных и мультикомпонентных реакций гетероатомных карбонилсодержащих алкинов и алкенов для создания перспективных мономеров, биологически активных соединений,

флуоресцентных биомаркеров», № государственной регистрации 01201061741 и «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 № государственной регистрации 01201281993. Часть исследований проводилась при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 10-03-01024-а).

Цель работы. Изучение влияния природы заместителя при тройной связи элементзамещенных пропиналей и их углеродных аналогов, растворителя и катализатора на селективность реакций с некоторыми *N*-нуклеофилами, особенностей комплексообразования с β -циклодекстрином в водной среде.

Научная новизна и практическая значимость работы.

Изучена некатализируемая гидратация карбонильной группы замещенных пропиналей в водной среде с образованием геминальных диолов с использованием метода ЯМР ^1H (D_2O). Найдено, что процентное содержание образующихся *гем*-диолов в равновесной смеси существенно зависит от природы заместителя при тройной связи пропиналя и снижается в последовательности: $\text{Me}_3\text{Si} > \text{Me}_2\text{COH} > \text{Me}_3\text{C} > \text{Ph} > \text{Et}_3\text{Ge}$. Эти данные демонстрируют перспективы использования воды как реакционной среды для реализации реакций элемент- и карбозамещенных пропиналей с нуклеофилами.

Найдено, что реакции 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля с метиловыми эфирами природных DL- α -аминокислот (DL-аланина и DL-лизина) протекают в среде бензола или воды при комнатной температуре хемоселективно по альдегидному центру с образованием новых 1,3-азаенинов с высоким выходом. В случае метилового эфира DL-лизина независимо от соотношения реагентов во взаимодействии с альдегидом участвуют обе аминогруппы с образованием бис-1,3-азаенина. Отмечено повышение эффективности данных реакций в водной среде, а также взаимодействия 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля с 4-аминоантипирином с формированием обладающего противовоспалительной активностью 1,5-диметил-2-фенил-[(*E*)-2-(триметилсилил)-2-пропинилиденамино]-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-она.

Показана возможность реализации каскадной сборки 1,4-дигидропиридина - 4-этинил-1-(3-метокси-1-метил-2-оксопропил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбальдегида при взаимодействии 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля и метилового эфира DL-аланина в водно-метанольной среде в результате двух-реагентной *псевдо*-четырёх-компонентной реакции.

Выявлено принципиальное влияние природы заместителя при тройной связи пропиналя и катализатора на направление реакций с 2-аминопиридином. Впервые показано, что при взаимодействии 3-фенил-2-пропин-1-оля с 2-аминопиридином (MeCN , 25°C , 5 мол% HCl) реализуется самосборка неизвестного ранее - 3-[2-пиридиламино(фенил)метил]имидазо-[1,2-*a*]пиридина из одной молекулы альдегида и двух молекул амина, в то время как ранее было установлено, что в аналогичных условиях из 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля и 2-аминопиридина образуется 1,2-дигидропиридин - *N*-(2-пиридинил)-2-(триметилсилилэтинил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбальдегид из трех молекул пропиналя и одной молекулы амина.

Впервые исследованы особенности молекулярного распознавания при комплексообразовании β -циклодекстрина с элемент- и карбосодержащими пропиналями

и некоторыми другими гидрофобными ацетиленовыми субстратами в водной среде при комнатной температуре. Установлено определяющее влияние природы заместителя при тройной связи на образование комплексов «хозяин – гость» в соответствии с принципом комплементарности: 3-триметилсилил-2-пропин-1-аль, 3-фенил-2-пропин-1-аль, 3-триметилсилил-2-пропинамиды и 3-фенокси-1-пропин образуют комплексы включения с β -циклодекстрином, в то время как 3-триэтилгермил-2-пропин-1-аль, имеющий объемный заместитель при тройной связи, не способен к инкапсулированию в полость макромолекулы. Выделенные комплексы охарактеризованы методами ЯМР (^1H , 2D ROESY), ИК, КР спектроскопии, состав подтвержден данными элементного анализа. Выявлен стабилизирующий эффект комплексообразования с β -циклодекстрином при длительном хранении легколетучих и склонных к полимеризации пропиналей.

Обнаружены неожиданные химические превращения ацетиленовых субстратов, катализируемые β -циклодекстрином в процессе комплексообразования в воде. При изучении комплексообразования 4-гидрокси-4-метил-2-пентин-1-оля в аналогичных условиях неожиданно выделен [2-(3-гидрокси-3-метил-1-бутинил)-5,5-диметил[1,3]диоксолан-4-илиден]ацетальдегид, являющийся продуктом димеризации исходного γ -гидроксиацетиленового альдегида. Ранее сотрудниками нашей лаборатории было установлено, что подобный процесс димеризации катализируется основаниями в органических растворителях.

Принципиально важные результаты получены также при сравнительном изучении комплексообразования с β -циклодекстрином амидов триметилсилилпропиоловой кислоты $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CCONRR}'$ ($\text{R} = \text{H}$, $\text{R}' = \text{Ph}$, Ad ; $\text{NRR}' = \text{morpholyl}$, piperidyl), содержащих два гидрофобных заместителя – триметилсилильный и циклический фрагмент амидной группы. Впервые обнаружен легко протекающий процесс Si-C_{sp} десилилирования 3-триметилсилил-2-пропинамидов в беспрецедентно мягких условиях – в водной среде при комнатной температуре, о чем свидетельствовало выделение комплексов включения β -циклодекстрина с терминальными пропинамидами. Процесс десилилирования в отсутствие оснований обусловлен селективным вовлечением в полость β -циклодекстрина гидрофобной части амидной группы субстрата, более соответствующей по форме и размерам в сравнении с триметилсилильной группой. Снижение основности аминогруппы в результате инкапсулирования циклического фрагмента силилпропинамидов в полость β -циклодекстрина, а также участие вторичной ОН-группы широкого обода β -циклодекстрина в водородном связывании с карбонильной группой исследуемых субстратов благоприятствуют повышению электроноакцепторных свойств амидной функции и способствуют гетеролизу связи Si-C_{sp} . Напротив, в случае 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля погружение группы Me_3Si в полость β -циклодекстрина стабилизирует связь Si-C_{sp} .

Найдено, что при взаимодействии 3-фенил-2-пропин-1-оля с 2-аминопиридином в водной среде в присутствии β -циклодекстрина при комнатной температуре протекает неожиданная перегруппировка первоначально образующегося β -аминоенала в энергетически предпочтительный β -аминоенон – (Z)-1-фенил-3-(2-пиримидиламино)-2-пропен-1-он. В то же время в реакции 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля с 2-аминопиридином в аналогичных условиях вместо ожидаемого 1,2-ДГП образуется 3-(2-пиримидиламинометил)имидазо[1,2-a]пиридин в результате каскадной сборки (подобно

фенилпропиналю) наряду с (*Z,E*)-3-(2-пиридиламино)акриальдегидом. 3-Триэтилгермил-2-пропин-1-аль взаимодействует с 2-аминопиридином в водной среде в присутствии β -циклодекстрина селективно по альдегидной группе, образуя *N*-[(*E*)-3-триэтилгермил-2-пропинилиден]-*N*-(2-пиридил)амин, что объясняется его низкой растворимостью в воде и стерическими препятствиями для образования комплекса включения с β -CD.

Личный вклад автора. Автором лично выполнены все экспериментальные исследования по синтезу соединений, установлению их строения и изучению реакционной способности и комплексообразования с β -циклодекстрином. Автор принимала непосредственное участие в разработке планов исследований, анализе, интерпретации полученных результатов, формулировке выводов и написания публикаций по теме диссертационной работы.

Апробация работы и публикации. По результатам исследований опубликовано 4 статьи в рецензируемых изданиях и тезисы 8 докладов. Основные результаты работы представлялись на V Конференции молодых ученых СО РАН, посвященной М.А. Лаврентьеву (Новосибирск, 2007), VIII Всероссийской научно-практической конф. студентов и аспирантов «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2007), Международной конференции «Химия соединений с кратными углерод–углеродными связями», посвященной 140-летию Российского химического общества имени Д.И. Менделеева (Санкт–Петербург, 2008), X Юбилейной всероссийской научно-практической конференции студентов и аспирантов «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2009), Симпозиуме «Теоретическая, синтетическая, биологическая и прикладная химия элементоорганических соединений», посвященном 90-летию академика М. Г. Воронкова (Санкт–Петербург, 2011), VI Международной конференции «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» (Харьков, 2012), Кластере конференций по органической химии «ОргХим-2013» (Санкт-Петербург, 2013).

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 195 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, выводов и списка цитируемой литературы.

Первая глава (литературный обзор) посвящена анализу известных литературных данных об органических реакциях, катализируемых β -циклодекстрином, во второй главе изложены и обсуждены результаты собственных исследований, необходимые экспериментальные подробности приведены в третьей главе.

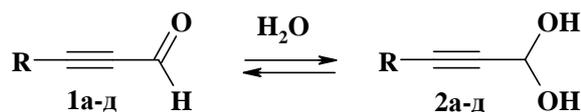
При выборе темы литературного обзора мы сочли наиболее целесообразным анализ литературных данных о широких синтетических возможностях с использованием β -циклодекстрина в роли катализатора разнообразных органических реакций, в том числе с участием ацетиленов, протекающих в водной среде – в условиях, отвечающих требованиям «зеленой химии». Реакции, катализируемые циклодекстринами, имитируют процессы, протекающие в живой клетке с участием энзимов, и реализуются через образование комплексов по типу «хозяин-гость». Один из разделов диссертации посвящен изучению особенностей комплексообразования β -циклодекстрина с ацетиленовыми субстратами – элементзамещенными пропиналями и их углеродными аналогами.

Завершается рукопись выводами и списком цитируемой литературы (301 ссылка).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Спонтанная гидратация карбонильной группы замещенных пропиналей в водной среде

Изучена некатализируемая гидратация карбонильной группы замещенных пропиналей **1а-д** в водной среде с образованием геминальных диолов **2а-д** с использованием метода ЯМР ^1H (D_2O) (схема 1).



$\text{R} = \text{Me}_3\text{Si}$ (а), Et_3Ge (б), $t\text{-Bu}$ (в), Ph (г), $\text{Me}_2(\text{HO})\text{C}$ (д)

Схема 1

Найдено, что процентное содержание образующихся *гем*-диолов **2а-д** в равновесной смеси существенно зависит от природы заместителя при тройной связи пропиналя **1а-д** и снижается в последовательности: $\text{Me}_3\text{Si} > \text{Me}_2\text{COH} > \text{Me}_3\text{C} > \text{Ph} > \text{Et}_3\text{Ge}$. Изучение динамики этого процесса в зависимости от температуры показало смещение равновесия в сторону альдегида при ее повышении (табл. 1).

Таблица 1. Конверсия пропиналей $\text{RC}\equiv\text{CCHO}$ **1а-д** в *гем*-диолы $\text{RC}\equiv\text{CCH}(\text{OH})_2$ **2а-д** в зависимости от температуры

№	R	Содержание <i>гем</i> -диола 2а-д , %	
		25°C	60°C
2а	Me_3Si	59	23
2д	Me_2COH	54	23
2в	$t\text{-Bu}$	22	8
2г	Ph	14	8
2б	Et_3Ge	<3	<3

Обратимая гидратация карбонильной группы альдегидов и кетонов с образованием *гем*-диолов является простейшим примером присоединения нуклеофилов к связи $\text{C}=\text{O}$. В литературе практически отсутствуют сведения о *гем*-диолах амбидентных α -ацетиленовых альдегидов. Принципиально важно, что образование *гем*-диолов в биомиметических условиях снижает электрофильность альдегидов, их способность алкилировать нуклеиновые основания, а соответственно токсичность и мутагенность.

Образование *гем*-диолов *in situ*, имеющее место при протекании реакций карбонильных соединений в водной среде, может влиять на направление и эффективность присоединения нуклеофильных реагентов. В литературе практически отсутствуют сведения о *гем*-диолах амбидентных α -ацетиленовых альдегидов. Эти данные продемонстрировали перспективы использования воды как реакционной среды для реализации реакций элемент- и карбозамещенных пропиналей с нуклеофилами.

2. Хемоселективные реакции 1,2-присоединения метиловых эфиров DL- α -аминокислот к 3-триметилсилил-2-пропин-1-алу

Несмотря на имеющиеся литературные данные об использовании в органическом синтезе элементзамещенных 1,3-азаенинов, функционализация эфиров природных DL- α -аминокислот при взаимодействии с α,β -ацетиленовыми альдегидами изучена очень мало.

Нами найдено, что реакции 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1a** с метиловыми эфирами природных DL- α -аминокислот, генерируемых *in situ* в присутствии триэтиламина из соответствующих гидрохлоридов **3a,б** (DL-аланина **3a** и DL-лизина **3б**) протекают в среде бензола или воды при комнатной температуре хемоселективно по альдегидному центру с образованием новых 1,3-азаенинов **4a,б** с высоким выходом. В случае метилового эфира DL-лизина независимо от соотношения реагентов во взаимодействии с альдегидом **1a** участвуют обе аминогруппы с образованием бис-1,3-азаенина **4б** (схема 2). Следует отметить заметное ускорение 1,2-присоединения данных нуклеофилов в воде (1.5-4 ч в бензоле и 15-30 мин в воде). Преимущества использования воды очевидны, так как классические методы получения альдиминов включают использование абсолютированных растворителей, дегидратирующих реагентов (обычно сульфата магния) и последующей азеотропной отгонки выделяющейся в процессе реакции воды.

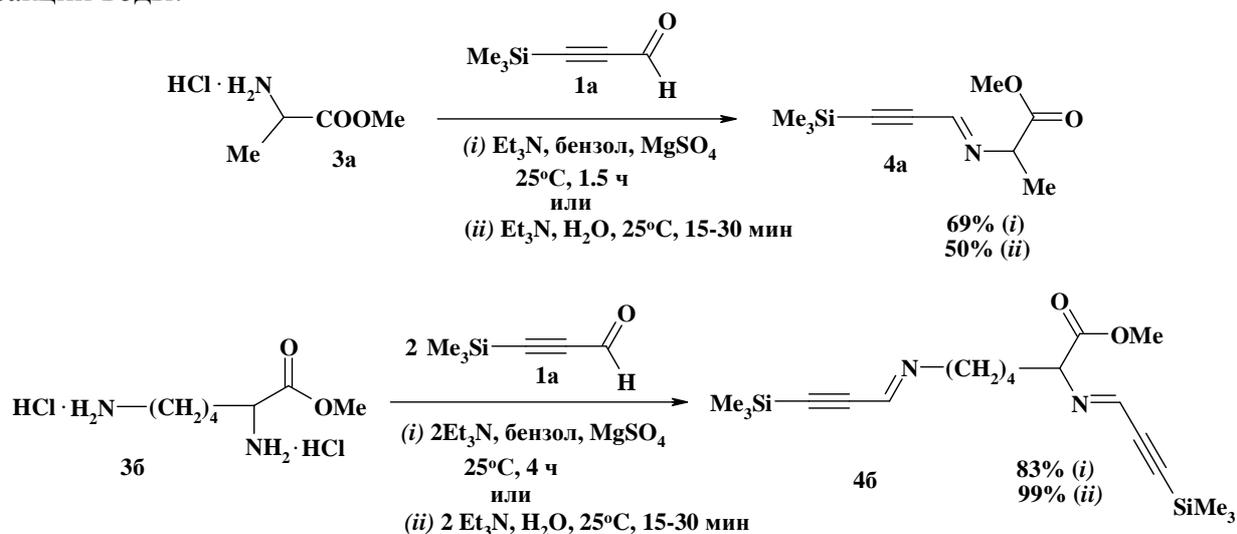


Схема 2

Строение альдиминов **4a,б** доказано методами ИК, ЯМР ¹H, ¹³C и ²⁹Si спектроскопии, состав подтвержден элементным анализом.

Реакции бензальдегида метиловыми эфирами DL-аланина и DL-лизина в бензоле протекают с образованием соответствующих альдиминов с выходом 62% и 57%. Как и в случае 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля, бензальдегид реагирует с метиловым эфиром DL-лизина с участием обеих аминогрупп с выделением неизвестного ранее метилового эфира N²,N⁶-дибензилиден-DL-лизина.

Следует отметить, что реакция бензальдегида в отличие от 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля с метиловыми эфирами DL-аланина и DL-лизина протекает

стереоспецифично с образованием соответствующих азометинов только в одной, предположительно, *E*-конфигурации.

Полученные нами кремнийацетиленовые азометины являются легко модифицируемыми полифункциональными аналогами природных соединений, содержащими несколько фармакофорных групп. Ацетиленовые кремнийсодержащие альдимины успешно используются в роли ключевых соединений в синтезе тиеномицинов.

3. Взаимодействие 3-триметилсилил-2-пропин-1-аля с 4-аминоантипирином в водной среде

Найдено, что в водной среде легко осуществляется также взаимодействие 3-триметилсилил-2-пропин-1-аля **1a** с 4-амино-2,3-диметил-1-фенил-3-пиразолин-5-оном (4-аминоантипирином) **5**, приводящее к образованию соответствующего кремнийацетиленового азометина **6** (схема 3).

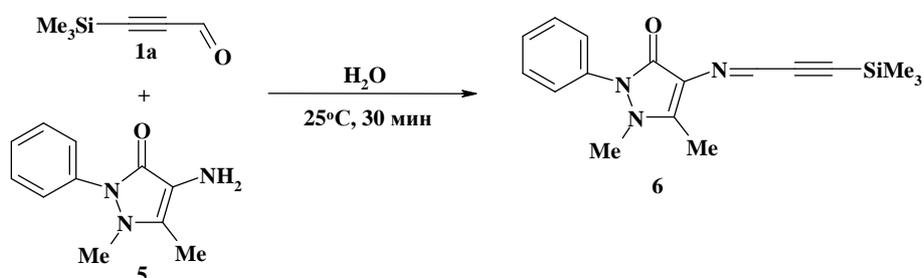


Схема 3

Реакция завершается в течение 30 мин с обильным выпадением осадка и носит экзотермичный характер с образованием 1,5-диметил-2-фенил-[(*E*)-2-(триметилсилил)-2-пропинилиденамино]-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-она **6** с выходом 91%, обладающего противовоспалительной активностью [Борисова А. И., Вязанкин Н. С., Закс А. С., Юшков В. В. // А.с. № 1124563 РФ.– 1984]. Обычно азометины образуются в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров, соотношение которых зависит от природы альдегида и амина. Альдимин **6** получен в форме *E*-изомера, стабилизированного, вероятно, внутримолекулярной водородной связью между азометиновым атомом водорода и карбонильным кислородом (рис. 1), что косвенно подтверждается слабопольным сдвигом сигнала азометинового протона на 1.5 м.д. по сравнению с аналогами, не способными к образованию такой связи ($\delta_{\text{CH=N}} = 8.89$) в отличие от альдиминов эфиров аминокислот (~ 7.5 м.д.).

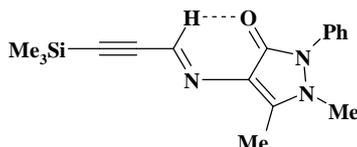


Рис. 1. Образование внутримолекулярной водородной связи в азометине **6**

Ранее альдимин **6** был получен в нашей лаборатории в результате тандемного процесса окисление/аминирование из триметилсилилпропаргилового спирта и

4-аминоантипирина **5** в присутствии оксида марганца при МВ облучении [Medvedeva A. S., Mareev A. V., Borisova A. I., Afonin A. V. // *Arkivoc.*— 2003.— Vol. XIII.— P. 157-165]. Производные 4-аминоантипирина находят применение в качестве лекарственных средств жаропонижающего, болеутоляющего противоревматического, противоотечного и антиоксидантного действия.

4. Синтез 1,4-дигидропиридина из 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля и метилового эфира DL-α-аланина в воде

Неожиданно в ходе оптимизации условий получения 1,3-азаенина **4a** из 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1a** и метилового эфира DL-аланина в водной среде (pH=7, 25°C, 7 сут) по данным ЯМР ¹H наряду с ожидаемым азометином **4a** был зарегистрирован неизвестный ранее 1,4-дигидропиридин - 4-этинил-1-(3-метокси-1-метил-2-оксопропил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбальдегид **7** (1,4-ДГП) в соотношении 2:1 соответственно.

Образованию 1,4-ДГП **7** благоприятствует использование 2-кратного избытка 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1a**, нагревание реакционной смеси (ампула, термостат) при 70°C в течение 48 ч в среде вода/метанол (1:6) (схема 4).

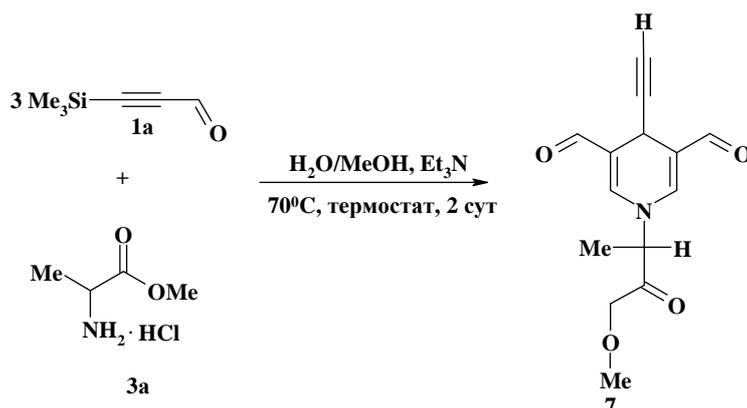


Схема 4

Выделенный выход 1,4-ДГП **7** составил 21%, его строение подтверждено методом ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии, состав – элементным анализом.

Предполагаемая нами схема сборки молекулы ацетиленового 1,4-дигидропиридина **7** из трех молекул 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1a** и одной молекулы метилового эфира DL-аланина представляет собой каскадный процесс, включающий следующие стадии: нуклеофильное присоединение аминоэфира к β-углеродному атому тройной связи 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1a** с последующим десилилированием аддукта **A** и образованием β-аминоенала **B**; присоединение амбидентного β-аминоенала **B** к альдегидному центру 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1a** с образованием аддукта **B**; взаимодействие аддукта **B** со второй молекулой β-аминоенала **B** с образованием интермедиата **Г**; внутримолекулярную гетероциклизацию интермедиата **Г** в промежуточный дигидропиридин **Д** с элиминированием аминоэфира; Si-Csp десилилирование дигидропиридина **Д** с выделением 1,4-ДГП **12**

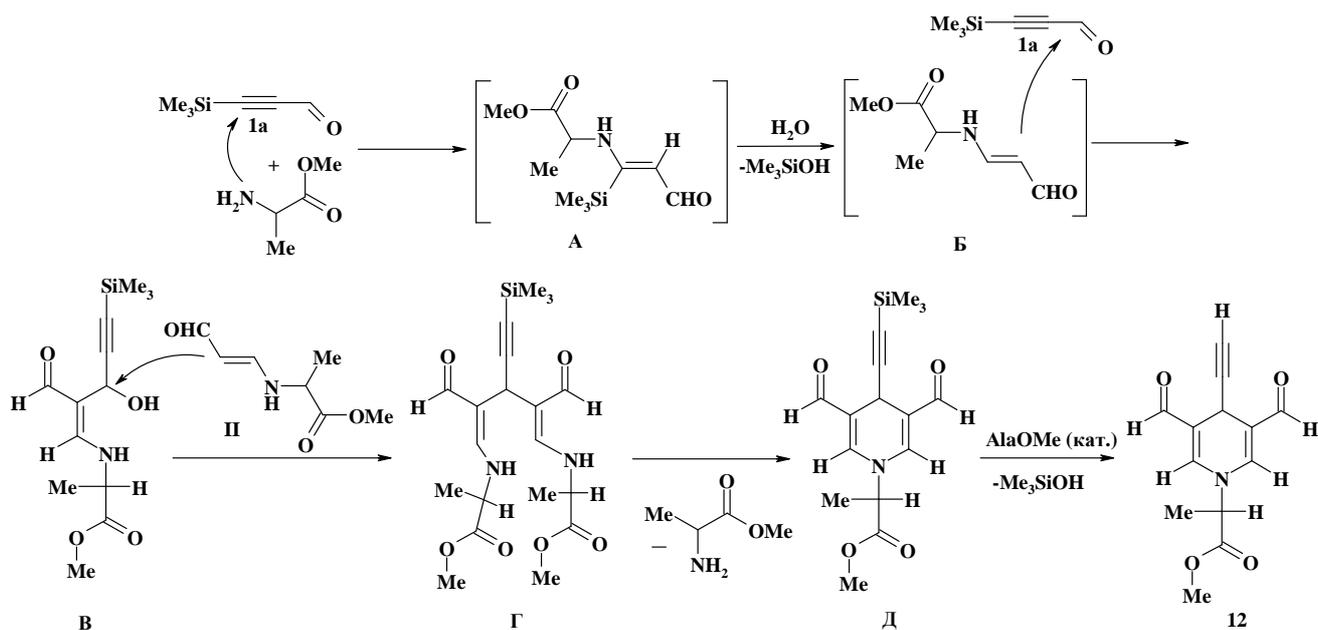


Схема 5

Данная реакция является примером двух-реагентного *псевдо*-четырёх-компонентного синтеза 1,4-дигидропиридинов. Примеры синтеза ацетиленовых симметричных дигидропиридинов из аминокислот или их эфиров, также как и первичных аминов, и пропиалей до сих пор не были известны.

5. Самосборка 3-[2-пиридиламино(фенил)метил]имидазо-[1,2-а]пиридина из 3-фенил-2-пропин-1-оля и 2-аминопиридина

Ранее в нашей лаборатории была открыта кислотнo-катализируемая реакция 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1a** с 2-аминопиридином **8**, с образованием *N*-(2-пиридил)-2-(триметилсилилэтинил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбальдегида (1,2-ДГП) с участием трех молекул пропинала и одной молекулы амина [Медведева А. С., Мареев А. В., Афонин А. В., Ушаков И. А. // ЖОрХ.– 2005.– Т. 41, вып. 3.– С. 478-479]. Неожиданно нами обнаружено, что в условиях, аналогичных образованию 1,2-ДГП (MeCN, 25°C, 5 мол% HCl), в результате взаимодействия 3-фенил-2-пропин-1-оля **1г** с 2-аминопиридином **8** реализуется самосборка неизвестного ранее 3-[2-пиридиламино(фенил)метил]имидазо-[1,2-а]пиридина **9** с выходом 61% (схема б). Строение имидазопиридина **9** подтверждено методами ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии, рентгеноструктурным исследованием, состав – элементным анализом.

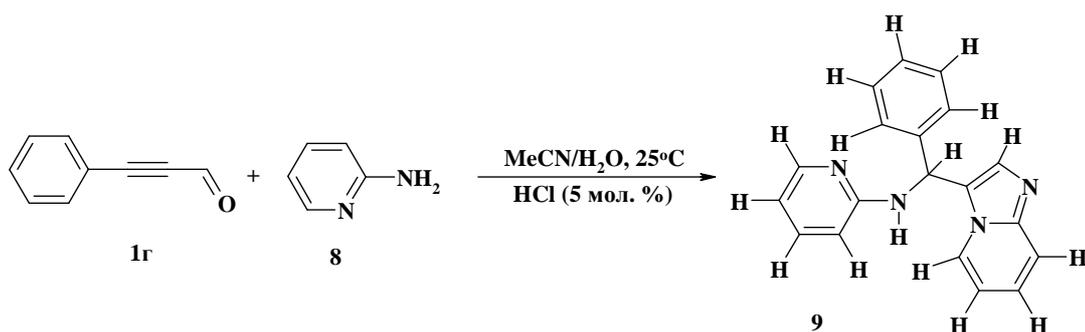


Схема 6

По нашему мнению, каскадная сборка имидазопиридина **9** осуществляется в результате последовательных стадий 1,4-нуклеофильного присоединения амина **8** к 3-фенил-2-пропин-1-алю **1r**; замещения енольного гидроксила в алленовом интермедиате **A** на аминогруппу второй молекулы 2-аминопиридина **8**; енамино-иминной таутомерии фрагмента (β) в интермедиате **B** и циклизации аллена **B** (схема 7).

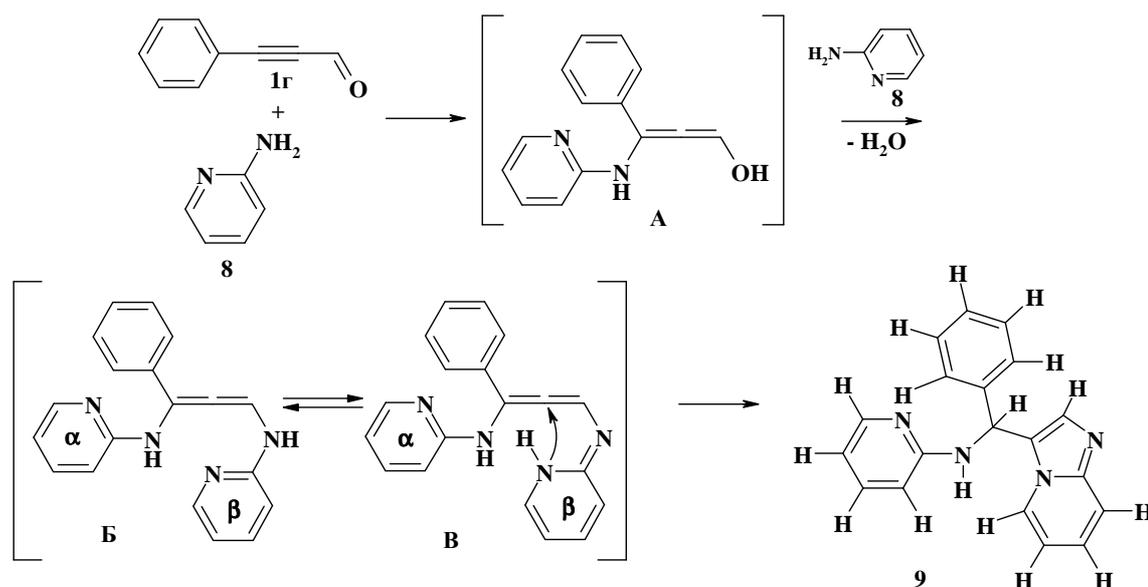


Схема 7

Реализуемая последовательность стадий в корне отличается от таковой в реакции 3-триметилсилил-2-пропин-1-аля **1a** и 2-аминопиридина **8**, что свидетельствует о существенном влиянии природы заместителя при тройной связи α -ацетиленовых альдегидов на направление гетероциклизации в реакции с 2-аминопиридином **8** в условиях кислотного катализа. Конструирование полифункционального имидазопиридина **9** осуществляется в результате двух-реагентной псевдо-трехкомпонентной реакции (из 2-х молекул амина и одной молекулы альдегида), протекающей по каскадному типу, с образованием шести новых связей: трех C-C и трех C-N связей. При этом оба электрофильных центра пропиналя (тройная связь и карбонильная группа) участвуют в формировании гетероцикла.

Согласно данным ЯМР имидазопиридин **9** выделен в виде рацемической смеси двух энантимеров. Полученный рацемат при кристаллизации из смеси CHCl_3 с гексаном подвергался «самопроизвольному» расщеплению. Об этом свидетельствовало рентгеноструктурное исследование одного из монокристаллов, показавшее, что он образован упаковкой молекул *R*-энантиомера, содержащегося в исходной рацемической смеси. В молекуле *R*-имидазо[1,2-*a*]пиридина **9** (рис. 2, *a*) имидазо[1,2-*a*]пиридиновый бицикл плоский и расположен под углами $71.1(1)^\circ$ и $61.2(1)^\circ$ к плоскостям фенильного и пиридинового циклов. В твердой фазе молекулы связаны в цепочки водородными связями (рис. 2, *б*) типа $\text{N}\cdots\text{N}$ ($\text{N}\text{--H}$ 0.93(5) Å; $\text{H}\cdots\text{N}$ 2.11(5) Å; $\text{N}\cdots\text{N}$ 3.043(5) Å; $\angle\text{NHN}$ $174(4)^\circ$).

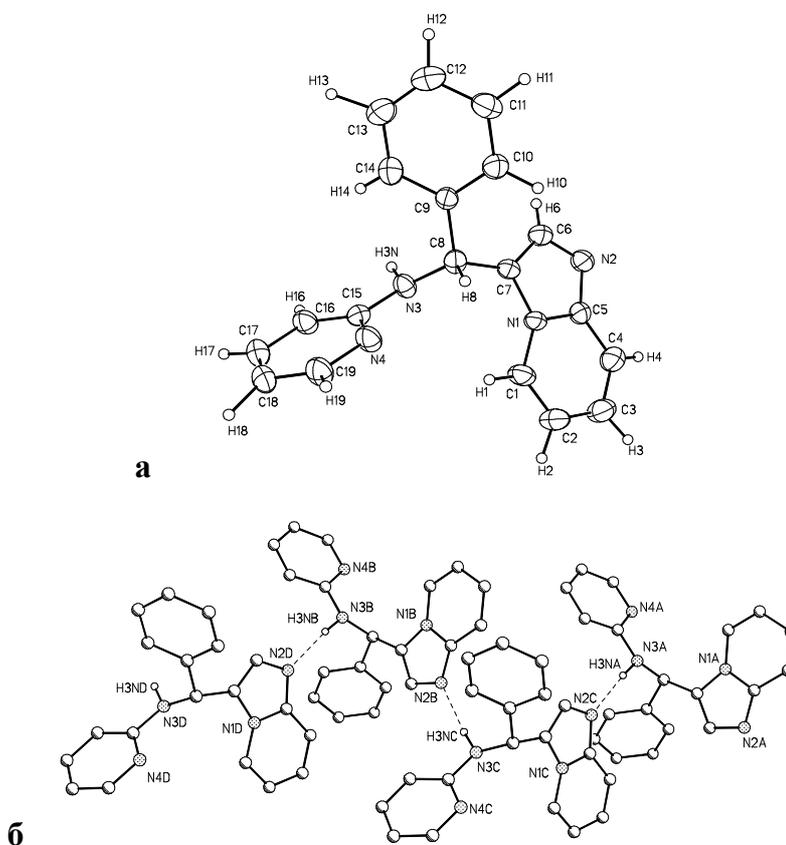


Рис. 2. Строение молекулы (а) и способ образования цепочек посредством водородных связей (б) в твердой фазе *R*-2,3-дигидро-2-фенилметилден-3-(2-пиридил)аминоимидазо-[1,2-*a*]пиридина **9**.

6. Влияние структуры ацетиленовых соединений на комплексообразование с β -циклодекстрином

Циклодекстрины (CDs) – циклические олигомеры с общей формулой $(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_n$, структурной единицей которых является 1,4-связанная α -D-глюкоза в пиранозной форме. Среди гомологов циклодекстрина особое внимание уделяется наиболее коммерчески доступному β -циклодекстрину ($n=7$) (β -CD) **10**, обладающему оптимальными параметрами гидрофобной полости для комплексообразования с большинством гостевых

молекул. Наличие в молекуле циклодекстрина внешней гидрофильной поверхности способствует растворению в воде, внутренняя аполярная полость обеспечивает гидрофобную матрицу для неполярной гостевой молекулы (либо ее неполярного фрагмента). Благодаря такому строению, циклодекстрины способны посредством нековалентного взаимодействия обратимо связывать органические молекулы в комплексы по типу «хозяин-гость» и подобно ферментам катализировать химические реакции с высокой эффективностью и селективностью в водной среде в условиях, отвечающих требованиям «зеленой химии».

Известные в литературе данные о комплексообразовании ацетиленовых субстратов с CD's довольно ограничены. Комплексы кремний-, германийсодержащих ацетиленовых субстратов **1a,б**, их углеродного аналога - 3-фенил-2-пропин-1-оля **1г**, а также имеющего гидрофобную фенокси-группу 3-фенокси-1-пропина **11** с β -CD **10** ранее не изучались.

6.1. Комплексообразование пропиналей $RCCCHO$ ($R=Me_3Si, Et_3Ge, Ph$) с β -циклодекстрином*

Различное поведение ацетиленовых субстратов **1a,б,г, 11** в условиях супрамолекулярного инкапсулирования хорошо объясняется особенностями их геометрических параметров в соответствии с принципом структурной комплементарности (рис. 3, 4). Оценка геометрических параметров изучаемых гостевых молекул **1a,б,г, 11** получена на основе неэмпирического квантово-химического расчета в приближении Хартри-Фока с использованием минимального базиса STO – 3G.

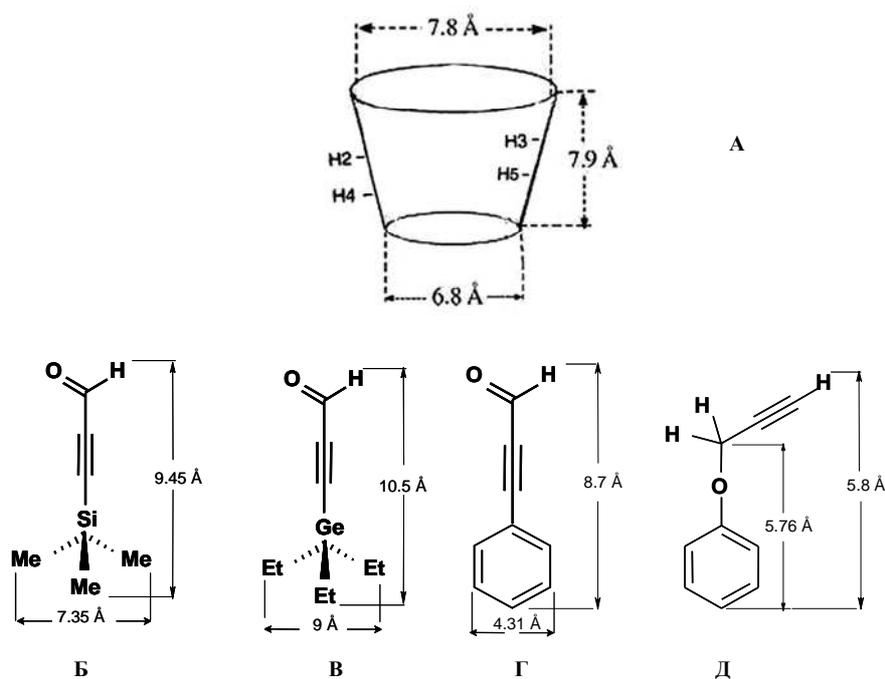


Рис. 3. Геометрические параметры ацетиленовых субстратов **1a,б,г, 11**

Работа выполнена совместно с д.х.н., профессором Афоным А. В., к.х.н. Чернышевым К. А., к.х.н. Ушаковым И.А.

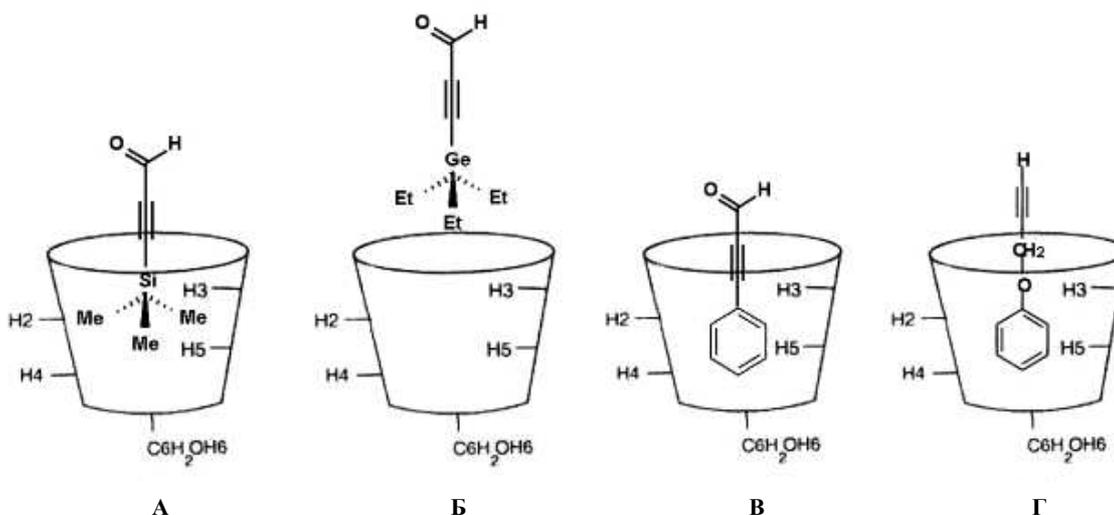


Рис. 4. Расположение ацетиленовых субстратов **1а,б,г, 11** в полости β -CD **10** в зависимости от геометрических параметров

Критерием, определяющим глубину погружения гостевой молекулы в полость β -CD **10**, является большее значение химического сдвига протона Н-5 по сравнению с Н-3 супрамолекулы.

Проведенный расчет длин связей исследуемых гостевых молекул **1а,б,г, 11** и изменения значений химических сдвигов протонов Н-3, Н-5 β -CD **10** ($\Delta\delta$) в интервале 3.20–3.65 м.д. спектров ЯМР ^1H (400 МГц, D_2O) свидетельствуют о достаточно глубоком погружении 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1а**, 3-фенил-2-пропин-1-оля **1г** и 3-фенокси-1-пропина **11** в полость β -CD **10** (рис. 4). В зависимости от природы заместителя при тройной связи алкинов **1а,г, 11** значения $\Delta\delta$ убывают в следующей последовательности: $\text{Ph} > \text{Me}_3\text{Si} > \text{PhO}$.

При анализе спектра ЯМР ^1H (D_2O) комплекса 3-триэтилгермил-2-пропин-1-оля **1б** с β -CD **10** (рис. 5) не наблюдалось сильнополюсных смещений химических сдвигов Н-3 и Н-5 протонов полости β -CD **10**. Это послужило доказательством отсутствия комплекса включения между 3-триэтилгермил-2-пропин-1-олем **1б** и «молекулой-хозяином» **10**. Заметно больший диаметр группы Et_3Ge (9 Å) ацетиленового альдегида **1б** по сравнению с диаметром широкого обода β -CD **10** (7.8 Å) препятствует инкапсулированию гидрофобной части молекулы 3-триэтилгермил-2-пропин-1-оля **1б** (рис. 4,Б).

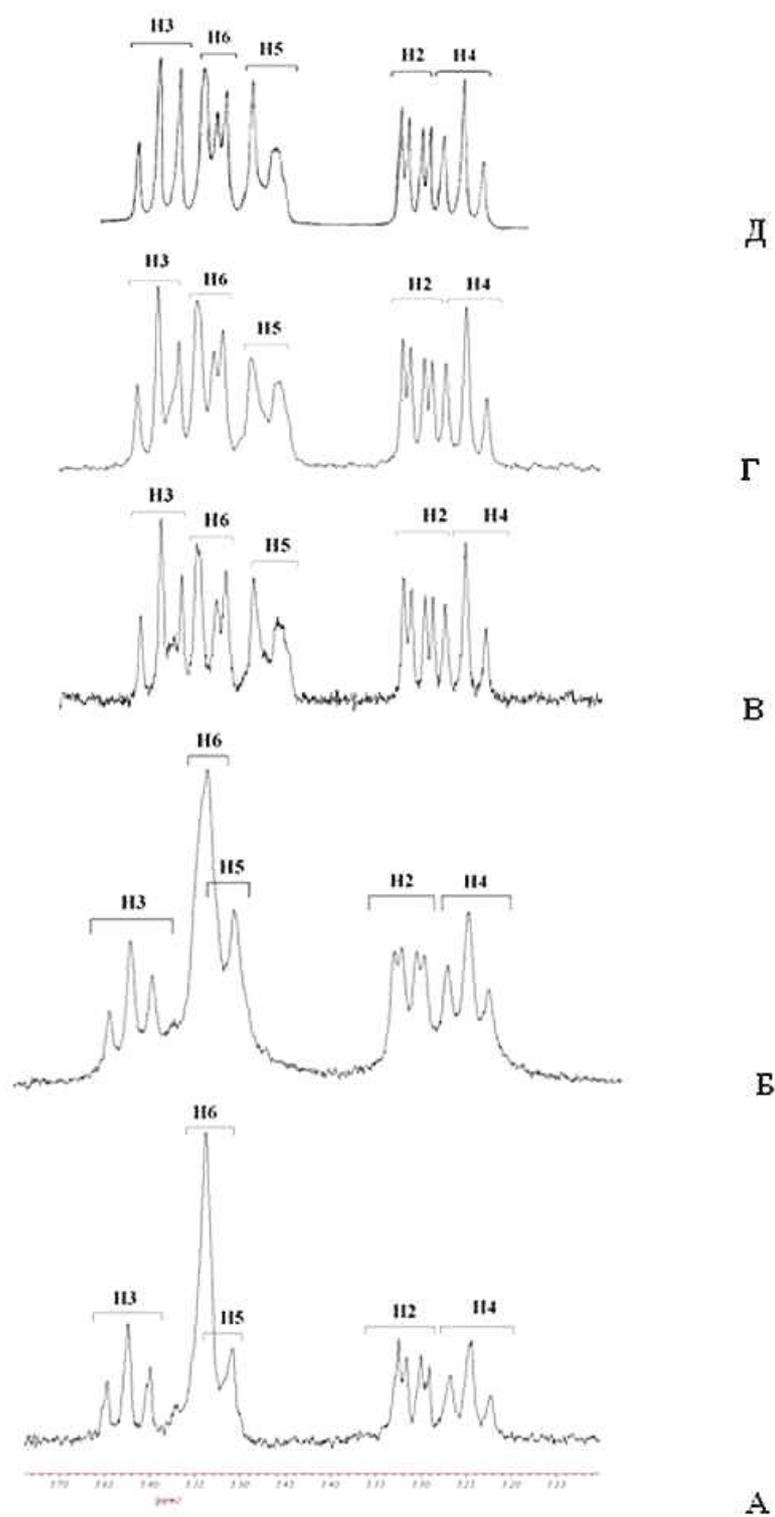


Рис. 5. Часть спектра ЯМР ^1H (400 МГц, D_2O): (А) β -CD **10**, (Б) комплекс β -CD/ $\text{Et}_3\text{GeC}\equiv\text{CCHO}$ **12б**, (В) комплекс β -CD/ $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CCHO}$ **12а**, (Г) комплекс β -CD/ $\text{PhC}\equiv\text{CCHO}$ **12г**, (Д) комплекс β -CD/ $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{OPh}$ **13**.

Образование комплексов включения **12а,б,г, 13** также подтверждено методом 2D ^1H ЯМР (ROESY). На рисунке 6 в качестве примера приведен спектр 2D ROESY комплекса включения β -CD/3-триметилсилил-2-пропин-1-аль **12а**. Наличие в спектре 2D ROESY комплекса **12а** кросс-пиков протонов триметилсилильной группы с протонами Н-3 и Н-5 молекулы β -CD **10** подтверждает инкапсулирование триалкилсилильной группы в полость «молекулы-хозяина».

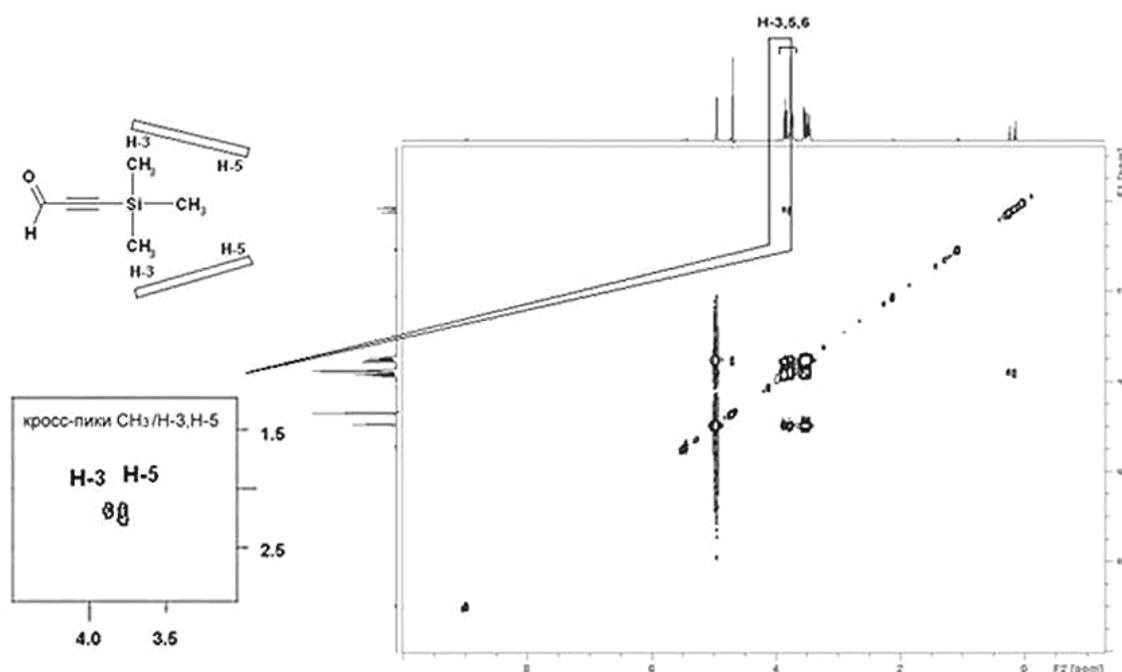


Рис. 6. Спектр 2D ROESY комплекса включения β -CD/3-триметилсилил-2-пропин-1-аль **12а** (D_2O , 25°C)

Комплексы **12а,б,г, 13** охарактеризованы также методами ИК, КР спектроскопии, состав подтвержден данными элементного анализа.

На основании полученных данных можно, с одной стороны, предполагать, что применение β -CD **10** для катализа реакций триметилсилил- и фенилпропиналей **1а,г** в водной среде весьма перспективно; с другой стороны, 3-триэтилгермил-2-пропин-1-аль **1б** может использоваться в сборке циклодекстриновых ротаксанов, в которых объемистая триэтилгермил-2-пропин-1-аль способна выполнять роль замка.

Обнаружен стабилизирующий эффект комплексообразования с β -CD **10** при длительном хранении легколетучих, склонных к полимеризации пропиналей **1а,б,г**.

6.2. Димеризация 4-гидрокси-4-метил-2-пентин-1-аля в процессе комплексообразования с β -циклодекстрином

При исследовании влияния природы заместителя ацетиленовых альдегидов на особенности комплексообразования с β -CD **10** была изучена возможность формирования

комплексов с пропиналями, содержащими гидроксильную группу, на примере 4-гидрокси-4-метил-2-пентин-1-аля **14** в аналогичных условиях ($\text{H}_2\text{O}_{\text{дист.}}$, 25°C , 24 ч).

Однако, при попытке получения комплекса включения γ -гидроксиальдегида **14** с β -CD **10** нами неожиданно был выделен продукт его димеризации - [2-(3-гидрокси-3-метил-1-бутинил)-5,5-диметил[1,3]диоксолан-4-илиден]ацетальдегид **15** с выходом 72% (схема 8).

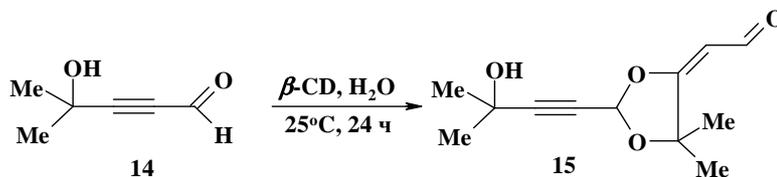


Схема 8

Строение 1,3-диоксолана **15** подтверждено спектрами ЯМР ^1H , ^{13}C . Анализ спектра ЯМР ^1H показал, что **15** существует в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров в равном соотношении. Ранее в нашей лаборатории было показано, что γ -гидроксипропинали димеризуются в соответствующие полифункциональные 1,3-диоксоланы в среде органического растворителя в присутствии каталитического количества основания.

Предполагаемая нами схема сборки [2-(3-гидрокси-3-метил-1-бутинил)-5,5-диметил[1,3]диоксолан-4-илиден]ацетальдегида **15** включает следующие стадии (схема 9): активацию связи $\text{C}=\text{O}$ пропиналя **14** в результате образования межмолекулярной водородной связи с участием вторичной гидроксильной группы β -CD **10** (I), присоединение OH -группы исходного альдегида **14** по связи $\text{C}=\text{O}$ второй молекулы пропиналя **14** с образованием соответствующего гемиацетала (II), внутримолекулярную циклизацию промежуточного гемиацетала в соответствующий 1,3-диоксолан **15** (III):

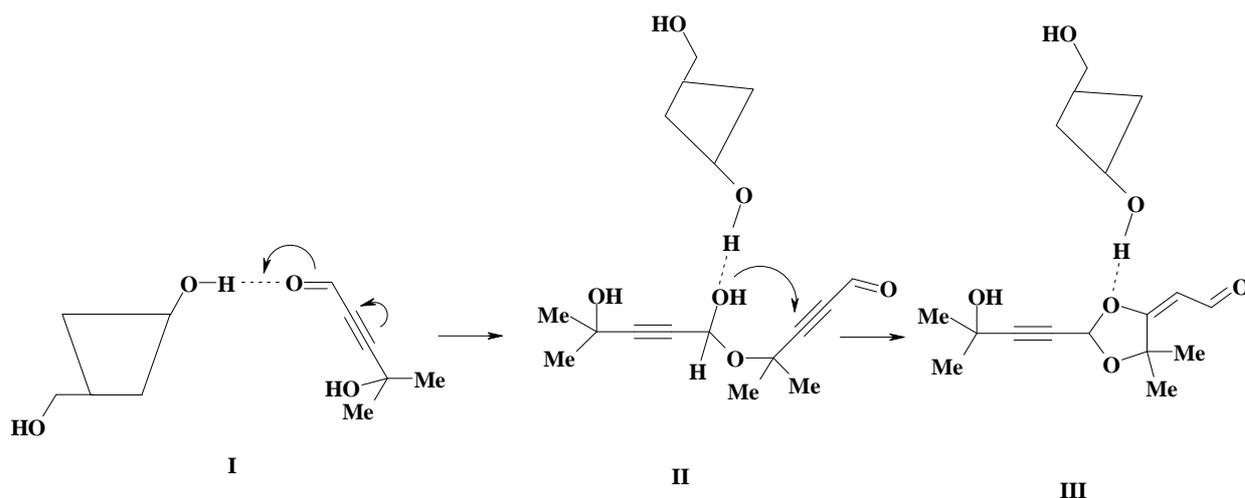


Схема 9

Следует отметить, что в отсутствие β -CD **10** процесс димеризации не наблюдается.

6.3. Особенности комплексообразования β -циклодекстрина с кремнийацетиленовыми амидами*

С целью изучения влияния структурных особенностей кремнийацетиленовых субстратов на комплексообразование с β -CD **10** нами изучены 3-триметилсилил-2-пропинамиды общей формулы $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CCONRR}'$ **16a-г** ($\text{R} = \text{H}$, $\text{R}' = \text{Ph}$ (а), Ad (б), morpholyl (в), piperidyl (г)), содержащие два конкурентных гидрофобных фрагмента – триметилсилильный и циклический радикал амидной группы, способных к инкапсулированию в гидрофобную полость β -CD **10**.

По данным ЯМР¹H, 2D ROESY, ИК и Раман спектроскопии неожиданно обнаружено, что выделенные комплексы включения **17a-г** в качестве гостевых молекул содержат терминальные пропинамиды (схема 10).

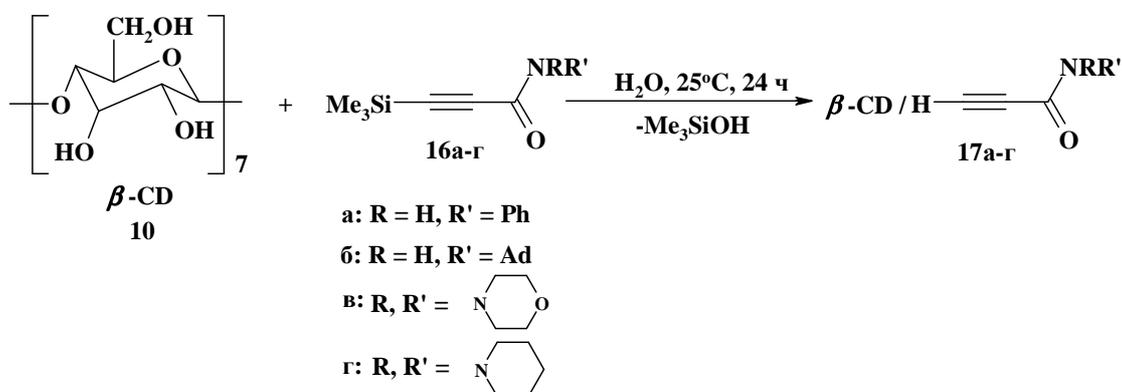


Схема 10

В спектрах ЯМР ¹H (D₂O) комплексов включения **17a-г** обнаружены сигналы в области 2.78-2.86 м.д., отвечающие протонам Н-С≡ группы, в то время как сигналы, соответствующие группе Me₃Si, в диапазоне 0.0-0.5 м.д. отсутствовали. В ИК спектрах данных комплексов наблюдались полосы поглощения в области 2106-2108 см⁻¹ (НС≡С) и отсутствовали частоты валентных колебаний тройной связи в интервале 2155-2170 см⁻¹ (Me₃SiC≡C).

В спектрах ЯМР ¹H (D₂O) комплексов включения **17a-г** в области 3.20–3.65 м.д. были зафиксированы характерные сильнополюсные сдвиги протонов Н-3 и Н-5 β -CD **10**, свидетельствующие об образовании внутренних комплексов с терминальными амидами. Изучение спектров 2D ROESY комплексов включения **17a-г** показало наличие кросс-пиков между сигналами протонов =CH- и -CH₂- групп пропинамидов с Н-3 и Н-5 протонами β -CD **10**, что является подтверждением инкапсулирования циклического фрагмента терминальных пропинамидов полость β -CD **10** (рис. 7).

*Работа выполнена совместно с к.х.н. Андреевым М. В.

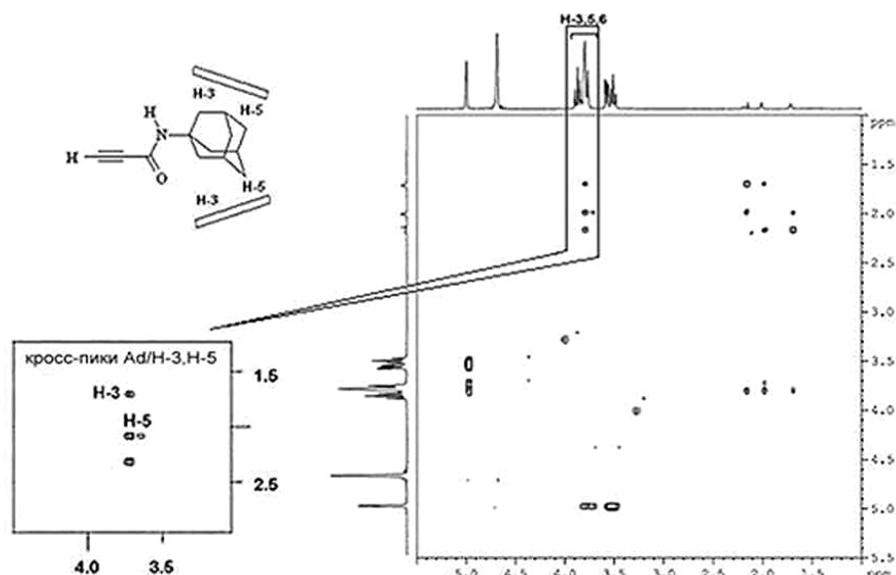


Рис. 7. Спектр 2D ROESY комплекса включения β -CD/N-1-адамантилпроп-2-инамид **176** (D_2O , $25^\circ C$)

Впервые обнаруженный нами процесс гетеролиза связи Si-C_{sp} кремнийацетиленовых амидов **16a-г** в водной среде, катализируемый β -CD **10**, можно объяснить снижением основности аминогруппы и повышением электроноакцепторных свойств амидной функции в результате инкапсулирования циклического фрагмента амида в полость супрамолекулы **10**. Напротив, в случае 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1a** погружение группы Me₃Si в полость β -CD **10** стабилизирует связь Si-C_{sp}.

Легкость протекания процесса десилилирования кремнийацетиленовых амидов **16a-г** в водной среде в отсутствие основания может быть объяснена также повышением их растворимости за счет селективного вовлечения в полость β -CD **10** гидрофобного циклического фрагмента амидов **16a-г** и образованием водородной связи C=O...OH с участием гидроксильных групп широкого обода β -CD **10** (рис. 8).

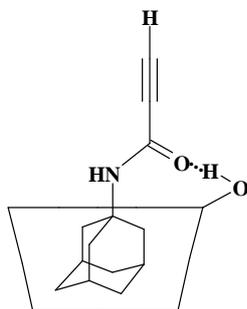


Рис. 8. Образование водородной связи в комплексе β -CD/ацетиленовый пропинамид на примере комплекса включения β -CD/N-1-адамантилпроп-2-инамид **176**.

Ранее в нашей лаборатории был разработан метод десилилирования 3-триметилсилил-2-пропинамидов **16a-г** в метаноле в присутствии 5 мол% KF/Al₂O₃ ($25^\circ C$,

MeOH, 20 мин) [Андреев М. В., Сафронова Л. П., Медведева А. С. // ЖОрХ.– 2011.– Т. 47, вып. 12.– С. 1761-1765]. Десилилирование кремнийацетиленовых соединений с активированной тройной связью в присутствии супрамолекулярного катализатора в водной среде до сих пор не было описано.

Таким образом, актуальность обнаруженного нами процесса Si-C_{sp}-десилилирования в беспрецедентно мягких условиях несомненна, поскольку открывает новые возможности для расширения синтетического потенциала кремнийсодержащих пропинамидов и их терминальных аналогов в условиях, отвечающих требованиям «зеленой химии».

7. Самосборка имидазо[1,2-*a*]пиридина из 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля и 2-аминопиридина в водной среде в присутствии β-CD

При изучении реакции 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1a** с 2-аминопиридином **8** в водной среде в присутствии β-CD **10**, (25°C, 3 сут) вместо ожидаемого 1,2-ДГП согласно данным ЯМР ¹H наряду с β-аминоеналем **18** (Z/E изомеры в соотношении 2:1) образуется неизвестный ранее 3-(2-пиридиламинометил)имидазо[1,2-*a*]пиридин **19** (20% и 35% соответственно) (схема 11).

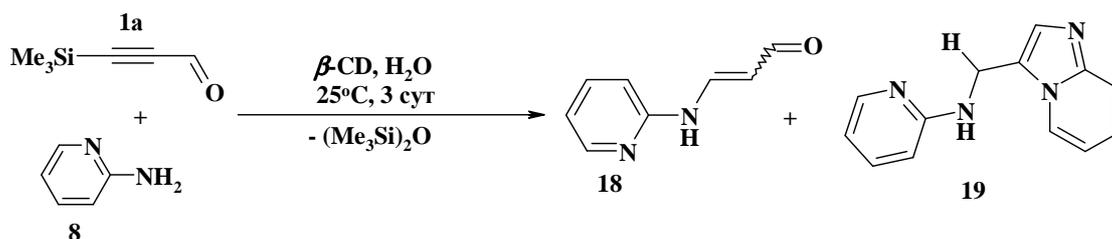


Схема 11

Относительно невысокий выход продуктов реакции объясняется осмолением реакционной смеси, обусловленным, по-видимому, олигомеризацией аминокенала **18**.

Выделенный выход имидазопиридина **19** составил 14% (светло-желтые кристаллы, т.пл. 112-114°C), его строение подтверждено методами ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии, состав – элементным анализом.

Предполагаемый механизм каскадной сборки имидазопиридина **19** осуществляется в результате последовательных стадий: 1,4-нуклеофильного присоединения амина **8** к пропиналю **1a**; замещения енольного гидроксила в алленовом интермедиате **A** на аминогруппу второй молекулы 2-аминопиридина **8**; енамино-иминной таутомерии фрагмента (β) в интермедиате **B** и циклизации аллена **B** (схема 12).

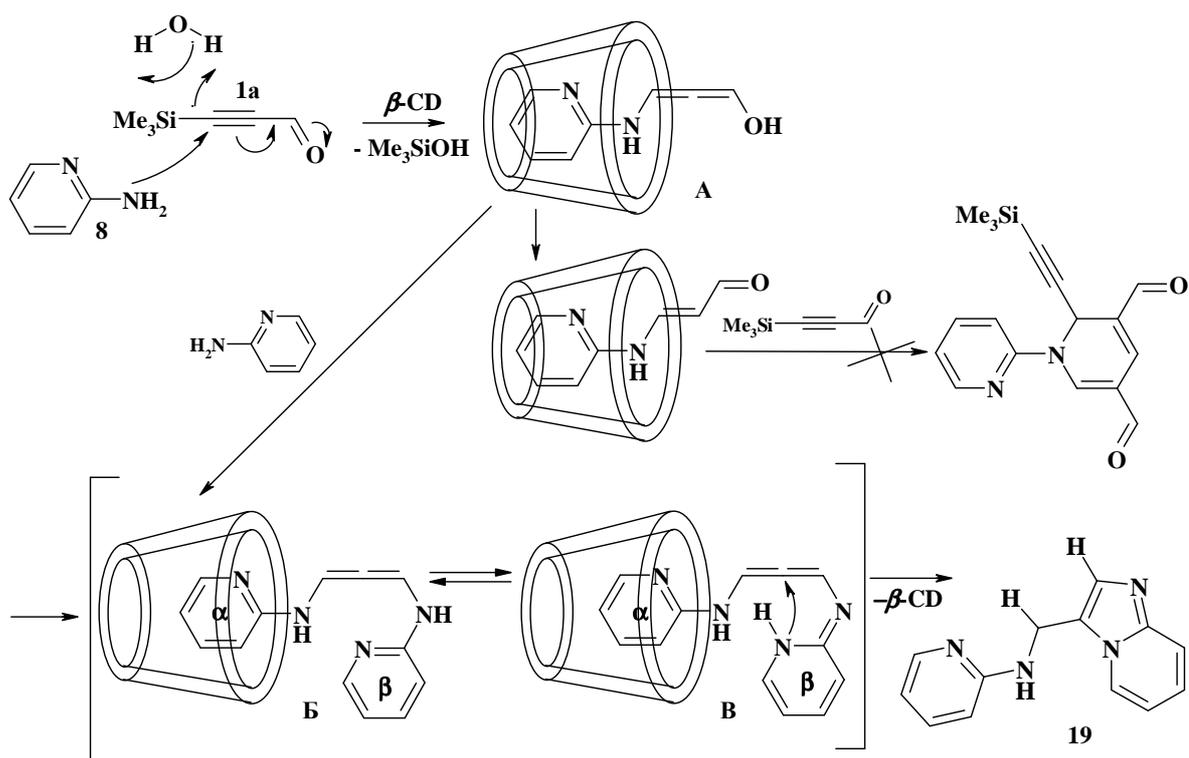
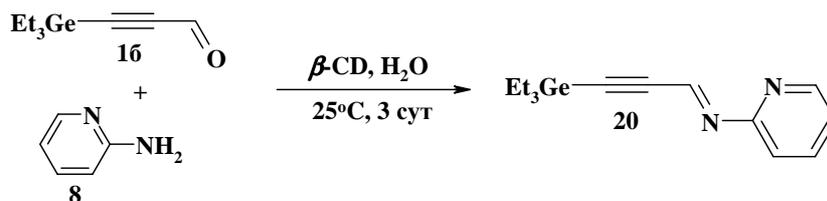


Схема 12

На наш взгляд, изменение направления каскадного процесса сборки гетероцикла определяется стабилизацией короткоживущего высокореакционного алленового интермедиата **A** - продукта нуклеофильного 1,4-присоединения 2-аминопиридина **8** к β -углеродному атому тройной связи 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1a** посредством образования комплекса включения с β -CD **10**.

8. Хемоселективное 1,2-присоединение 2-аминопиридина к 3-триэтилгермил-2-пропин-1-олю в водной среде в присутствии β -CD

3-Триэтилгермил-2-пропин-1-оль **16** взаимодействует с 2-аминопиридином **8** в водной среде независимо от присутствия β -CD **10** селективно по альдегидной группе, образуя *N*-[(*E*)-3-триэтилгермил-2-пропинилиден]-*N*-(2-пиридил)амин **20** с выходом 17% (ЯМР ^1H), что объясняется его низкой растворимостью в воде и стерическими препятствиями для образования комплекса включения с β -CD **10**.



9. Влияние супрамолекулярного катализа β -CD на направление реакции 3-фенил-2-пропин-1-оля с 2-аминопиридином в водной среде

При изучении взаимодействия 3-фенил-2-пропин-1-оля **1г** с 2-аминопиридином **8** в водной среде в присутствии β -CD **10** нами обнаружена неожиданная перегруппировка первоначально образующегося β -аминоенала **21** в β -аминоенон - (Z)-1-фенил-3-(2-пиримидиламино)-2-пропен-1-он **22** в результате тандемного процесса 1,4-нуклеофильное присоединение/изомеризация (25°C, 7 сут), выход 27%. (Схема 13).

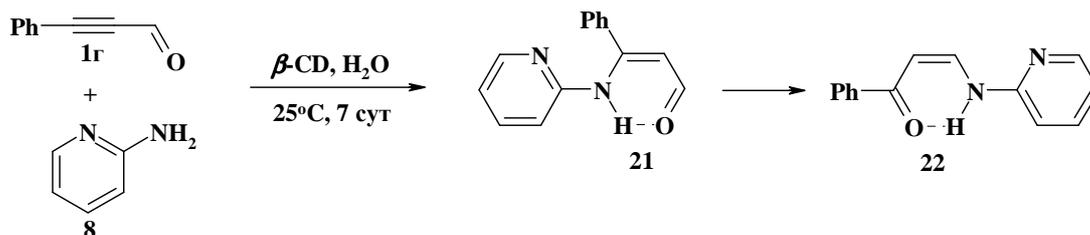


Схема 13

Строение хроматографически выделенного енаминона **22** подтверждено методом ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии, состав – элементным анализом.

β -Аминоенон **22** был также получен нами встречным синтезом из 3-триметилсилил-1-фенил-2-пропин-1-она **23** и 2-аминопиридина **8** в присутствии 5 мол.% соляной кислоты в среде ТГФ при 25°C в течение 7 суток с выходом 56% (схема 14).

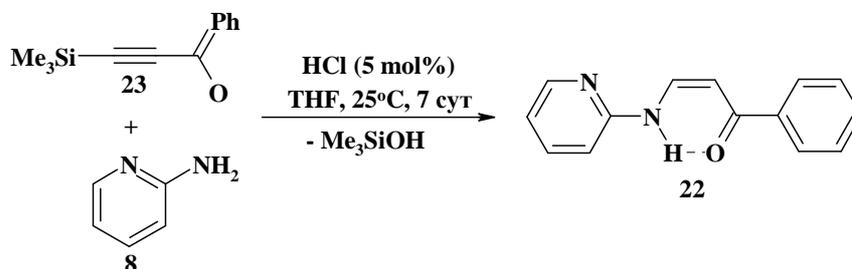


Схема 14

Ранее подобная перегруппировка была описана на примере реакции *трет.*-бутилпропиналя с вторичными ациклическими аминами (25°C, три недели), причем в случае гетероциклических аминов реализуется хемоселективное по связи C=O присоединение с образованием ацетиленовых аминалей [Борисова А. И., Медведева А. С., Калихман И. Д., Банникова О. Б., Вязанкин Н. С. // Изв. АН СССР. Сер. Хим. –1985.–Т. 34, вып. 11.– С. 2640-2642].

Квантовохимический расчет полной энергии наиболее устойчивых конфигураций изомерных енала **21** и енона **22** показал значительную разницу полной энергии: β -аминоенон **22** на 42.3 ккал/моль выгоднее бета-аминоенала **21** [B3LYP/6-311G(d,p)], что, по-видимому, и является движущей силой трансформации*.

*Работа выполнена совместно с к.х.н. Павловым Д. В.

Важно отметить, что в отсутствие β -CD в водной среде данная реакция не протекает.

Полифункциональные пуш-пульные β -енаминокетоны находят широкое применение в синтезе биологически активных азотсодержащих гетероциклов, однако их образование на основе пропианалей в водной среде до сих пор не было известно.

ВЫВОДЫ

1. Найдены условия селективного протекания реакций элемент- и карбозамещенных пропианалей с 2-аминопиридином и метиловыми эфирами природных DL- α -аминокислот с участием одного или двух реакционных центров биелектрофила в зависимости от строения субстрата, природы нуклеофила, катализатора и среды. Выявлены особенности комплексообразования ацетиленовых субстратов с β -циклодекстрином в зависимости от их структуры и перспективы супрамолекулярного катализа изучаемых реакций в условиях «зеленой химии».
2. Изучена некатализируемая гидратация карбонильной группы замещенных пропианалей в водной среде с образованием геминальных диолов с использованием метода ЯМР ^1H (D_2O). Процентное содержание гем-диолов в равновесной смеси существенно зависит от природы заместителя при тройной связи пропианала и снижается в последовательности: $\text{Me}_3\text{Si} > \text{Me}_2\text{COH} > \text{Me}_3\text{C} > \text{Ph} > \text{Et}_3\text{Ge}$.
3. Найдено, что реакции 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля с метиловыми эфирами DL-аланина и DL-лизина протекают в среде бензола или воды при комнатной температуре хемоселективно по альдегидному центру с образованием новых 1,3-азаенинов с высоким выходом. В случае лизина независимо от соотношения реагентов во взаимодействии с альдегидом участвуют обе аминогруппы с образованием бис-1,3-азаенина. Отмечено повышение эффективности данных реакций в водной среде, а также взаимодействия 3-триметилсилил-2-пропианала с 4-аминоантипирином с формированием обладающего противовоспалительной активностью 1,5-диметил-2-фенил-[(E)-2-(триметилсилил)-2-пропинилиденамино]-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-она.
4. Показана принципиальная возможность каскадной сборки 1,4-дигидропиридина - 4-этинил-1-(3-метокси-1-метил-2-оксопропил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбальдегида при взаимодействии 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля и метилового эфира DL-аланина в водно-метанольной среде в результате двух-реагентной псевдо-четырёх-компонентной реакции.
5. Реализована самосборка неизвестного ранее 3-[2-пиридиламино(фенил)метил]имидазо-[1,2-a]пиридина в результате кислотно-катализируемой реакции 3-фенил-2-пропин-1-оля с 2-аминопиридином из одной молекулы альдегида и двух молекул амина.
6. Впервые изучены закономерности комплексообразования функционализированных ацетиленов (элемент- и карбозамещенных пропианалей, 3-триметилсилил-2-пропинамидов, 3-фенокси-1-пропина) с β -циклодекстрином в воде при комнатной температуре методом ЯМР (^1H , 2D ROESY).
 - а. Выявлено определяющее влияние природы гидрофобного заместителя при тройной связи на образование комплексов: 3-триметилсилил-2-пропин-1-аль, 3-фенил-2-пропин-1-аль, 3-триметилсилил-2-пропинамиды и 3-фенокси-1-пропин

образуют комплексы с β -циклодекстрином типа «хозяин – гость», в то время как 3-триэтилгермил-2-пропин-1-аль, имеющий объемный заместитель при тройной связи, не способен формировать комплекс включения.

б. Обнаружены неожиданные химические превращения ацетиленовых субстратов, катализируемые β -циклодекстрином в процессе комплексообразования в воде: димеризация 4-гидрокси-4-метил-2-пентин-1-оля в [2-(3-гидрокси-3-метил-1-бутинил)-5,5-диметил[1,3]диоксолан-4-илиден]ацетальдегид; Si-C_{sp} десилилирование амидов триметилсилилпропиоловой кислоты, имеющих два гидрофобных фрагмента – триметилсилильную группу и циклический заместитель в амидной группе.

7. Найдено, что при взаимодействии 3-фенил-2-пропин-1-оля с 2-аминопиридином в присутствии β -циклодекстрина в воде происходит неожиданная перегруппировка промежуточного β -аминоенала в энергетически предпочтительный β -аминоенон - (Z)-1-фенил-3-(2-пиримидиламино)-2-пропен-1-он; реализуется каскадная сборка 3-(2-пиримидиламинометил)имидазо[1,2-а]пиридина из 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля и 2-аминопиридина (подобно фенилпропиналю), в то время как 3-триэтилгермил-2-пропин-1-аль взаимодействует с 2-аминопиридином с образованием только соответствующего альдимины.

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

1. Мареев, А. В. Самосборка 3-[2-пиримидиламино(фенил)метил]имидазо-[1,2-а]пиридина из фенилпропиналя и 2-аминопиридина / А. В. Мареев, А. С. Медведева, И. В. Митрошина, А. В. Афонин, И. А. Ушаков, Г. В. Романенко, Е. В. Третьяков // ЖОрХ.– 2008.– Т. 44.– Вып. 11.– С. 1738-1740.
2. Медведева, А. С. Влияние природы заместителя элементсодержащих пропиналей на образование комплекса включения с β -циклодекстрином по данным ЯМР ¹H / А. С. Медведева, И. В. Митрошина, А. В. Афонин, М. М. Демина, Д. В. Павлов, А. В. Мареев // ЖОрХ.– 2010.– Т. 46.– Вып. 1.– С. 152-153.
3. Мареев, А. В. Хемоселективные реакции триметилсилилпропиналя с аминопиримидинами и эфирами аминокислот / А. В. Мареев, Э. Ю. Мареева, М. В. Андреев, С. С. Гуляев, И. В. Митрошина, А. С. Медведева // ЖОрХ.– 2011.– Т. 47.– Вып. 10.– С. 1516-1522.
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. 5.– С. 845–848.
5. Мареев, А. В. Каскадная сборка ацетиленовых аналогов природных гетероциклов из элементсодержащих пропиналей. V Конференция молодых ученых СО РАН, посвященная М.А. Лаврентьеву: сборник тезисов / А. В. Мареев, А. В. Хаташкеев, Д. В. Павлов, Т. В. Конькова, М. В. Андреев И. В. Митрошина, А. А. Григорова.– Новосибирск.– 2007.– С. 119.
6. Митрошина, И. В. Подходы к синтезу кремнийацетиленовых азометинов природных аминокислот. VIII Всероссийская научно-практическая конференция студентов и

- аспирантов «Химия и химическая технология в XXI веке»: сборник тезисов / И. В. Митрошина, М. В. Андреев, А. В. Мареев, А. С. Медведева.– Томск.– 2007.– С. 142.
7. Медведева, А. С. Новые подходы к синтезу гетероциклических соединений на основе пропионалей. Международная конференция «Химия соединений с кратными углерод–углеродными связями»: сборник тезисов / А. С. Медведева, А. В. Мареев, М. М. Демина, В. В. Новокшенов, И. А. Новокшенова, Т. В. Конькова, Д. В. Павлов, И. В. Митрошина.– Санкт-Петербург.– 2008.– С. 17.
 8. Мареев, А. В. Влияние природы 1,3-*N,N*-бинуклеофила на направление кислотно-катализируемых реакций с фенилпропионалем. Международная конференция «Химия соединений с кратными углерод–углеродными связями»: сборник тезисов / А. В. Мареев, С. С. Гуляев, И. В. Митрошина, И. А. Ушаков, А. С. Медведева, Е. В. Третьяков.– Санкт-Петербург.– 2008.– С. 205.
 9. Митрошина, И. В. Комплексы включения замещенных пропионалей с β -циклодекстрином. X Юбилейная всероссийская научно-практическая конференция студентов и аспирантов «Химия и химическая технология в XXI веке»: сборник тезисов / И. В. Митрошина.– Томск.– 2009.– С. 127.
 10. Митрошина, И. В. Каскадная сборка имидазо[1,2-*a*]пиридина из 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля и 2-аминопиридина, катализируемая β -циклодекстрином. Симпозиум «Теоретическая, синтетическая, биологическая и прикладная химия элементоорганических соединений»: сборник тезисов / И. В. Митрошина, А. В. Мареев, А. С. Медведева.– Санкт–Петербург.– 2011 г.– С. 87.
 11. Medvedeva, A. S. Cascade synthesis of multifunctional nitrogen heterocycles from propynals. The 6th Int. Conf. Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles: book of abstracts / A. S. Medvedeva, A. V. Mareev, M. M. Demina, V. V. Novokshonov, T. L. H. Nguyen, S. S. Gulyaev, I. V. Mitroshina.– Kharkiv.– 2012.– P. O-8.
 12. Медведева, А. С. Хемо- и региоконтролируемый синтез полифункциональных гетероциклов на основе амбидентных пропионалей. Симпозиум «Химия ацетилена»: сборник тезисов / А. С. Медведева, М. М. Демина, Т. Л. Х. Нгуен, А. В. Мареев, И. В. Митрошина, С. С. Гуляев.– Санкт–Петербург.– 2013.– С. 348.

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