

СОКОВ СЕРГЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ



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

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Уфа 2023

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

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

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

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

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

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

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

Автореферат диссертации разослан « ___ » _____ 2023 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Удалова Елена Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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

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

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

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

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

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

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

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

Научная новизна работы состоит в следующем:

1. Впервые показано, что реакция арилпропиналей и малоновой кислоты в присутствии 2- и 4-замещенных пиридинов протекает как трехкомпонентная конденсация с образованием нового класса пиридиновых бетаинов – 2-карбоксо-5-арил-5-(пиридин-1-иум-1-ил)пента-2,4-диеноатов вместо ожидаемых продуктов реакции Кневенагеля;
2. Установлено, что направление реакции ацетилацетона с фенилпропином определяется природой применяемого растворителя и конденсирующего агента: в ацетонитриле в присутствии 1,8-дiazобикарбодиазепина-7-ена вместо сопряженного енина – продукта реакции Кневенагеля – образуется производное тетрагидро-2H-пирана; предложен механизм данной конденсации;

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

Теоретическая и практическая значимость работы.

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

Практическая значимость работы заключается в следующем:

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

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

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

Положения, выносимые на защиту.

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

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

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

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

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

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

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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

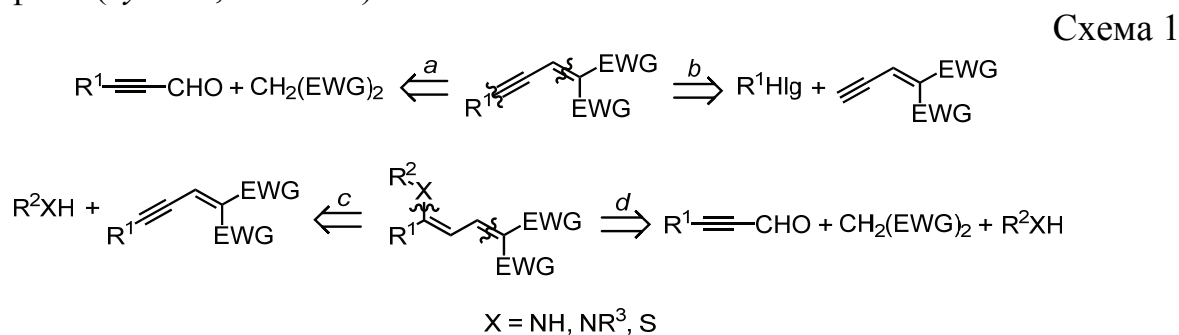
В **первой главе** диссертации обобщены и систематизированы литературные сведения о методах получения и химических превращениях α -ацетиленовых альдегидов, причем основное внимание сфокусировано на реакциях с нуклеофильными реагентами, ведущих к образованию открытоцепных полиненасыщенных (главным образом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

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

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

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

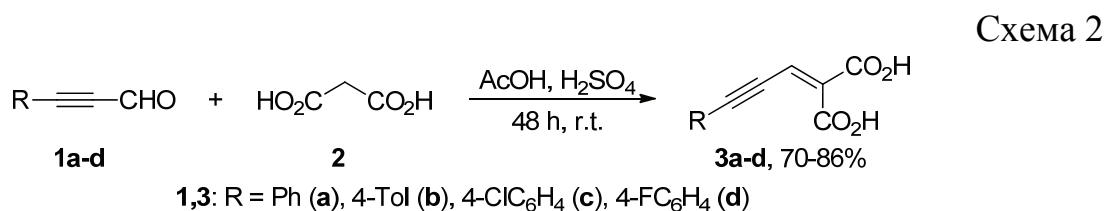
Синтез Кневенагеля одностадиен, не требует использования труднодоступных реагентов и дорогостоящих палладиевых катализаторов, что делает данный подход предпочтительным. В синтезе пушпульных диенов применимо присоединение по Михаэлю (*путь c*). Кроме того, возможно образование подобных соединений такого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



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

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

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

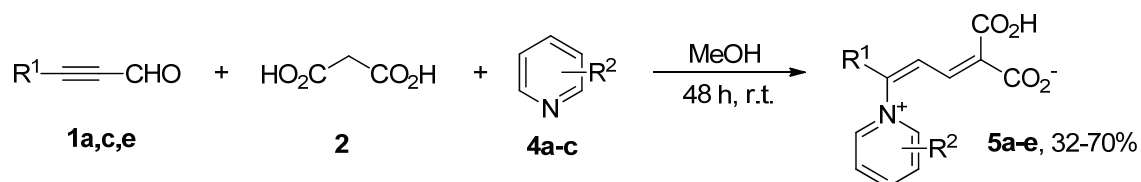


Однако данный метод оказался применим для конденсации арилпропаргильных альдегидов. В случае алкинильных и кремнийсодержащих

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

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

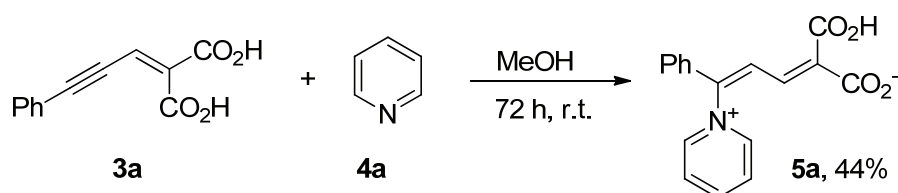
Схема 3



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

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

Схема 4



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

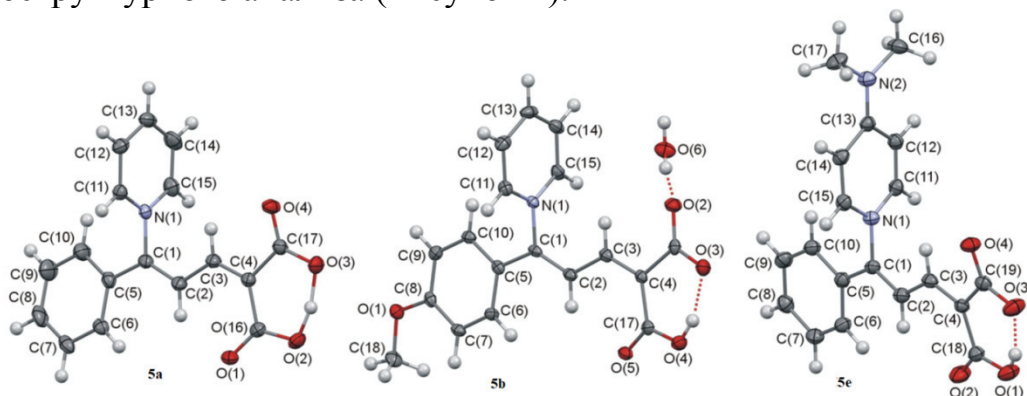
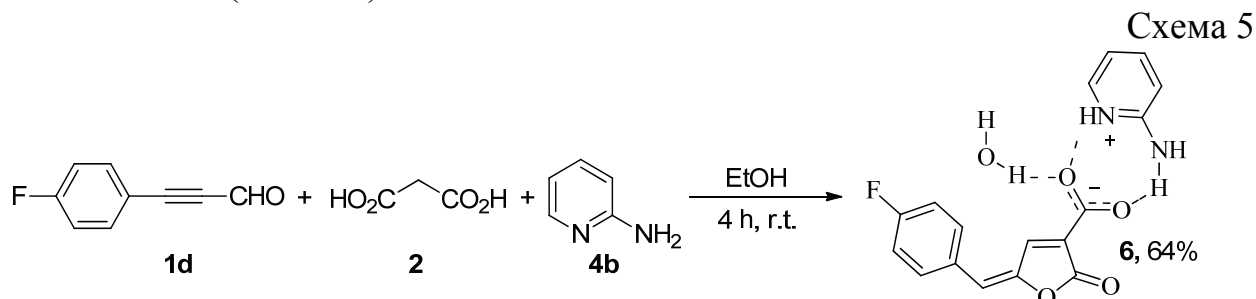


Рисунок 1 – Структуры молекул **5a,b,e** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

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

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

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



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

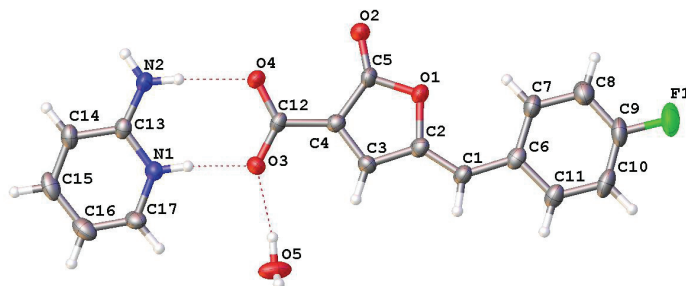
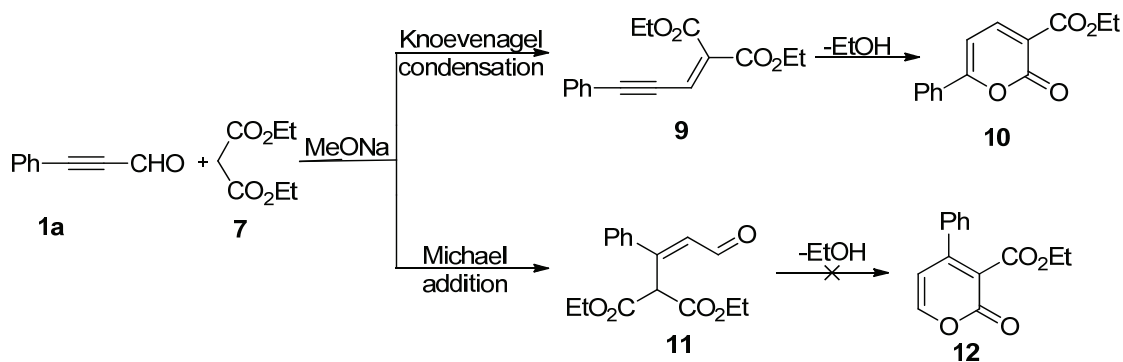


Рисунок 2 – Структура молекулы **6** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

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

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

² CCDC 2156476



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

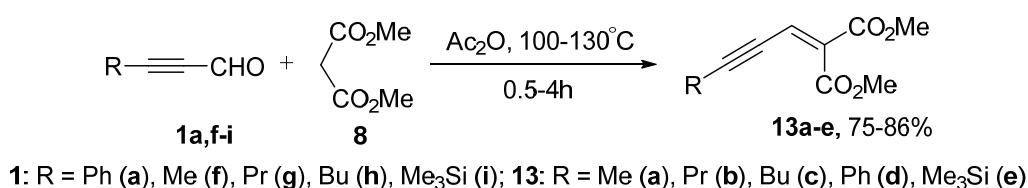
Исходя из литературных данных и проведенных нами экспериментов, был предложен селективный способ получения алкинил-, арилэтинилмалонатов и кремнийсодержащих аналогов путем взаимодействия α -ацетиленовых альдегидов **1a,f-i** с диметилowym эфиром малоновой кислоты **8** в Ac_2O . При этом происходит образование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

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

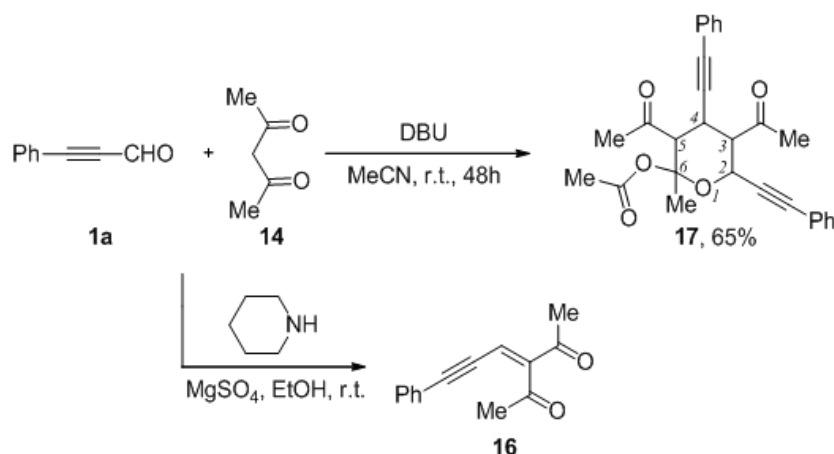
Предпринята попытка оптимизации синтеза енинов **13**, для чего в реакцию с эфиром **8** вводили не альдегиды **1**, а их синтетические предшественники – диэтилацетали (на примере диэтилацетала альдегида **1a**). Однако спустя 4 ч нагревания смеси ацетала, диметилмалоната и Ac_2O содержание продукта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

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

Схема 7

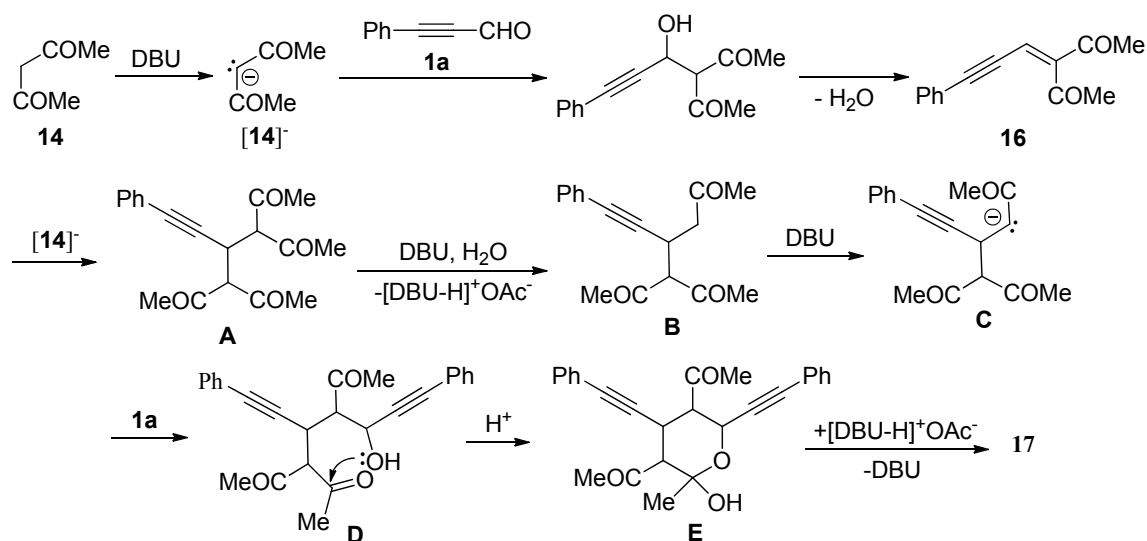


Взаимодействие альдегидов **1** с 1,3-дикетонами изучено на примере ацетил-ацетона **14** и бензоилацетона **15**. Известно, что при использовании пиперидина в качестве катализатора в присутствии MgSO_4 образуется енин **16** (Схема 8).



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

Схема 9



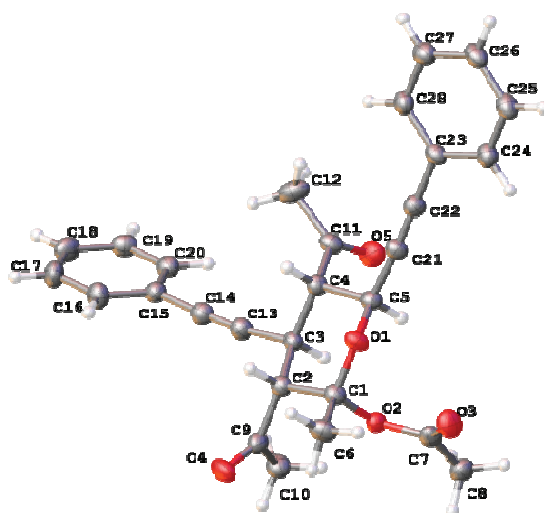
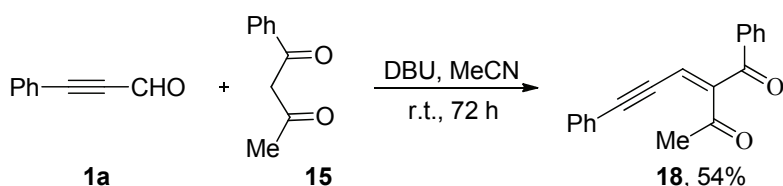


Рисунок 3 – Структура молекулы **17** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

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

Схема 10

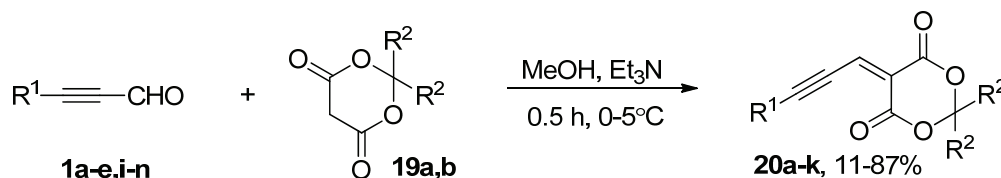


2 Реакции α -ацетиленовых альдегидов с кислотой Мельдрума и димедоном

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

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

Схема 11



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

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

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

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

³ CCDC 1929738

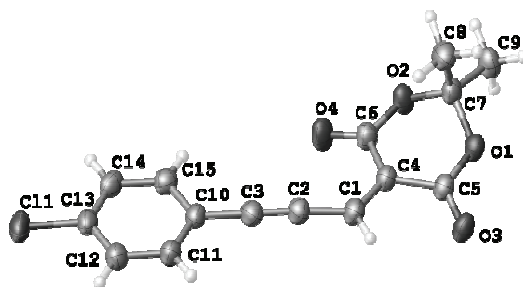
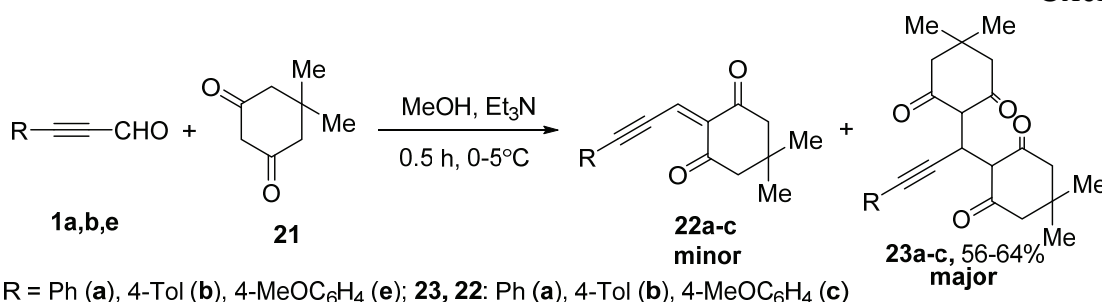


Рисунок 4 – Структура молекулы **20c** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

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

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

Схема 12



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

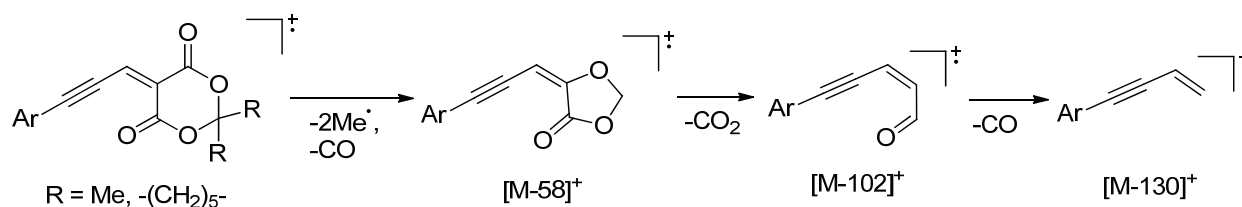
3 Исследование пропаргилиденовых производных кислоты Мельдрума, димедона, эфиров и нитрила малоновой кислоты методом хроматомасс-спектрометрии

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

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

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

Схема 13

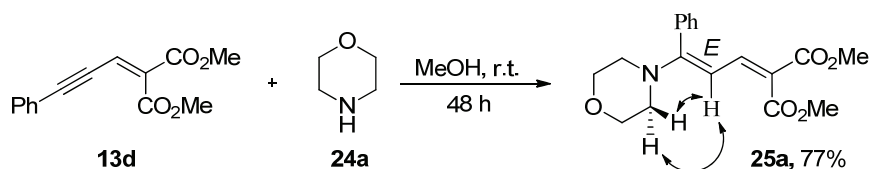


На первой стадии аналогичная фрагментация (то есть образование ионов $[\text{M}-57]^+$) наблюдается и для кремнийсодержащих соединений **20i-k**. В случае димедоновых производных **22** (на примере **22a**) нами была продемонстрирована бóльшая устойчивость молекулярных ионов в сравнении с аналогичными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

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

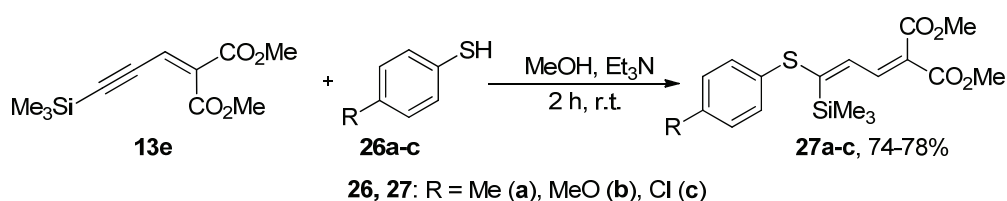
Полученные нами ениновые производные **13** и **20** имеют несколько реакционных центров, что создает проблему позиционной селективности при взаимодействии с нуклеофилами. Согласно данным квантово-химического расчета, наиболее предпочтительными реакционными центрами являются двойная и тройная углеродные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

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



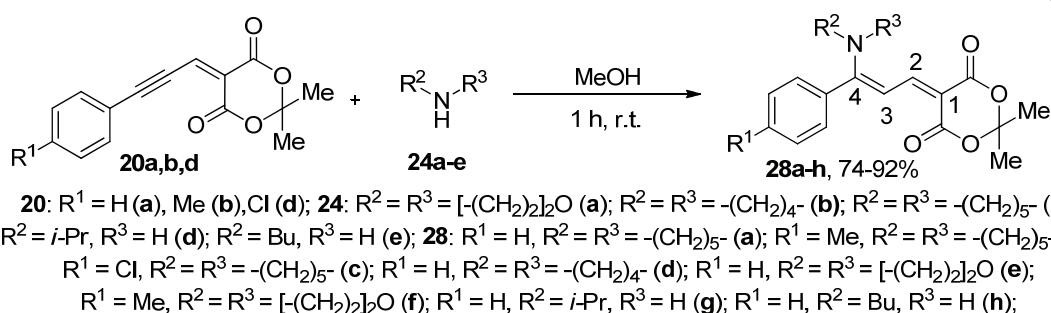
Реакция большинства диметилмалонатов в отсутствие катализатора с менее активными нуклеофилами (например, с *para*-аниридином или *para*-тиокрезолом), согласно данным ГХ, практически не протекает. В присутствии каталитических количеств Et_3N (10% мол.) реакция триметилсилилмалоната **13e** с рядом *para*-замещенных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

Схема 15



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

Схема 16



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

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

⁴ CCDC 1929739

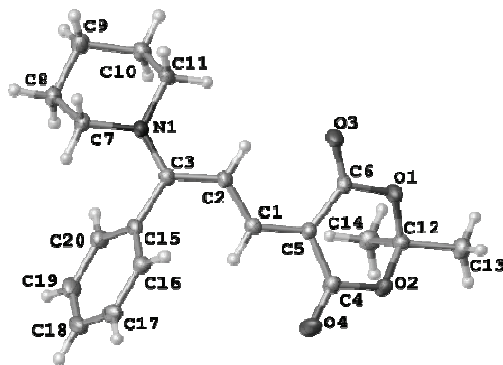
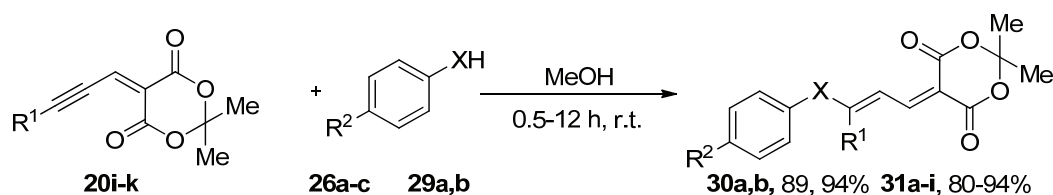


Рисунок 5 – Структура молекулы **28a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Схема 17

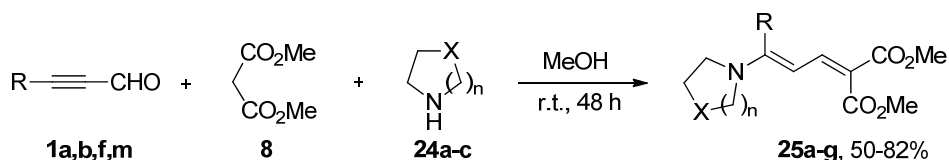


20: R¹ = Me₃Si, (**i**), Et₃Si (**j**), *t*-BuMe₂Si (**k**); **26:** R² = Me, X = S (**a**); R² = MeO, X = S (**b**); R² = Cl, X = S (**c**); **29:** R² = MeO, X = NH (**a**); R² = Cl, X = NH (**b**); **30:** R¹ = Me₃Si, R² = MeO, X = NH (**a**); R¹ = Me₃Si, R² = Cl, X = NH (**b**); **30:** R¹ = Me₃Si,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

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

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

Схема 18

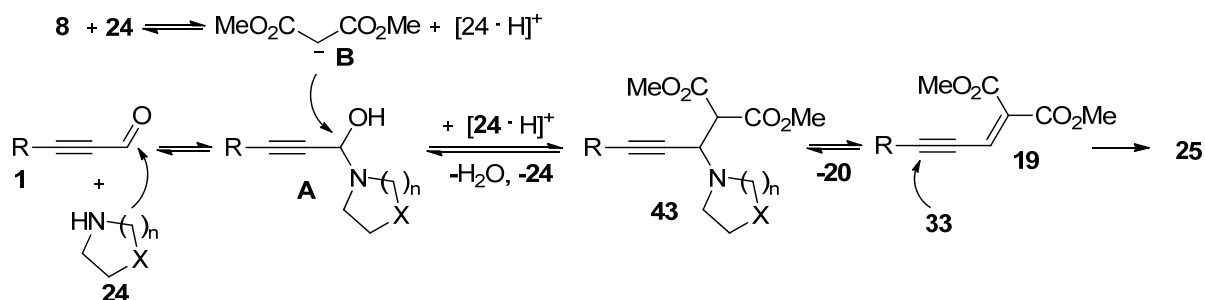


1: R = Ph (**a**), 4-Tol (**b**), Me (**f**), 5-Bromofuran-2-yl (**m**); **24:** X = O, n = 2 (**a**); X = CH₂, n = 1 (**b**), X = CH₂, n = 2 (**c**), **25:** R = Ph, X = O, n = 2 (**c**), R = Ph, X = CH₂, n = 1 (**a**), R = Ph, X = CH₂, n = 2 (**b**), R = 4-Tol, X = CH₂, n = 2 (**d**), R = 4-Tol, X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

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

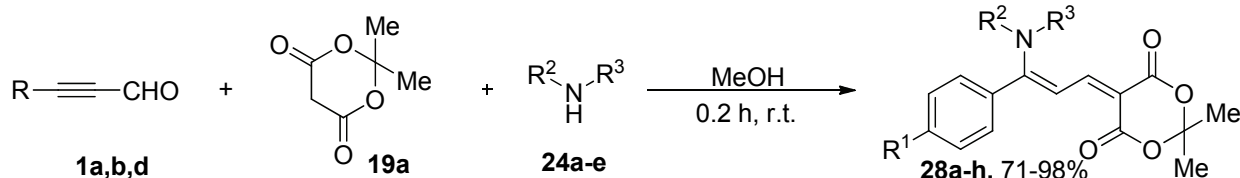
и дегидратация приводит к алкину **32**, который преобразуется в целевой диен **25**. Такой механизм был подтвержден нами экспериментально: промежуточный алкин **32** был выделен и в дальнейшем преобразован в диен **25** (Схема 19).

Схема 19



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

Схема 20



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

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

5 Реакции циклоприсоединения диазометана

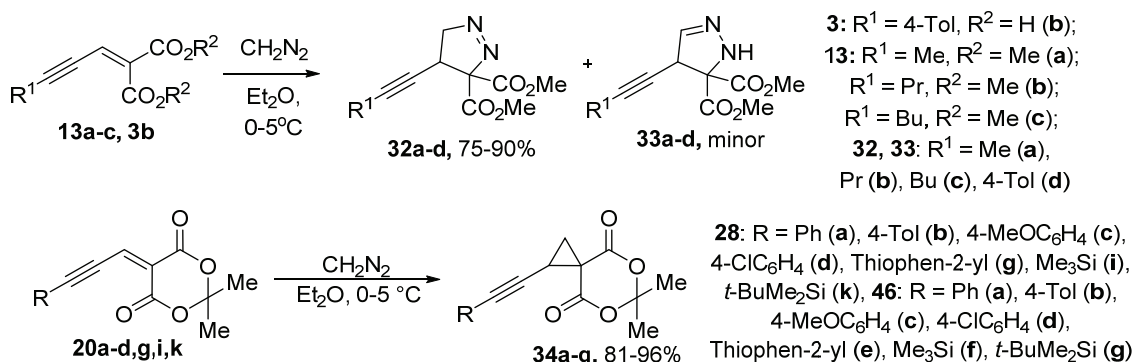
Активированные енины имеют высокую реакционную способность в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения. При этом образуются полифункциональные карбо- и гетероциклические структуры, обладающие полезными фармакологическими свойствами.

В качестве диполярофилов были изучены енины, активированные карбоксильными и сложноэфирными группами **3b**, **13a-c**, и **20a-d,g,i**. Реакции с CH₂N₂ проводились в эфире при 0–5 °С в условиях 3–4-х кратного избытка реагента. Нами было показано, что данные субстраты по-разному взаимодействуют с CH₂N₂. Кислота **3b** и эфиры **13a-c** взаимодействуют с диазометаном, образуя пиразолины **32a-d** и **33a-d**, причем содержание 2-пиразолинов **33** в реакционных смесях не превышает 10%. Производные кислоты Мельдрума **20a-d,g,i** реагируют с избытком диазометана иначе: при

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

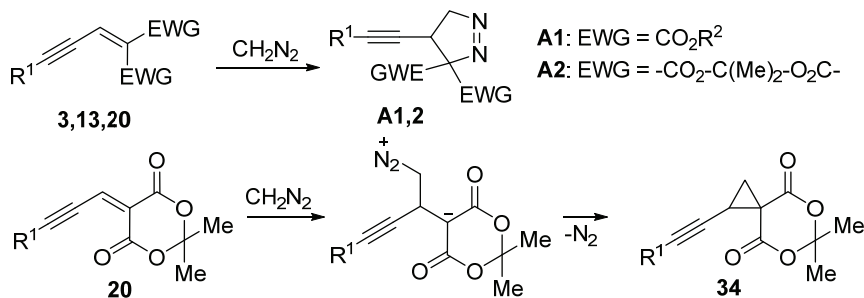
Механизм реакции в обоих случаях определяется устойчивостью промежуточных пиразолинов, которые образуются на первой стадии процесса. В ходе реакции енинов **3** и **13** происходит образование стабильных 1-пиразолинов **A1**.

Схема 21



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

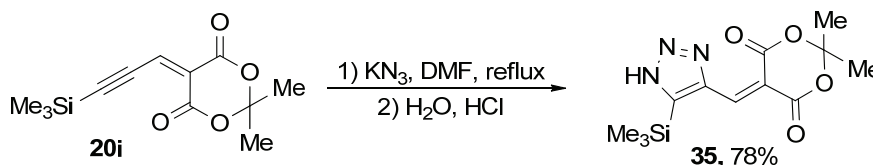
Схема 22



6 Реакции ениновых и циклопропановых производных кислоты Мельдрума с азидом калия

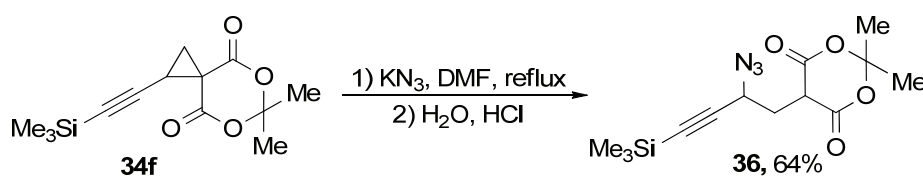
Известно, что тройная связь легко функционализируется в производные 1,2,3-триазола, обладающие широким спектром полезных фармакологических и фотофизических свойств, поэтому большой интерес вызывает азид-алкиновое циклоприсоединение в рядах соединений **20** и **34**, например, в варианте реакции Р. Хьюсгена.

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



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

Схема 24



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

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

7 Исследование цитотоксической активности полученных соединений

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

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

Таблица 1 – Результаты испытаний цитотоксической активности соединений

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

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

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

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

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

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

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 19 научных трудах:

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

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

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

– 13 работ в материалах международных и всероссийских конференций:

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