ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИРКУТСКИЙ ИНСТИТУТ ХИМИИ
ИМ. А.Е. ФАВОРСКОГО СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РАН

На правах рукописи

БУЛАНОВ
Денис Александрович

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

02.00.03 – органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук,
профессор Медведева
Алевтина Сергеевна

Иркутск – 2016

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 5
ГЛАВА 1. ТАНДЕМНЫЕ И МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫЕ РЕАКЦИИ α-АЦЕТИЛЕНОВЫХ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С БИНУКЛЕОФИЛАМИ 8
1.1. Селективные реакции присоединения нуклеофилов по карбонильной группе ацетиленовых карбонильных соединений 8
1.1.1. Взаимодействие ацетиленовых альдегидов и кетонов с *N*,*N*-бинуклеофилами 8
1.1.1.1. 1,2-Присоединение гидразинов 8
1.1.1.2. Реакции с этилендиамином 11
1.1.1.3. Реакции с гетероциклическими аминами 12
1.1.2. Реакции ацетиленовых альдегидов и кетонов с *N*,*O*-бинуклеофилами 13
1.1.3. Реакции с серосодержащими бинуклеофилами 16
1.1.4. Мультикомпонентные реакции ацетиленовых карбонильных соединений с участием карбонильной группы 18
1.1.5. Реакция Бэйлиса-Хилмана 20
1.1.6. Реакция Биджинелли 22
1.2. Селективные реакции ацетиленовых карбонильных соединений по тройной связи 23
1.2.1. Взаимодействие с *N*,*N*-бинуклеофилами 23
1.2.2. Реакции с *N*,*O*-бинуклеофилами 27
1.2.3. Взаимодействие ацетиленовых кетонов с имидазолонами 29
1.2.4. Взаимодействие с серосодержащими бинуклеофилами 30
1.2.5. Реакция Бэйлиса-Хилмана 33
1.2.6. Тандемные процессы с участием активированной тройной связи 34
1.3. Реакции ацетиленовых карбонильных соединений с участием обоих электрофильных центров 38
1.3.1. Взаимодействие с *N*,*N*-бинуклеофилами 38
1.3.1.1. Реакции с гидразинами 38

1.3.1.2. Реакции с этилен- и *о*-фенилендиаминами 41
1.3.2. Ацетиленовые карбонильные соединения
в синтезе производных пиримидина 43
1.3.3. Синтез изоксазолов 45
1.3.4. Взаимодействие с дитиолами 47
1.3.5. Тандемные и мультикомпонентные реакции с участием обоих
электрофильных центров ацетиленовых карбонильных соединений 48
1.3.5.1. Мультикомпонентные и *псевдо*-мультикомпонентные реакции 48
1.3.5.2. Реакции, катализируемые *N*-гетероциклическими карбенами 52
1.3.5.3. Синтез фуранов из α-ацетиленовых альдегидов
и 1,3-дикарбонильных соединений 55
ГЛАВА 2. γ-ГИДРОКСИПРОПИНАЛИ - 1,3-БИЭЛЕКТРОФИЛЫ В РЕАКЦИЯХ
ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ С *N*-, *O*-, *C*- МОНО- И БИНУКЛЕОФИЛАМИ 59
2.1. Реакция γ-гидроксипропиналей с гидроксиламином 59
2.1.1. Синтез оксимов γ-гидроксиацетиленовых альдегидов 59
2.1.2. Тандемный синтез изоксазолов из γ-гидроксипропиналей 62
2.2. Взаимодействие триметилсилилпропиналя с гидроксиламином –
неожиданный синтез 3-метил-2,5-дигидро-1,2,5-оксадиазола 66
2.3. Реакция γ-гидроксипропиналей с гидразином 70
2.4. Реакция γ-гидроксипропиналей с *N*-метилэтилендиамином -
эффективный синтез 1-метил-2,3-дигидро-1Н-1,4-диазепинов 79
2.5. Взаимодействие γ-гидроксипропиналей с ацетилацетоном –
синтез функционализированных фуранов 83
2.6. Мультикомпонентный синтез кремнийсодержащих
полифункциональных пирролов 91
2.7. Спонтанная гидратация карбонильной группы
замещенных пропиналей в водной среде 96
2.8. Синтез гидроксиалкил-1*H*-1,2,3-триазолкарбальдегидов 101
2.9. Димеризация γ-гидроксипропиналей 106
ВЫВОДЫ 118

ГЛАВА 3. МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДРОБНОСТИ 120
3.1. Синтез пропиналей 121
3.2. Синтез оксимов γ-гидроксипропиналей 124
3.3. Синтез изоксазолов 126
3.4. Синтез 3-метил-2,5-дигидро-1,2,5-оксадиазола 128
3.5. Синтез пиразолов 129
3.6 Синтез 2,3-дигидро-1*H*-1,4-диазепинов 133
3.7 Синтез фуранов 134
3.8 Синтез фуранов в среде ацетилацетона 136
3.9 Мультикомпонентный синтез пирролов 138
3.10. Подготовка образца для изучения гидратации ацетиленовых альдегидов .. 140
3.11 Синтез 4(5)-гидроксиалкил-1*H*-1,2,3-триазол-5(4)-карбальдегидов 140
3.12 Димеризация γ-гидроксиальдегидов 143
3.13. Синтез 3(2*H*)-фуранона из 1,3-диоксолана 147
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 149

ВВЕДЕНИЕ

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

Реакции γ-гидроксипропиналей с *N*,*O*- и *N*,*N*-бинуклеофилами остаются мало изученными, взаимодействие с *C*,*O*-бинуклеофилами ранее не изучалось вообще.

Настоящая работа является дальнейшим развитием эффективных подходов к синтезу функционализированных гетероциклических систем на основе амбидентных пропиналей. В результате систематических исследований, выполненных в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (ИрИХ СО РАН), разработаны эффективные методы синтеза замещенных пропиналей [2], разработаны новые реакции каскадной сборки полифункциональных гетероциклических соединений при взаимодействии элементсодержащих пропиналей с некоторыми *N*- и *O*-нуклеофилами, катализируемые кислотами или

основаниями, и полифункциональных линейных систем [3-8]. Однако, систематические исследования реакций γ-гидроксипропиналей с бинуклефилами в зависимости от их структурных особенностей и природы гетероатомов не проводились.

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

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

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

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

Разработаны препаративные методы получения новых или труднодоступных ранее 5-(гидроксиалкил)изоксазолов и пиразолов, 2,3-дигидро-1*H*-1,4-диазепинов, тризамещенных функционализированных фуранов, гидроксиалкил-1*H*-1,2,3-триазол-карбальдегидов, полифункциональных ацетиленовых 1,3-диоксоланов.

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

Найдено, что в отличие от гидроксиалкилпропиналей в реакции триметилсилилпропиналя с гидроксиламином при микроволновом (МВ) нагревании вместо изоксазола образуется неизвестный ранее 3-метил-2,5-дигидро-1,2,5-оксадиазол.

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

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

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

Апробация работы и публикации. По теме диссертации опубликовано 6 статей в рецензируемых изданиях, из них три статьи в ЖОрХ, одна в Tetrahedron Letters, 2 статьи в монографии и тезисы 5 докладов.

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

ГЛАВА 1. ТАНДЕМНЫЕ И МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫЕ РЕАКЦИИ *α*-АЦЕТИЛЕНОВЫХ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С БИНУКЛЕОФИЛАМИ

(Литературный обзор)

α-Ацетиленовые карбонильные занимают важное место среди производных ацетилена. Они являются амбидентными биэлектрофилами и могут служить в качестве строительных блоков в тонком органическом синтезе, в частности, в полном синтезе высокоэффективных антибиотиков природного происхождения, при разработке перспективных материалов, обладающих магнитными или электрооптическими свойствами. Наличие сопряженной тройной связи и карбонильной группы обуславливает широкие возможности для синтеза разнообразных гетероциклических соединений в реакциях с *N*-, *O*-, *S*- и *C*-нуклеофилами. Целью настоящего обзора является анализ литературных данных о влиянии строения субстрата и реагента, условий реакции, природы катализатора на эффективность, хемо- и региоселективность процессов нуклеофильного присоединения к ацетиленовым карбонильным соединениям.

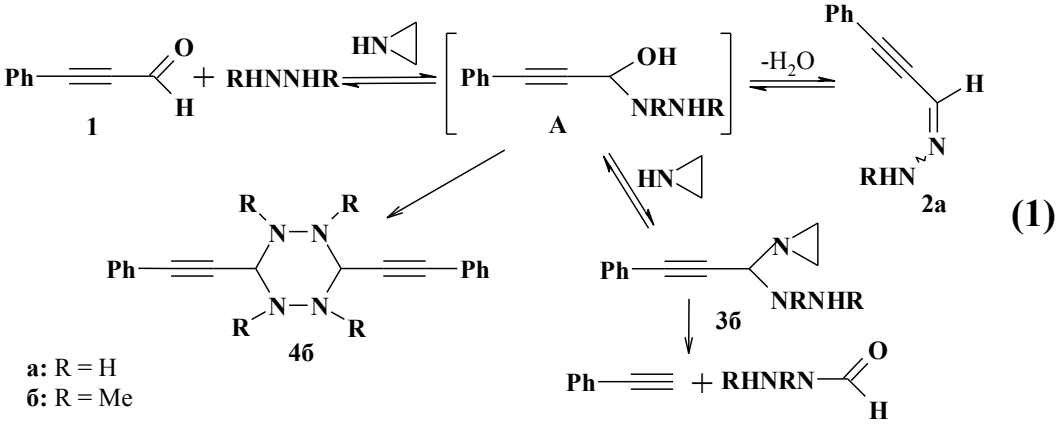
1.1. Селективные реакции присоединения нуклеофилов по карбонильной группе ацетиленовых карбонильных соединений

1.1.1. Взаимодействие ацетиленовых альдегидов и кетонов с *N,N*-бинуклеофилами

1.1.1.1. 1,2-Присоединение гидразинов

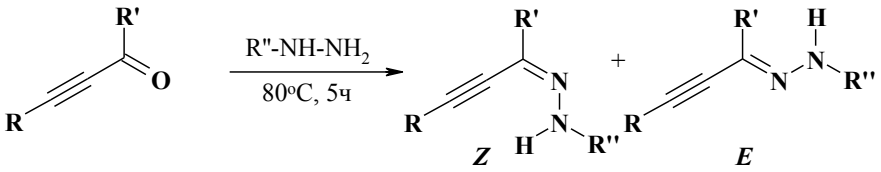
Наличие электроноакцепторной карбонильной группы в сопряжении с тройной связью значительно облегчает нуклеофильную атаку на *β*-углеродный атом C≡C связи. В зависимости от условий реакции и строения ацетиленовой компоненты, а также соотношения реагентов реакция может протекать как по карбонильной группе, так и по тройной связи.

Интересные результаты были получены авторами [9] при изучении взаимодействия фенилпропаргилового альдегида **1** с гидразинами в присутствии азиридина: при наличии эквимольного количества азиридина или триэтиламина образуются *син/анти*-изомеры гидразона фенилпропаргилового альдегида **2а** (схема 1). В случае диметилгидразина (12 ч, комн. температура, 1 экв. азиридина) основным продуктом реакции является α-азиридиноалкилгидразин **3б**, в то время как увеличение времени реакции до 48 ч приводит к образованию фенилацетилена и формилгидразина. Необходимым условием распада **3б** является наличие в реакционной смеси воды и основания (азиридина). В отсутствие воды в качестве основного продукта реакции выделяют аддукт димеризации гидразинокарбинола **А** – тетразин **4б**, который, очевидно, образуется в результате четырехкомпонентной реакции.



(1)

Гидразоны ацетиленовых альдегидов и кетонов были получены в реакциях соответствующих карбонильных соединений с арилгидразинами в среде диоксана при 100°С, либо без растворителя при 80°С в течение 5 ч с хорошим выходом (схема 2) [10, 11].



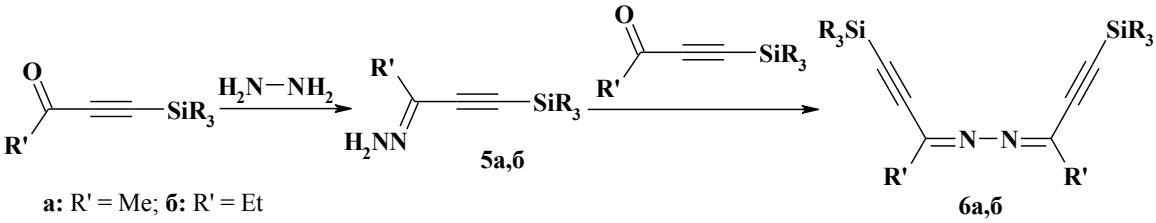
(2)

47-93%

R = арил, алкил, гетарил, ферроценил; R' = H, Me, Ph; R" = арил, алкил

Авторами отмечено, что в отсутствие растворителя выход гидразона снижается на 7-20 %.

Кремнийацетиленовые кетоны при взаимодействии с гидразином образуют соответствующие гидразоны **5а,б**, а в избытке кетона – азины **6а,б** (схема 3) [12].

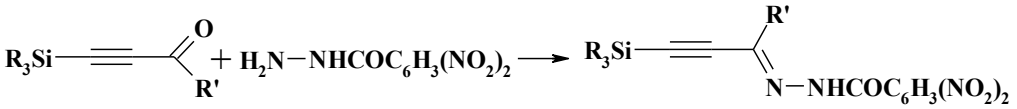


(3)

а: R' = Me; **б:** R' = Et

Попытка зациклизовать полученные гидразоны в производные пиразола в условиях, обычно применяемых для органических аналогов под действием уксусного ангидрида или уксусной кислоты при 100-130ºС, привела лишь к осмолению исходных гидразонов. Наличие триалкилсилильной группы при тройной связи в исследуемых кетонах препятствует циклизации этих соединений, что согласуется с реакционной способностью α-триалкилсилилпропиналей по отношению к *N*-нуклеофилам [13] и объясняется не только стерическими факторами, но и эффектом (p-d) π сопряжения.

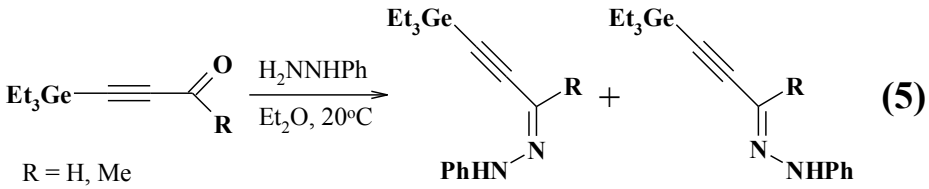
α,β-Кремнийацетиленовые альдегиды и кетоны с 3,5-динитробензоилгидразином образуют хорошо кристаллизующиеся динитрофенилгидразоны (схема 4). Склонность *α,β*-кремнийацетиленовых альдегидов и кетонов к образованию динитробензоилгидразонов и выход в значительной степени зависят от природы карбонильной группы. Так, альдегиды (R' = H) легче образуют гидразоны, чем кетоны (R' = Me, Et). Однако, альдегиды менее реакционноспособны в этой реакции, чем кремнийацетиленовые кетоны, карбонильная группа которых находится в сопряжении с фенильным или винильным заместителями [14].



(4)

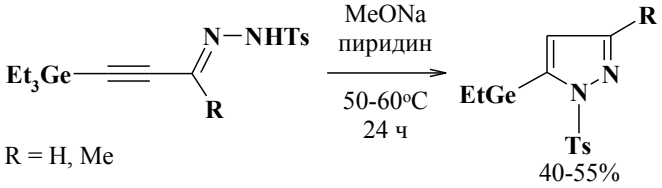
R = Me, Et; R' = H, Me, Et, Ph, винил

Триэтилгермилпропиналь и триэтилгермил-1-бутин-3-он легко взаимодействуют с фенилгидразином в среде эфира при 20ºС с образованием смеси *Z*- и *E*-изомеров соответствующих фенилгидразонов, циклизация которых в пиразолы в данных условиях не наблюдалась (схема 5) [15].



(5)

Позднее Деминой М.М. с сотр. [16] удалось осуществить циклизацию германийацетиленовых тозилгидразонов в пиразолы под действием метилата натрия в абс. пиридине (схема 6).



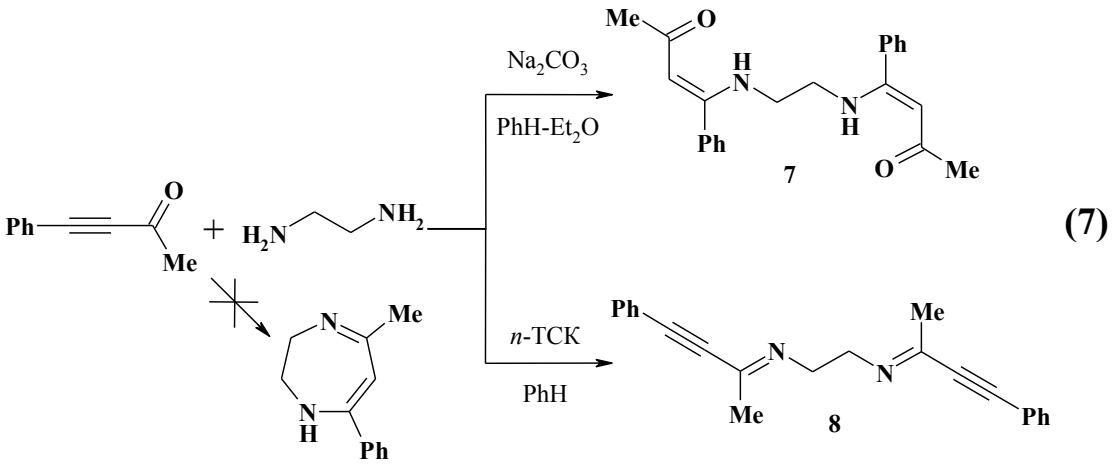
(6)

Инертность тройной связи в этих реакциях можно, по-видимому, объяснить ее малой поляризацией в результате влияния противоположно направленных электроноакцепторных эффектов заместителя (R_3M) и карбонильной группы. Еще одной из возможных причин инертности тройной связи альдегидов $R_3MC{\equiv}CCHO$ (M= Si, Ge) в реакциях с легко поляризуемыми *N*-нуклеофилами может быть ее экранирование вследствие образования π-комплексов [17], в которых гетероатом M является акцептором по отношению к нуклеофилу.

1.1.1.2. Реакции с этилендиамином

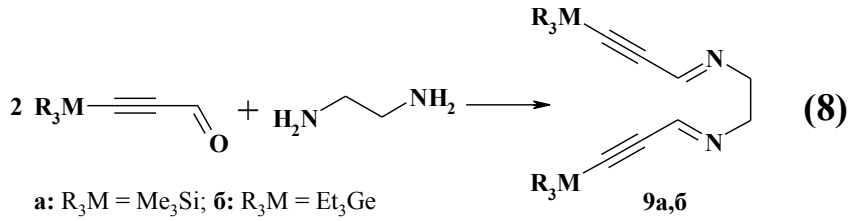
Этилендиамин может реагировать с *α,β*-ненасыщенными кетонами с образованием открыто-цепных и гетероциклических аддуктов с участием одной или двух аминогрупп.

4-Фенилбут-3-ин-2-он реагирует с этилендиамином с образованием линейных продуктов, строение которых зависит от условий реакции. Так, основный катализ карбонатом натрия способствует образованию симметричного диенаминокетона в результате 1,4-присоединения **7**, а в отсутствие катализатора или в присутствии *n*-толуолсульфокислоты образуется продукт 1,2-присоединения – диазаенин **8** (схема 7). Образования предполагаемых 1,4-диазепинов с участием обоих электрофильных центров кетона не происходит [18].



(7)

Реакция триметилсилил- и триэтилгермилпропиналей с этилендиамином в среде хлористого метилена в течение 2 ч при температуре –15°С ÷ +25°С протекает хемоселективно по альдегидному центру пропиналей с участием обеих аминогрупп бинуклеофила [3, 19]. Несмотря на эквимольное соотношение реагентов, были выделены только бис(азометины) 9а,б с выходом 80% и 43% соответственно (схема 8), которые могут представлять интерес как полидентатные лиганды в направленном синтезе моно–, ди– и полиядерных комплексов.



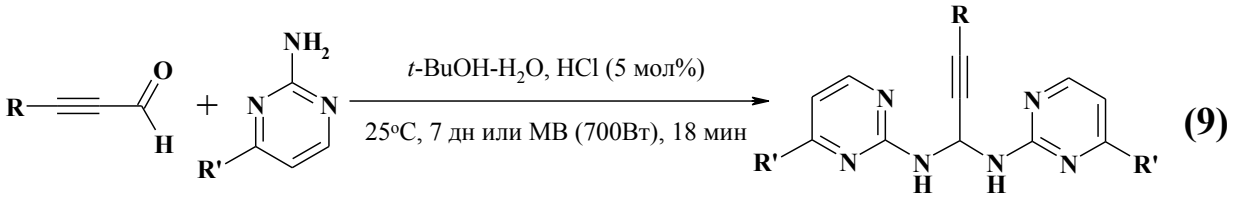
а: $R_3M = Me_3Si$; **б:** $R_3M = Et_3Ge$

(8)

1.1.1.3. Реакции с гетероциклическими аминами

Применение в качестве *N,N*-бинуклеофила 2-аминопиримидина в реакциях с триметилсилил- и фенилпропиналями привело к селективной атаке по карбонильной группе с образованием соответствующих аминалей (схема 9) [20]. Ранее Маревым А.В. с соавт. в аналогичных условиях была показана возможность каскадной сборки *N*-(2-пиридил)-2-(триметилсилилэтинил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбальдегида и 3-[(2-пиридиламино(фенил)метил]имидазо[1,2-*a*]пиридина на основе 2-аминопиридина и триметилсилил- или фенилпропиналя, соответственно (см. разд. 1.3.5.1.), однако в данном случае подобных превращений не наблюдалось. Различия в поведении 2-аминопиридина и 2-аминопиримидинов объясняются их меньшей основностью и, как следствие –

нуклеофильностью, что препятствует гетероциклизации с участием тройной связи. По данным ЯМР ^{1}H азометины в реакционной смеси также отсутствуют.

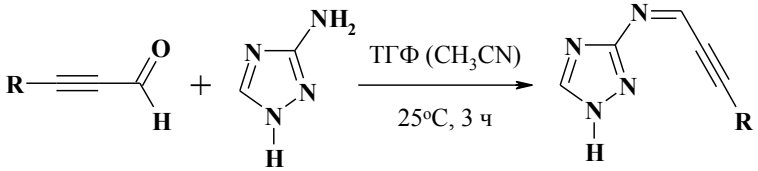


(9)

R = Me_3Si, Ph; R' = H, Me

70-85%

Реакция α-кремний- и германийсодержащих ацетиленовых альдегидов с 3-амино-1,2,4-триазолом осуществлялась Деминой М. М. с соавт. в среде ТГФ или ацетонитрила при комнатной температуре в течение 3 ч с образованием неизвестных ранее альдиминов **10а**,**б** с выходом 88% и 62% соответственно (схема 10) [19].

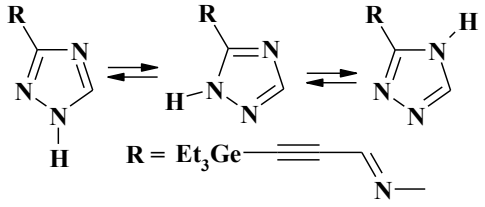


(10)

а: R = Me_3Si; **б:** R = Et_3Ge

10а,б

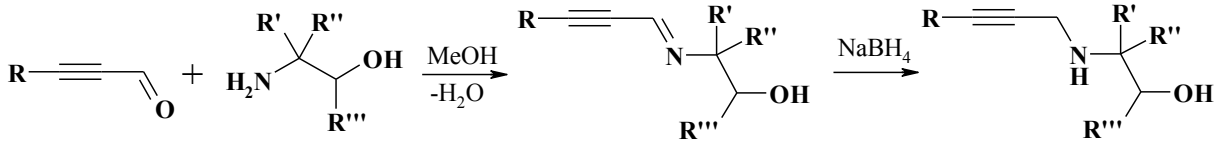
Авторами отмечено, что в спектре ЯМР ^{13}C соединения **10б** резонансы всех углеродов утроены. Вероятно, это обусловлено существованием данного 1,2,4-триазола в растворе в виде трех таутомеров (схема 11).



(11)

1.1.2. Реакции ацетиленовых альдегидов и кетонов с *N,O*-бинуклеофилами

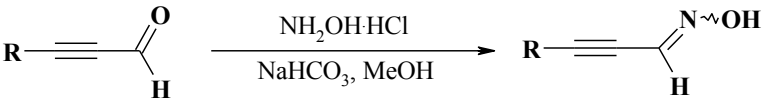
Ацетиленовые альдегиды взаимодействуют с алифатическими аминоспиртами при кратковременном нагревании в метаноле с образованием соответствующих азометинов (схема 12) [21]. Авторами было показано, что при последующей обработке реакционной смеси полученные азометины легко полимеризуются. Поэтому реакционную смесь, содержащую азометины, обрабатывали 1.2 экв. боргидрида натрия для получения стабильных аминоспиртов с хорошим выходом.



(12)

R = Ph, *t*-Bu, H; R' = H, Me, Et; R'' = H, Me; R''' = H, Me, Ph

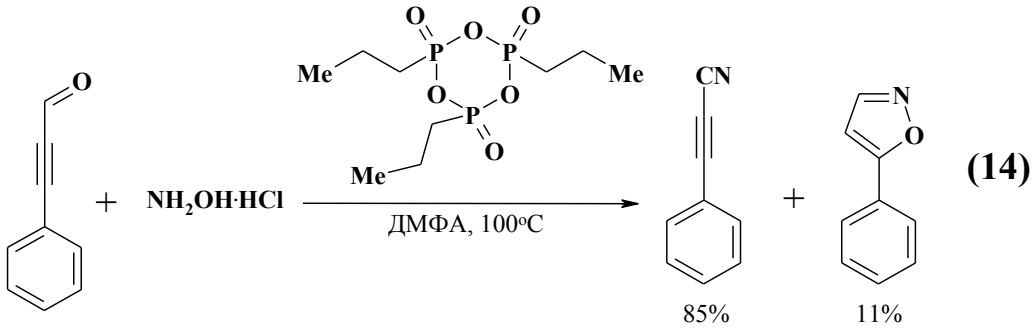
Оксимы кремний- и германийсодержащих пропиналей и их углеродного аналога были получены из соответствующих альдегидов и гидрохлорида гидроксиламина в присутствии $NaHCO_3$ в среде MeOH при комнатной температуре с выходом 61-84% (схема 13) [22].



(13)

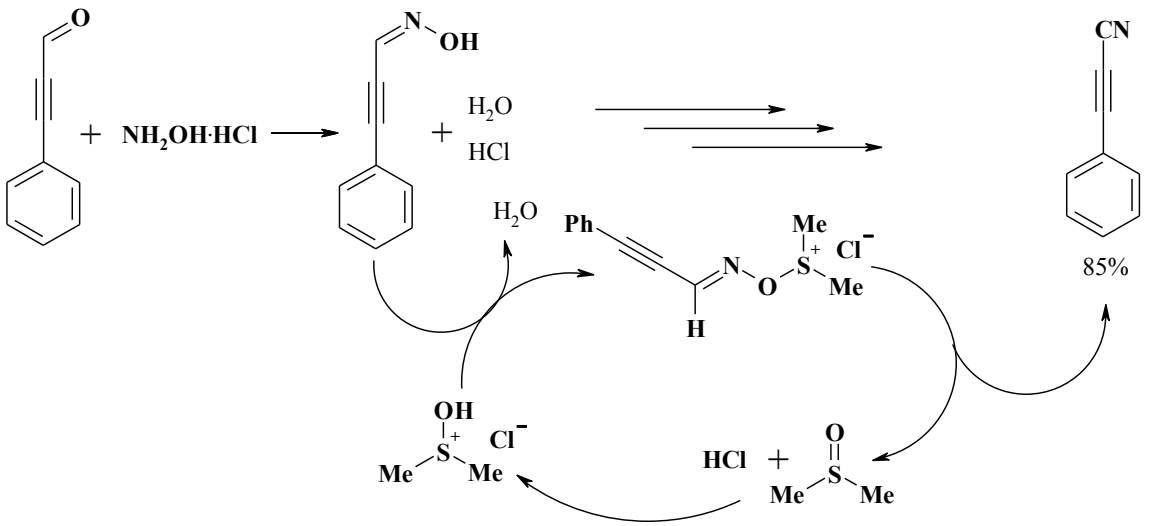
R = Me_3Si, Et_3Ge, Ph, Et_3Si, Ph_3Ge, Me_3C 61-84%

Нитрил 3-фенилпропиналя (выход 85%) был получен из образующегося *in situ* оксима путём окисления его пропилфосфорным ангидридом в ДМФА при 100°C (схема 14) [23]. Однако, наряду с основным продуктом был получен 5-фенилизоксазол (11%) – продукт внутримолекулярной циклизации альдоксима.



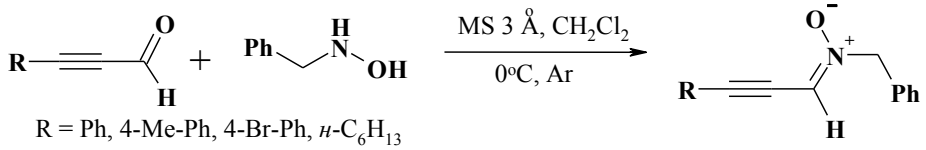
(14)

Augustine J.K. с сотр. удалось получить нитрил фенилпропиналя без побочных продуктов с выходом 93% [24]. Для этого ацетиленовый альдегид смешивали с гидрохлоридом гидроксиламина в среде ДМСО при 70°C. Превращение оксима в нитрил катализировалось оксисульфониевой солью, образующейся в результате взаимодействия HCl, связанной с гидроксиламином, с ДМСО (схема 15).



(15)

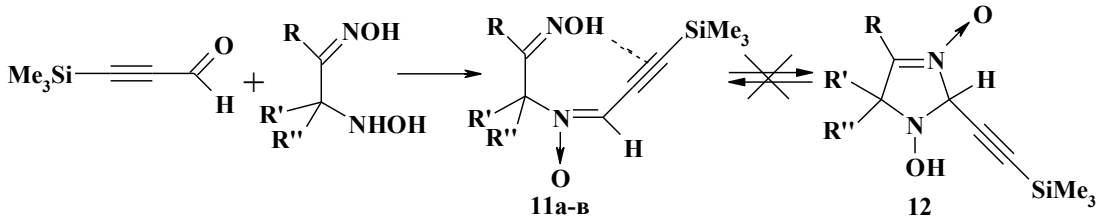
Реакция пропиналей с *N*-бензилгидроксиламином осуществлялась в присутствии молекулярных сит 3 Å в качестве катализатора в среде CH_2Cl_2 при 0°C в атмосфере аргона с образованием соответствующих альдонитронов с умеренным выходом (схема 16) [25]. Полученные соединения оказались нестабильными и частично разрушались в результате очистки даже на дезактивированном силикагеле.



R = Ph, 4-Me-Ph, 4-Br-Ph, *н*-C_6H_{13}

(16)

Взаимодействие триметилсилилпропиналя с гидроксиламинооксимами реализовано Деминой М.М. с сотр. в среде хлороформа при непродолжительном кипячении (10 мин) с образованием только открытой формы *N*-(2-гидроксилиминоалкил)-α-триметилсилилэтинилнитронов **11а-в** с выходом 53-81% (схема 17), ожидаемые циклические 1-гидрокси-3-имидазолин-3-оксиды **12** при этом не образуются [26].

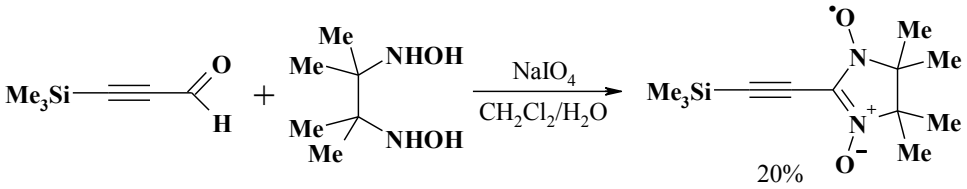


а: R = R' = Me, R'' = H; **б:** R = R' = R'' = H; **в:** R-R' = -$(CH_2)_4$-, R'' = H

(17)

Позже было показано, что при взаимодействии триметилсилилпропиналя с 2,3-(бисгидроксиламино)-2,3-диметилбутаном в метаноле и последующем

окислении образующегося имидазолин-1,3-диола периодатом натрия ($NaIO_4$) в среде H_2O/CH_2Cl_2 алкинил-замещённые нитронил нитроксиды могут быть получены без выделения промежуточного продукта (схема 18) [27, 28].



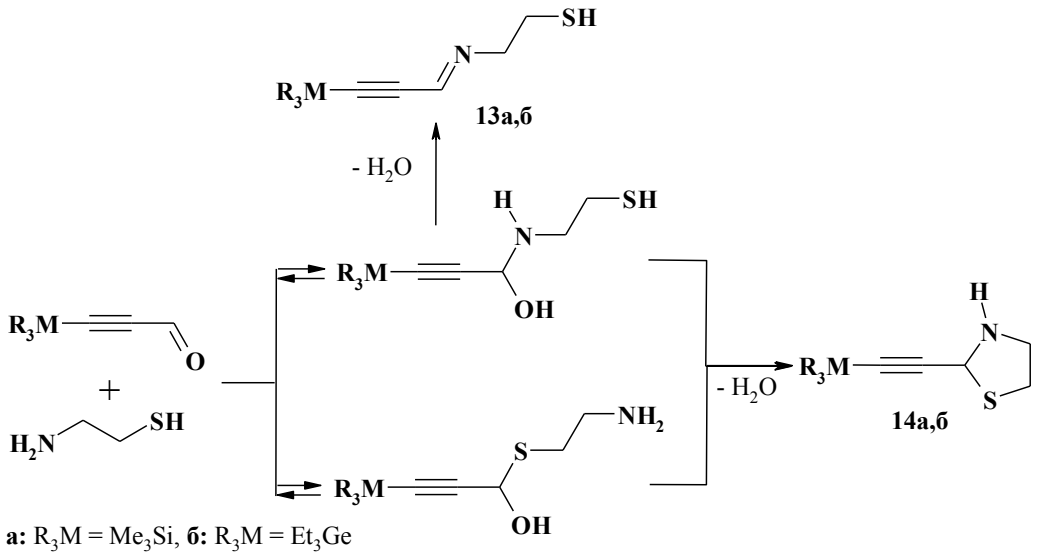
(18)

Нитронил нитроксиды привлекают повышенный интерес как парамагнитные органические компоненты для создания молекулярных магнетиков [29].

1.1.3. Реакции с серосодержащими бинуклеофилами

Наличие в молекуле 2-аминоэтантиола двух нуклеофильных центров позволяет предполагать возможность образования в реакциях с пропиналями азометинов и/или соответствующих 1,3-тиазолидинов, а также аддуктов по тройной связи с участием SH-кислотного центра. Наличие *β*-кремний- или германийсодержащих групп стабилизирует аддукты по карбонильному центру, а последующий гетеролиз связи $M–C_{sp}$ позволяет получать аналоги с терминальной тройной связью.

На примере реакции триметилсилил- и триэтилгермилпропиналей с 2-аминоэтантиолом показана хемоселективность процесса с участием альдегидного центра с образованием соответствующего азометина **13а,б** или продукта его циклизации – 2-(3-триметилсилил-2-пропинил)-1,3-тиазолидина **14а,б** [19] (схема 19).



(19)

а: $R_3M = Me_3Si$, **б:** $R_3M = Et_3Ge$

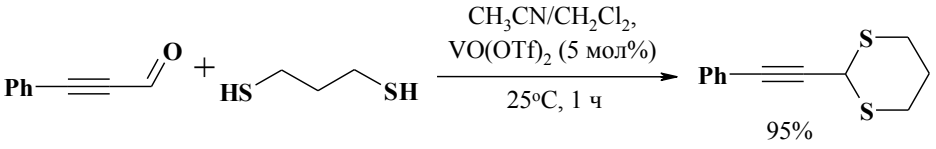
Отмечено значительное влияние условий реакции на селективность взаимодействия и соотношение открыто-цепной и циклической форм. Установлено, что в растворе дихлорметана при комнатной температуре в течение 16 ч реакция пропиналей с эквимольным количеством 2-аминоэтантиола протекает селективно с образованием 2-[3-триорганосилил(гермил)-2-пропинил]-1,3-тиазолидинов **14а,б** с выходом 85-87%. Применение молекулярных сит 4Å в качестве дегидратирующих агентов приводит к неселективному протеканию процесса с образованием смеси изомеров **13а,б** и **14а,б**. Использование же МВ активации (мощность 450 Вт, 12 мин) приводит к существенному сокращению времени реакции и селективному образованию 1,3-тиазолидинов **14а,б**.

Изучение динамики реакции триметилсилилпропиналя при МВ облучении методом ЯМР ^{1}H отчетливо показывает наличие кольчато-цепной таутомерии между **13а** и **14а**. Преобладание азометина **13а** в реакционной смеси в присутствии молекулярных сит можно объяснить действием цеолитов как кислот Льюиса, стабилизирующих иммониевый катион азометина [30].

В последние годы химия 1,3-тиазолидинов вызывает всё возрастающий интерес в основном благодаря наличию этого структурного фрагмента в природных антибиотиках [31]. 2-Алкилзамещенные тиазолидины обладают радиопротекторной, антимутагенной и гепатопротекторной активностью [32, 33]. Большинство известных 2-замещенных тиазолидинов получены конденсацией 2-аминоэтантиолов с ароматическими альдегидами или альдозами [34].

Двойное присоединение тиола или дитиола к альдегиду или кетону, сопровождающееся элеминированием воды и приводящее к дитиоацеталям, является универсальным методом введения защитной группы [35]. В отличие от *O,O*-ацеталей, тиоацетали отличаются заметно большей стабильностью по отношению к кислотам. Замещённые дитиоланы и дитианы составляют важный класс соединений, которые могут выполнять роль эквивалентов ацил-аниона [36] или цвиттерионных синтонов [37], применяемых для последовательного восстановительного десульфуризирования с образованием метиленовой группы [38], трансформирования углеводов в карбоциклы и в полном синтезе природных соединений [39]. Важной особенностью дитиоацеталей является прямая доступность их замаскированной карбонильной группы без обращения к процедуре снятия защиты.

Дитиоацеталь фенилпропиналя был получен по реакции 1,3-пропандитиола с соответствующим альдегидом в среде ацетонитрил/хлористый метилен (1/7) в присутствии 5 мол% $VO(OTf)_2$ при комнатной температуре в течение 1 ч с выходом 95% (схема 20) [40].



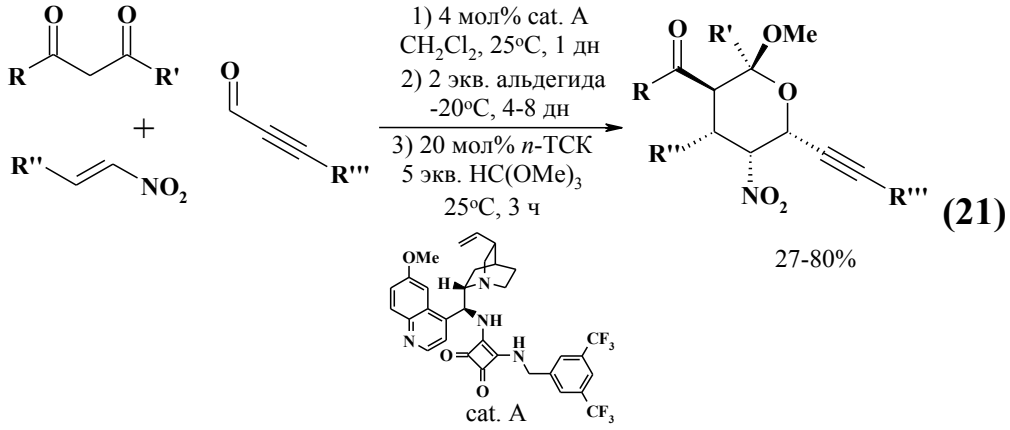
(20)

Дальнейшие исследования данной реакции позволили подобрать каталитическую систему, которая при сопоставимом выходе (91%) позволяет сократить время реакции до 15 мин [41]. Для этого реакцию проводили при комнатной температуре в воде в присутствии 5 мол% додецилсульфата меди (II).

1.1.4. Мультикомпонентные реакции ацетиленовых карбонильных соединений с участием карбонильной группы

Полифункциональные тетрагидропираны, содержащие пять сопряженных стереоцентров, были получены с умеренным или хорошим выходом (27-80%) и превосходной энантиоселективностью из 1,3-дикарбонильных соединений, нитроалкенов и пропиналей в результате “*one-pot”* органокаталитического каскадного процесса Михаэля/Генри/кетализации (схема 21) [42]. Реакция

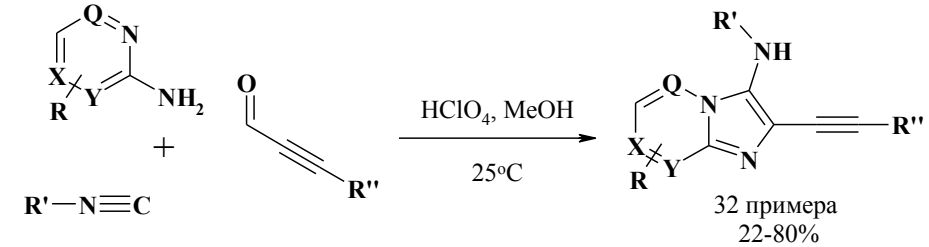
проводилась в три этапа: 1) *β*-дикетон или *β*-кетоэфир, нитроалкен и катализатор растворяли в дихлорметане и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 дня; 2) к полученному раствору прибавляли пропиналь и продолжали перемешивание при –20°C в течение 4-8 дней; 3) после окончания реакции прибавляли *n*-толуолсульфокислоту (20 мол%) и 0.5 экв. $HC(OMe)_3$ и перемешивали 3 ч при комнатной температуре. Последний этап – введение защитной OMe-группы, обусловлен существенным осмолением неалкилированного продукта при колоночной *flash*-хроматографии.



(21)

2-Гидрокси- и 2-алкокситетрагидропираны являются структурными фрагментами многих природных соединений: различных спирокеталей [43, 44], сорафена А [45], педерина [46] и бриостатинов [47]. Кроме того, они являются перспективными полифункциональными строительными блоками для тонкого органического синтеза.

Недавно был описан синтез 3-аминоимидазо[1,2-*a*]пиридинов в результате мультикомпонентной Groebke−Blackburn−Bienaymé реакции между пропиналями, аминопиридинами и изонитрилами (схема 22) [48, 49]. Реакция проводилась при комнатной температуре в метаноле с использованием $HClO_4$ в качестве катализатора.



(22)

Q, X, Y = N, CH; R = H, Cl, Br, Me, CF_3, CO_2Me, NO_2, CN; R' = *t*-Bu, арил; R'' = *н*-C_5H_{11}, Ph, Me_3Si

Производные имидазо[1,2-*a*]пиридинов обладают широким спектром биологической активности, включающим антибактериальную, седативную, противоязвенную, антивирусную, противогерпесную и антиапоптотическую активность. Имидазо[1,2-*a*]пиридины входят в состав лекарственных средств, таких как Золпидем (седативное), Алпидем (транквилизатор), Саридипем, Некопидем, лекарство от сердечной недостаточности – Олпринон и противоязвенное средство – Золимидин. Кроме того, производные имидазо[1,2-*a*]пиридинов находят применение в качестве лигандов в области микроэлектроники [50].

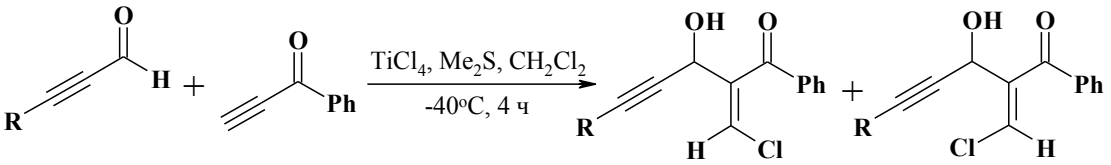
1.1.5. Реакция Бэйлиса-Хилмана

В течение последних двух десятилетий реакция Бэйлиса-Хилмана приобрела огромную популярность [51], как простой, одностадийный путь синтеза полифункциональных молекул. Атом-экономный подход к аддуктам Бэйлиса-Хилмана включает селективное образование связи $C_{sp}{}^{3}$-$C_{sp}{}^{2}$ при взаимодействии электрофила, преимущественно альдегида, с α-углеродным атомом активированного алкена, простейшим примером которого является метилвинилкетон.

Образование C_{sp^3}-C_{sp^2} связи в тандемном процессе «сопряженное присоединение/альдольная реакция» при взаимодействии α,β-ацетиленовых кетонов с алифатическими или ароматическими альдегидами обычно промотируется $Bu_4NI/TiCl_4$ [52], $TiCl_4$ [53], Me_3SiI и *N*-гептафторпропилкарбонилоксазаборолидином [54] или $TiCl_4/Me_2S$ [55] – катализаторами халькогенной модификации реакции Бэйлиса-Хилмана.

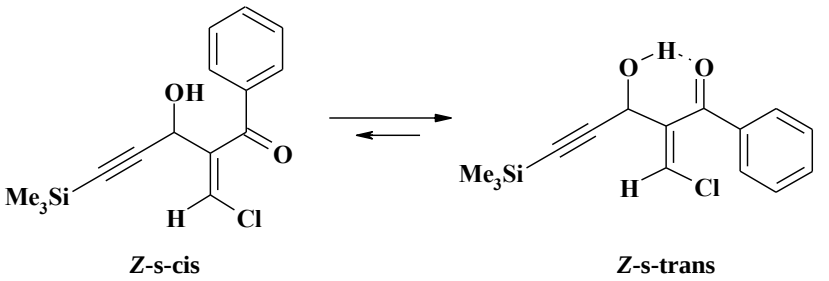
В 2002 г. сотрудниками ИрИХ им. А.Е. Фаворского СО РАН выполнена оригинальная реакция Бэйлиса-Хилмана, в которой в качестве альдегидного субстрата впервые были использованы пропинали [4]. В результате взаимодействия пропиналей с 1-фенил-2-пропин-1-оном в присутствии $TiCl_4$ и Me_2S в мягких условиях (–40°C, CH_2Cl_2, 4 ч) были получены полифункциональные аддукты – 2-(*Z*,*E*-хлорометилиден)-3-гидрокси-1-фенил-5-

органил-4-пентин-1-оны **15а-в** (схема 23). Строение пропиналя существенно влияет на выход аддукта: в случае триметилсилил- и фенилпропиналей выход соединений **15а,в** составляет 70% и 52% соответственно, а для триэтилгермилпропиналя не превышает 27%. Неудовлетворительный выход аддукта **15б** объясняется, по-видимому, гетеролизом связи Ge-C_{sp} пропиналя в условиях реакции. Лабильность этой связи в германийацетиленовых соединениях под действием кислот была описана ранее [56].



(23)

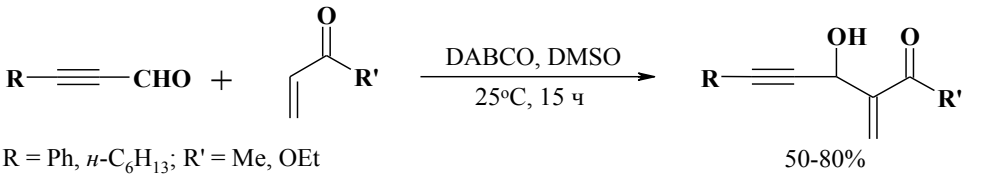
Реакция протекает со значительным преобладанием *Z*-изомера, выделенного в случае триметилсилилпропиналя с выходом 52%. Для этого соединения, существующего преимущественно в *Z-s-trans* конфигурации, методом ИК спектроскопии доказано наличие внутримолекулярной C=O···H–O связи (схема 24). Предпочтительность *Z-s-trans* конформера **15а**, стабилизированного внутримолекулярной водородной связью, подтверждается и результатами AM1 расчетов [57]. Рассчитанная энергия водородной связи составляет 8 ккал/моль.



(24)

Насыщенные шестью взаимосвязанными реакционными центрами аддукты Бэйлиса-Хилмана **15а-в** – перспективные строительные блоки для направленного синтеза и конструирования новых полифункциональных, в том числе биоактивных соединений [58].

Позднее была опубликована реакция Бэйлиса-Хилмана алкил- и фенилпропиналей с активированными алкенами (схема 25), приводящая к аллилпропаргиловым спиртам под действием 1,4-диазабицикло[2,2,2]октана (DABCO, 0.5 экв.) в ДМСО [59].



R = Ph, *н*-C_6H_{13}; R' = Me, OEt

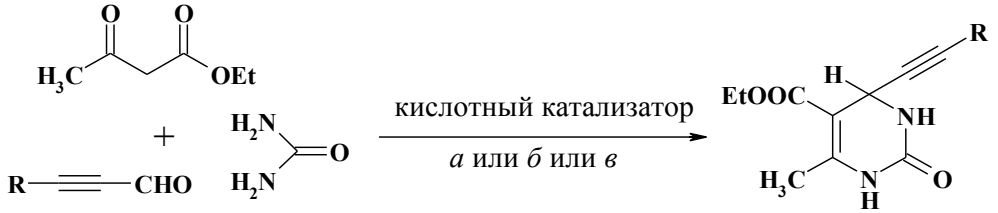
50-80%

(25)

1.1.6. Реакция Биджинелли

Реакция Биджинелли, включающая взаимодействие альдегидов с 1,3-дикарбонильными соединениями, мочевиной или ее тиоаналогом, является одним из классических примеров мультикомпонентного синтеза 3,4-дигидропиримидин-2-онов [60]. Дигидропиримидины (ДГПМ) широко используются в фармакологии благодаря антивирусной, антибактериальной, противовоспалительной активности [60]. Недавно функционализированные ДГПМ проявили себя в качестве эффективных блокаторов кальциевых каналов [61], антигипертензивных средств [62], α_{1a}-адреноблокаторов и противораковых агентов [63, 64].

Медведевой А.С. с сотр. [65, 66] получены неизвестные ранее полифункциональные дигидропиримидиноны с использованием различных кислотных катализаторов (схема 26): при кипячении пропиналей с мочевиной и ацетоуксусным эфиром в среде MeOH в присутствии 5 мол% HCl в течение 25 ч или в среде ДМФА при комнатной температуре с использованием в качестве катализатора кислоты Льюиса - Me_3SiCl (1.2 экв., 72 ч). Наилучший выход дигидропиримидинонов (57-94%) авторы наблюдали при использовании в роли катализатора этилового эфира полифосфорной кислоты (PPE).



(26)

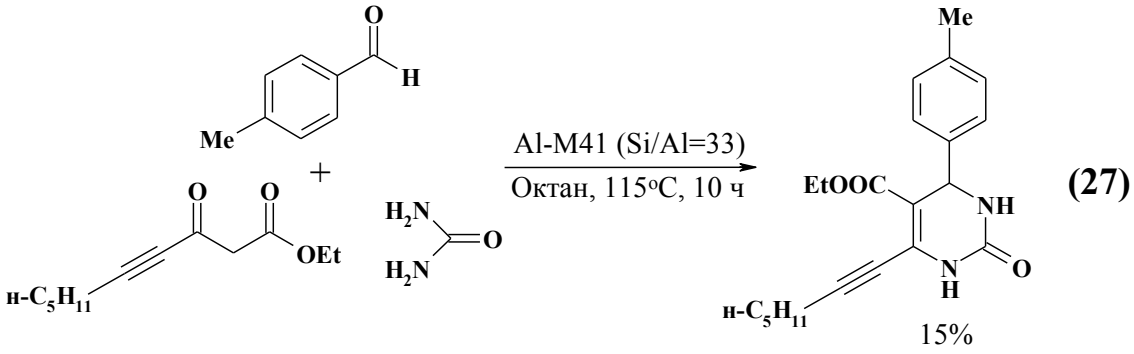
R = Me_3Si, Et_3Ge, Ph, $Me_2C(OH)$, MeEtC(OH), MePrC(OH), 1-гидроксициклогексил, MePhC(OH)

а) HCl/MeOH, кип., 24 ч; *б*) 1.2 экв. Me_3SiCl/ДМФА, 25°C, 72 ч, *в*) PPE/ТГФ, кип., 24 ч

Преимущество PPE заключается в его доступности, хорошей растворимости в органических растворителях, экологичности и мягких условиях реакции.

Этиловый эфир 5-пиримидинкарбоновой кислоты был получен в среде октана с использованием мезопористого силикагеля с добавкой ионов Al^{3+}

(Al-M41, соотношение Si/Al=33) в качестве катализатора из ацетиленового *β*-кетоэфира, *n*-метилбензальдегида и мочевины при 115°C за 10 ч (схема 27) [67]. Несмотря на невысокий выход целевого дигидропиримидина (15%) данная реакция является первым примером получения продукта Биджинелли с ацетиленовым заместителем в шестом положении.



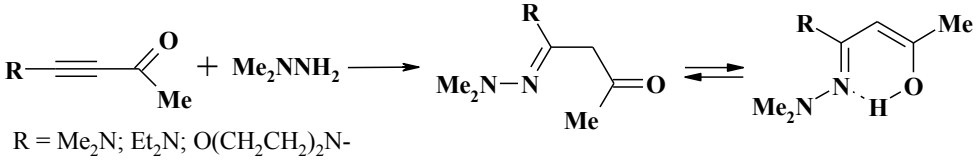
(27)

Производные пиримидина широко распространены в живой природе, где участвуют во многих важных биологических процессах. Такие производные как цитозин, тимин, урацил входят в состав нуклеотидов, являющихся структурными единицами нуклеиновых кислот, пиримидиновое ядро входит в состав некоторых витаминов группы В, в частности B_1, коферментов и антибиотиков.

1.2. Селективные реакции ацетиленовых карбонильных соединений по тройной связи

1.2.1. Взаимодействие с *N,N*-бинуклеофилами

Реакция пуш-пульных 1-диалкиламино-1-бутин-3-онов с несимметричным диметилгидразином протекает исключительно по тройной связи с образованием диалкиламидов *N,N*-диметил-3-оксобутангидразоновых кислот, склонных к кето-енольной таутомерии (схема 28) [68].

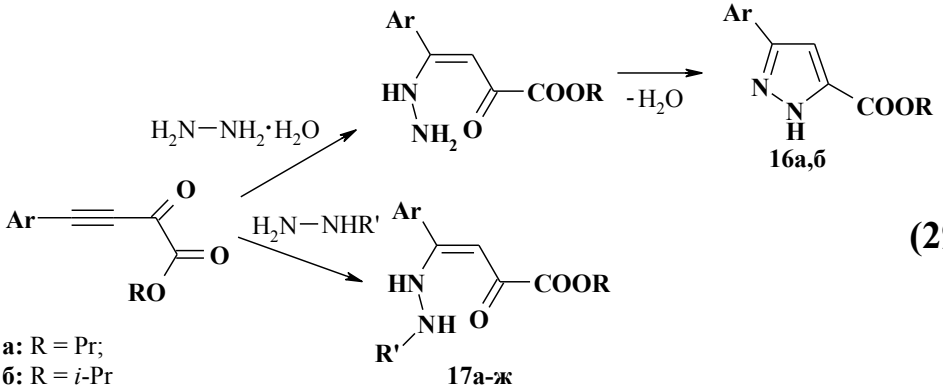


R = Me_2N; Et_2N; $O(CH_2CH_2)_2N$-

(28)

Сложные эфиры фенилэтинилглиоксалевой кислоты присоединяют гидразин-гидрат с образованием эфиров 3-фенилпиразол-5-карбоновой кислоты **16а,б** с выходом 60-80%, в то время как арилгидразины образуют лишь *γ*-аддукты

17а-ж с выходом 30-90% (схема 29). Для их дальнейшей циклизации в фенилпиразолкарбоновую кислоту требуется водоотнимающее средство [69].



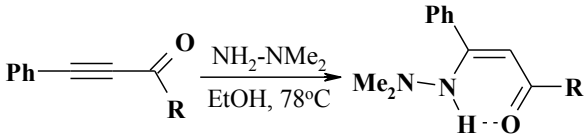
(29)

16 а: R = Pr;
б: R = *i*-Pr

17 а: R = Pr, R' = Ar; **б:** R = Pr, R' = *o*-Me-C_6H_4; **в:** R = Pr, R' = *o*-NO_2-C_6H_4;
г: R = *i*-Pr, R' = Ar; **д:** R = *i*-Pr, R' = *o*-Me-C_6H_4; **ж:** R = *i*-Pr, R' = *o*-NO_2-C_6H_4

Структура соединений **17а-ж** авторами не указана, однако опираясь на правило *транс*-нуклеофильного присоединения к алкинам можно предположить, что образуются *Z*-изомеры **17а-ж.**

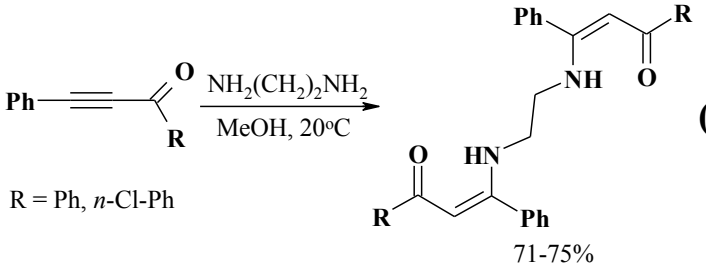
Взаимодействие диарилкетонов с *N*,*N*-диметилгидразином при кипячении в этаноле (5 ч) было изучено в работе [70]. Получены аддукты присоединения по Михаэлю - соответствующие аминоеноны с выходом 78-96% (схема 30).



(30)

R = Ph, *n*-CH_3-Ph, *м*-Cl-Ph, *n*-CH_3O-Ph, *n*-Cl-Ph, *n*-NO_2-Ph

При взаимодействии этилендиамина и арил-(2-фенилэтинил)кетонов в эквимольном соотношении при комнатной температуре в метаноле выделены соответствующие (*Z*,*Z*)-*N*,*N'*-этиленбис(3-амино-1-арил-3-фенил-2-пропен-1-оны) (схема 31) [71].



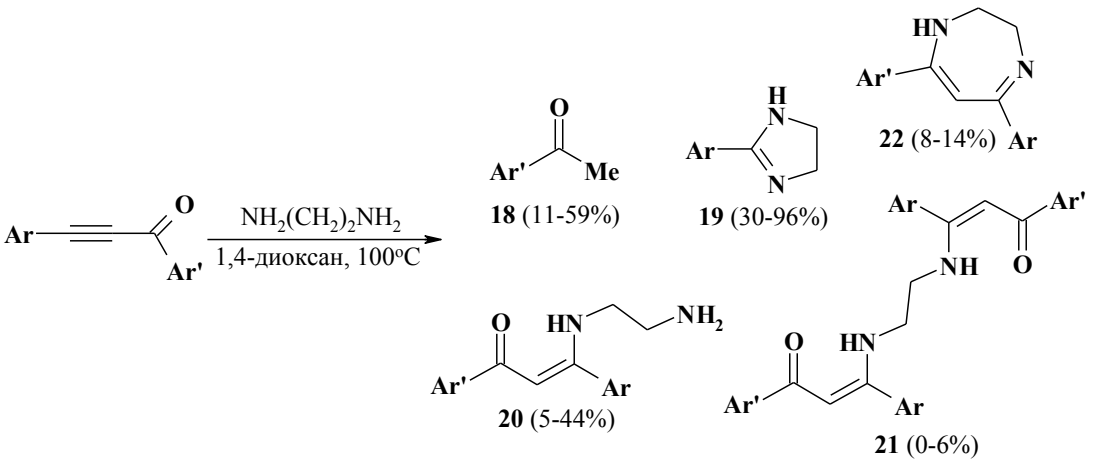
(31)

R = Ph, *n*-Cl-Ph

71-75%

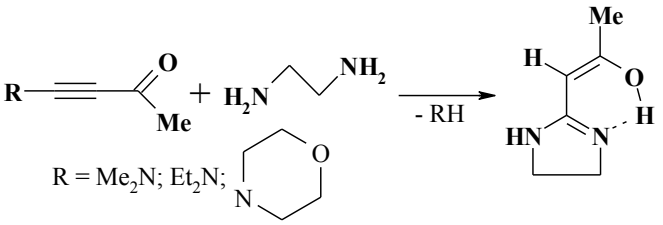
В работах [72, 73] впервые показано, что 3-(арил(гетарил))-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-оны под действием этилендиамина (1,4-диоксан, 101°C, 3-24 ч) претерпевают расщепление тройной связи с образованием

арилметилкетонов **18** и 2-замещённых имидазолинов **19** (схема 32). Кроме того, отмечено образование аминоенонов **20** и следовых количеств бис-производных **21**, а в случае тетрагидроиндольных производных – диазепинов **22**. Показана общность этой реакции в ряду α-алкинилкетонов с заместителями как донорного, так и акцепторного характера. Предложен возможный механизм этой необычной реакции, основанный на расщеплении первоначально образующихся аддуктов Михаэля – β-аминоенонов.



(32)

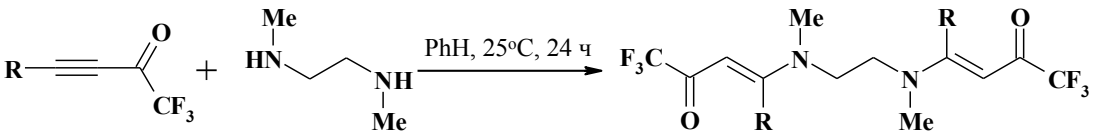
4-Диалкиламино-3-бутиноны при взаимодействии с этилендиамином образуют 1-(2-имидазолинил)-1-пропен-2-ол (схема 33) [74].



(33)

Образование имидазолинового цикла происходит в результате атаки β-углеродного атома тройной связи этилендиамином и отщепления диалкиламиногруппы. Существование полученного соединения в енольной форме авторы объясняют его большей стабильностью за счет образования внутримолекулярной водородной связи N···H.

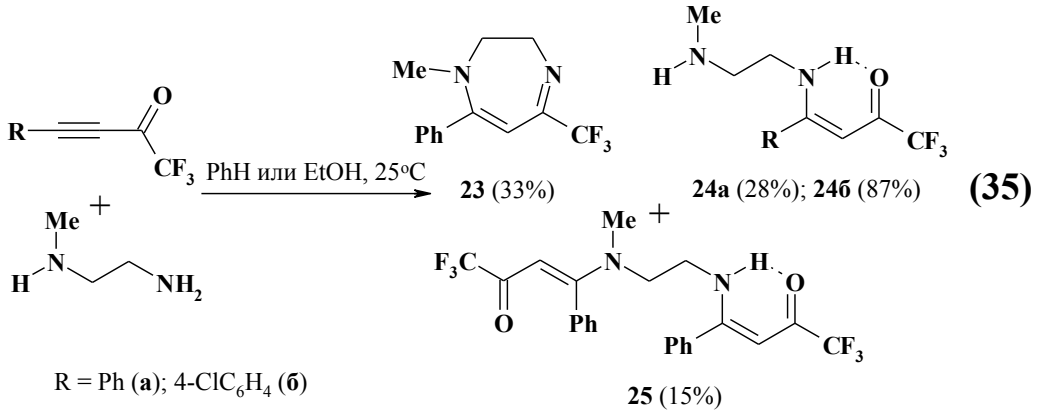
Бис-β-аминоеноны были получены в результате реакции *N*,*N'*-диметилэтилендиамина с CF_3-содержащими инонами (схема 34) [75].



R = Ph, *n*-Hex

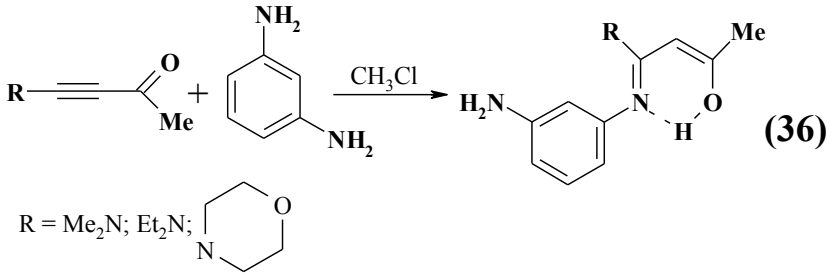
67-79% **(34)**

Применение в качестве бинуклеофила *N*-метилэтилендиамина в аналогичных условиях привело к неселективному протеканию реакции с образованием смеси диазепина **23**, моно- **24а** и бисаддуктов **25** (схема 35). Замена радикала в иноне на 4-ClC_6H_4 привела к селекивному синтезу аминоенона **19б**.



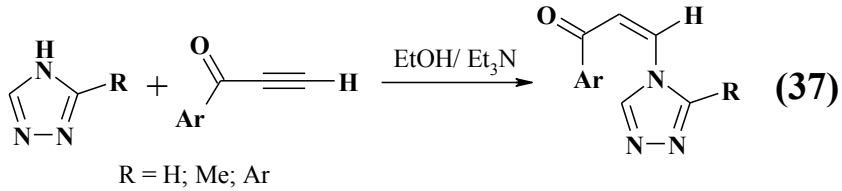
R = Ph (**а**); 4-ClC_6H_4 (**б**) **(35)**

м-Фенилендиамин при нагревании в хлороформе медленно присоединяется к тройной связи 4-диалкиламино-3-бутин-2-онов, образуя еноламидины (схема 36) [76].



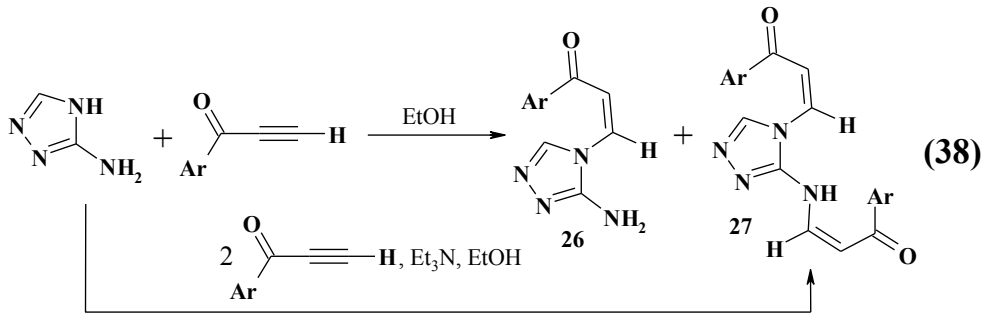
(36)

1,2,4-Триазолы, в отличие от первичных и вторичных аминов, реагируют с этинилкетонами только в присутствии триэтиламина, причем реакция останавливается на стадии образования моно-аддуктов – триазолилвинилкетонов [77]. Присоединение триазолов к кетону с терминальной тройной связью возможно лишь при нагревании в избытке триэтиламина (схема 37).



R = H; Me; Ar **(37)**

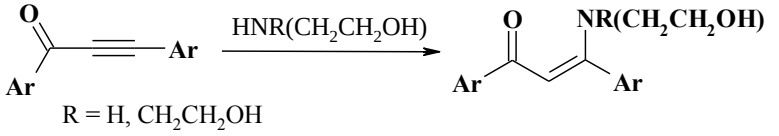
3-Амино-1,2,4-триазол с этинилкетоном может взаимодействовать как по атому азота триазольного цикла, так и по аминному фрагменту [77], образуя соответственно соединения **26** и **27** (схема 38). Присутствие электронодонорной NH_2-группы активирует азольный цикл в реакции с электрофилом, что позволяет не использовать основный катализ. В эквимольном соотношении присоединение аминотриазола к бензоилацетилену идёт с образованием смеси моно- и бисаддуктов **26** и **27** в соотношении 1:1.5. Использование двукратного избытка ацетиленового кетона в присутствии триэтиламина приводит к синтезу диаддукта **27**.



(38)

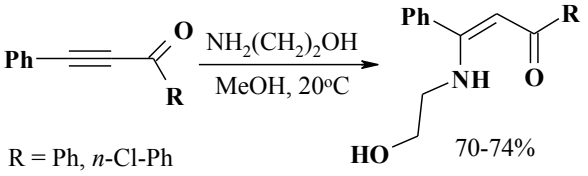
1.2.2. Реакции с *N,O*-бинуклеофилами

Присоединение аминоспиртов к ацетиленовым кетонам не требует катализа и осуществляется по тройной связи с участием аминогруппы. Так, например, при обработке моно- и диэтаноламином α-этинилкетонов образуются аминовинилкетоны (схема 39) [78].



(39)

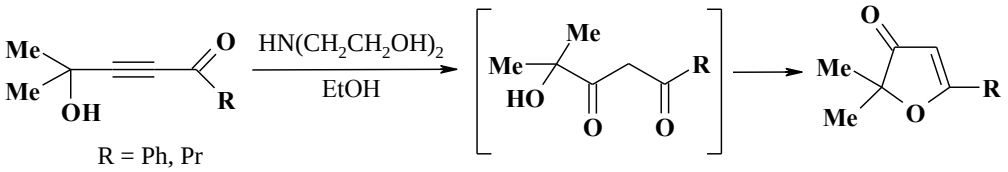
Аналогичное превращение наблюдалось авторами [71] при взаимодействии эквимольных количеств этаноламина и алкинилкетонов в метаноле при комнатной температуре (схема 40).



(40)

Иначе взаимодействует диэтаноламин с ацетиленовыми кетоспиртами. Реакция протекает в течение 3 ч в среде 96%-ного этанола при 55-60ºС. Авторы

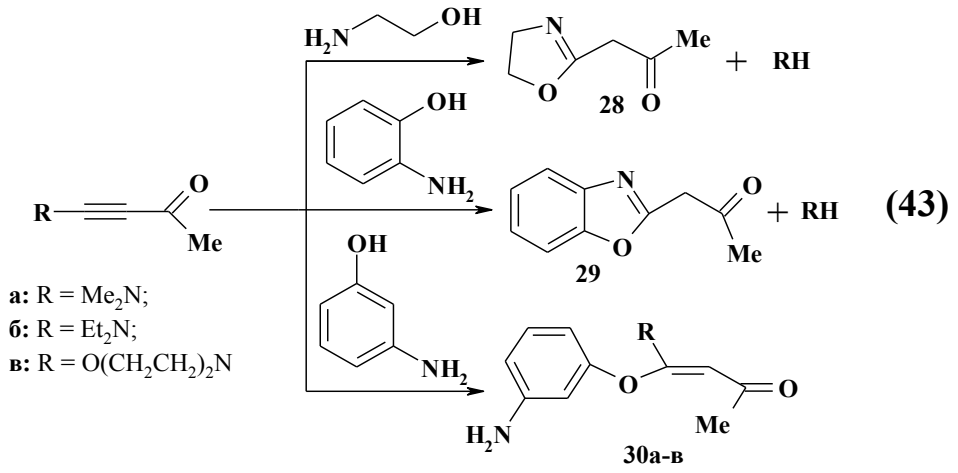
[78] считают, что взаимодействие осуществляется через катализируемую аминами стадию гидратации тройной связи с последующим образованием дигидрофуранонов (схема 41).



R = Ph, Pr

(41)

Диалкиламинобутиноны при взаимодействии с моноэтаноламином образуют 1-(2-оксазолинил)-2-пропанон **28** [74]. Реакция с *о*-аминофенолом позволяет получить 1-(2-бензоксазолил)-2-пропанон **29** (схема 43). Образование этих продуктов осуществляется присоединением реагента в *β*-положение тройной связи пуш-пульного субстрата $R_2NC{\equiv}CCOR$ и отщеплением диалкиламина с последующим нуклеофильным присоединением по тройной связи образующегося интермедиата. Основность реагентов не оказывает существенного влияния на результаты реакции.

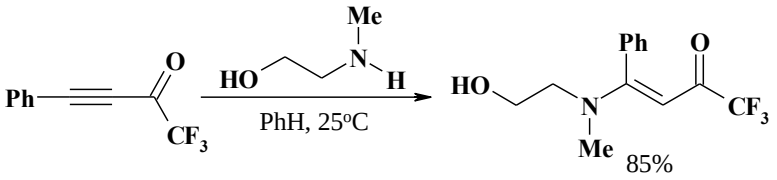


а: R = Me_2N;
б: R = Et_2N;
в: R = $O(CH_2CH_2)_2N$

(43)

Взаимодействие ацетиленовых аминокетонов с *м*-аминофенолом приводит к 4-диалкиламино-(*м*-аминофенокси)-3-бутен-2-онам **30а-в**. В данном случае реакция протекает по *О*-нуклеофильному центру *м*-аминофенола.

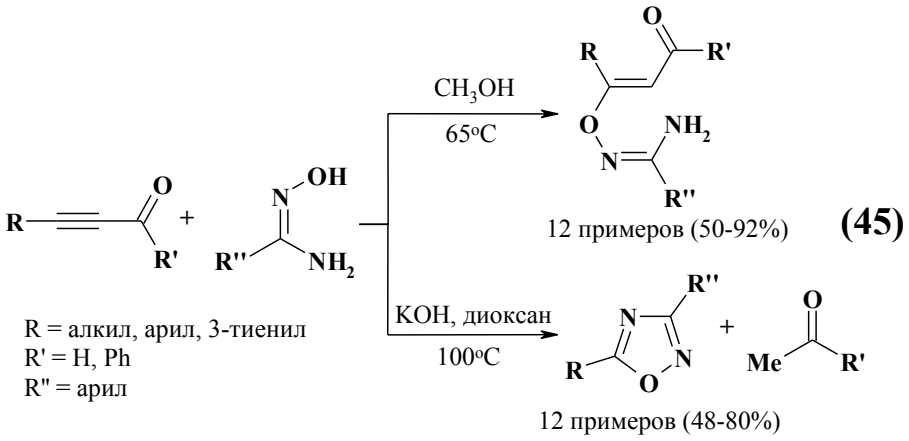
Исследование хемоселективности нуклеофильного присоединения *N*-метиламиноэтанола к CF_3-содержащему фенилацетиленовому кетону показало, что в результате реакции образуется лишь енаминокетон (схема 44) [75].



(44)

Хемоселективное образование аминоенона указывает на преимущество *β*-углеродного атома тройной связи, как электрофильного центра в молекуле субстрата, над карбонильной функцией.

Амидоксимы присоединяются к ацетиленовым альдегидам и кетонам с образованием *N*-(1-алкил-3-оксо-1-алкенилокси)амидов (схема 45) [79]. Реакция протекает с участием *O*-нуклеофильного центра амидоксима и *β*-углеродного атома тройной связи. Проведение реакции в присутствии KOH в диоксане при 100°C приводит к 3,5-дизамещённым 1,2,4-оксадиазолам, образующимся в результате внутримолекулярной циклизации *N*-(1-алкил-3-оксо-1-алкенилокси)амидов с элиминированием кетонов.

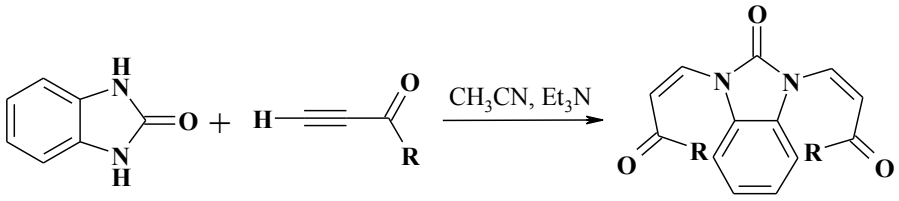


(45)

1.2.3. Взаимодействие ацетиленовых кетонов с имидазолонами

Бензимидазолон присоединяется по тройной связи ацетиленовых кетонов. Реакция протекает в присутствии триэтиламина в среде ацетонитрила [80]. При двухкратном избытке бензоилацетилена образуется 1,3-ди-(1-бензоилвинил)бензимидазол-2он **31** с выходом 84%, при эквимольном соотношении указанных реагентов выход *N*,*N*-диаддукта снижается до 29% (схема 46). Реакция с 2 молями ацетиленового тиенилкетона приводит к образованию *N*,*N*-дизамещенного имидазолона **32**. Следует отметить, что образования моноаддуктов в данной реакции не наблюдалось. По мнению авторов

это обусловлено равноценностью иминогрупп в молекуле исходного имидазолона.



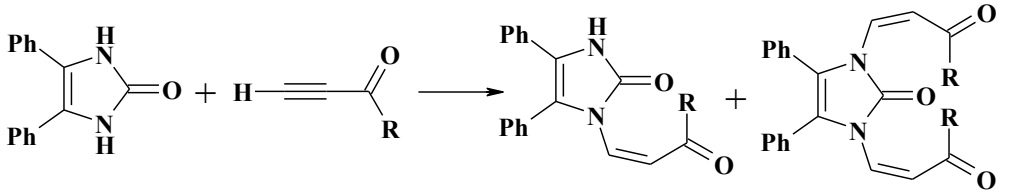
31: R = Ph; **32**: R = 2-тиенил

31, 32

(46)

В отличие от терминальных ацетиленовых кетонов дибензоилацетилен не присоединяет бензимидазолон даже при длительном кипячении, что объясняется, по-видимому, меньшей поляризованностью тройной связи и стерическими препятствиями.

4,5-Дифенилимидазолон реагирует с α-ацетиленовыми кетонами образуя как моно-, так и диаддукты (схема 47). С бензоилацетиленом дифенилимидазолон дает практически чистый моноаддукт **33а** с выходом 54%, по результатам анализа масс-спектров диаддукт **34а** обнаружен с выходом не более 6%. В случае 1-(2-тиенил)-2-пропин-1-она образуется смесь моно- и бис-аддуктов **33б** и **34б** в равном соотношении.



а: R = Ph; **б:** R = 2-тиенил

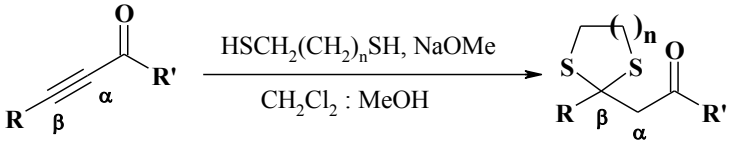
33а,б

34а,б

(47)

1.2.4. Взаимодействие с серосодержащими бинуклеофилами

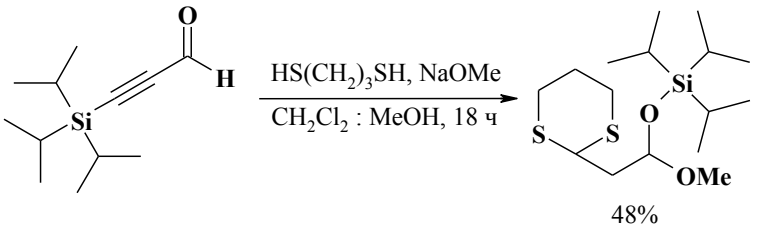
Ацетиленовые кетоны, альдегиды и эфиры α-ацетиленкарбоновых кислот взаимодействуют с этан- или пропандитиолом в присутствии метилата натрия в среде MeOH:CH_2Cl_2 = 4:1 при медленном повышении температуры от –10°С до 0°С (либо до комнатной температуры) в течение 4-24 ч с образованием β-дитиоланов с выходом 51-94% (схема 48) [81, 82].



(48)

n = 1, 2; R = H, Алкил, Арил; R' = H, Алкил, O-Алкил, Арил.

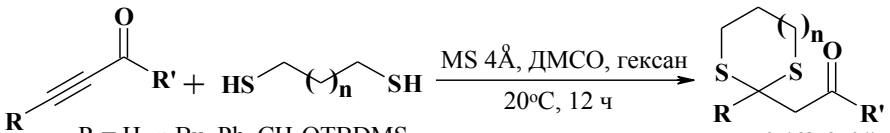
Стоит отметить, что в случае 3-(триизопропилсилил)-2-пропиналя в аналогичных условиях при взаимодействии с пропандитиолом образуется 2-(1,3-дитиан-2-ил)-1-метоксиэтилтриизопропилсилиловый эфир (схема 49). Авторы [81] полагают, что данный продукт образуется в результате присоединения дитиола к алкину с последующей атакой метоксида на альдегидную группу и дальнейшей 1,4-перегруппировкой Брука.



48% **(49)**

β-Дитиоланы силилированных *α*-ацетиленовых кетонов и альдегидов были получены в работе [83]. Для синтеза дитиоланов из ацетиленовых альдегидов потребовалось проведение реакции в течение 3-6 ч в ТГФ при 0-20°C с использованием 10 экв. гетерогенного катализатора – Al_2O_3, в то время как предпочтительные условия для взаимодействия ацетиленовых кетонов с пропандитиолом включали использование 0.5 экв. *t*-BuOK в качестве катализатора в среде *трет*-бутанола.

Процедура получения дитиоланов без добавления основания, либо кислоты Льюиса была описана Томоко Какинумо и Такеши Орияма в 2010 г. [84]. Реакцию проводили в гексане в присутствии 5 экв. ДМСО и молекулярных сит 4Å с образованием дитиоланов с выходом 44-97% (схема 50). Авторами отмечено, что в отсутствие ДМСО, либо молекулярных сит реакция не идёт.

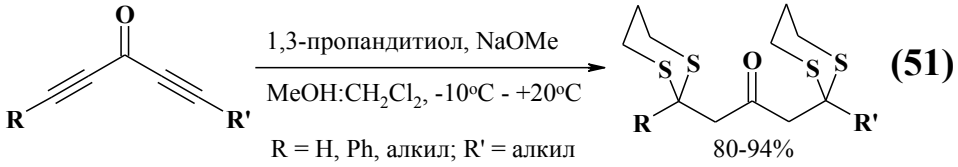


R = H, *н*-Bu, Ph, $CH_2OTBDMS$
R' = H, Me, OEt, арил, 2-фурил

n = 0 (63-95%)
n = 1 (44-97%)

(50)

Снеддон и др. [85] также было показано, что бис-иноны в присутствии 2.2 экв. пропандитиола в присутствии метилата натрия в среде $MeOH:CH_2Cl_2$ при медленном повышении температуры от –10°C до комнатной дают бис-дитиоланы с выходом 80-94% (схема 51).

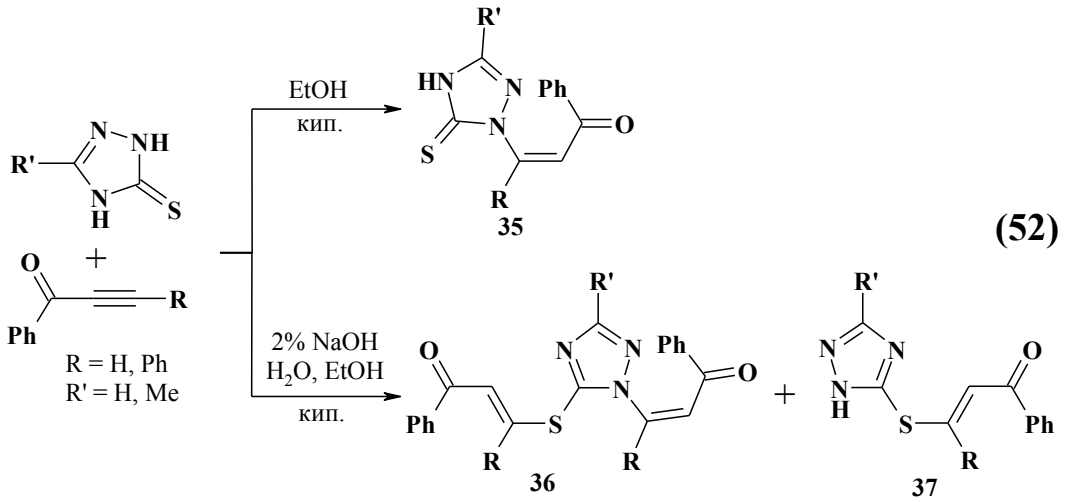


(51)

Позднее Чунли Ху с сотр. было показано, что образование *β*-дитиоланов в результате реакции ацетиленовых кетонов, альдегидов или эфиров *α*-ацетиленкарбоновых кислот с 1,3-пропандитиолом происходит наиболее эффективно в среде ТГФ при 0-20°С с использованием гетерогенного катализатора – MgO [86].

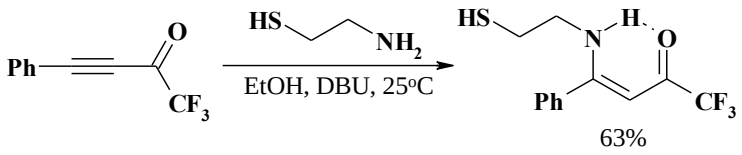
Таким образом, показано, что ацетиленовые альдегиды и кетоны с *S*-,*S*-бинуклеофилами реагируют, главным образом, по тройной связи.

Взаимодействие 1,2,4-триазол-3-тиона с бензоилацетиленами протекает также по тройной связи [77]. В отсутствие катализатора или в присутствии триэтиламина при эквимольном соотношении реагентов реакция протекает с образованием продуктов 2-*N*-присоединения **35**, в то время как в 2%-ном водно-щелочном растворе образуется диаддукт **36** с участием *S*- и 2-*N*-гетероатома и минорный тиотриазолилвинилкетон **37** (схема 52). Диаддукт **36** также был получен при обработке 1,2,4-триазол-3-тиона двукратным избытком терминального кетона в присутствии триэтиламина.



(52)

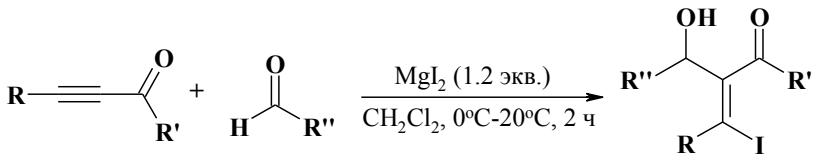
Нуклеофильное присоединение *N*-метиламиноэтантиола к CF_3-содержащему фенилацетиленовому кетону протекает хемоселективно с образованием енаминокетона (схема 53) [75].



(53)

1.2.5. Реакция Бэйлиса-Хилмана

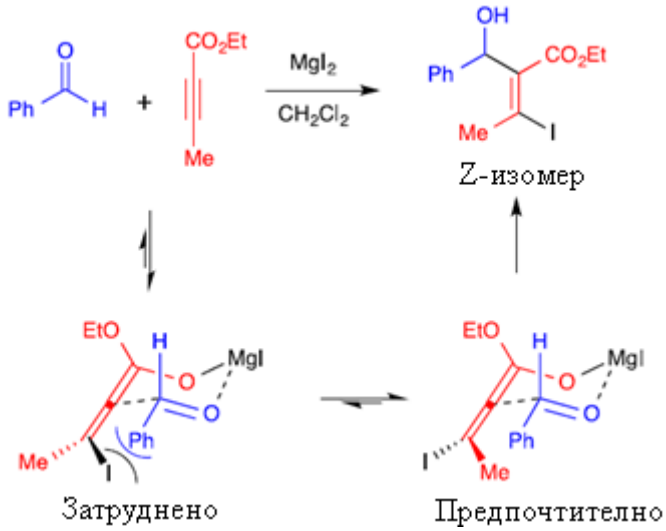
Ранее (раздел 1.5.) было показано, что ацетиленовые альдегиды могут выполнять роль электрофила в реакции Бэйлиса-Хилмана [4]. Недавние исследования показали, что α-ацетиленовые карбонильные соединения также могут применяться в данной реакции в качестве субстратов с активированной кратной связью [87]. Авторами была описана реакция ацетиленовых сложных эфиров и терминальных α-ацетиленовых кетонов с различными ароматическими альдегидами в среде дихлорметана с использованием MgI_2 в качестве катализатора и реагента при медленном повышении температуры от 0°C до комнатной в течение 2 ч с образованием полифункциональных β-иодзамещённых алкеноатов и алкенонов с выходом 65-96% (схема 54).



(54)

R = H, Me, Ph; R' = OEt, Me, Ph;
R'' = Ph, 4-NO_2-Ph, Ph-C≡C, Ph-CH=CH, Ph-CH_2CH_2, TBSO-CH_2-CH=CH

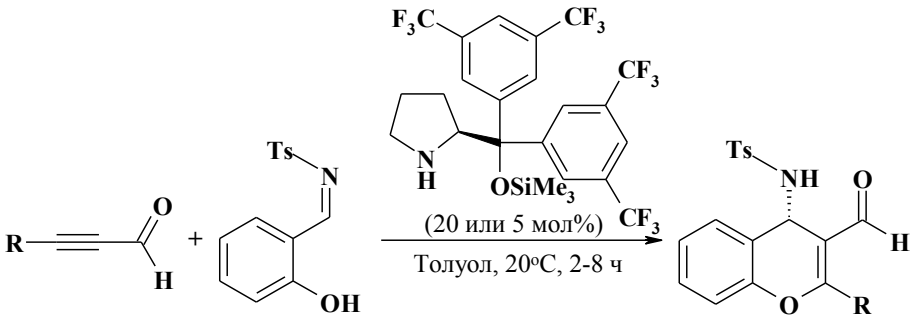
Важно отметить высокую *Z*-селективность аддуктов, возникающую, по мнению авторов, по причине атаки карбонильного атома углерода йод-содержащей алленовой системы, в которой объёмный атом галогена находится в удаленном положении от ароматического заместителя атакующего альдегида (схема 55).



(55)

1.2.6. Тандемные процессы с участием активированной тройной связи

4-Амино-4*H*-хромены были синтезированы в результате органокатализируемой тандемной окса-Михаэля/аза-Бэйлиса-Хилмана реакции [88]. Целевые продукты с хорошим выходом и высокой энантиоселективностью получены в результате взаимодействия широкого ряда замещенных пропиналей, салицил-*N*-тозилимина и триметилсилилового эфира пролинола в качестве катализатора в толуоле при комнатной температуре в течение 2-8 ч (схема 56).



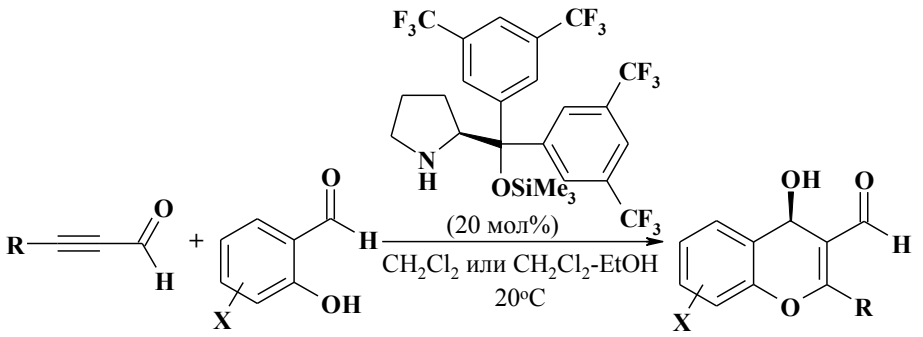
R = алкил, арил

10 примеров (55-97%)

(56)

Было отмечено, что наличие донорной или акцепторной группы в ароматическом заместителе пропиналя не снижает стереоселективность (*ee* 94-99%). Однако, в случае акцепторного заместителя для завершения реакции требуется 40 мол% катализатора и время реакции 20 ч. По невыясненным причинам триметилсилилпропиналь в реакцию не вступает. Можно предположить, что присоединение *O*-нуклеофила не происходит из-за меньшей поляризации тройной связи триметилсилилпропиналя в сравнении с пропиналем или его фенилзамещенными аналогами.

Аналогичным образом были получены оптически активные 4-гидрокси-4*H*-хромены в результате тандемной окса-Михаэля/альдольной реакции алкиналей и производных салицилового альдегида, катализируемой триметилсилиловым эфиром пролинола (схема 57) [89].



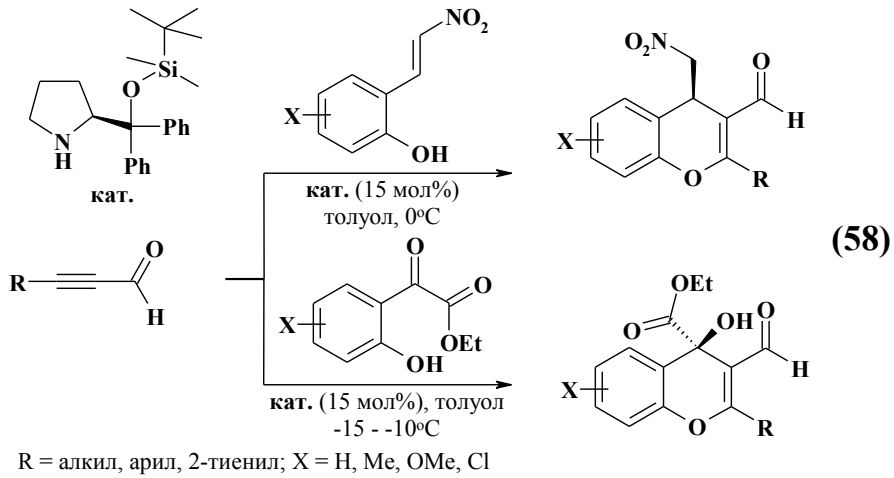
R = алкил, арил, Me_3Si, циклогекс-1-енил
X = H, Me, OMe, Cl, NO_2

14 примеров (44-93%)

(57)

В данной реакции стереоселективность была немного ниже, по сравнению с синтезом 4-амино-4*H*-хроменов. Повысить её удалось при проведении реакции в смеси дихорметан-этанол 1:1, однако выход гидроксихроменов при этом снизился.

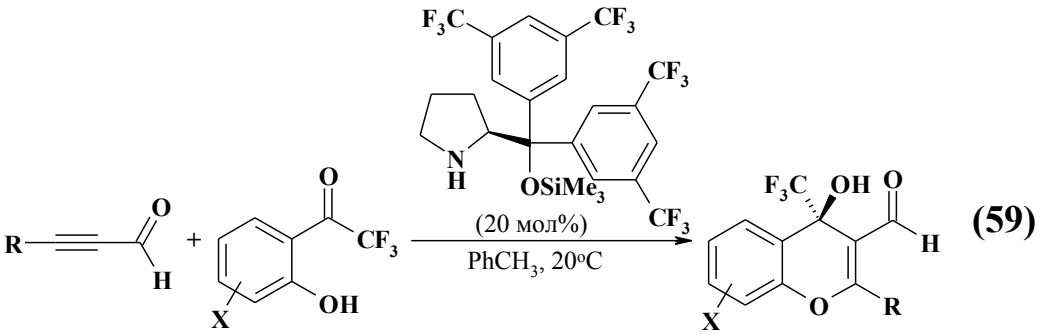
Параллельно данным исследованиям, группой Вонга был проведён асимметрический синтез 4*H*-хроменов в результате двойного присоединения по Михаэлю 2-(*E*)-(2-нитровинил)-фенолов к пропиналям в присутствии 20 мол% триметилсилилового эфира пролинола [90], либо в результате каскадной окса-Михаэля/альдольной реакции алкиналей с этил 2-(2-гидроксифенил)-2-оксоацетатами [91] (схема 58). Выход продуктов реакции составил 69-99% при энантиомерном избытке свыше 96%.



R = алкил, арил, 2-тиенил; X = H, Me, OMe, Cl

(58)

Недавно были получены 4*H*-хромены с трифторметильным заместителем при оптически активном атоме углерода [92]. Для этого была использована каскадная окса-Михаэля/альдольная реакция алкиналей и 2-трифторацетилфенолов в присутствии 20 мол% триметилсилилового эфира пролинола в качестве катализатора в толуоле при 60°C. Выходы хроменов составили 40-99% при энантиомерном избытке 84-99% (схема 59).



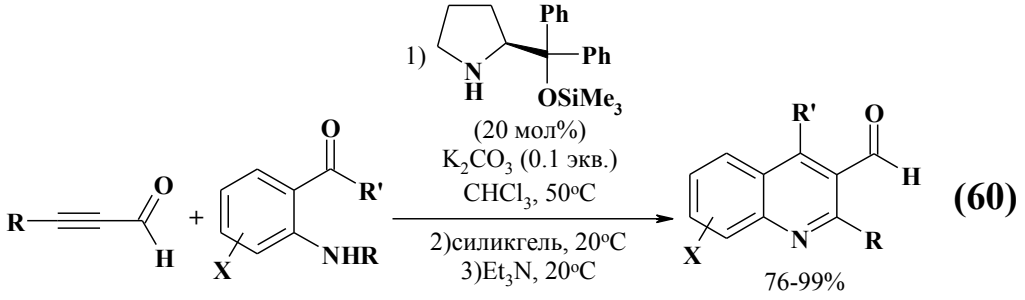
(59)

R = алкил, циклоалкил, арил, 2-фурил
X = H, Me, 5,6-$(CH)_4$, F, Cl

22 примера (40-99%)

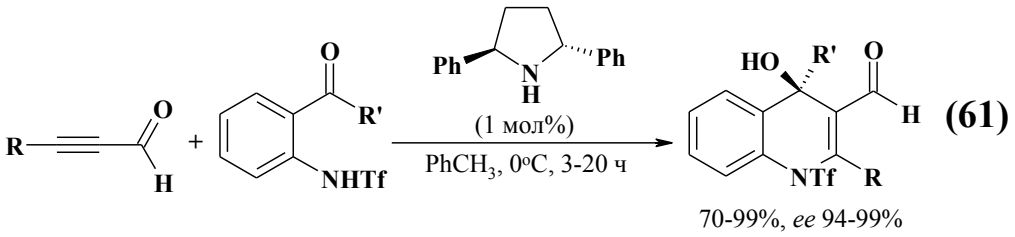
4*H*-Хромены являются структурными фрагментами многих природных соединений, в том числе алкалоидов [93], обладающих широким спектром биологической активности. Так 3-гидроксиметил-4-аминохромоны [94], родомиртон и родомиртозон Б [95] имеют выраженные антибиотические свойства и входят в состав тетрагидрохроманохинолинового ядра. Введение в молекулу трифторметильной группы модифицирует биологические и физиологические свойства исходной молекулы.

Аналогичным образом в результате каскадной органокаталитической последовательности реакций аза-Михаэля/альдольной/ароматизации при взаимодействии пропиналей и *N*-замещённых 2-аминобензальдегидов были получены хинолины с высоким выходом (схема 60) [96].



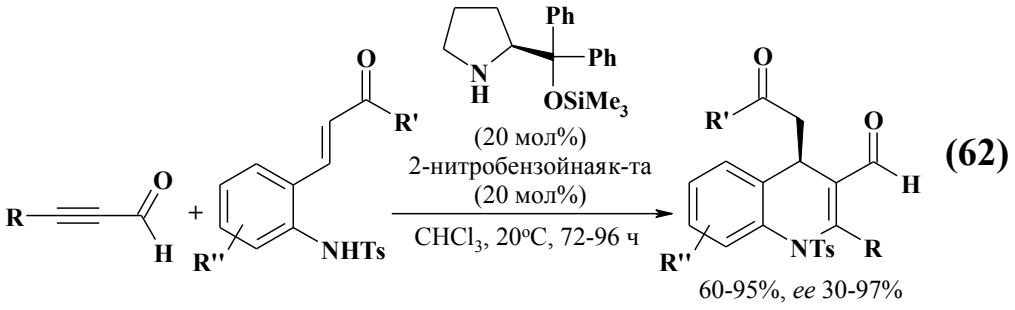
(60)

Авторами отмечено существенное влияние электронных эффектов защитной группы при атоме азота на протекание реакции. Так, наличие электроноакцепторных защитных групп (трифлат) позволяет получать хиральные 1,4-дигидрохинолины в результате тандемной последовательности аза-Михаэля/альдольной реакций пропиналей с 2’-(трифторметансульфонил)аминохальконами в присутствии (2*R*,5*R*)-дифенилпирролидина в качестве катализатора с почти количественным выходом и энантиомерным избытком свыше 94% (схема 61).



(61)

Недавно 1,4-дигидрохинолины были получены в результате последовательности реакций аза-Михаэля/Михаэля 2-(тозиламино)фенил *α,β*-ненасыщенных кетонов и ацетиленовых альдегидов (схема 62). В случае ароматического или гетероароматического заместителя **R** в кетоне выход дигидрохинолинов составил 81-95%, однако энантиоселективность оказалось низкой (*ee* 30-70%), в то время как введение алкильного заместителя позволило достичь великолепной энантиоселективности (*ee* 92-97%) при слегка заниженных выходах.



(62)

Гидрохинолины являются ключевыми фрагментами многих биологически активных природных соединений [97]. В частности, хиральные дигидрохинолины – структурные фрагменты лекарственных препаратов, обладающих антибактериальной, фунгицидной, противомалярийной, анти-ВИЧ, а также противораковой активностью [98-102].

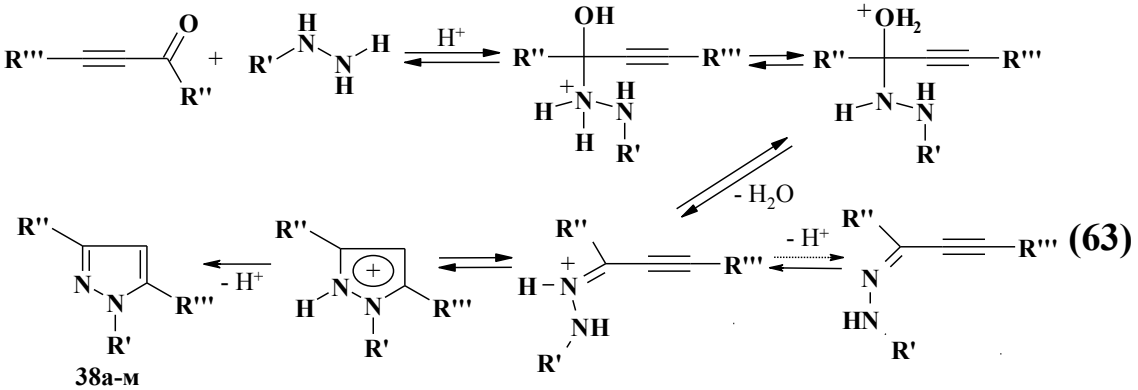
1.3. Реакции ацетиленовых карбонильных соединений с участием обоих электрофильных центров

1.3.1. Взаимодействие с *N,N*-бинуклеофилами

1.3.1.1. Реакции с гидразинами

Гидразины реагируют с пропиналями преимущественно по альдегидной группе с образованием соответствующих гидразонов. Отмечено, что гидразоны замещенных пропиналей с трудом циклизуются в пиразолы, в то время как незамещенный пропиналь с теми же гидразинами образует пиразолы [103]. Взаимодействие гидразинов с ацетиленовыми кетонами и альдегидами является важным методом синтеза пиразолов. Реакция α-ацетиленовых кетонов и альдегидов с моно- и дизамещенными гидразинами в кислотно-катализируемых условиях может протекать как по типу 1,2-присоединения с образованием ацетиленовых гидразонов с последующей внутримолекулярной циклизацией (схема 63), так и по типу 1,4-присоединения с образованием енаминокарбонильных интермедиатов и их последующей циклизацией (схема 64) [104].

1,2-Присоединение:

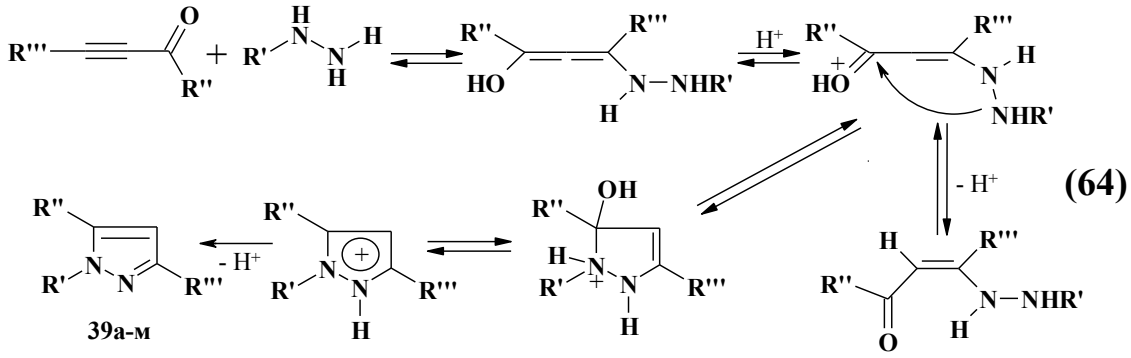


38а-м

(63)

а: R' = Me, R'' = R''' = H; **б**: R' = R''' = Me, R'' = H; **в**: R' = Me, R'' = H, R''' = Ph; **г**: R' = R'' = Me, R''' = Ph; **д**: R' = Me, R'' = R''' =Ph; **е**: R' = R''' = Me, R'' = Ph; **ж**: R' = Ph, R'' = R''' = H; **з**: R' = Ph, R'' = H, R''' = Me; **и**: R' = R''' = Ph, R'' = H; **к**: R' = R''' = Ph, R'' = Me; **л**: R' = R'' = R''' =Ph; **м**: R' = R'' = Ph, R''' = Me.

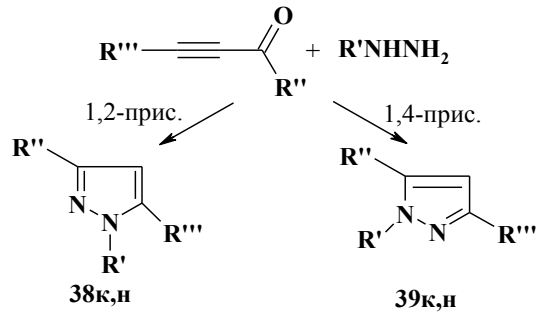
1,4-Присоединение:



(64)

Авторами показано, что заместители в молекуле гидразина и строение ацетиленовой компоненты неоднозначно влияют на направление реакции и, соответственно, на соотношение изомерных пиразолов. Так, метилэтинилкетон при взаимодействии с метилгидразином дает смесь пиразолов **38** и **39** в соотношении 25:75, в случае же фенилгидразина соединения **38**, **39** образуются в соотношении 90:10. В реакции арилметилэтинилкетона с метилгидразином образуются пиразолы **38** и **39** в соотношении 15:85, в то время как с фенилгидразином соотношение изомеров **38**:**39** противоположное и составляет 75:25.

Оказалось, что не только строение субстрата и реагента, но и температура процесса влияет на направление реакции. Интермедиаты, образующиеся в результате первоначальной 1,2- или 1,4-атаки, могут являться продуктами кинетического и термодинамического контроля. Так, температурный режим важен для регулирования соотношения образующихся продуктов **38к,н** и **39к,н** (схема 65) [105].



(65)

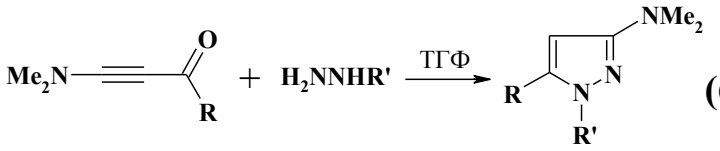
к: R' = R''' = Ph, R'' = Me; **н:** R' = R''' = Ph, R'' = *t*-Bu

В метаноле при –15ºС кетоны первоначально присоединяют фенилгидразин по карбонильной группе с последующим образованием пиразолов **38к,н**, тогда

как при 65ºС были получены продукты первичной атаки по тройной связи с последующим замыканием цикла и образованием изомеров **39к,н**.

Аналогично ацетиленовые *γ*-гидроксикетоны при взаимодействии с гидразинами образуют соответствующие гидроксипиразолы [78].

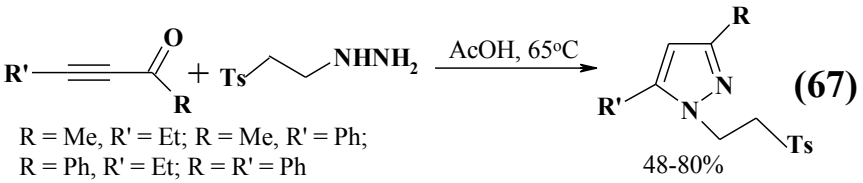
При взаимодействии аминоацетиленовых альдегидов и кетонов с гидразином или фенилгидразином в среде абсолютного тетрагидрофурана выделены 3-аминопиразолы с выходом 48-80% (схема 66) [106].



(66)

R = R' = H; R = Me, R' = H; R = H, R' = Ph 48-80%

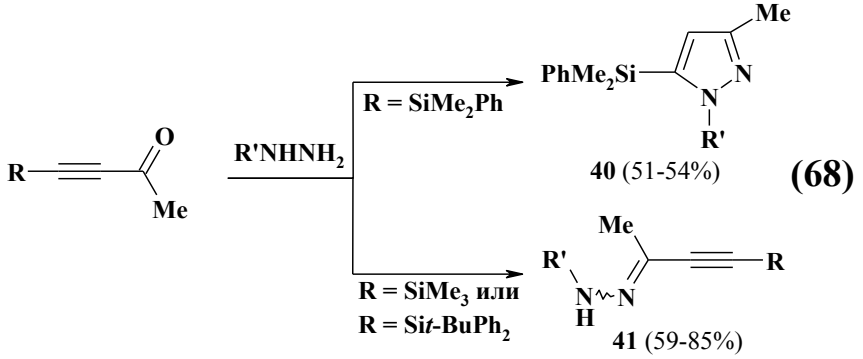
N-Защищенные пиразолы, содержащие тозилэтильную группу, получены реакцией ацетиленовых кетонов с *β*-тозилэтилгидразином при нагревании до 65ºС в ледяной уксусной кислоте с выходом 60-90% (схема 67). Защитная функция может быть снята при действии *трет*-бутоксидам калия в тетрагидрофуране при –30ºС [107].



(67)

R = Me, R' = Et; R = Me, R' = Ph;
R = Ph, R' = Et; R = R' = Ph 48-80%

Реакция кремнийацетиленовых кетонов с гидразинами чувствительна к природе силильной группы и структуре нуклеофила. Так, гидразин или метилгидразин взаимодействуют с 4-диметилфенилсилил-3-бутин-2-оном с образованием пиразолов **40** с выходом 51-54% (схема 68) [108], в то время как в случае 4-триметилсилил- и 4-*трет*-бутилдифенилсилил-3-бутин-2-онов были выделены лишь соответствующие гидразоны **41**.

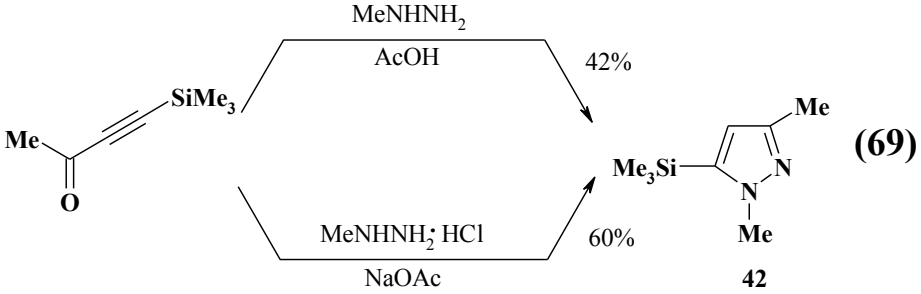


40 (51-54%)

(68)

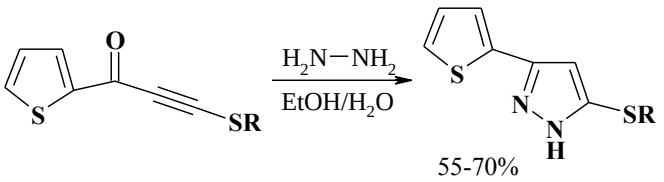
41 (59-85%)

Триметилсилилзамещенный α-этинилкетон при взаимодействии с избытком метилгидразина в присутствии уксусной кислоты гетероциклизуется в 5-триметилсилилпиразол **42** (42%), однако наряду с ним образуются также 1,3-диметил- и 1,5-диметилпиразолы в соотношении 1:1 (схема 69). Последние являются продуктами реакции метилгидразина с терминальным ацетиленовым кетоном, образующимся в результате частичного десилилирования исходного субстрата. Наилучший выход **42** (60%) был получен при использовании гидрохлорида метилгидразина и ацетата натрия.



(69)

Тиенилалкилтиоацетиленовые кетоны легко вступают в реакцию с гидразином в среде водного этанола [109], претерпевая внутримолекулярную циклизацию с образованием соответствующих пиразолов с выходом 55-70% (схема 70).

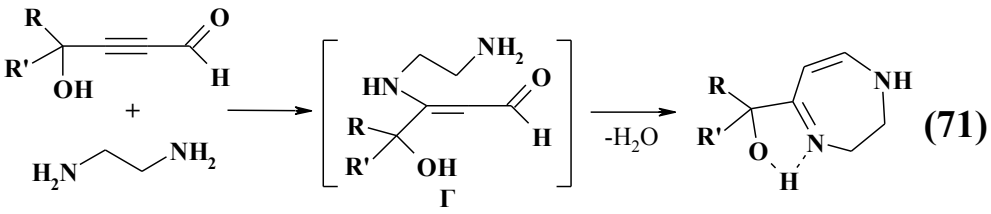


(70)

Аналогично взаимодействуют с гидразином и селениенилацетиленовые кетоны [110]. Реакция протекает в среде водного этанола с образованием соответствующих селениенилзамещенных пиразолов (выходы 70-90%).

1.3.1.2. Реакции с этилен- и *о*-фенилендиаминами

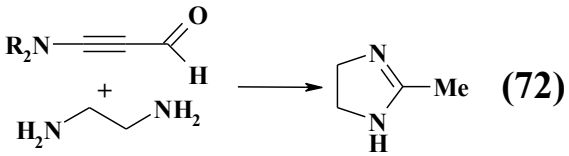
Новокшоновой И.А. было показано, что ацетиленовые γ-гидроксиальдегиды взаимодействуют с 1,2-этилендиамином в среде полярного растворителя (ДМСО, MeOH) при комнатной температуре по типу циклоприсоединения с образованием 5-гидроксиалкил-2,3-дигидро-1*H*-1,4-диазепинов с почти количественным выходом (схема 71) [111].



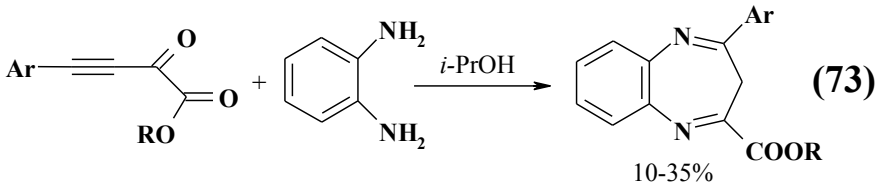
R = R' = Me; R= Me, R' = Et; R= Me, R' = Pr; R-R' = $(CH_2)_5$

По мнению авторов, образование диазепинов происходит в результате присоединения этилендиамина к тройной связи гидроксипропиналей и последующей гетероциклизации промежуточных аминоеналей **Г**. Возможно, диазепины стабилизированы внутримолекулярной водородной связью OH···N=.

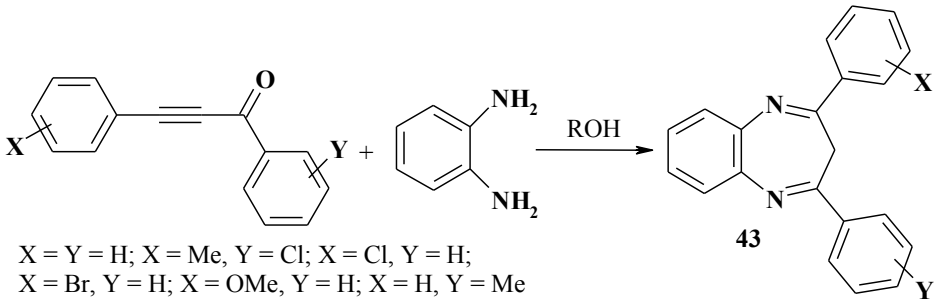
В отличие от ацетиленовых γ-гидроксиальдегидов электрофильность обоих реакционных центров 3-(диалкиламино)пропин-2-алей настолько велика, что две молекулы 1,2-этилендиамина дважды атакуют каждый из реакционных центров, образуя диаддукт, что сопровождается разрывом C-C связи и выделением 2-метилимидазолина (схема 72) [76].



o-Фенилендиамин взаимодействует с ацетиленовыми карбонильными соединениями с образованием соответствующих диазепинов. Так, эфиры арилэтинилглиоксалевых кислот с *o*-фенилендиамином в спиртовой среде при комнатной температуре образуют 2-арил-4-карбалкоксибензо[b]диазепины с невысоким выходом (схема 73) [112].



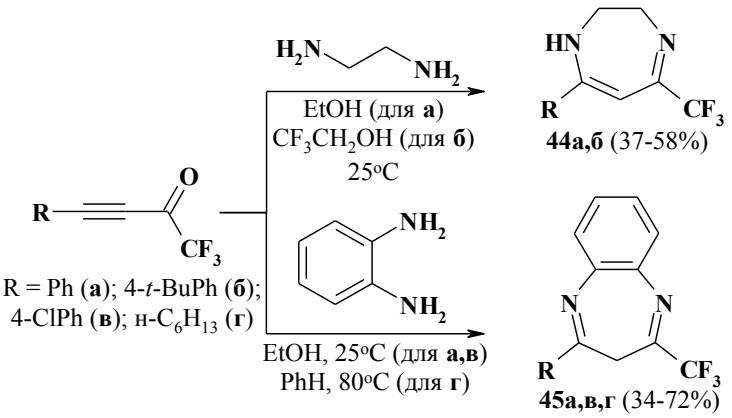
2,4-Диарил-3*H*-бензодиазепины **43** образуются с выходом 80-85% при кипячении спиртовых растворов эквимолярных количеств ацетиленового кетона и *o*-фенилендиамина (схема 74) [113].



X = Y = H; X = Me, Y = Cl; X = Cl, Y = H;
X = Br, Y = H; X = OMe, Y = H; X = H, Y = Me

(74)

CF_3-Содержащие алкиноны реагируют с этилендиамином и *о*-фенилендиамином также с образованием диазепинов **44а,б**, либо бензодиазепинов **45**, однако реакция протекает в более мягких условиях (схема 75). При комнатной температуре в среде этанола или трифтороэтанола в течение 24 ч образуются диазепины с выходом 34-72% [114]. Исключение составляет продукт **45г**, синтез которого потребовал кипячения в бензоле.



R = Ph (**а**); 4-*t*-BuPh (**б**);
4-ClPh (**в**); н-C_6H_{13} (**г**)

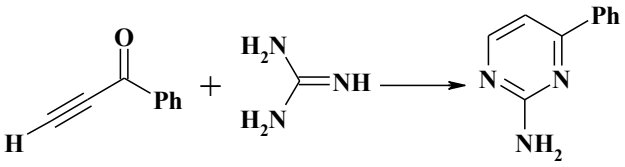
(75)

Аналогично 4-диалкиламино-3-бутин-2-оны взаимодействуют с *о*-фенилендиамином с образованием 2-диалкиламино-4-метил-3*H*-1,5-бензодиазепинов [76].

1.3.2. Ацетиленовые карбонильные соединения в синтезе производных пиримидина

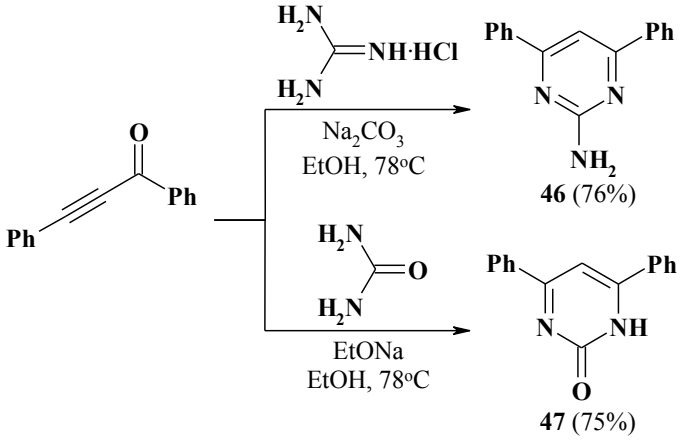
Взаимодействие ацетиленовых карбонильных соединений с амидинами – один из удобных способов создания пиримидинового кольца. Производные пиримидина входят в состав нуклеиновых кислот, коферментов.

Фенилэтинилкетон образует с гуанидином 2-амино-4-фенилпиримидин с выходом 25% (схема 76) [115].



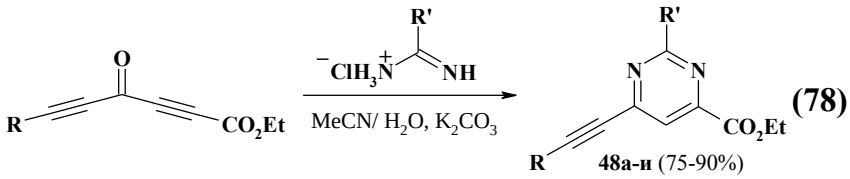
(76)

Конденсация фенилбензоилацетилена с гидрохлоридом гуанидина в присутствии Na_2CO_3 приводит к аминопиримидину **46**, либо с карбамидом в присутствии этоксида натрия к образованию пиримидинона **47** (схема 77) [116].



(77)

Диацетиленовые кетоны легко реагируют с амидинами, давая с хорошим выходом функционально замещенные пиримидины **48а-и** (схема 78) [117]. Следует отметить, что пиримидины **48а-и** образуются как единственный региоизомер в результате атаки амидина наиболее электронодефицитной тройной связи, содержащей в качестве заместителей кетонную и сложноэфирную группы. Показано [118], что для симметричных диацетиленовых кетонов после первичной атаки *N*-нуклеофилом вторая тройная связь кетона дезактивируется по отношению к дальнейшей атаке нуклеофила, о чем свидетельствует выделение ацетиленовых пиримидинов **48а-и.**

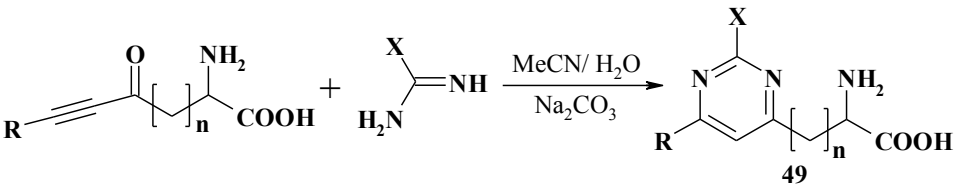


(78)

а: R = R' = Ph; **б:** R = Ph, R' = SMe; **в:** R = Pr, R' = Ph; **г:** R = Pr, R' = SMe;
д: R = *n*-Bu, R' = Ph; **ж:** R = *n*-Bu, R' = SMe; **з:** R = CO_2Et, R' = Ph; **и:** R = CO_2Et, R' = SMe

α-Аминокислоты, содержащие в молекуле фрагмент ацетиленового кетона, являются удобной моделью для построения гетероциклов, включающих аминокислотную функцию. Общий синтез *L*-латирина **49** реализуется в результате циклоприсоединения амидина к ацетиленовой кетоаминокислоте (схема 79).

Амидин позволяет контролировать заместитель во втором положении пиримидинового кольца, а ацетиленовый фрагмент – заместитель в шестом положении [119, 120].

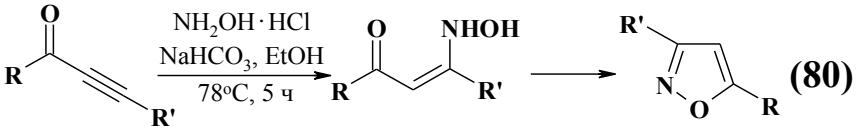


(79)

1.3.3. Синтез изоксазолов

Ацетиленовые кетоны в зависимости от условий реакции и особенностей строения могут присоединять гидроксиламин избирательно по карбонильной группе или по тройной связи.

Присоединение гидроксиламина к функциональнозамещенным α-этинилкетонам в слабощелочной среде происходит по тройной связи с участием аминогруппы (схема 80). Первоначально образующиеся аддукты, как правило, претерпевают циклизацию в изоксазолы [121].



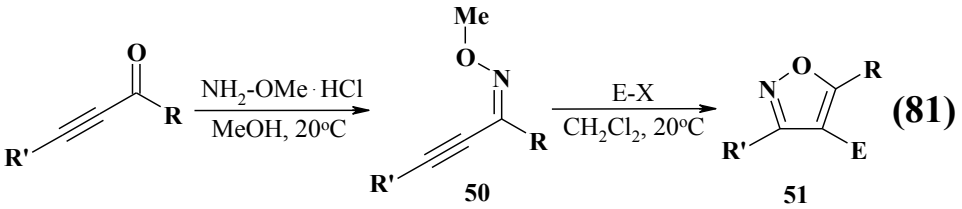
(80)

R = Pr, Ph, 2-тиенил

R' = $C(CH_3)_2OH$, $CH_2C(OH)(CH_2)_5$, $CH_2C(OH)(CH_2)_4$, $CH_2CH(OH)Ph$, COPh, CCPh, Br, Ph

Взаимодействие α,β-ацетиленовых кетонов с гидроксиламином служит основным способом получения изоксазолов. Так, α-нафтилфенилэтинилкетон образует 3,5-диарилизоксазол с выходом 80% [122].

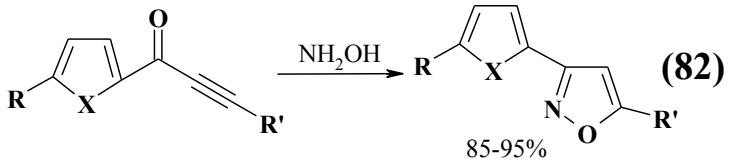
Waldo и Larock осуществили альтернативный метод получения замещенных изоксазолов из ацетиленовых альдегидов и кетонов (схема 81) [123]. Присоединение *O*-метилгидроксиламина по карбонильной группе приводит к образованию оксима **50**, последующая электрофильная циклизация которого в присутствии ICl, I_2, Br_2 или PhSeBr приводит к целевым изоксазолам **51**.



(81)

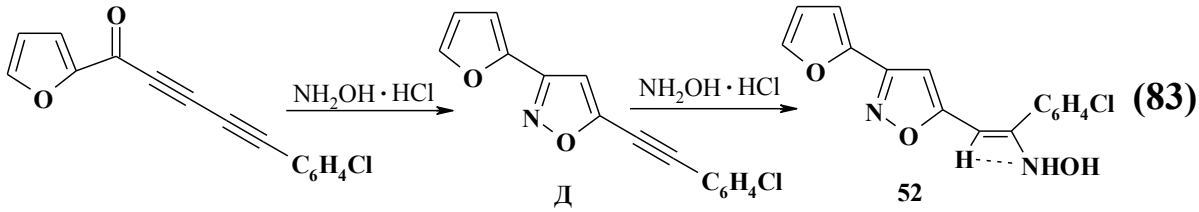
R = H, алкил, Ph; R' = алкил, Ph, циклогексен-1-ил, TIPS
E-X = ICl, I_2, Br_2, PhSeBr

Селениенил- и фурилацетиленовые кетоны при кипячении с гидроксиламином в щелочной среде образуют соответствующие селениенил- и фурилизоксазолы (схема 82) с хорошим выходом [110, 124].



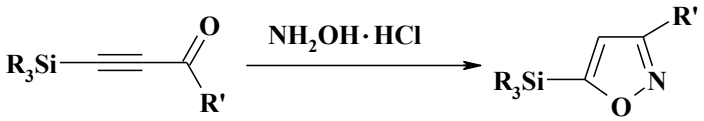
(82)

В то же время взаимодействие фурилдиацетиленового кетона с солянокислым гидроксиламином приводит к енаминофурилизоксазолу **52** (схема 83), который образуется в результате присоединения второй молекулы гидроксиламина к тройной связи фурилизоксазола **Д** [125].



(83)

Взаимодействием силилированных α-ацетиленовых альдегидов и кетонов с 2 экв. гидроксиламина гидрохлорида при кипячении в этаноле в присутствии 1 экв. тригидрата ацетата натрия были получены 5-силилил-3-алкилизоксазолы (схема 84) [108, 126].



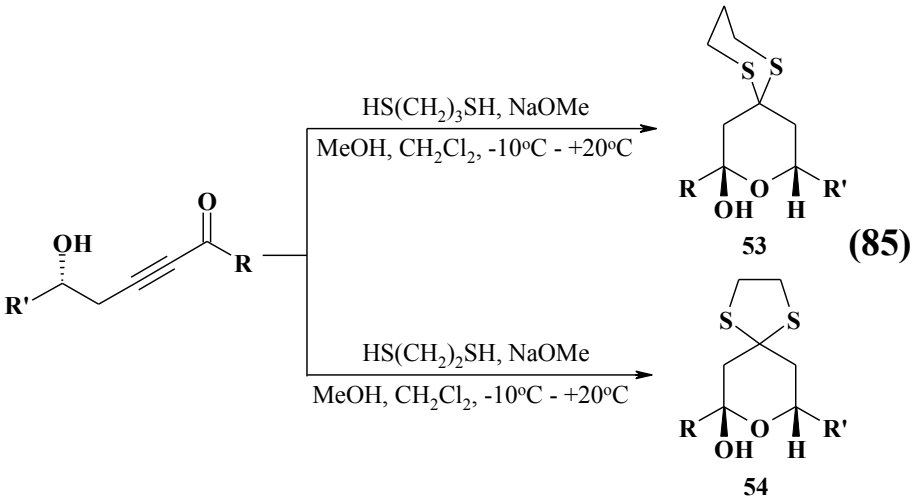
(84)

R = Me, R_3 = Me_2Ph и *t*-$BuPh_2$;
R_3 = Me_3, R = H, Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu, Ph

Циклизация оксима, содержащего *трет*-бутилдифенилсилильную группу, была неполной, и линейный аддукт был выделен в виде смеси *Z*/*E*-изомеров.

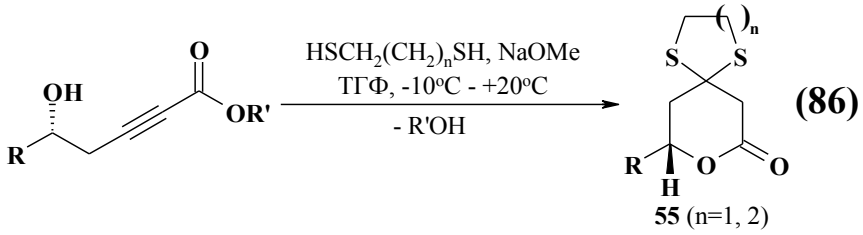
1.3.4. Взаимодействие с дитиолами

В отличие от описанных ранее ацетиленовых альдегидов, кетонов и сложных эфиров (разд. 2.4.) в случае 5-гидроксизамещенных пропинонов и пропиналей в реакции с этан- или пропандитиолом в присутствии метилата натрия в среде MeOH:CH_2Cl_2 = 4:1 при медленном повышении температуры от –10°C до комнатной реализуется тандемный процесс «двойное сопряженное присоединение дитиола/внутримолекулярная циклизация», приводящий к тетрагидропиранолам **53, 54** с выходом 41-91% (схема 85) [82].



(85)

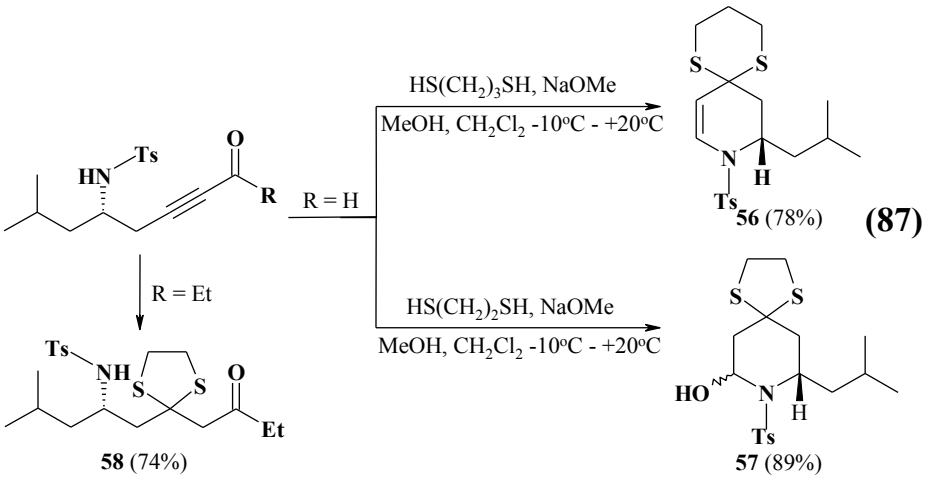
Однако пропиноаты в аналогичных условиях дают, в основном, нециклические и димерные продукты. Целевые лактоны **55** с выходом 50-84% были получены при использовании более разбавленных растворов в среде ТГФ (схема 86).



(86)

5-Тозиламино-7-метилокт-2-иналь при взаимодействии с пропандитиолом также циклизуется после двойного сопряженного присоединения дитиола с образованием нестабильного циклического гемиаминаля, претерпевающего последующую дегидратацию в тетрагидропиридин **56** (схема 87). В случае 1,2-этандитиола образующийся циклический гемиаминаль **57** стабилен и может

быть выделен с выходом 89%, в то время как *β*-кетодитиолан **58**, полученный из 5-тозиламино-7-метилдец-4-ин-3-она и этандитиола, вообще не циклизуется.

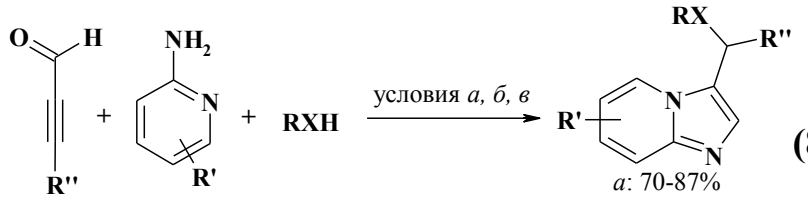


(87)

1.3.5. Тандемные и мультикомпонентные реакции с участием обоих электрофильных центров ацетиленовых карбонильных соединений

1.3.5.1. Мультикомпонентные и *псевдо*-мультикомпонентные реакции

Недавно опубликован ряд работ, посвящённых мультикомпонентному синтезу имидазо[1,2-*a*]пиридинов. В качестве субстратов авторы [127] использовали фенилпропиналь, либо октин-2-аль, ряд замещённых 2-аминопиридинов, а в роли нуклеофилов - спирты или тиолы (схема 88). Реакция проводилась в ацетонитриле при 80°C в присутствии 2.5 мол% уксусной кислоты в качестве катализатора в течение 8 ч, выходы целевых продуктов составили 70-87%. Авторами отмечена возможность участия второго эквивалента 2-аминопиридина в качестве нуклеофила, присоединяющегося по тройной связи с образованием новой C-N-связи, однако выходы в данной реакции снижались до 52-56%.

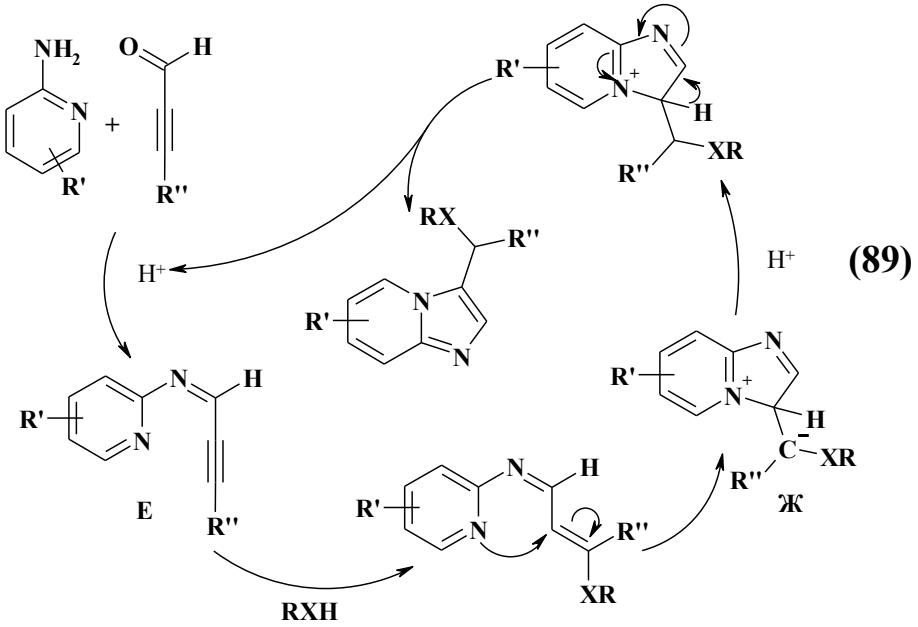


(88)

а: X=O, S, NH; CH_3CN, AcOH (2.5 мол%), 80°C, 8 ч
б: X=S; ДМФА, CF_3COOH (2 мол%), МВ, 130°C, 30 мин
в: X=O; *п*-ТСК (5 мол%), МВ, 100°C, 15 мин
R = Me, Et, *н*-Bu, Cy, i-Pr, Bn, $HCCCH_2$, $CH_3CH{=}CHCH_2$
R' = Me, CF_3, Hal
R'' = Ph, н-C_5H_{11}

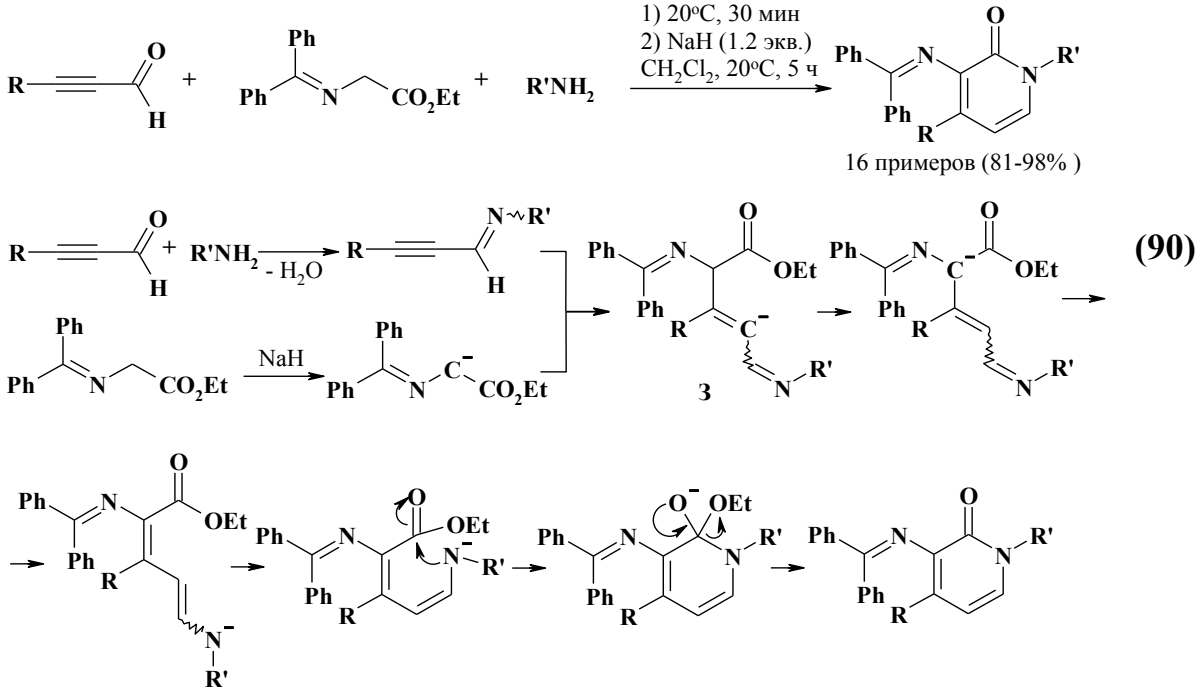
Применение микроволнового облучения позволило повысить выход имидазо[1,2-*а*]пиридинов и существенно сократить продолжительность процесса. Реакции проводились в ДМФА при 130°C в присутствии 2 мол% трифторуксусной кислоты (30 мин) [128], либо без растворителя при 100°C в присутствии 5 мол% толуолсульфокислоты (15 мин) [129]. Выходы целевых продуктов в обоих случаях были сопоставимы и составили 81-92% и 76-89% соответственно.

Вероятно, образование имидазо[1,2-*а*]пиридинов протекает через стадию 1,2-присоединения с образованием имина **Е** в результате кислотно-катализируемой реакции пропиналя с 2-аминопиридином с последующим присоединением нуклеофила по *β*-углеродному атому тройной связи с образованием интермедиата **Ж**, который циклизуется в целевой продукт в результате последовательного переноса протона с участием кислоты (схема 89).



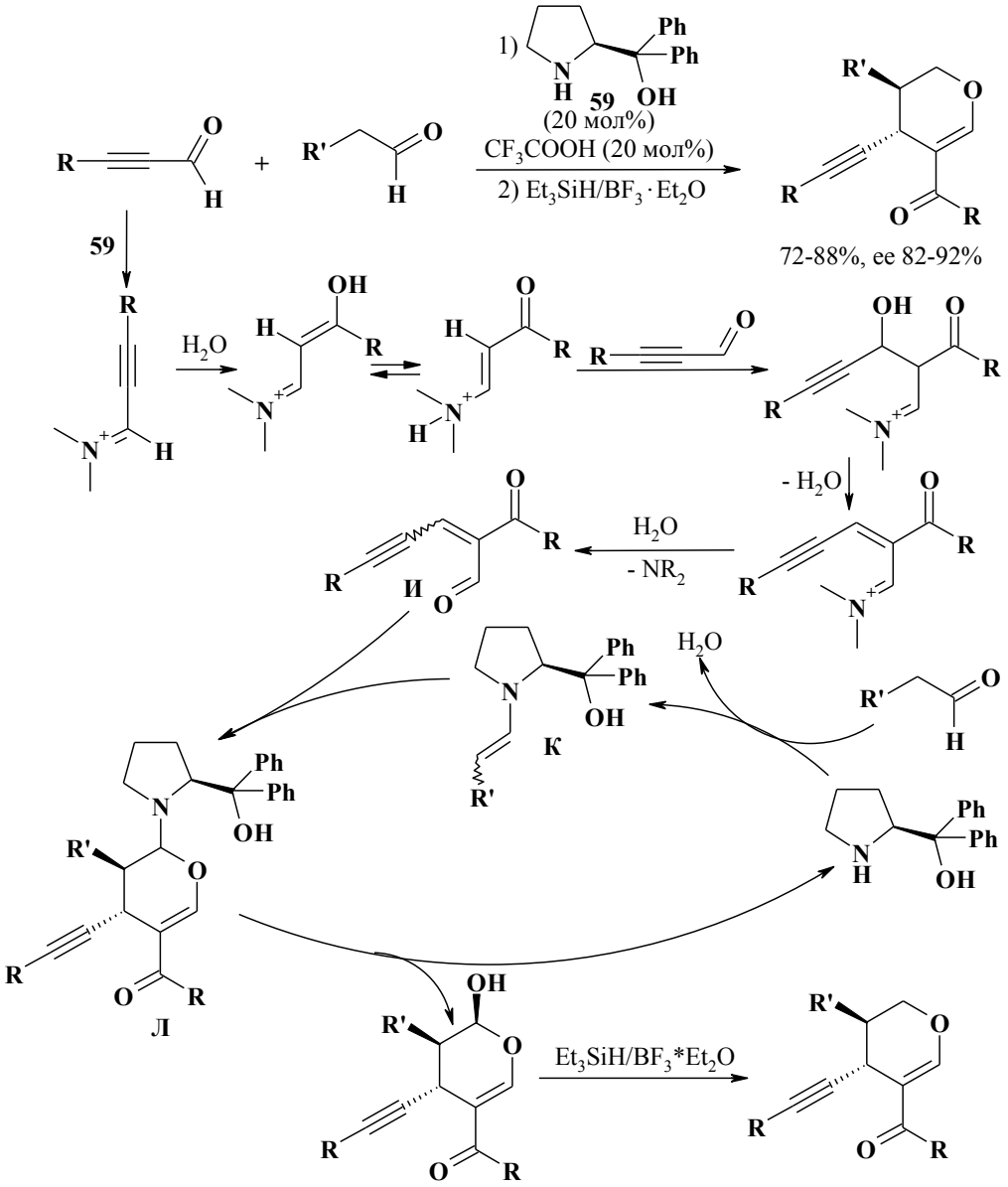
(89)

Эффективный синтез 1,4-дизамещённых 3-амино-2-пиридонов был осуществлён в результате *one-pot* трёхкомпонентной реакции ацетиленовых альдегидов, ароматичесих аминов и этил 2-[(дифенилметилен)амино]ацетата [130]. Предполагаемый механизм реакции включает образование азометина, его реакцию с депротонированным этил 2-[(дифенилметилен)амино]ацетатом с образованием интермедиата **3**, миграцию двойной связи и последующую внутримолекулярную циклизацию (схема 90).



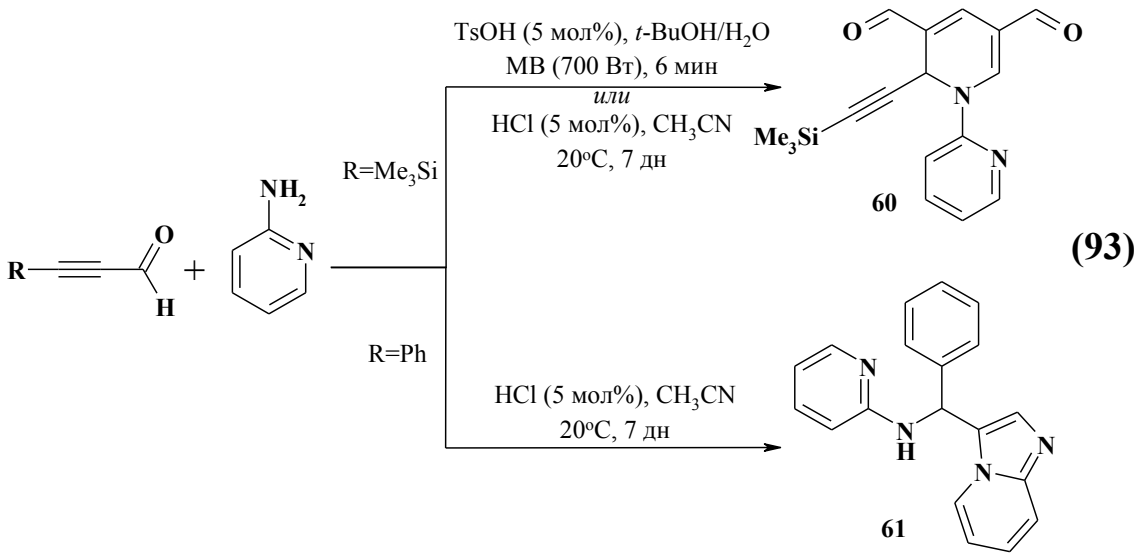
(90)

Псевдо-мультикомпонентный синтез оптически активных полизамещённых 3,4-дигидропиранов был осуществлён в результате органокаталитической реакции арилпропиналей с различными альдегидами [131]. Процесс протекает через катализируемую дифенил L-пролинолом **59** самоконденсацию исходного пропиналя в ениновое 1,3-дикарбонильное соединение **И**, которое в результате реакции окса-Дильса-Альдера с енамином **К** образует интермедиат **Л**, гидролизующийся в целевой продукт. Енамин **К**, в свою очередь, образуется в результате реакции альдегида с дифенил L-пролинолом **59** (схема 91).



(91)

Мареевым А.В. в результате кислотно-катализируемой (TsOH или HCl, 5 мол%) реакции триметилсилилпропиналя с 2-аминопиридином в среде *t*-BuOH/H_2O при МВ-содействии (700 Вт, 6 мин), либо в ацетонитриле при комнатной температуре в течение 7 суток был получен N-(2-пиридил)-2-(триметилсилилэтинил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбальдегид **60** с выходом 75% [6]. Образование ацетиленового дигидропиридина протекает как каскадный процесс с участием трёх молекул альдегида и одной молекулы амина (схема 93).



(93)

Проведение аналогичной реакции с фенилпропиналем привело к каскадной самосборке 3-[(2-пиридиламино(фенил)метил]имидазо[1,2-*a*]пиридина **61** с выходом 64% в результате взаимодействия двух молекул 2-аминопиридина и одной молекулы альдегида [132]. Описываемые реакции служат показательным примером существенного влияния природы заместителя при тройной связи пропиналя на направление гетероциклизации.

1.3.5.2. Реакции, катализируемые *N*-гетероциклическими карбенами

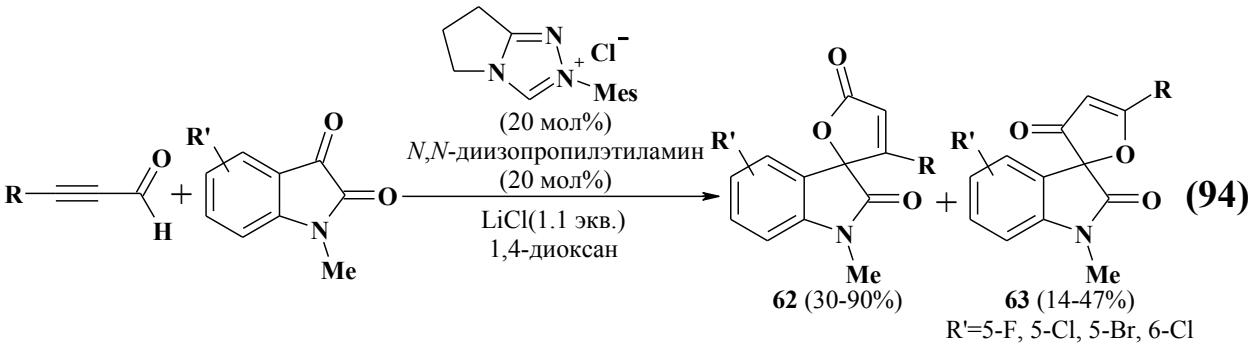
В последнее время всё большее внимание привлекают *N*-гетероциклические карбены как эффективные катализаторы трансформаций различных альдегидов, протекающих с обращением поляризации [133, 134]. Реакции могут протекать через a^1-d^1 либо a^3-d^3 обращение поляризации, что открывает нетривиальный подход к синтезу широкого ряда молекул с разнообразной структурой.

Так, группой Tao Lu и Ding Du были синтезированы спирооксаиндоловые 4*H*-пиран-2-оны [135], 3,4-дигидропирано[3,2-*b*]индол-2-оны [136] и спирооксаиндоловые бутенолиды в результате реакций пропиналей со спирооксаиндолами, катализируемых *N*-гетероциклическими карбенами [137].

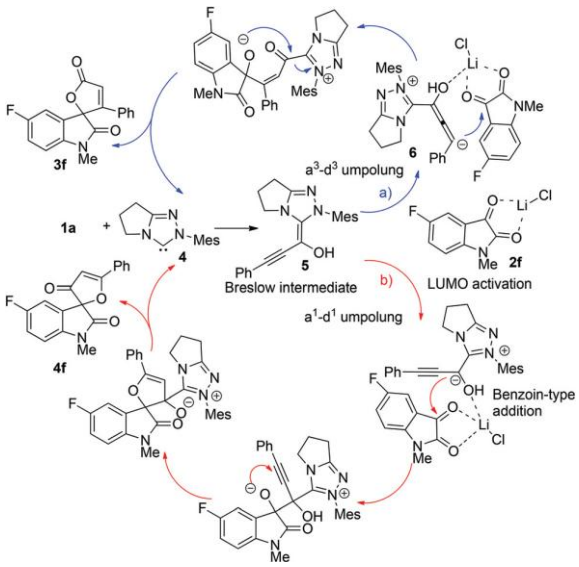
Спирооксаиндоловые бутенолиды были синтезированы с умеренным и высоким выходом в результате формального [3+2] аннелирования с обращением поляризации ацетиленового альдегида в реакции с изатином (схема 94). Спирооксаиндолы **62** были получены в результате a^3-d^3 обращения поляризации

интермедиата Бреслоу, образующегося в результате присоединения *N*-гетероциклического карбена к пропиналю, с последующим присоединением *β*-углеродного алленового аниона к активированному LiCl карбонилу изатина.

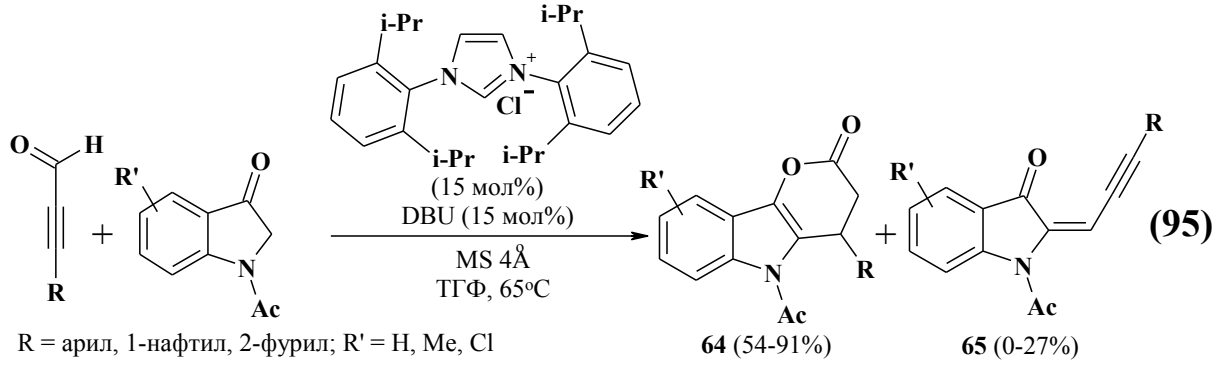
В ряде случаев наблюдалось альтернативное a^1-d^1 обращения поляризации с образованием спирооксаиндола **63**, увеличение выходов было достигнуто при снижении температуры реакции.



(94)

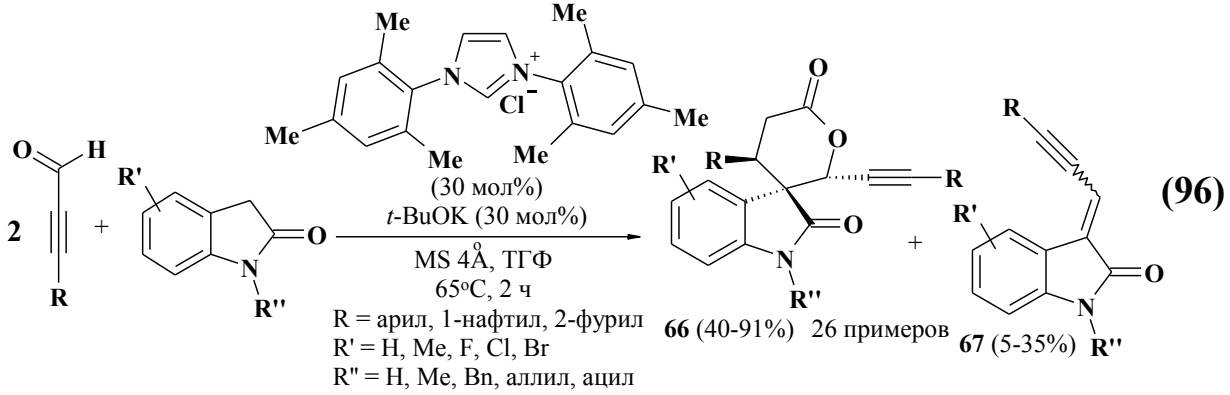


3,4-Дигидропирано[3,2-*b*]индол-2-оны были получены с умеренным и хорошим выходом в результате катализируемого *N*-гетероциклическими карбенами формального [3+2] аннелирования между пропиналями и индолин-3-онами (схема 95). Важно отметить, что наряду с основным продуктом **64** в небольших количествах был выделен аддукт Кнёвенагеля **65**. В случае алифатического ацетиленового альдегида (R = $Ph(CH_2)_2$) выход целевого дигидропирано[3,2-*b*]индолона **64** составил всего 19%, в то время как аддукт Кнёвенагеля был получен с выходом 45%.



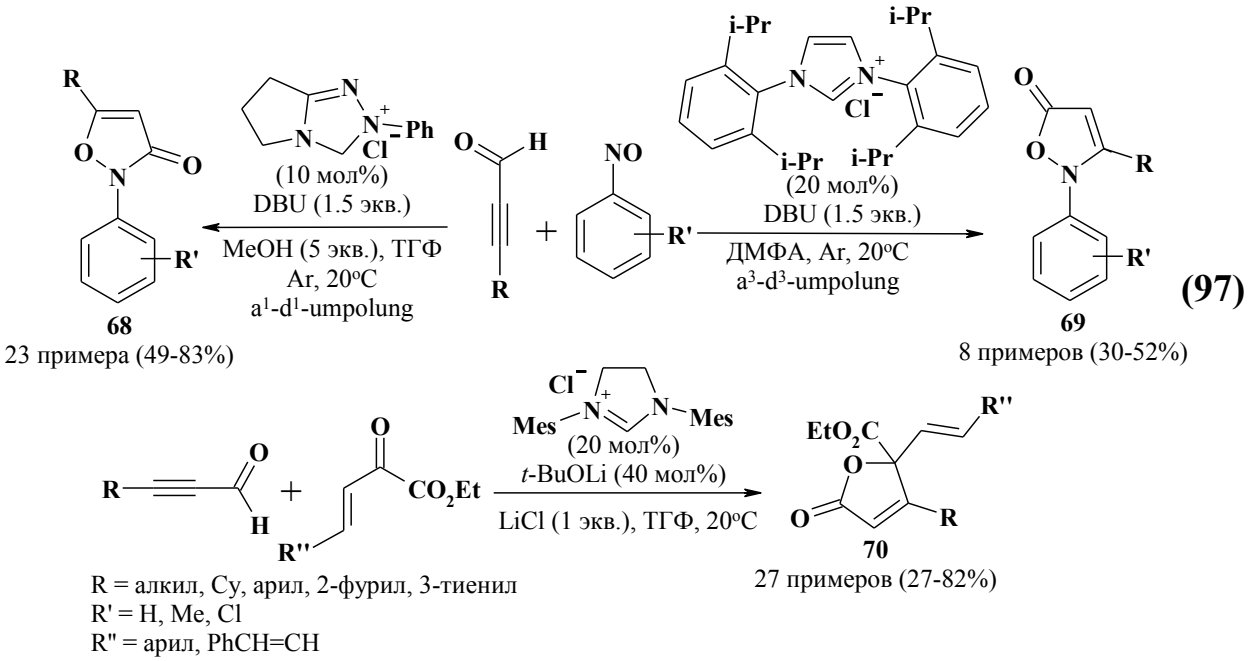
(95)

Спирооксаиндоловые 4*H*-пиран-2-оны были синтезированы в результате катализируемй *N*-гетероциклическими карбенами трёхкомпонентной домино-реакции пропиналей с оксиндолами (схема 96). Аналогично предыдущей реакции, наряду с целевыми продуктами **66** (40-91%) были выделены продукты реакции Кнёвенагеля **67** (5-35%). Введение в реакцию алифатического пропиналя привело к количественному образованию аддукта Кнёвенагеля.

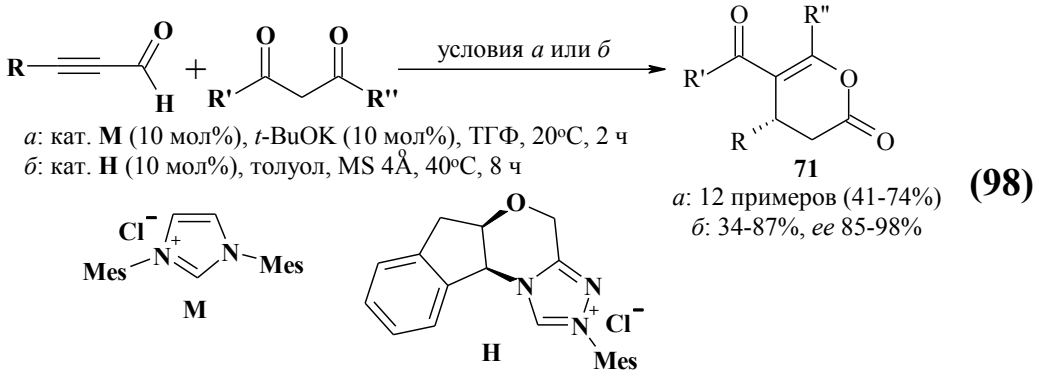


(96)

Авторами другого цикла публикаций *N*-гетероциклические карбены были использованы для катализа реакции формального [3+2] аннелирования. 2,5-Дизамещённые изоксазол-3(2*H*)-оны **68** и 2,3-дизамещённые изоксазол-5(2*H*)-оны **69** были получены из ацетиленовых альдегидов и нитрозобензолов в результате a^1-d^1 и a^3-d^3 обращения поляризации, соответственно (схема 97) [138]. Бутенолиды **70** были получены при взаимодействии пропиналей с β,γ-ненасыщенными α-кетоэфирами [139].



3,4-Дигидропираноны были синтезированы в результате катализируемого *N*-гетероциклическими карбенами аннелирования пропиналей 1,3-дикарбонильными соединениями (схема 98). Проведение реакции в ТГФ при комнатной температуре за 2 ч с использованием прекатализатора **M** и *t*-BuOK в качестве основания позволяет поучить целевые продукты **71** с выходом 41-74% [140]. Замена прекатализатора на **H** и использование молекулярных сит 4 Å (MS 4 Å) в качестве осушителя, без добавления основания позволяет добиться высокой энантиоселективности (*ee* 85-98%) и незначительного повышения выходов [141].

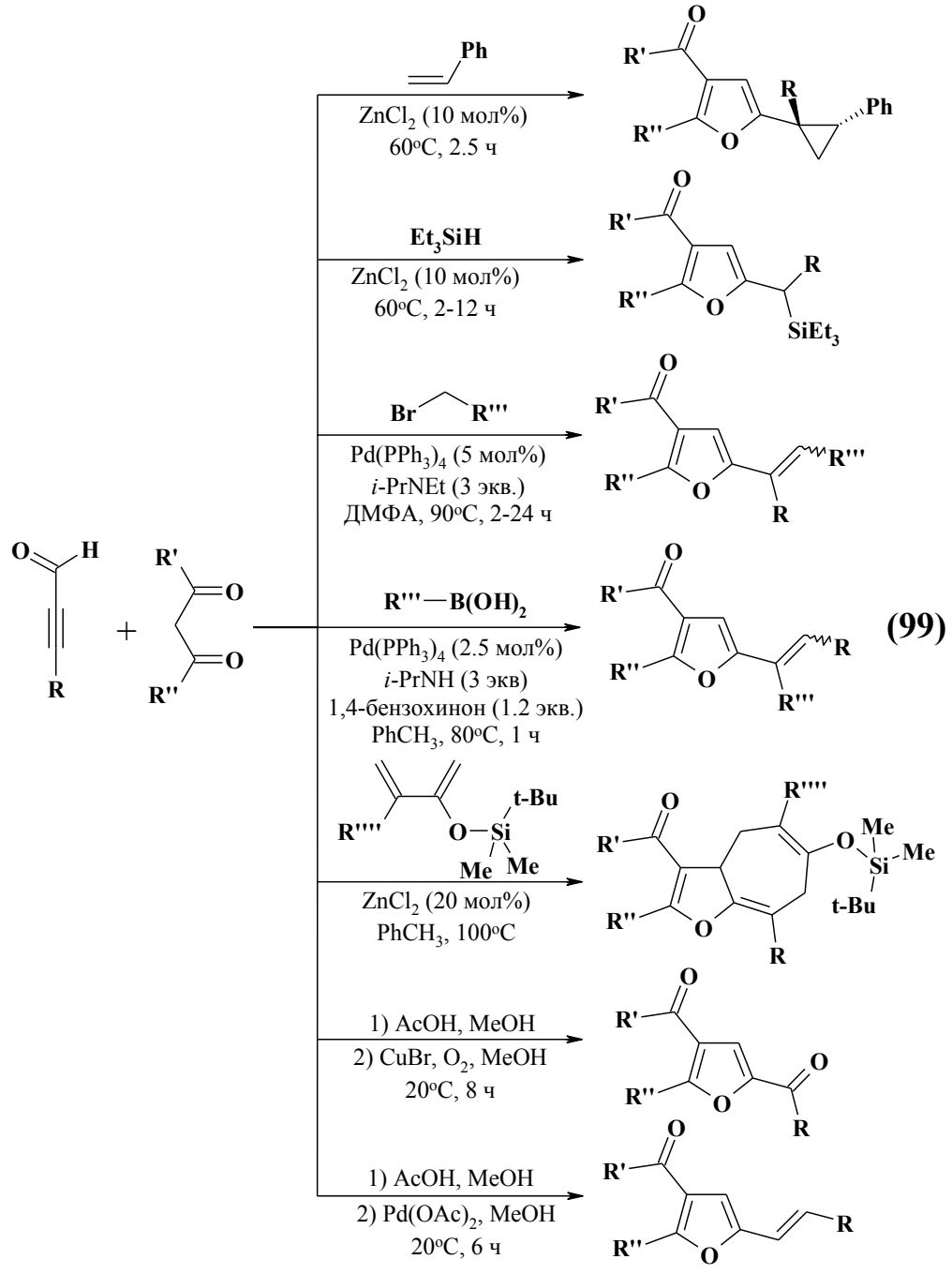


1.3.5.3. Синтез фуранов из α-ацетиленовых альдегидов и 1,3-дикарбонильных соединений

Фураны и их производные повсеместно распространены в природе и встречаются во многих природных соединениях [142]. Они обладают широким

рядом биологической активности и являются ключевыми структурными фрагментами многих лекарств, вкусовых и ароматических добавок [143, 144]. Кроме того, функционализированные фураны являются ценными строительными блоками для синтеза сложных органических соединений.

В последнее десятилетие значительный интерес исследователей привлекают методы синтеза полифункциональных фуранов через (2-фурил)карбеновые комплексы в результате металл-катализируемых мультикомпонентных реакций 1,3-дикарбонильных соединений, ацетиленовых альдегидов и акцепторов карбена (схема 99).



(99)

Активированная катионом металла (Zn^{2+}, Cu^{+}, Pd^{2+}) тройная связь аддукта Кнёвенагеля, образующегося в результате конденсации альдегида и пентан-2,4-диона, подвергается атаке карбонильной группой енина с образованием (2-фурил)карбенового комплекса, стабилизированного ионом металла. В качестве акцепторов карбена были использованы стирол и триэтилсилан с образованием циклопропил- и силил-замещённых фуранов [145], арил- и алкилгалогениды [146], арил- и алкенилборная кислоты [147], различные диены [148] и даже кислород воздуха [149]. Важно отметить, что применение в роли катализатора различных комплексов палладия в реакциях с участием алкил-замещённых пропиналей, содержащих атом водорода в α-положении к тройной связи, позволяет получить продукты 1,2-гидридного сдвига [150], а при наличии альтернативного источника акцептора карбена – стабилизация образующегося аддукта происходит в результате β-гидридного элиминирования палладиевого интермедиата [146, 147].

Выполненный анализ литературных данных о хемо-, регио- и стереоселективности реакций α-ацетиленовых карбонильных соединений с нуклеофилами, опубликованных преимущественно за последние 15 лет, свидетельствует о широком синтетическом потенциале этого класса активированных алкинов. Полученные на их основе разнообразные гетероциклические соединения и глубоко функционализированные линейные системы – важные строительные блоки для тонкого органического синтеза, биологически активные вещества, полидентатные лиганды для металлокомплексного катализа, синтоны для создания новых материалов с ценными свойствами.

Особо следует отметить заметно возросший интерес исследователей в последние годы к α-ацетиленовым альдегидам, однако их реакционная способность изучена преимущественно на примере ароматических и алифатических пропиналей. γ-Гидроксипропинали и элементсодержащие аналоги остаются до сих пор мало изученными биэлектрофилами. Природа заместителя может существенно влиять на селективность их реакций с бинуклеофилами,

особенно протекающих с участием двух или трех реакционных центров субстрата. Изучение закономерностей этих реакций, несомненно, важно для направленного синтеза практически ценных функционализированных гетероциклических соединений на основе тандемных и мультикомпонентных подходов.

ГЛАВА 2. *γ*-ГИДРОКСИПРОПИНАЛИ - 1,3-БИЭЛЕКТРОФИЛЫ В РЕАКЦИЯХ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ С *N*-, *O*-, *C*- МОНО- И БИНУКЛЕОФИЛАМИ

(Обсуждение результатов)

Как было показано в литературном обзоре, *α*-ацетиленовые карбонильные соединения имеют широкий синтетический потенциал для сборки функционализированных гетероциклических систем при взаимодействии с бинуклеофилами. Однако, систематические исследования реакций *γ*-гидроксипропиналей с бинуклефилами в зависимости от их структурных особенностей и природы гетероатомов не проводились. Несомненный интерес представляет также изучение влияния природы заместителя при тройной связи амбидентных пропиналей (гидроксиалкил- и триметилсилилпропиналей) на направление тандемных и мультикомпонентных реакций гетероциклизации, протекающих с участием двух или трех реакционных центров субстрата.

2.1. Реакция *γ*-гидроксипропиналей с гидроксиламином

2.1.1. Синтез оксимов *γ*-гидроксиацетиленовых альдегидов

Оксимы являются распространенными строительными блоками в синтезе кислород- и азотсодержащих гетероциклических соединений: пирролов [151], изоксазолов, оксазолинонов, оксадиазолов, 1,2,3-триазол-1-оксидов [152] и др. Как относительно слабые *O*-центрированные нуклеофилы, оксимы присоединяются к электронодефицитным олефинам с образованием аддуктов с потенциально лабильной N-O связью, подвергающейся восстановительному расщеплению с образованием продуктов гидратации [153].

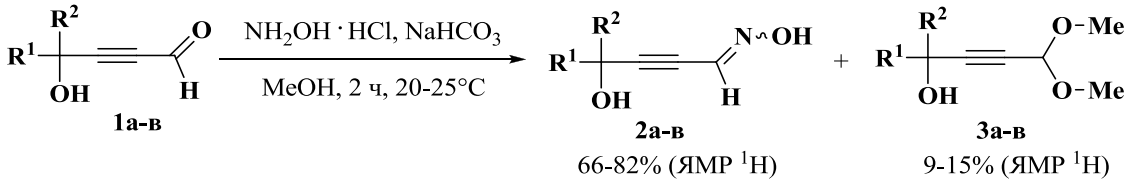
Известны превращения оксимов, протекающие с высокой стереоселективностью, например: при генерировании нитронов из *ω*-алкенилоксимов [154], сольволизе *n*-толуолсульфонилоксимов фурилкетонов [155]. Известно, что в синтезе пирролов из кетоксимов и ацетилена в системе КОН-ДМСО (реакция Трофимова) [151, 156] участвует лишь *Z*-изомер кетоксима,

в то время как *E*-изомер остается неактивным, что делает проблему конфигурационного определения кетоксимов весьма актуальной.

Гидроксиламин, как *N,O*-бинуклеофил, при взаимодействии с α-ацетиленовыми карбонильными соединениями в зависимости от условий реакции и строения ацетиленовой компоненты может присоединяться как по карбонильной группе, так и по тройной связи. Взаимодействие α-ацетиленовых кетонов с гидроксиламинами различного строения достаточно подробно описано в обзоре [157].

Ранее [22, 158] было показано, что взаимодействие кремний- и германийсодержащих пропиналей, и *трет*-бутилпропиналя с гидрохлоридом гидроксиламина в присутствии гидрокарбоната натрия протекает хемоселективно по карбонильной группе с образованием соответствующих оксимов с выходом 64-84%. Недавно реализован мультикомпонентный синтез оксимов 4-триалкилсилил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегида взаимодействием 3-триметилсилил-2-пропин-1-аля с триметилсилилазидом и гидроксиламином при МВ содействии [159].

Нами осуществлен синтез неизвестных ранее оксимов ацетиленовых γ-гидроксиальдегидов **2а-в** из соответствующих пропиналей **1а-в** и генерируемого *in situ* гидроксиламина (из гидрохлорида гидроксиламина в присутствии эквимольного количества гидрокарбоната натрия) в среде метанола в течение 2 ч при комнатной температуре (схема 1) [160]. Однако, наряду с альдоксимами **2а-в** в реакционной смеси были обнаружены ацетали **3а-в**. Их наличие характеризуется присутствием в спектре ЯМР ^{1}H синглетов ацетального протона $\underline{H}C(OMe)_2$ при 5.13-5.15 м.д. и протонов метоксигрупп $(CH_3O)_2$ в области 3.34-3.36 м.д. По данным ЯМР ^{1}H содержание синтезированных оксимов **2а-в** достигает 66-82%, количество ацеталя **3а-в** составляет 9-15%.



(1)

R^1= R^2= Me (**а**); R^1= Me, R^2= Et (**б**); R^1= Me, R^2= Pr (**в**)

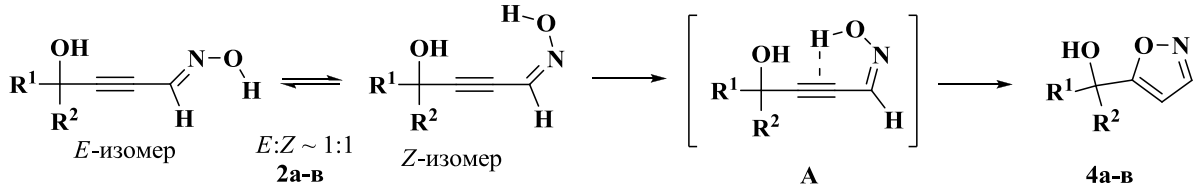
В результате колоночной хроматографии соединения **2а-в** получены с выходом 58-77%, однако ацетали **3а-в** при этом разлагались, и были выделены исходные альдегиды. Строение оксимов **2а-в** доказано методами ИК, ЯМР ^{1}H, ^{13}C спектроскопии, состав подтвержден элементным анализом.

В ИК спектрах соединений **2а-в** присутствуют полосы поглощения валентных колебаний ОН группы с частотами 3285–3390 см$^{-1}$, тройной связи в области 2210–2221 см$^{-1}$ и связи C=N в интервале 1611–1616 см$^{-1}$.

Конфигурационное отнесение изомеров выполнено на основании литературных данных [22]. Авторами показано, что в случае оксимов триалкилсилил(гермил)пропиналей и их углеродного аналога в спектрах ЯМР ^{1}H и ^{13}C сигналы протона и углерода группы HC=N для *E*-изомера характеризуются слабопольным сдвигом и лежат в диапазоне 7.34-7.51 м.д. и 134.25-135.49 м.д. соответственно, в то время как химические сдвиги атомов группы HC=N *Z*-оксима находятся в более сильном поле (6.77-6.94 м.д. и 130.11-131.13 м.д. соответственно). По данным ЯМР спектроскопии, оксимы **2а-в** существуют в растворе в виде равновесной смеси *E*- и *Z*-изомеров, находящихся в соотношении примерно 1:1. *E*-Изомер оксимов **2а-в** характеризуется в спектре ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$) синглетом при 7.32-7.38 м.д., относящимся к группе HC=N, в спектре ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$) - химическим сдвигом углеродного атома связи C=N в диапазоне 133.35-133.91 м.д.; *Z*-изомеру отвечают в спектре ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$) синглет протона HC=N при 6.77-6.79 м.д., в спектре ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$) – сигнал углерода C=N при 129.50-130.19 м.д.

2.1.2. Тандемный синтез изоксазолов из *γ*-гидроксипропиналей

Нами обнаружено, что оксимы **2а-в** в отсутствие растворителя самопроизвольно циклизуются в неизвестные ранее 5-(гидроксиалкил)изоксазолы **4а-в** при комнатной температуре в течение 30 суток (схема 2). Однако конверсия оксима **2а-в** в изоксазол **4а-в** составила не более 25% (ЯМР ^{1}H).



(2)

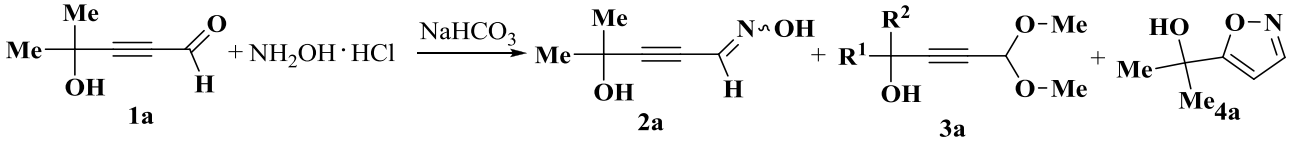
R^1=R^2=Me (**а**); R^1=Me, R^2=Et (**б**); R^1=Me, R^2=Pr (**в**)

В образовании изоксазолов участвует *Z*-изомер, внутримолекулярная циклизация которого, вероятно, протекает через интермедиат **А**. *E*-Изомер в циклизации не участвует, однако он способен переходить в *Z*-изомер, что подтверждается литературными данными [161].

Мы полагаем, что в образовании изоксазольного цикла участвует гидроксильная группа, которая способствует поляризации тройной связи, облегчая тем самым внутримолекулярную циклизацию.

Подбор условий реакции на примере пропиналя **1а** и гидроксиламина показал, что увеличение времени реакции в среде метанола с 2 до 22 ч при комнатной температуре приводит к незначительному повышению конверсии оксима **2а** в изоксазол **4а**, выход которого составил не более 9%, ацеталь **3а** присутствует в смеси в сопоставимых количествах (Табл. 1, оп. 1, 2). Попытка ускорения реакции путём кипячения в метаноле в течение 2 ч позволила незначительно повысить выход изоксазола **4а** (24%), однако существенно возросло содержание ацеталя **3а** (26%) (Табл. 1, оп. 3).

Таблица 1. Оптимизация условий синтеза изоксазола **4a**[а]



Опыт	H_2NOH (экв.)	Растворитель	T (°C)	Время р-ции	Содержание продуктов (%)[б]			
					1a	**2a**	**4a**	**3a**
1	1	MeOH	20-25	2 ч	0	82	0	9
2	1	MeOH	20-25	22 ч	0	79	9	7
3[в]	1	MeOH	65	2 ч	0	36	24	26
4[г]	1	MeCN	90	10 мин	30	51	10	0
5[г]	1	$CHCl_3$	90	10 мин	6	82	4	0
6[г]	1	MeOH	90	10 мин	0	44	26	28
7[г]	1	*t*-BuOH	90	10 мин	0	59	17	0
8[г]	1	*i*-PrOH	90	10 мин	0	58	20	0
9[г]	1	*i*-PrOH	90	1 мин	0	51	4	0
10[г]	1	*i*-PrOH	100	10 мин	0	42	46	0
11[г]	1	*i*-PrOH	100	20 мин	0	37	43	0
12[г]	1	*i*-PrOH	110	10 мин	0	27	45	0
13[г]	1	*i*-PrOH	120	10 мин	0	4	59	0
14[г]	1	*i*-PrOH	150	10 мин	0	2	79	0
15[г]	1	*i*-PrOH	80	1 мин	0	0	47	0
			200	5 мин				
16[г]	1.5	*i*-PrOH	80	1 мин	0	0	52	0
			200	5 мин				
17[г]	2	*i*-PrOH	80	1 мин	0	0	87	0
			200	5 мин				
18[г]	2	*i*-PrOH	80	1 мин	0	0	84	0
			200	3 мин				
19[г]	**2**	***i*-PrOH**	**80**	**1 мин**	**0**	**0**	**93**	**0**
			150	**5 мин**				

[а] Условия реакции: 4-гидрокси-4-метилпентиналь **1a** (1 ммоль), гидроксиламин гидрохлорид, $NaHCO_3$ (эквимольно NH_2-OH·HCl), растворитель (2 мл). [б] ЯМР ^{1}H. [в] Растворитель (3 мл), кипячение. [г] МВ облучение, мономодовый микроволновой реактор «Anton Paar Monowave 300».

Скрининг растворителей показал, что в ацетонитриле и хлороформе (оп. 4, 5) реакция протекает довольно медленно, вероятно, по причине низкой растворимости гидрохлорида гидроксиламина и $NaHCO_3$. В среде метанола в реакционной смеси обнаружен ацеталь **3a** (оп. 6). Для предотвращения протекания побочной реакции ацетализации были использованы стерически

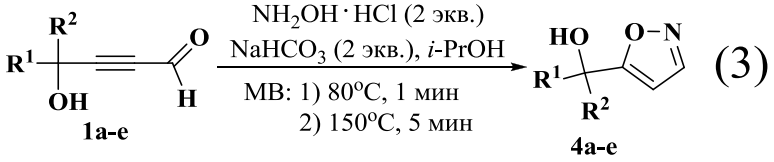
затруднённые спирты (оп. 7, 8), наиболее подходящим при этом оказался *изо*-пропанол.

Варьирование температуры и продолжительности реакции при нагревании в микроволновом реакторе (оп. 8-14) показало, что синтез при температуре 90-110°C не приводит к полной конверсии оксима **2a** в изоксазол **4a**. При повышении температуры до 120-150°C оксим **2a** был обнаружен в незначительных количествах, однако в этих условиях наблюдалось значительное осмоление реакционной смеси, вероятно, ввиду олигомеризации исходного альдегида, и выход изоксазола **4a** после очистки его колоночной хроматографией составил лишь 45% (оп. 14). Предпочтительным оказалось проведение синтеза в два этапа: генерирование оксима **2a** при температуре 80°C и последующая циклизация образующегося *in situ* оксима в изоксазол **4a** при повышенной температуре (150-200°C).

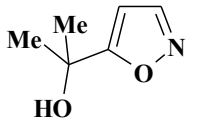
Варьирование количества гидроксиламина (оп. 15-19) показало, что увеличение избытка реагента до 2 экв. (оп. 19) позволяет получить целевой изоксазол **4a** с наибольшим выходом.

В литературе, насколько нам известно, имеются два примера получения изоксазолов путём внутримолекулярной циклизации ацетиленовых альдоксимов. В 1903 г. Кляйзеном описано получение 1,2-изоксазола из пропиналя при взаимодействии с гидроксиламином и 5-фенилизоксазола из фенилпропиналя [162], однако в данной работе отсутствует описание методик синтеза. Авторами [163] описан синтез 3-замещенных изоксазолов в результате катализируемой $AuCl_3$ внутримолекулярной циклизации ацетиленовых альдоксимов в атмосфере азота. Недостатком этого метода является использование весьма дорогого катализатора и инертной атмосферы. Основные методы синтеза изоксазолов включают 1,3-диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов к алкинам [164-166], внутримолекулярную циклизацию ацетиленовых [108, 123, 167] кетоксимов и взаимодействие 1,3-дикарбонильных соединений [152] и их аналогов [168-170] с гидроксиламином с последующей гетероциклизацией аддукта.

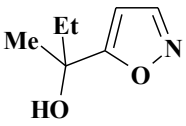
Таким образом, нами осуществлен первый пример некатализируемой каскадной реакции образования изоксазолов из ацетиленовых *γ*-гидроксиальдегидов и гидрохлорида гидроксиламина, включающий использование 2 экв. $NH_2OH{\cdot}HCl$ и гидрокарбоната натрия в качестве основания в среде *изо*-пропанола при нагревании в микроволновом реакторе за очень короткое время (80°C, 1 мин и 150°C, 5 мин) (схема 3). 5-(Гидроксиалкил)изоксазолы **4a-e** получены в виде светло-желтых масел с хорошим выходом.



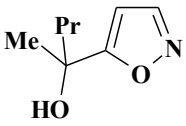
(3)



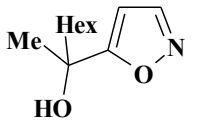
4а, 61%



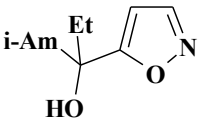
4б, 59%



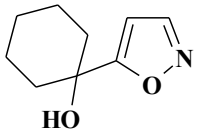
4в, 61%



4г, 71%



4д, 68%



4е, 83%

Строение изоксазолов **4a-e** доказано методами ИК и ЯМР спектроскопии (^1H, ^{13}C, HMBC), состав подтвержден элементным анализом.

В ИК спектрах изоксазолов **4a-e** присутствуют полосы поглощения валентных колебаний ОН–группы в области 3392–3435 $см^{-1}$, двойных связей C=C в интервале 1584–1589 $см^{-1}$ и C=N - 1473–1482 $см^{-1}$.

Спектры ЯМР ^1H ($CDCl_3$) изоксазолов характеризуются наличием дублетов в области 8.10-8.15 м.д. и 6.14-6.20 м.д., относящихся к протонам CH=C и CH=N соответственно. В спектрах ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$) наблюдаются резонансные линии атома углерода C̲H=C в диапазоне 98.61-100.79 м.д., сигналы углеродов C=N при 150.01-150.17 м.д. и CH=C̲ в области 176.37-177.64 м.д.

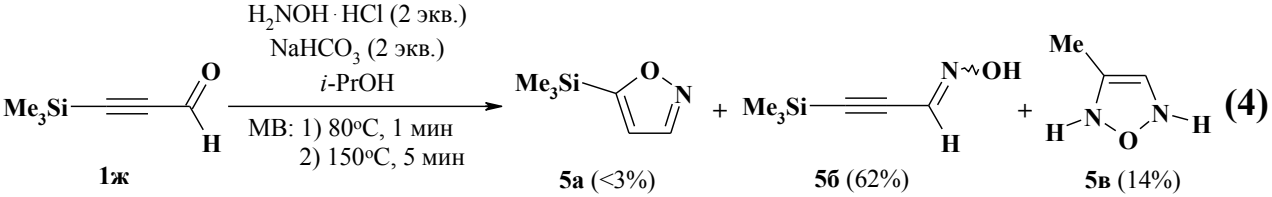
Изоксазолы широко используются в органической химии для получения *α,β*–ненасыщеных кетонов, *α*-кетонитрилов и различных гетероциклов. Биологическая активность производных изоксазола делает их ключевыми

продуктами медицинской химии последних лет. Они являются эффективными селективными агонистами дофамин Д4 рецепторов [171], антагонистами $ГАМК_A$-рецепторов [172], ингибиторами циклооксигеназы-2 (препарат Вальдекоксиб) [173], кроме того они проявляют анальгетическую и противовоспалительную [174], антимикробную и противогрибковую, антиноцицептивную [175] и противораковую [176] активность. Изоксазолы широко применяются в качестве прекурсоров в синтезе различных природных соединений [177], а также входят в состав лекарственных препаратов: Лефлуномид, Сульфаметоксазол и Рисперидон [178].

2.2. Взаимодействие триметилсилилпропиналя с гидроксиламином – неожиданный синтез 3-метил-2,5-дигидро-1,2,5-оксадиазола

Для изучения границ применимости вышеописанной реакции нами предпринята попытка синтеза изоксазола из 3-триметилсилил-2-пропин-1-аля **1ж** в условиях, оптимизированных для *γ*-гидроксацетиленовых альдегидов.

Обнаружено, что реакция триметилсилилпропиналя **1ж** с гидроксиламином в изученных условиях (2 экв. $NH_2OH{\cdot}HCl$ и $NaHCO_3$, *i*-PrOH, MB: 80°C, 1 мин; 150°C, 5 мин) протекает с образованием оксима **5а** (62%, легколетучее желтое масло) в виде смеси *E*/*Z*-изомеров, следовых количеств изоксазола **5б** (<3%) и неизвестного ранее 3-метил-2,5-дигидро-1,2,5-оксадиазола (дигидрофуразана) **5в** (14%, аморфный порошок белого цвета) (схема 4).



(4)

Предполагаемая схема образования дигидрофуразана **5в** включает следующие стадии (схема 5):

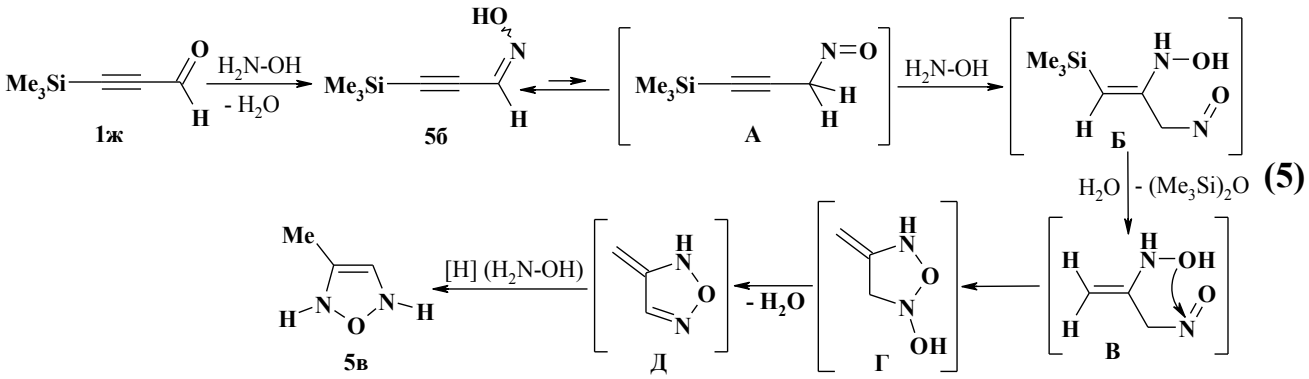
- присоединение гидроксиламина как *N*-нуклеофила по альдегидной группе **1ж** с образованием смеси *Z*-, *E*-оксимов триметилсилилпропиналя;

- нитрозо-оксимная таутомерия с образованием нитрозо-интермедиата **А** [179];

- присоединение второй молекулы гидроксиламина к *β*-угдеродному атому тройной связи по отношению к триметилсилильной группе интермедиата **А** с образованием (2-гидроксиламино-3-нитрозо-1-пропенил)триметилсилана **Б** и последующий гетеролиз Si-C_{sp^2} связи с образованием интермедиата **В**;

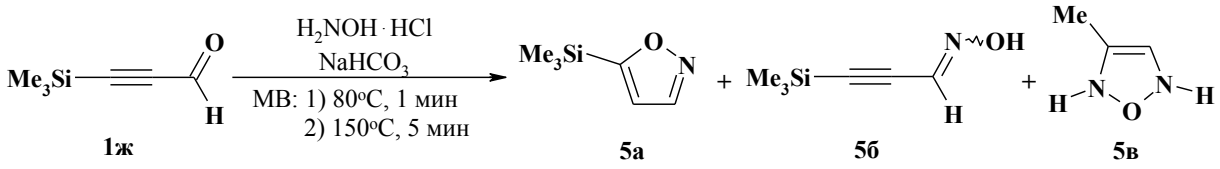
- внутримолекулярная циклизация **В** с образованием интермедиата **Г**, дальнейшая дегидратация которого приводит к 3-метилен-2,3-дигидро-1,2,5-оксадиазолу **Д**;

- восстановление гидроксиламином интермедиата Д с образованием целевого дигидрофуразана **5в**. В литературе имеются сведения о восстановительных свойствах гидроксиламина, например, для восстановления бихромата аммония до Cr_2O_3 под действием $NH_2OH{\cdot}HCl$ [180].



В результате оптимизации условий реакции (Табл. 2) удалось повысить выход дигидрофуразана **5в** до 35%. При этом реакцию проводили в *трет*-бутаноле с использованием 4-х кратного избытка гидрохлорида гидроксиламина и $NaHCO_3$ при облучении в мономодовом микроволновом реакторе «Anton Paar Monowave 300» (режим нагревания: 80°C, 1 мин; 150°C, 5 мин).

Таблица 2. Оптимизация условий синтеза 2,5-дигидрооксадиазола **5в**[а]



1ж **5а** **5б** **5в**

Растворитель	H_2NOH (экв.)	Выход (%)[б]		
		5в	**5б**	**5а**
i-PrOH	2	14	62	3
MeCN	2	-	95	-
H_2O	2	-	34	-
t-BuOH	2	16	34,5	2
t-BuOH	4	35	42	-

[а] Условия реакции: триметилсилилпропиналь **1ж**, NH_2-OH·HCl, $NaHCO_3$ (эквимольно гидрохлориду гидроксиламина), растворитель (2 мл), МВ облучение (80°C, 1 мин; 150°C, 5 мин). [б] Выделенный выход.

Спектральные характеристики *Z*-, *E*-оксимов триметилсилилпропиналя **5б** совпадают с литературными данными [22].

Структура дигидрофуразана **5в** доказана методами ИК и ЯМР спектроскопии с использованием двумерных методик, состав подтверждён элементным анализом.

В ИК спектре 2,5-дигидрооксадиазола **5в** присутствуют полосы поглощения валентных колебаний NH–групп с частотами 3246 и 3280 $см^{-1}$ и C=C связи при 1630 $см^{-1}$.

Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-d_6) дигидрофуразана **5в** характеризуется наличием синглетов в области 1.91 м.д. (CH_3) и 7.63 м.д. (C=CH) и синглетов при 11.41 м.д. и 11.52 м.д., относящихся к NH протонам в положениях 5 и 2, соответственно. В спектре ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6) присутствуют сигналы метильной группы при 9.32 м.д., атомов углерода при 147.54 м.д. (C=<u>C</u>H) и 152.01 м.д. (<u>C</u>=CH).

Подтверждением данной структуры служит наличие в спектрах HMBC кросс-пиков протона при атоме азота в положении 5 с атомом углерода в положении 4 1,2,5-оксодиазольного кольца, протона в положении 4 с атомом углерода метильной группы и протона при атоме азота в положении 2 с атомами

углерода в положении 3 1,2,5-оксадиазольного кольца и углерода метильной группы (рис. 1). В спектрах NOESY наблюдается корреляция между протонами в положении 4 и 5 оксадиазольного кольца, протоны метильной группы обнаруживают ядерный эффект Оверхаузера с протонами в положении 2 и 4 оксадиазольного цикла.

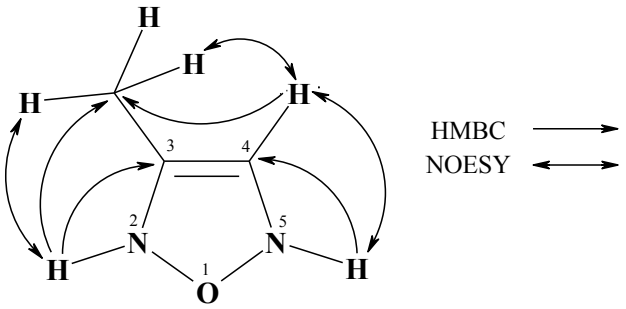


Рис. 1. Основные корреляции по данным 2D спектров HMBC и NOESY для дигидрофуразана **5в**

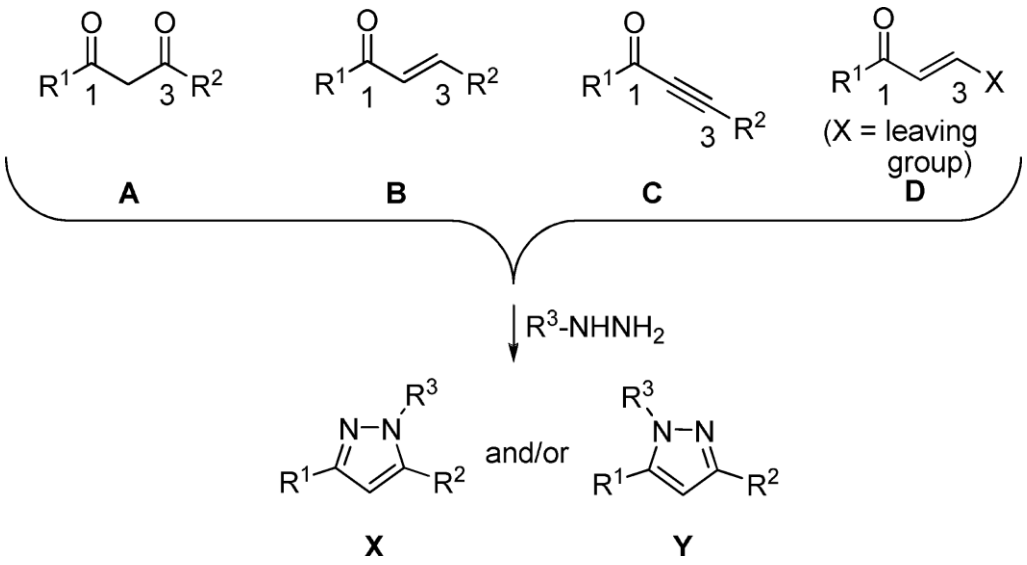
1,2,5-Оксадиазолы, более известные как фуразаны, широко описаны в литературе. Они находят применение в качестве компонентов ракетных топлив и взрывчатых веществ [181, 182]. Проводятся исследования в области медицинского применения препаратов, содержащих 1,2,5-оксадиазольный фрагмент, в качестве ингибиторов H_2-гистаминовых рецепторов [183], средств для лечения болезни Шагаса [184], противовоспалительных [185], противораковых [186], противомикробных препаратов [187], а также гербицидов и регуляторов роста растений. Основным методом синтеза фуразанов является дегидратация глиоксима [188, 189] и его производных [190-192], известны примеры синтеза в результате присоединения азотистого ангидрида к кротоновому альдегиду [193], пиролиза *о*-нитрофенилазидов [194] или из нитробензофуроксанов с использованием перегруппировки (по типу) Боултона-Катрицкого [195, 196].

Важно отметить, что 2,5-дигидрофуразаны **не описаны в литературе**, поэтому обнаруженный 3-метил-2,5-дигидро-1,2,5-оксадиазол представляет интерес для дальнейших исследований как представитель неизвестного ранее ряда соединений.

2.3. Реакция *γ*-гидроксипропиналей с гидразином

Пиразолы – важнейший класс гетероциклических соединений, его производные нашли широкое применение в агрохимии, создании новых материалов, и особенно в фармацевтической индустрии. Синтез пиразолов привлекает внимание химиков-органиков благодаря их разнообразной биологической активности. Они проявляют анальгезирующие [197], антибактериальные [198, 199], противовоспалительные (Целекоксиб) [200], антидепрессивные [201], противомикробные [202], антивирусные [203], холестерин-понижающие [204], гипогликемические [205], антигипертензивные [206] и противораковые [207] свойства. Кроме того, ряд производных пиразола обладает подавляющим аппетит действием [208], и используются как средства от ожирения [209]. Пиразольное ядро входит в состав большого числа лекарственных средств, например Целебрекс [207] и Мавакоксиб (НПВС), Разаксабан (антикоагулянт), Фомепизол (антидот метанола), Виагра [210], Зометапин (антидепрессант) [211], а также пестицидов: Циенопирафен и Тебуфенпирад [212] (акарицид), Пентиопирад (фунгицид). В промышленности пиразолы применяются в качестве лигандов для металлокомплексов и хелатирующих агентов, а также ингибиторов коррозии.

Основными методами синтеза пиразолов являются реакции [3+2] циклоприсоединения [213, 214] и реакции гидразина с 1,3-биэлектрофилами. В качестве 1,3-биэлектрофилов применяются 1,3-дикарбонильные соединения [215] и *α,β*-ненасыщенные карбонильные соединения: пропеноны [216], аминоеноны [217] и *α*-ацетиленовые кетоны [218] (схема 6). В реакциях несимметричных субстратов ($R^1 \neq R^2$) с использованием замещенного гидразина ($R^3 \neq H$), как правило, образуется смесь региоизомеров **X** и **Y**, однако при использовании незамещенного гидразина изомерные структуры становятся эквивалентными вследствие прототропной таутомерии.

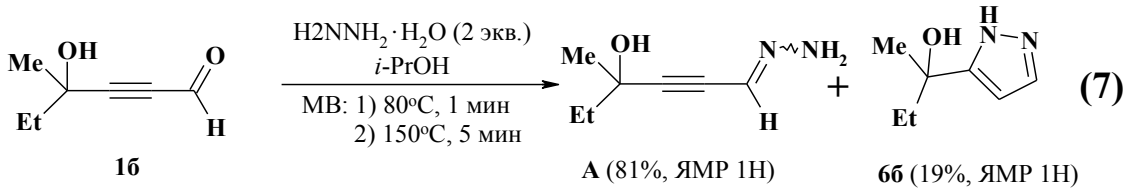


(6)

Синтез пиразолов в результате реакции ацетиленовых альдегидов с гидразином менее изучен. Циклизация первоначально образующихся гидразонов осуществляется под действием металлокатализатора (Au(I) [219], Cu(I) [11], Pd(II) [220]) либо в результате электрофильного содействия молекулярным йодом в присутствии $NaHCO_3$ [10]. Важно отметить, что во всех вышеописанных работах образование 1,2-диазолов осуществляется в две стадии с выделением промежуточного гидразона. Образование пиразолов в результате однореакторного синтеза из пропиналей реализовано на примере реакции фенилпропиналя и фенилгидразина в среде $HCl_к$/MeOH (1.5 об.%) при МВ облучении (120°C, 2 мин) [221] и 3-ферроценилпропиналя с гидрохлоридом гидразина в среде диоксана при 100°C в течение 8 ч, или в метаноле при 65°C в течение 5 ч [222]. В последнем случае катализатором реакции, вероятно, является выделяющийся HCl, т.к. при проведении реакции 3-ферроценилпропиналя с гидразин-гидратом в аналогичных условиях выходы пиразолов существенно снижались.

Нами изучена возможность однореакторного синтеза пиразолов из ацетиленовых *γ*-гидроксиальдегидов **1а-е** и гидразин-гидрата. Первоначально реакция была проведена в условиях, оптимальных для синтеза изоксазолов **4а-е** (2 экв. NH_2-NH_2·H_2O, *i*-PrOH, МВ: 80°C, 1 мин; 150°C, 5 мин) [160]. Исследование на примере взаимодействия 4-гидрокси-4-метилгексин-2-аля **1б** с гидразин-гидратом показало, что внутримолекулярная циклизация кинетического продукта

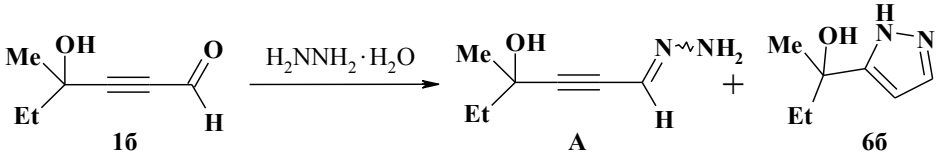
– *α*-ацетиленового гидразона **А** происходит значительно медленнее, чем внутримолекулярная циклизация оксима **2б**, и приводит к образованию 5-гидроксиалкилпиразола **6б** с выходом лишь 19% (схема 7, контроль ЯМР ^{1}H).



(7)

Оптимизация условий реакции была проведена на примере 4-гидрокси-4-метилгексин-2-аля **1б** и включала варьирование растворителя, катализатора, времени реакции и количества гидразин-гидрата (Табл. 3).

Таблица 3. Оптимизация условий синтеза пиразола **6б**[а]



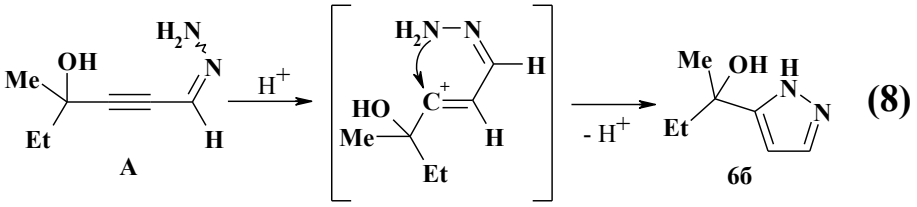
Опыт	Растворитель	Катализатор (10 мол%)	NH_2NH_2 (экв.)	Время (ч)	Содержание продуктов (%)[б]	
					А	**6б**
1	MeOH	-	1	1	13	42 (45)[в]
2	*i*-PrOH	-	1	0.5 1	47 30	53 70[г]
3	*t*-BuOH	-	1	2	12	88[г]
4	THF	-	1	0.5 1 2	70 56 37	30 44 63
5	EtOH	-	1	0.5 1 2	43 13 -	47 (10)[в] 60 (27)[в] 59 (41)[в,г]
6	HFIP	-	1	0.5 1 2	13 - -	87[г] 100[г] 100[г]
7	TFE	-	1	0.5 1 2	31 10 -	69 90[г] 100[г]
8	THF:HFIP 85:15	-	1	0.5 1 2	54 29 6	46 71[г] 94[г]
9	THF	CH_3COOH	1	0.5 1	62 49	38 51

				2	32	68
10	THF	CF_3COOH	1	0.5 1 2	- - -	100[г] 100[г] 100[г]
11	THF	CHF_2COOH	1	0.5 1 2	36 20 -	64 80 100[г]
12	**THF**	**CF_3COOH**	**2**	0.5 1 **2**	36 31 -	64 69 **100**
13	THF	CF_3COOH	1[д]	0.5 1 2	70 56 24	30 44 76

[а] Условия реакции: 4-гидрокси-4-метилгексин-2-аль **1б** (1 ммоль), NH_2-NH_2·H_2O, растворитель (1 мл), МВ облучение (150°C). [б] ЯМР ^{1}H. [в] В скобках указан выход *O*-алкилированного пиразола. [г] В реакционной смеси наблюдалось сильное осмоление. [д] DABCO (1 экв.) + NH_2-NH_2·H_2O (1 экв.).

Скрининг широкого ряда растворителей (оп. 1-8) показал, что проведение реакции в MeOH и EtOH, предположительно, приводит к частичному алкилированию OH-группы пиразола (оп. 1, 5). Образующийся *O*-алкилированный пиразол имеет характеристичные дублеты при 7.49 м.д. и 6.14 м.д., относящиеся к протонам в положениях 3 и 4 пиразольного кольца и синглет при 3.08 м.д., характерный для метильной группы (в случае MeOH). В случае этанола протоны пиразольного кольца резонируют при 7.45 м.д. и 6.12 м.д. и в спектре присутствует набор из квартета и триплета при 3.69 м.д. и 1.12 м.д., соответствующих протонам *O*-этильного фрагмента. Проведение реакции в кислотных растворителях, таких как гексафторизопропанол (HFIP) и трифторэтанол (TFE) (оп. 6, 7), привело к полной конверсии гидразона **А** в пиразол **6б**, однако реакционная смесь была существенно загрязнена продуктами осмоления. Наиболее чистые продукты с удовлетворительным выходом были получены в тетрагидрофуране (THF) и смеси THF:HFIP=85:15 (оп. 4, 8), поэтому дальнейшие эксперименты были выполнены в THF с применением кислотного катализа.

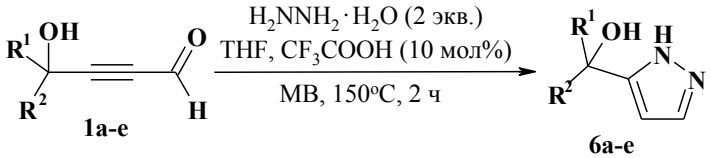
Скрининг катализаторов (оп. 9-11) показал, что наилучшим является использование 10 мол% трифторуксусной кислоты, однако и в этом случае наблюдалось сильное осмоление реакционной смеси. Мы полагаем, что роль кислоты заключается в электрофильном содействии нуклеофильному присоединению амино-группы гидразона **A** по его тройной связи (схема 8).



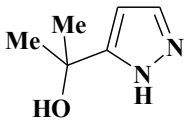
(8)

Увеличение количества гидразин-гидрата до 2 экв. (оп. 12) позволило получить достаточно чистый целевой пиразол **6б** с наилучшим выходом. Для объяснения влияния второго эквивалента гидразина на чистоту образующегося продукта проведен синтез с использованием смеси гидразин-гидрата и 1,4-диазобицикло[2,2,2]октана (DABCO) – третичного амина с близким значением pK_a, в эквимольном соотношении. Было показано что, как и в случае использования 2 экв. гидразина, наблюдается значительно меньшее осмоление реакционной смеси, чем при использовании 1 экв. гидразина (оп. 12, 13 и оп. 10). Данные результаты позволяют предположить, что на скорость олигомеризации, приводящей к осмолению реакционной смеси, влияет именно **pH среды**, оптимальное значение которой достигается при использовании двух эквивалентов гидразина.

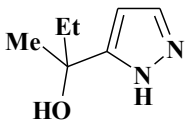
Оптимальные условия синтеза пиразолов **6a-e** из γ-гидроксипропиналей **1a-e** включают использование 2 экв. реагента в среде ТГФ, 10 мол% трифторуксусной кислоты в качестве катализатора при микроволновом облучении (150°C) в течение 2 ч (схема 9). 5-Замещённые пиразолы **6a-e** были получены с высоким выходом (73-83%).



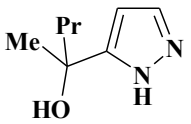
(9)



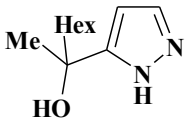
6а, 76%



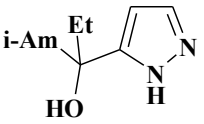
6б, 74%



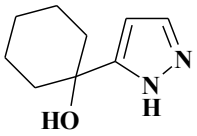
6в, 83%



6г, 82%



6д, 73%



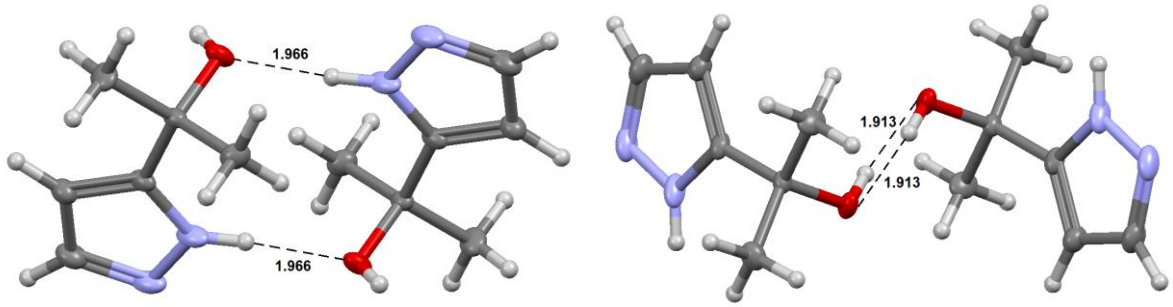
6е, 83%

Структура соединений **6а-е** была установлена методами ИК, ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектроскопии. Для пиразолов **6а**, **6б**, **6е** строение подтверждено данными РСА.

В ИК спектрах пиразолов **6а-е** присутствуют полосы поглощения валентных колебаний NH–группы с частотами 2500–3000 см$^{-1}$, OH–группы в области 3184–3271 см$^{-1}$, двойных связей C=C и C=N в интервале 1457–1560 см$^{-1}$.

Спектры ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$) пиразолов **6а-е** характеризуются наличием дублетов в области 7.37-7.49 м.д. и 6.01-6.07 м.д., относящихся к связям CH=N и C=CH, соответственно. Спектры ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$) характеризуются сигналами атомов углерода связи C=<u>C</u>H в диапазоне 101.1-101.8 м.д. и атомов углерода связи C=N при 134.3-135.3 м.д., а также <u>C</u>=CH в интервале 152.7-155.8 м.д.

Молекулярная структура соединения **6а**, полученная при изучении рентгеновской дифракции представлена на рис. 2. Молекулы связаны между собой в циклические димеры посредством водородных связей NH···O длиной 1.966 Å (рис. 2а). Кроме того, OH-группы соседних молекул 2-(1*H*-пиразол-5-ил)пропан-2-ола **6а** также связаны между собой *H*-связями длиной 1.913 Å (рис. 2б), в результате чего циклические димеры образуют бесконечные цепочки (рис. 3).



а б

Рис. 2. Структура соединения **6а**

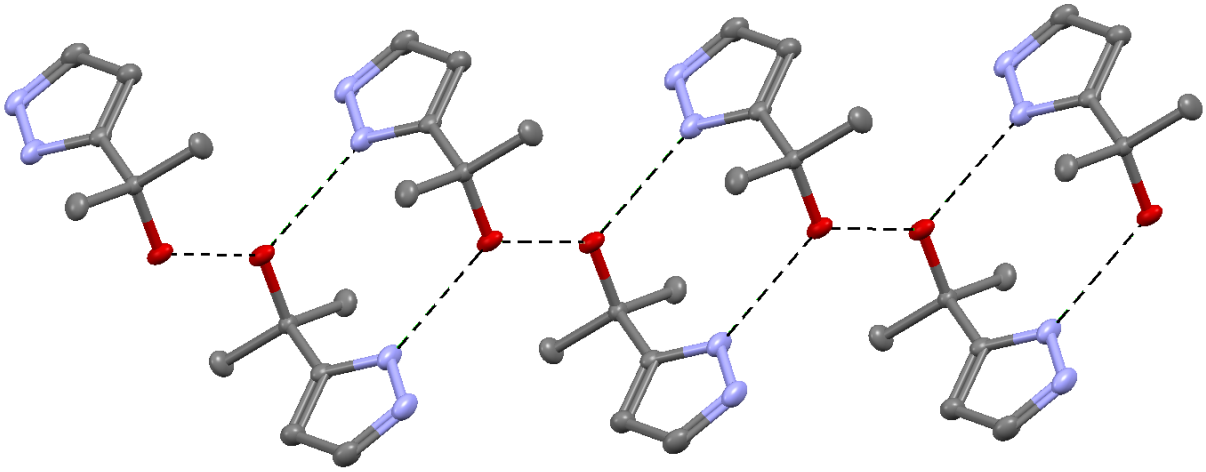


Рис. 3. Цепочечная структура 2-(1*H*-пиразол-5-ил)пропан-2-ола **6а**

Молекулярная структура пиразола **6б** аналогична 2-(1*H*-пиразол-5-ил)пропан-2-олу **6а**. Молекулы 2-(1*H*-пиразол-5-ил)бутан-2-ола **6б** связаны между собой в циклические димеры посредством водородных связей NH···O длиной 1.952 Å, что на 0.14 Å короче по сравнению с димером, образуемым соединением **6а**. OH-Группы соседних молекул связаны между собой *H*-связями длиной 2.011 Å.

В отличие от пиразолов **6а,б** в независимой части ячейки соединения **6е** (R^1-R^2 = -$(CH_2)_5$-) находятся две молекулы, которые являются таутомерными пиразолами (рис. 4). Каждая молекула 2-(1*H*-пиразол-3(5)-ил)циклогексанола **6е** образует водородные связи четырёх типов с четырьмя соседними молекулами (рис. 5). В водородное связывание вовлечены NH-группа, OH-группа, неподеленная электронная пара атома азота и неподеленная электронная пара

атома кислорода. Длины *H*-связей составляют: $N^2H\cdots O^1$ 1.960 Å, $O^1H\cdots N^3$ 1.958 Å, $O^1\cdots HN^2$ 1.960 Å, $N^1\cdots HO^2$ 1.980 Å.

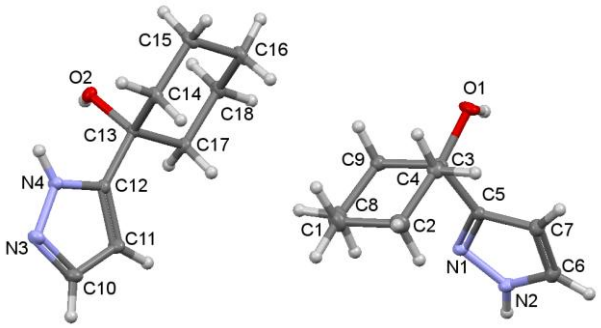


Рис. 4. Независимая часть ячейки 2-(1*H*-пиразол-3(5)-ил)циклогексанола **6e**

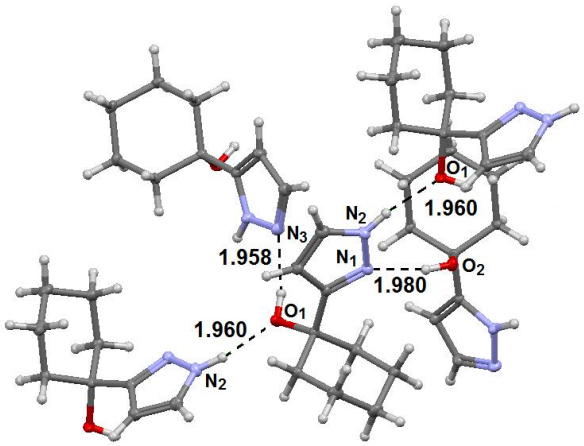
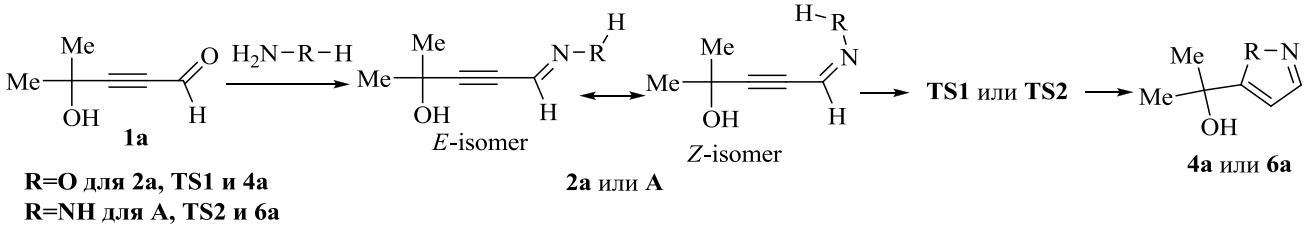


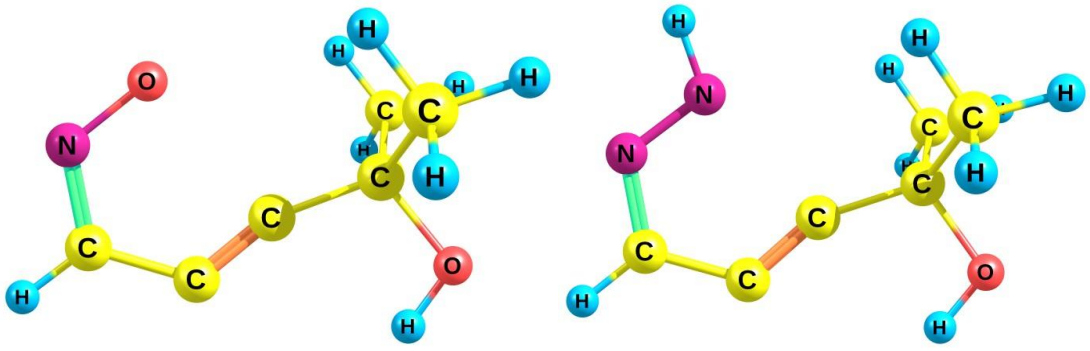
Рис. 5. Водородное связывание молекул соединения **6e**

Логично предположить, что ввиду структурной близости оксимов **2** и гидразонов **A** их циклизация в соответствующие изоксазолы **4** и пиразолы **6** должна осуществляться по однотипным механизмам. Однако экспериментально наблюдаемое значительное различие в скоростях реакций заставило нас усомниться в этом предположении и провести квантовомеханическое моделирование обоих процессов[1]. Поиск и локализацию переходных состояний проводили методом синхронного транзита QST2 [223, 224]. Все расчеты были выполнены в рамках программного комплекса GAUSSIAN 09 [225]. Полная оптимизация геометрии молекул проводилась до величины градиента 10^{-5} а.е./бор. Стационарные точки идентифицированы анализом матрицы Гессе. Проведен анализ частот колебаний в критических точках. Переходные состояния

[1] Квантовохимические расчеты выполнены к.х.н. Павловым Д. В.

имеют только одно отрицательное собственное значение Гессиана, локальные минимумы отрицательных значений не имеют. *Ab initio* расчет в рамках DFT B3LYP/6-311++G(d,p) показал идентичность механизмов и схожесть структур переходных состояний **TS1** и **TS2** (схема 10). Оба переходных состояния имеют плоскую структуру и характеризуются расстоянием между атомом углерода в *β*-положении тройной связи и атомом кислорода в случае оксима **2a** равным 2.31 Å, а в случае гидразона **A** $r(C_\beta–NH)$ = 2.23 Å. Различия сводились к незначительному, на первый взгляд, снижению энергии активации образования изоксазола **4a** на 2.91 ккал/моль. Однако сравнительная оценка соответствующих скоростей реакции по уравнению Аррениуса ($k=Ae^{-Ea/RT}$) показала значительное снижение константы скорости образования пиразола **6a** по сравнению с изоксазолом **4a** (в 32 раза). Рассчитанные значения хорошо коррелируют с экспериментально наблюдаемыми, подтверждая, таким образом, общность механизма внутримолекулярной циклизации оксимов и гидразонов. Различия в скоростях реакций обусловлены лишь величиной энергетических барьеров переходных состояний **TS1** и **TS2**.



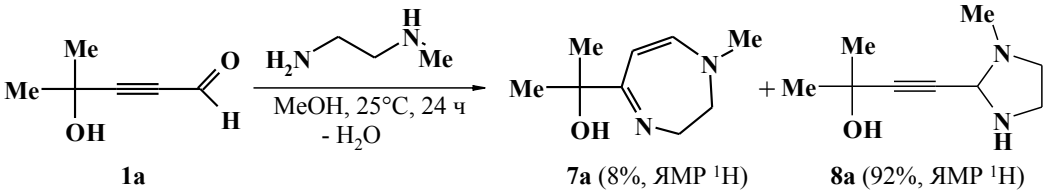


(10)

TS1 (E_a = 11.17 ккал/моль) **TS2** (E_a = 14.08 ккал/моль)

2.4. Реакция *γ*-гидроксипропиналей с *N*-метилэтилендиамином - эффективный синтез 1-метил-2,3-дигидро-1*H*-1,4-диазепинов

Известно [111], что реакция *γ*-гидроксипропиналей **1** с этилендиамином протекает в мягких условиях с образованием 1,4-диазепинов. В продолжение этого исследования нами изучена реакция альдегида **1a** с *N*-метилэтилендиамином в среде метанола при комнатной температуре в течение 24 ч (схема 11). В этих условиях получена смесь продуктов 1,4- и 1,2-присоединения, а именно 2-(1-метил-2,3-дигидро-1*H*-1,4-диазепин-5-ил)-2-пропанола **7a** (8%, ЯМР ^{1}H) и 2-метил-4-(1-метил-2-имидазолидинил)-3-бутин-2-ола **8a** (92%, ЯМР ^{1}H).



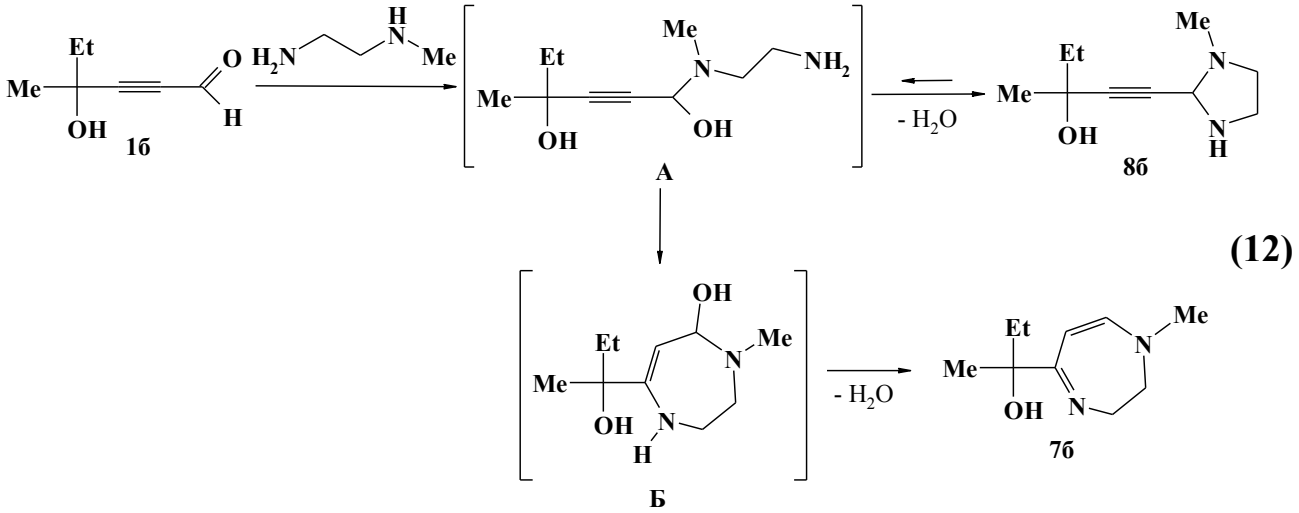
1a **7a** (8%, ЯМР ^{1}H) **8a** (92%, ЯМР ^{1}H) **(11)**

Через 17 дней в отсутствие растворителя при комнатной температуре содержание диазепина **7a** в реакционной смеси повысилось до 52% при одновременном снижении содержания имидазолидина **8a** до 48% (контроль ЯМР ^{1}H).

Для объяснения неожиданного превращения циклического аминаля **8a** в диазепин **7a** был проведен ЯМР ^{1}H мониторинг реакции на примере 4-гидрокси-4-метилгексин-2-аля **1б**. Обнаружено, что уже через 10 мин после смешивания реагентов в реакционной смеси отсутствует исходный альдегид **1б**, а основным продуктом является циклический аминаль – имидазолидин **8б**, и видны следовые количества целевого 1,4-диазепина **7б**. С увеличением времени реакции выход диазепина **7б** постепенно растет, однако скорость реакции при комнатной температуре достаточно низкая, так как через 48 ч его содержание составило лишь 14%. Интермедиаты реакции обнаружить не удалось.

На основании полученных данных предложена следующая схема процесса (схема 12). 1,2-Присоединение *N*-метилэтилендиамина к гидроксиальдегиду **1б** приводит к генерированию полуаминаля **A**, который находится в равновесии с циклическим продуктом – 1,3-диазолидином **8б**. Образование термодинамически

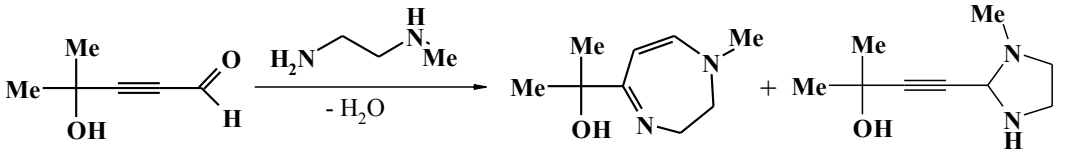
стабильного 1,4-диазепина **7б** происходит в результате внутримолекулярной 1,4-циклизации гемиаминаля **А** с образованием интермедиата **Б** и его последующей дегидратации.



Оптимизация условий селективного синтеза 2,3-дигидро-1Н-1,4-диазепина **7** была проведена на примере 4-гидрокси-4-метилпентин-2-аля **1а** и включала подбор растворителя, температуры и времени реакции (Табл. 4).

Варьирование широкого ряда растворителей (оп. 1-6) показало, что скорость образования диазепина **7а** практически не зависит от природы и полярности реакционной среды. Низкие выходы целевого продукта в растворе при комнатной температуре подтолкнули нас к проведению синтеза при повышенной температуре без растворителя. Сравнение конвекционного и микроволнового нагревания (оп. 7, 8) не выявило существенных различий, поэтому дальнейшие эксперименты выполнялись при МВ содействии, как более удобном с технической точки зрения методе проведения эксперимента. Оптимизация по времени реакции показала, что полная конверсия имидазолидина **8а** в диазепин **7а** наблюдается уже через 20 мин облучения при 90°С (оп. 9-11).

Таблица 4. Оптимизация условий синтеза 2,3-дигидро-1*H*-1,4-диазепина **7**[*а*]

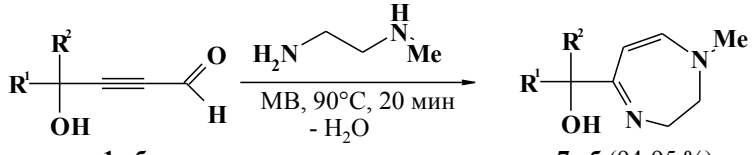


1a **7a** **8a**

Опыт	Растворитель	T (°C)	Время	Содержание продуктов (%)[*б*]	
				8a	**7a**
1	Вода	20	24 ч	84	16
2	Гексан	20	24 ч	76	24
3	*t*-бутанол	20	24 ч	84	16
4	Бензол	20	24 ч	81	19
5	Хлороформ	20	24 ч	79	21
6	Ацетонитрил	20	24 ч	85	15
7[*в*]	-	90	1 ч	-	100
8[*г*]	-	90	1 ч	-	100
9[*г*]	-	90	30 мин	-	100
10[*г*]	-	90	20 мин	-	100
11[*г*]	-	90	10 мин	6	94

[*а*] Условия реакции: 4-гидрокси-4-метилпентин-2-аль **1a** (1 ммоль) и *N*-метилэтилендиамин (1 ммоль), растворитель (1 мл). [*б*] ЯМР ^{1}H. [*в*] Без растворителя, термостат (90°C). [*г*] Без растворителя, МВ облучение (90°C).

Таким образом, нами осуществлён МВ синтез неизвестных ранее 1-метил-2,3-дигидро-1*H*-1,4-диазепинов **7а,б** с высоким выходом из ацетиленовых γ-гидроксиальдегидов **1а,б** и *N*-метилэтилендиамина в отсутствие растворителя при 90°C в течение 20 мин (схема 13).



1а,б **7а,б** (94-95 %) **(13)**

R^1=R^2=Me (**а**); R^1=Me, R^2=Et (**б**)

Соединения **7а,б** выделены в виде вязких масел с выходом 94-95%. По данным ЯМР ^{1}H, ^{13}C спектроскопии и элементного анализа они являются индивидуальными веществами. При попытке хроматографирования на колонке (SiO_2 или Al_2O_3, элюент - CH_2Cl_2-MeOH) разлагаются. Следует отметить, что большинство известных в литературе 1,4-диазепинов относятся к ряду

бензодиазепинов [112, 113] или стабилизированы наличием полифторалкильного заместителя в положении 5 [226, 227].

В ИК спектрах диазепинов **7а,б** присутствуют полосы поглощения ОН–группы с частотами 3253-3286 $см^{-1}$, двойных связей С=С и С=N в области 1574–1633 $см^{-1}$.

Спектры ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6) 1,4-диазепинов **7а,б** характеризуются наличием дублетов с КССВ = 9.0-9.1 Гц в области 6.61-6.74 м.д. и 4.67-4.68 м.д., относящихся к протонам CH=C<u>H</u>–N(Me) и C<u>H</u>=CH–N(Me) соответственно и синглетом протонов метильной группы при пиррольном атоме азота в области 2.98-3.03 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6) атомам углерода двойной связи отвечают сигналы <u>C</u>H=CH–N(Me) в диапазоне 85.7-86.0 м.д. и CH=<u>C</u>H–N(Me) при 147.1-148.4 м.д., атому углерода фрагмента С=N – 173.1-174.1 м.д.

Структура имидазолидина **8а** доказана методами ЯМР ^{1}H, ^{13}C и ^{15}N спектроскопии с применением двумерных методик (2D HMBC, COSY, рис. 6). В спектрах HMBC наблюдаются кросс-пики протона в положении 2 (3.85 м.д., д) диазолидинового цикла с атомами углерода в положении 4 (44.2 м.д.) и 5 (53.1 м.д.) и углеродными атомами С≡С связи (79.1 м.д. и 89.4 м.д.), а также с атомами азота в положении 1 (-326.6 м.д.) и 3 (-329.0 м.д.). В спектрах COSY наблюдаются кросс-пики протона в положении 2 (3.85 м.д., д) диазолидинового кольца с протонами в положении 4 (2.81 м.д., м) и 5 (2.72 м.д., м) и протонов метильной группы при атоме азота в положении 1 диазолидинового кольца (2.26 м.д., с) с протонами в положении 2 (3.85 м.д., д) и 5 (2.36 м.д., м; 2.72 м.д., м).

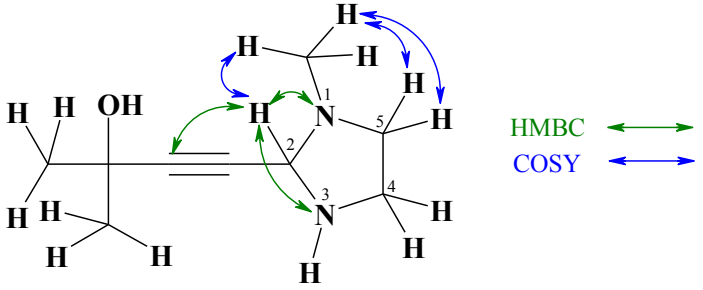


Рис. 6. Основные корреляции по данным 2D спектров HMBC и COSY для имидазолидина **8а**

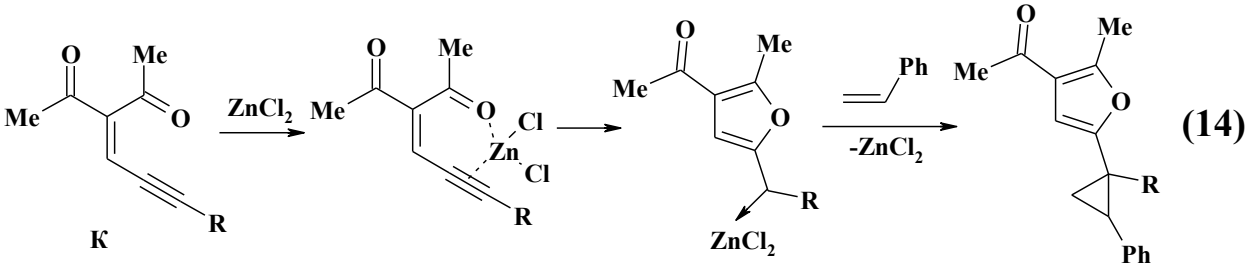
1,4-Диазепины привлекают особое внимание благодаря уникальной фармакологической активности, применяемой при лечении заболеваний центральной нервной системы, что характерно не только для 1,4-бензодиазепинов [228], но и для моноциклических аналогов [229]. Моноциклические диазепины менее изучены, однако известно, что они обладают антиконвульсантной [230], антилейкемической, антитромбоцитарной активностью [231].

Наличие в молекулах синтезированных 1,4-диазепинов нескольких реакционных центров (C=N, OH, NH) предопределяет перспективы их использования в синтетической и медицинской химии для создания новых лекарств.

Таким образом, показано, что реакция ацетиленовых γ-гидроксиальдегидов **1** с *N*-метилэтилендиамином протекает как тандемный процесс, включающий 1,2-присоединение бинуклеофила с образованием ацетиленовых 1,3-диазолидинов **8** и последующее превращение в неизвестные ранее гидроксилсодержащие моноциклические 1,4-диазепины **7**.

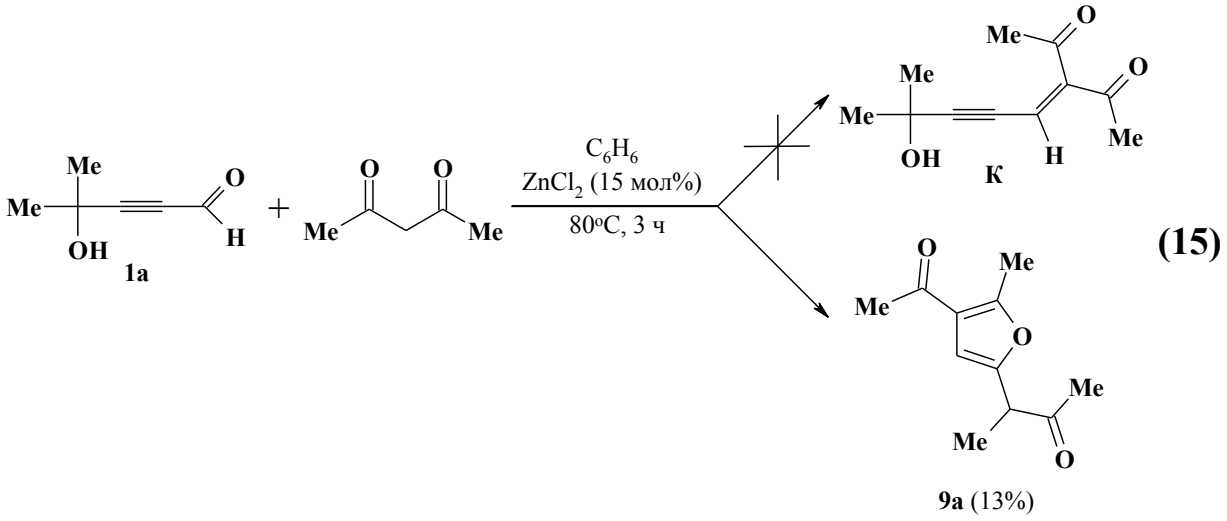
2.5. Взаимодействие γ-гидроксипропиналей с ацетилацетоном – синтез функционализированных фуранов

Как было показано в литературном обзоре (см. разд. 1.3.5.3.), аддукты Кнёвенагеля типа **К** могут циклизоваться в фураны под действием кислот Льюиса, в том числе $ZnCl_2$, однако для протекания реакции необходимо участие еще одного реагента – акцептора карбена (схема 14). Авторы [145, 148] предлагают механизм формирования фуранов через карбены Фишера и аргументируют свое предположение, опираясь на квантовохимическое моделирование реакции, второй реагент (стирол) служит акцептором (2-фурил)карбена.



(14)

Взаимодействие *γ*-гидроксипропиналей с *C,O*-бинуклеофилами ранее не было изучено. В качестве модельного бинуклеофила нами был выбран ацетилацетон – коммерчески доступный и легко идентифицируемый реагент, который может существовать в енольной форме. Ожидаемые полифункциональные аддукты Кнёвенагеля представляют интерес как строительные блоки для синтеза различных гетероциклических соединений. Реакция проводилась при кипячении в бензоле в присутствии каталитических количеств $ZnCl_2$ (15 мол%). Однако, в случае 4-гидрокси-4-метилпентин-2-аля **1a** в данных условиях вместо аддукта Кнёвенагеля **К** был выделен неизвестный ранее 2-(4-ацетил-5-метил-2-фурил)-бутан-2-он **9a** с выходом 13% (схема 15).



(15)

Предполагаемая нами на основании литературных данных схема превращения альдегида **1a** в фуран **9a** включает следующие стадии (схема 16):

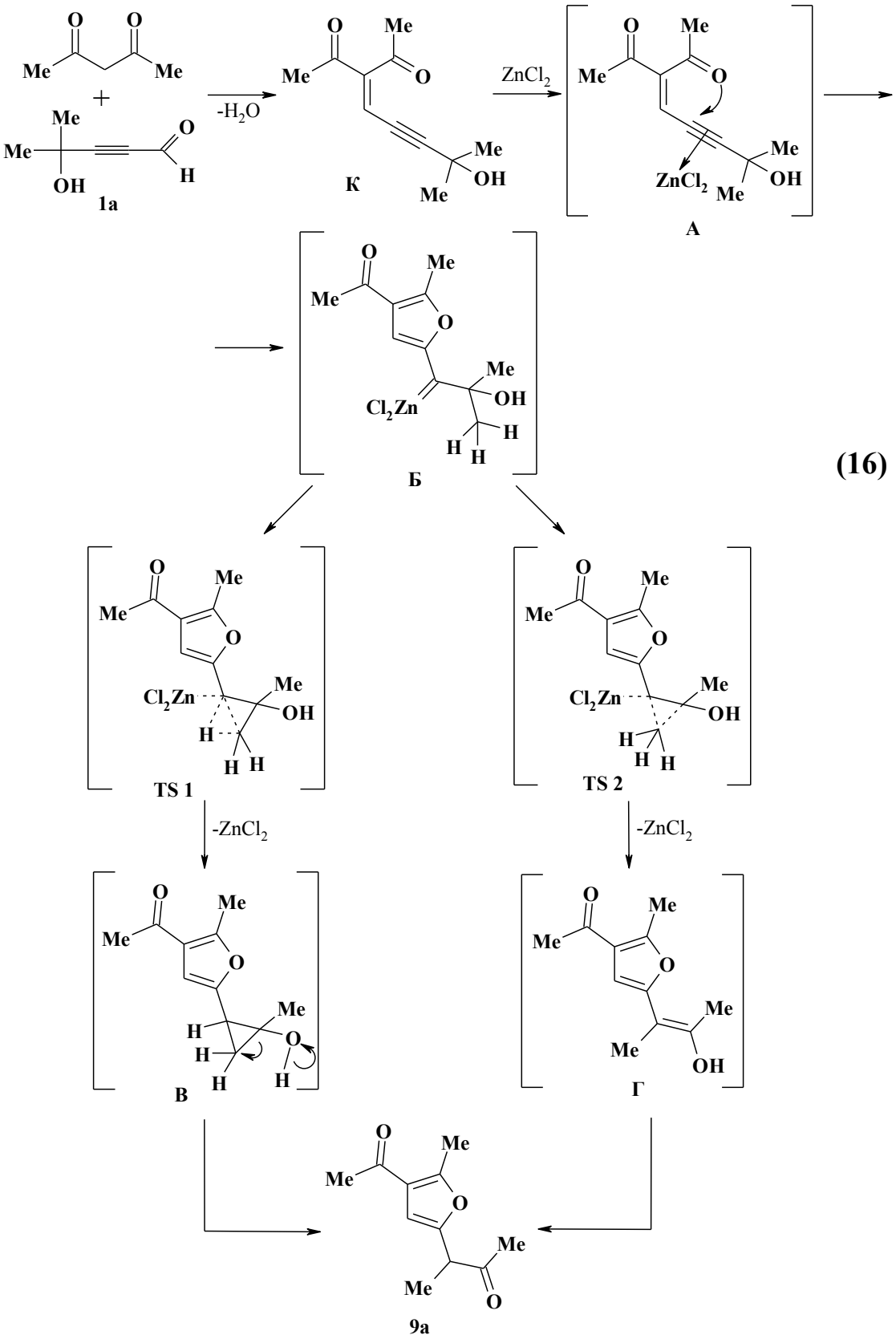
- нуклеофильное присоединение ацетилацетона к альдегиду **1a** с образованием аддукта Кнёвенагеля (енина **К);**

- последующая координация $ZnCl_2$ с аддуктом Кнёвенагеля **К** приводит к интермедиату **А**, в котором цинк координирован с карбонильной группой и тройной связью енина;

- Комплекс **А** претерпевает 5-*экзо-диг* циклизацию в фурилкарбен **Б**, стабилизированный комплексообразованием с хлористым цинком;

- внедрение карбена по связи С–Н метильной группы с образованием циклопропанового интермедиата **В**. Внедрение карбенов по связи С–Н подробно описано в литературе [232];

- раскрытие циклопропанола **В**, сопровождающееся 1,4-прототропным сдвигом, с образованием целевого фурана **9а**. Перегруппировка циклопропанола в пропаналь также известна [233].

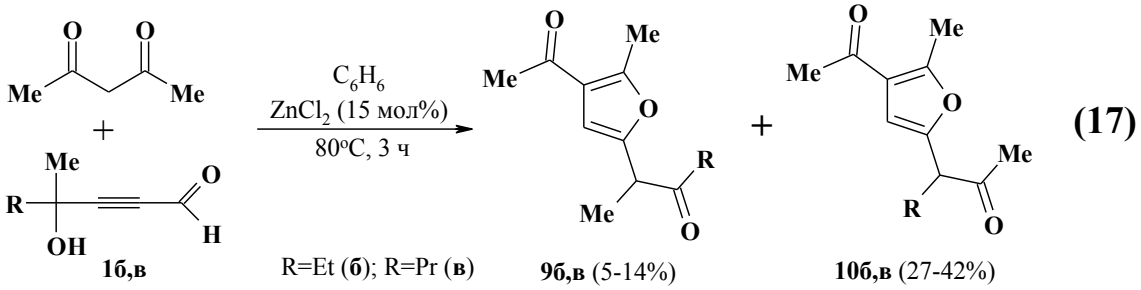


(16)

Альтернативный путь включает миграцию метильной группы с образованием енола **Г** и его последующую изомеризацию в целевой фуран **9а**.

Квантовохимические расчеты внутримолекулярной циклизации енинов - аддуктов Кнёвенагеля в фурилкарбеновые комплексы описаны в литературе [145], как показали наши исследования, в случае аддукта **К** такая циклизация протекает с понижением полной энергии на 4.5 ккал/моль. Фуран **9а** (-46.3 ккал/моль) может образоваться посредством миграции атома водорода в циклопропановом интермедиате **В** (-23.1 ккал/моль) или в результате кетоенольной перегруппировки енола **Г** (-34.8 ккал/моль). Образование циклопропанового интермедиата **В** может протекать путем одновременного переноса атома водорода и миграции метиленовой группы через переходное состояние TS 1 (+13,8 ккал/моль), а енола **Г** – в результате миграции метильной группы через переходное состояние TS 2 (+15,6 ккал/моль). Сравнение величин энергетических барьеров не позволяет однозначно исключить какой-либо из механизмов образования конечного фурана **9а**. Расчеты были выполнены методом B3LYP/6-311+G(d,p) с учетом эффектов сольватации в рамках PCM[2].

Было показано, что γ-гидроксипропинали **1б,в** реагируют с ацетилацетоном в аналогичных условиях, приводя к соответствующим фуранам с более высоким выходом (схема 17).

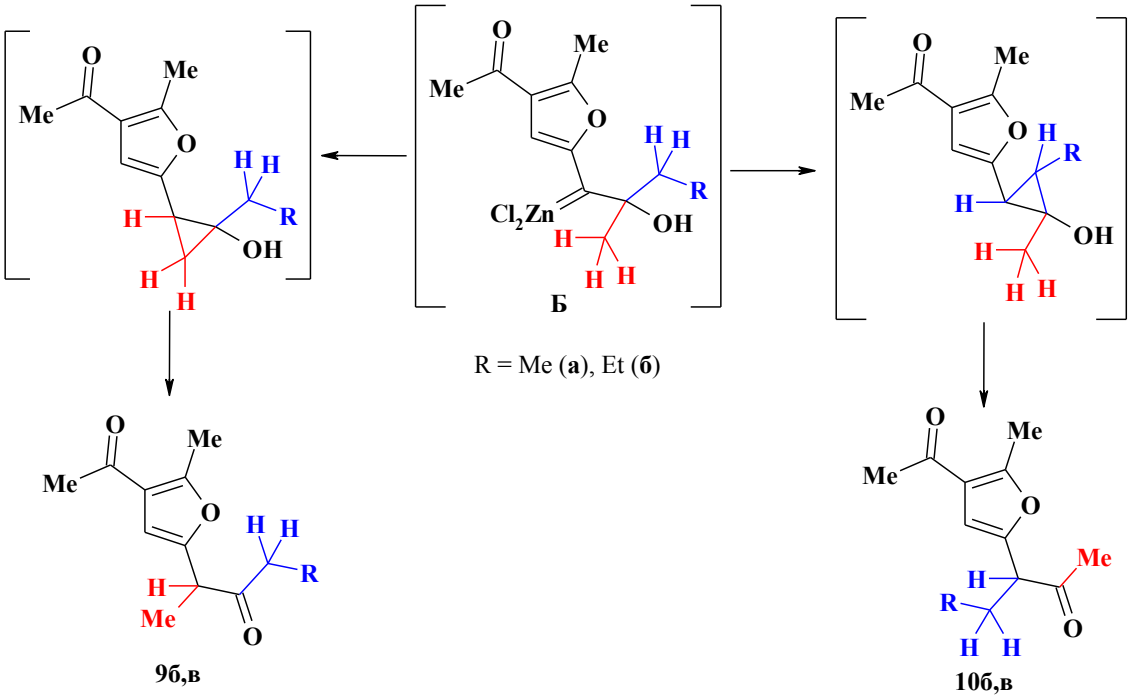


(17)

Образование изомерных продуктов **9б,в** и **10б,в** объясняется наличием в α-положении карбенового центра интермедиата **Б** различных алкильных групп (Me и Et для **1б**, Me и Pr для **1в**), в результате чего реализуется возможность конкурентной миграции обоих заместителей (схема 18). Как показывают экспериментальные данные, карбен **Б** предпочтительнее взаимодействует с более

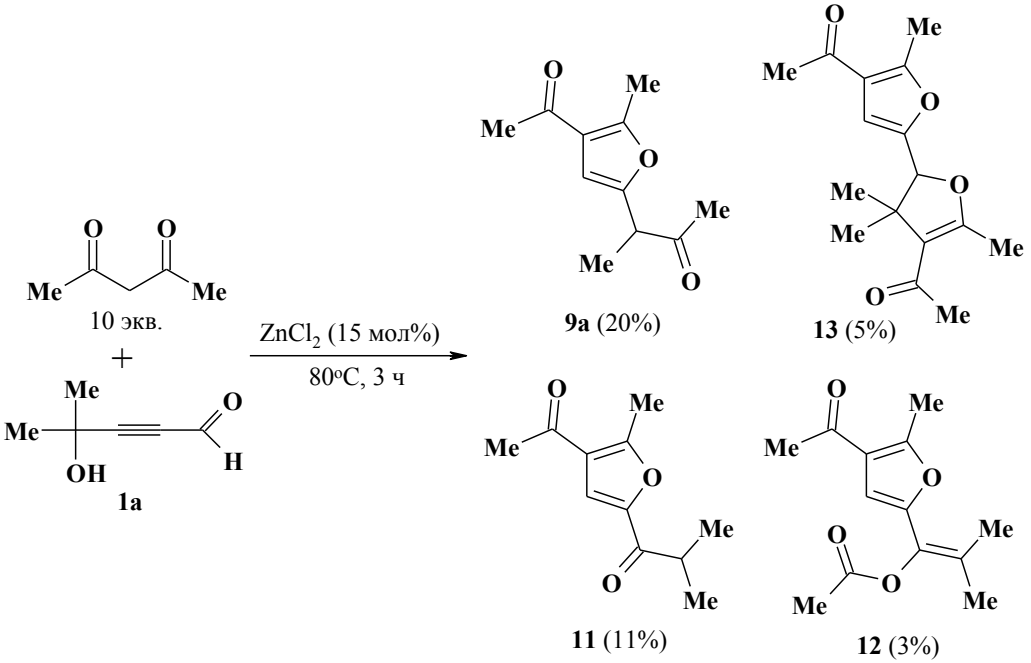
[2] Квантовохимические расчеты выполнены к.х.н. Павловым Д. В.

объемным заместителем (Et, Pr), стабилизирующим циклопропановую структуру, что отражается в увеличении выхода фуранов **10б,в**.



(18)

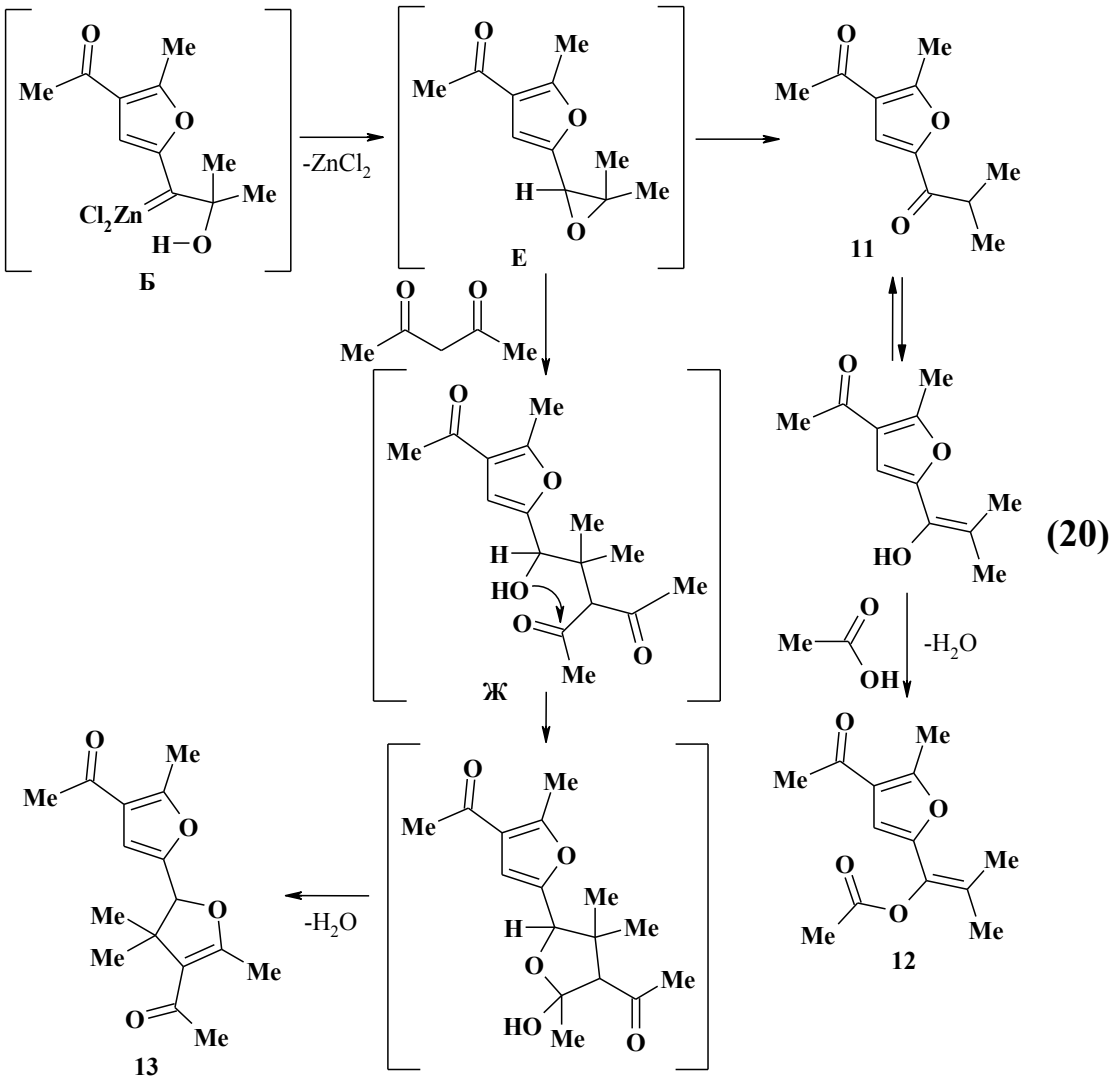
Проведение реакции 4-гидрокси-4-метилпентин-2-аля **1a** в среде ацетилацетона (10-кратный избыток) привело к образованию смеси фуранов **9a**, **11**, **12** и **13** (схема 19).



(19)

Предположительно, соединения **11**, **12** и **13** могут быть получены из общего предшественника – металлокарбена типа **Б** (схема 20). Образование фурана **11** может происходить через промежуточный оксирановый цикл **Е**, раскрытие

которого ведет к формированию изобутирильного фрагмента. Фуран **12** является продуктом дальнейшей функционализации соединения **11** путем этерификации его таутомерной формы уксусной кислотой. Появление в реакционной смеси уксусной кислоты можно объяснить расщеплением ацетилацетона под действием хлористого цинка и воды, выделяющейся в процессе конденсации по Кневенагелю. Бис-гетероциклический фуран **13** может быть получен в результате внедрения ацетилацетона как *C*-нуклеофила по связи C-O оксирана **Е** с образованием интермедиата **Ж** и его последующей циклизацией. Относительно невысокие выходы, а также разнообразие структур выделенных фуранов могут свидетельствовать в пользу радикального механизма изученных реакций.

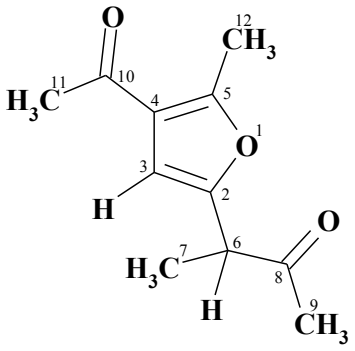


(20)

Структуры соединений **9а-в** и **10б,в** были установлены с использованием методов ЯМР ^{1}H и ^{13}C, а также ИК спектроскопии, состав подтвержден элементным анализом.

Отнесение сигналов в спектрах ЯМР для фурана **9а** выполнено на основании данных двумерных экспериментов ЯМР (COSY (^{1}H-^{1}H), NOESY (^{1}H-^{1}H), HSQC (^{1}H-^{13}C), HMBC (^{1}H-^{13}C)) и хорошо согласуется с рассчитанными методом GIAO химическими сдвигами (B3LYP/6-311+G(2d,p)//B3LYP/6-311+G(2d,p))[3], что также подтверждает структуру фурана **9а** (Табл. 5).

Таблица 5. Теоретические и экспериментальные значения спектров ЯМР ^{1}H и ^{13}C для фурана **9а**



№ ат.	ЯМР ^{1}H	MP2	ЯМР ^{13}C	MP2
2			151.7	159.7
3	6.40 с	6.25	107.2	107.8
4			122.3	127.9
5			158.1	161.9
6	2.56 с	2.64	14.5	16.7
7			194.1	193.9
9	3.75 к	4.00	46.8	50.6
10	1.42 д	1.29	14.6	19.6
11	2.39 с	2.33	29.2	31.3
12			206.5	204.9
14	2.14 с	2.33	27.9	31.4

В ИК спектрах соединений **9а-в** и **10б,в** присутствуют полосы поглощения валентных колебаний карбонильной группы заместителя в положении 2 фуранового цикла с частотой 1721-1722 см$^{-1}$, карбонильной группы в положении 4 фуранового кольца в области 1678-1679 см$^{-1}$, связей C=C фуранового цикла при 1566-1568 см$^{-1}$.

Спектры ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$) фуранов **9а-в** характеризуются наличием синглета в области 6.37-6.40 м.д., относящегося к протону фуранового цикла в положении 3, а также квартета и дублета в области 3.75-3.76 м.д. и 1.40-1.42 м.д.

[3] Квантовохимические расчеты выполнены к.х.н. Павловым Д. В.

соответственно, относящихся к фрагменту CH_3-CH- заместителя в положении 2 фуранового кольца.

В спектрах ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$) фуранов **10б,в** также присутствует синглет в области 6.39-6.40 м.д., характерный для протона фуранового цикла в положении 3, триплет и мультиплет в диапазонах 3.53-3.64 м.д. и 1.66-2.10 м.д. соответственно, относящиеся к фрагменту R-CH_2-CH- (R = Me, Et) заместителя в положении 2 фуранового кольца.

Соединения **11** и **12** были выделены методом колоночной хроматографии в виде неразделимой смеси бледно-желтых кристаллов с т. пл. 45-46°C. Их строение установлено на основании данных ЯМР ^{1}H и ^{13}C с использованием двумерных методик (NOESY (^{1}H-^{1}H), HSQC (^{1}H-^{13}C), HMBC (^{1}H-^{13}C) (рис. 7).

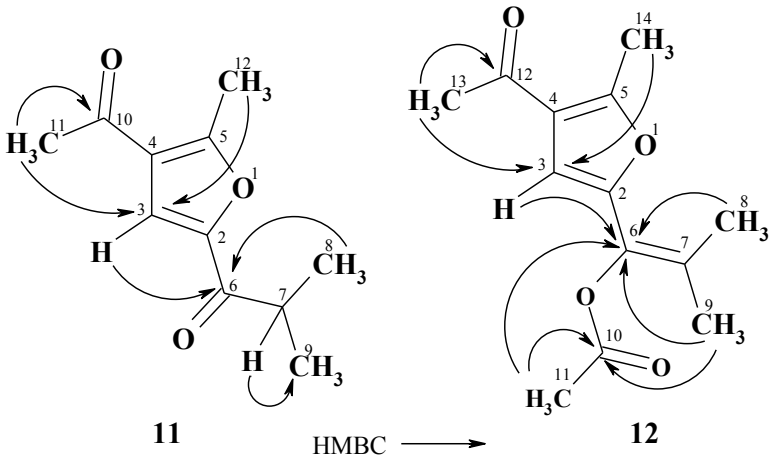


Рис. 7. Основные корреляции по данным 2D спектров HMBC для фуранов **11** и **12**

Фуран **13** выделен в виде вязкого желтого масла и охарактеризован методом ЯМР ^{1}H и ^{13}C с применением двумерных методик (NOESY (^{1}H-^{1}H), HSQC (^{1}H-^{13}C), HMBC (^{1}H-^{13}C)), а также методом ИК спектроскопии.

Таким образом, нами показано, что в результате катализируемой $ZnCl_2$ реакции *γ*-гидроксипропиналей с ацетилацетоном реализуется тандемный процесс, включающий 1,2-присоединение *C*-нуклеофила к *γ*-гидроксипропиналям и последующую гетероциклизацию образующихся енинонов через генерируемые металлокарбены в неизвестные ранее карбонилсодержащие фураны. Впервые показано, что на формирование структуры заместителя в положении 2 фуранового цикла определяющее влияние оказывает миграция алкильного или

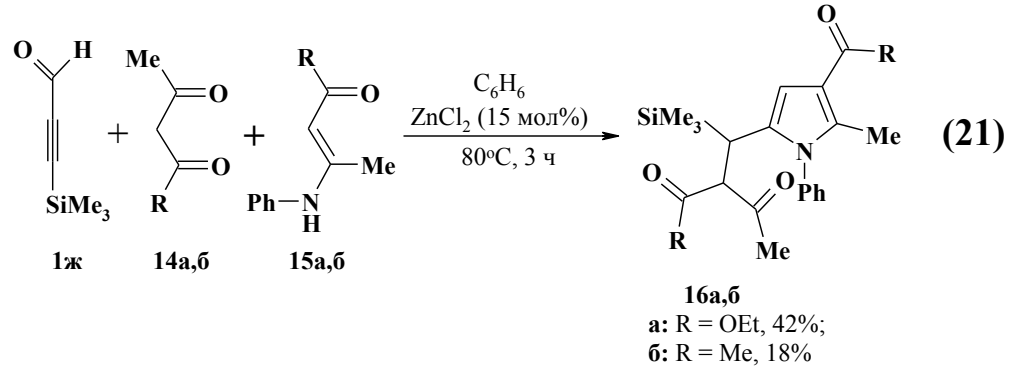
гидроксильного фрагментов, расположенных в α-положении к карбеновому центру.

2.6. Мультикомпонентный синтез кремнийсодержащих полифункциональных пирролов

Пирролы являются важными гетероциклическими продуктами, широко используемыми в наукоемких технологиях [234]. В природе пиррольные фрагменты составляют основу биологически важных молекулярных структур [235], очевидна и значимость пиррольных соединений в фармакологии [178]. Не удивительно, что разработке методов синтеза разнообразных пирролов и их производных, а также изучению их химических, физических и биологических свойств уделяется огромное внимание [236, 237]. Для создания пиррольных систем широко используется ацетилен и его производные. Разнообразные пирролы получены по реакции Трофимова из кетоксимов и ацетилена [238]. Эффективный синтез функционализированных пирролов осуществлен в результате реакций ацетиленовых соединений при катализе переходными металлами [239]. Для конструирования пиррольного цикла из ацетиленовых производных часто применялись ацетилендикарбоновая кислота и ее эфиры [240, 241], α-ацетиленовые кетоны [242], реже – терминальные арил- и алкилацетилены [243], а также электронодефицитные пропаргиламины [244], пропаргилвиниловые эфиры [245], пропаргилированные енамины [246] и алкинилалкенали [247]. В то же время α-ацетиленовые альдегиды в синтезе пирролов практически не использовались. Нами обнаружена лишь одна работа, в которой реализовано последовательное превращение пропиналей в алкинилгидроксисульфонамиды и их циклизация в пирролы под действием $Cu(OAc)_2$ [248].

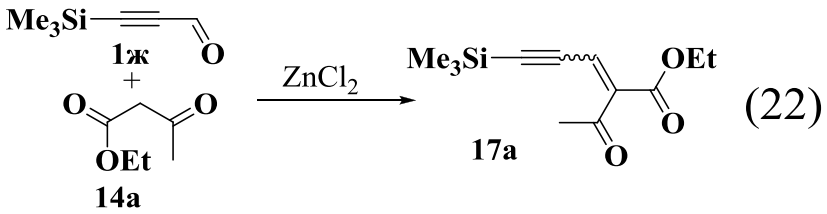
Нами разработана новая трехкомпонентная реакция 3-триметилсилил-2-пропин-1-аля **1ж**, 1,3-дикарбонильного соединения **14а,б** и пуш-пульного енамина **15а,б**, приводящая к полифункциональным тетразамещенным пирролам **16а,б** с

выходами до 42% (схема 21) [249]. Реакция протекает при кипячении в течение 3 ч в среде бензола в присутствии 15 мол% $ZnCl_2$.



(21)

Наиболее эффективно сборка пиррола осуществляется при взаимодействии триметилсилилпропиналя **1ж**, ацетоуксусного эфира **14а** и этил-3-анилино-2-бутеноата **15а**. Следует особо отметить тот факт, что пиррол **16а** образуется и в отсутствие ацетоуксусного эфира **14а**. Вероятно, это обусловлено тем, что этил-3-анилино-2-бутеноат **15а** частично расщепляется под действием кислоты Льюиса в условиях реакции на ацетоуксусный эфир **14а** и анилин. В качестве побочного продукта с выходом 13% образуется этил-2-ацетил-5-триметилсилил-2-пентен-4-иноат **17а**, в результате реакции Кнёвенагеля между 3-триметилсилил-2-пропин-1-алем **1ж** и ацетоуксусным эфиром **14а** (схема 22). В изученных условиях аддукт **17а** стабилен и в дальнейшие превращения не вовлекается.

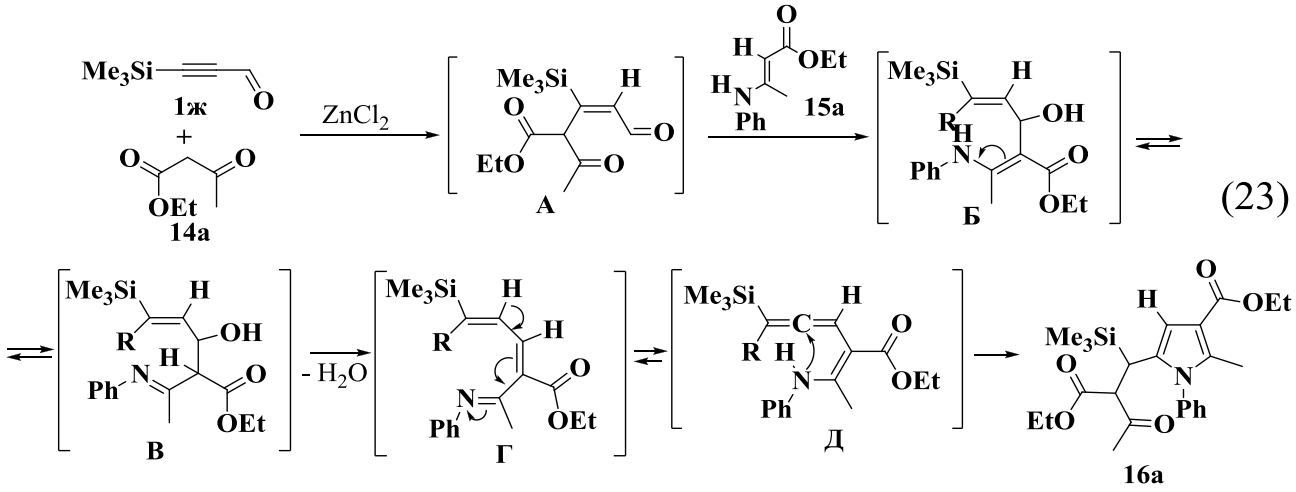


(22)

Важно отметить, что конечный продукт содержит триметилсилильную группу при sp^3-гибридизованном атоме углерода. Во всех описанных ранее каскадных гетероциклизациях с участием триметилсилилпропиналя **1ж** Me_3Si-группа сохранялась исключительно при C_{sp} атоме [3]. Возможно, это связано с проведением реакции в неполярном бензоле.

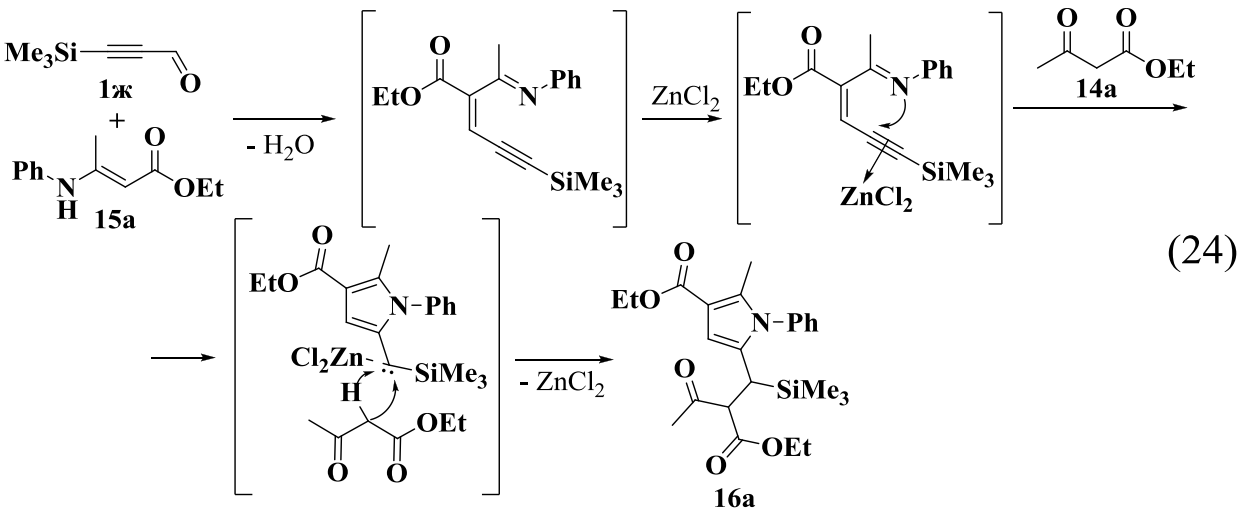
Сборка тетразамещенного пиррола, предположительно, осуществляется в результате домино-процесса (схема 23), включающего следующие стадии: сопряженное присоединение по Михаэлю ацетоуксусного эфира **14а** к

триметилсилилпропиналю **1ж**; присоединение енамина **15а** к формильной группе аддукта Михаэля **А**, приводящее к альдолю **Б**; амино-иминная таутомерия с последующей дегидратацией интермедиата **В** и образованием аза-триена **Г**, циклизация которого в пиррол **16а** осуществляется через таутомерный аллен **Д**.



Возможность образования пирролов через интермедиаты типа **Д** показана в работах [250]. Соли переходных металлов и, в частности, цинка нередко используют в качестве катализаторов при сборке пиррольных и пиридиновых систем [241, 251]. Мы полагаем, что роль $ZnCl_2$ заключается в электрофильном содействии нуклеофильному присоединению ацетоуксусного эфира к *β*-углеродному атому тройной связи пропиналя. В отсутствие $ZnCl_2$ пиррол не образуется.

Обнаруженные нами превращения *γ*-гидроксиальдегидов **1а-в** с ацетилацетоном (см. разд. 2.5.) позволяют предположить альтернативный механизм сборки пирролов через карбены (схема 24).



(24)

Стадия присоединения карбена к ацетилацетону вызывает сомнение. Выходы целевого пиррола достигают 42%, однако в случае карбенового механизма межмолекулярная реакция должна протекать крайне неселективно, чего не наблюдалось. Таким образом, несмотря на принципиальную возможность сборки пирролов через карбены, мы считаем алленовый механизм предпочтительным.

На примере триметилсилилпропиналя **1ж** и 4-(анилино)-3-пентен-2-она **15б** изучено влияние условий реакции на образование пиррола **16б** и выявлены некоторые граничные условия. Показано, что в отсутствие хлористого цинка даже после 6.5 ч кипячения 4-(анилино)-3-пентен-2-он **15б** не взаимодействует с пропиналем **1ж**, исходные реагенты возвращаются в неизменном виде. При замене хлористого цинка хлористым кадмием эффективность образования пиррола **16б** резко снижается, он был зарегистрирован в реакционной смеси (контроль ЯМР ^{1}H) только в следовых количествах после 9 ч кипячения, при этом, как и в отсутствие катализатора, наблюдалась конденсация по типу Кнёвенагеля, и возвращался исходный аминоенон. Аналогичный результат был получен при замене бензола на ацетонитрил, а также при проведении реакции в ампуле без растворителя.

Удивительно, но 4-гидрокси-4-метилпентин-2-аль **1а**, не содержащий лабильной связи Si-C_{sp}, олигомеризуется под действием енамина **15б** и не дает продуктов гетероциклизации.

Строение полученного пиррола **16a** доказано методами спектроскопии ЯМР ^{1}H, ^{13}C, а также двумерных методик COSY (^{1}H-^{1}H), NOESY (^{1}H-^{1}H), HSQC (^{1}H-^{13}C), HMBC (^{1}H-^{13}C, ^{1}H-^{15}N), данными ИК спектроскопии, элементного анализа и хромато-масс спектрометрии. Структура **16a** подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (рис. 8).

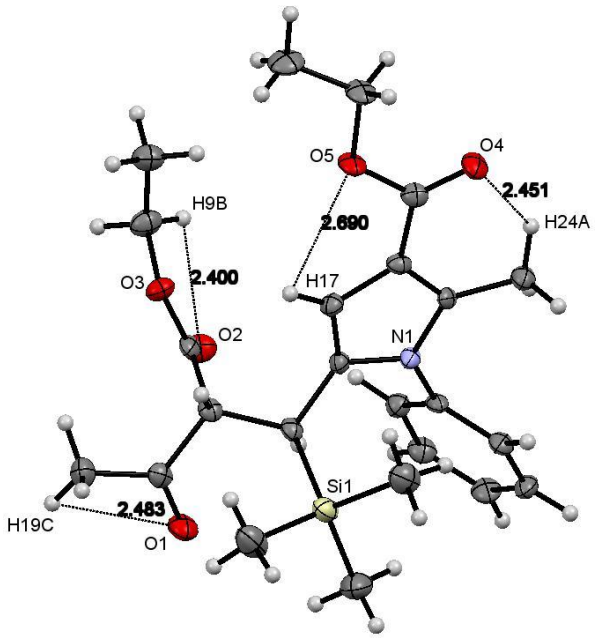


Рис. 8. Молекулярная структура пиррола **16a**

Наличие двух сложноэфирных групп и ацетильной функции в одной достаточно компактной молекуле создает очевидные возможности для реализации внутримолекулярных водородных связей. На рис. 8 представлена молекулярная структура пиррола **16a**, в которой реализуются три коротких внутримолекулярных контакта H---O с расстояниями между ядрами меньше суммы вандерваальсовых радиусов (2.6 Å). Взаимодействия π-систем фенильного и пиррольного колец не происходит, поскольку двугранный угол между плоскостями составляет 58.43°.

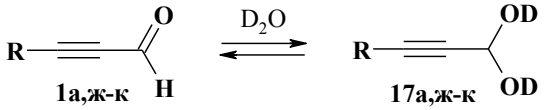
Таким образом, нами разработана новая трехкомпонентная реакция, позволяющая получать полифункциональные пирролы из кремнийсодержащих пропиналей с сохранением атома кремния в составе гетероциклического продукта.

2.7. Спонтанная гидратация карбонильной группы замещенных пропиналей в водной среде

Обратимая гидратация карбонильной группы альдегидов и кетонов с образованием *гем*-диолов является простейшим примером присоединения нуклеофилов к связи C=O [252]. В отсутствие какой-либо стабилизирующей силы равновесие между карбонильным соединением и его гидратированной формой значительно смещено в сторону исходных соединений. Стабилизация достигается наличием сильных электроноакцепторных групп, например, тригалометильных, связанных непосредственно с карбонильным центром [253], а также водородным связыванием с органическими основаниями [254].

Ранее было показано, что кремний-, германийсодержащие пропинали и их углеродные аналоги образуют ковалентно-связанные аналоги гидратов альдегидов в результате 1,2-присоединения *O*-, *S*-, *N*-нуклеофилов общей формулы RC≡CCH(OH)Nu (Nu = OR, HNR, NRR', SR) с количественным выходом в отсутствие растворителя и катализатора при комнатной температуре [255-257]. Изучение электронодонорной способности альдегидной группы в пропиналях методом ИК спектрометрии при образовании *H*-комплексов с фенолом выявило значительное влияние природы заместителя R на основность карбонильной группы. Электронная плотность на атоме кислорода альдегидной группы уменьшается в последовательности *t*-Bu ≈ Bu > Ph > Et_3Ge > Me_3Si [258]. Эти изменения при образовании комплексов фенола с альдегидами находятся в соответствии со спектральными данными ЯМР ^{17}O [259].

Нами изучено влияние природы заместителя при тройной связи альдегидов **1а,ж-к** на эффективность процесса гидратации карбонильной группы на основании спектров ЯМР ^{1}H и ^{13}C в D_2O (схема 25) [260].



(25)

R = $Me_2C(HO)$ (**а**), Me_3Si (**ж**), Et_3Ge (**з**), *t*-Bu (**и**), Ph (**к**)

Значения химических сдвигов сигналов в спектрах ЯМР ^{1}H ацетиленовых альдегидов **1а,ж-к** и соответствующих им *гем*-диолов **17а,ж-к** приведены в таблице 6.

Таблица 6. Химические сдвиги сигналов пропиналей **1а,ж-к** и *гем*-диолов **17а,ж-к** в спектрах ЯМР ^{1}H (D_2O).

Соединение	R	Химические сдвиги, δ (м.д.)	
		CH	R
1а	$Me_2C(OH)$	9.18 (с)	1.58 (с)
1ж	Me_3Si	9.12 (с)	0.31 (с)
1з	Et_3Ge	9.17 (с)	0.99 (м); 1.12 (м)
1и	*t*-Bu	9.12 (с)	1.29 (с)
1к	Ph	9.37 (с)	7.48–7.76 (м)
17а	$Me_2C(OH)$	5.63 (с)	1.51 (с)
17ж	Me_3Si	5.61 (с)	0.24 (с)
17з	Et_3Ge	5.62 (с)	0.99 (м); 1.12 (м)
17и	*t*-Bu	5.60 (с)	1.25 (с)
17к	Ph	5.90 (с)	7.48–7.76 (м)

Ранее сотрудниками нашей лаборатории было показано, что гемиацеталю фенилпропиналя, образующемуся в среде метанола или $CDCl_3$, соответствует сигнал метинового протона при 5.62 м.д. [261].

Данные ЯМР ^{1}H показали, что содержание образующихся *гем*-диолов **17а,ж-к** зависит от природы заместителя при тройной связи пропиналя (Табл. 7). Наибольшее содержание *гем*-диола характерно для 3-триметилсилил-2-пропин-1-аля **1ж** (59%) и 4-гидрокси-4-метил-2-пентин-1-аля **1а** (54%). В этих случаях альдегид и *гем*-диол находятся примерно в эквимольном соотношении. Доля *гем*-диола снижается в последовательности Me_3Si > Me_2COH > *t*-Bu > Ph > Et_3Ge. Наименьшее содержание *гем*-диола, не превышающее 3%, обнаружено в случае 3-триэтигермил-2-пропин-1-аля **1з**.

Указанная последовательность влияния природы заместителя в пропиналях на эффективность гидратации карбонильной группы отличается местоположением триэтилгермильной группы в сравнении с рядом относительной основности замещенных пропиналей, построенном на основании данных ИК

спектроскопии (Me_3Si > Et_3Ge > *t*-Bu) [258]. Возможно, низкая склонность 3-триэтилгермил-2-пропин-1-аля к образованию геминальных диолов объясняется его низкой растворимостью в D_2O.

Таблица 7. Конверсия пропиналей **1а,ж-к** в *гем*-диолы **17а,ж-к** в зависимости от температуры[a]

Соединение	R	Содержание *гем*-диола **17а,ж-к** (%)	
		25°C	60°C
17ж	Me_3Si	59	23
17а	Me_2COH	54	23
17и	*t*-Bu	22	8
17к	Ph	14	8
17з	Et_3Ge	<3	<3

[a] перемешивание, 60 мин

Нами выполнено кинетическое изучение процесса превращения *α*-ацетиленовых альдегидов **1а,ж-к** в соответствующие *гем*-диолы **17а,ж-к**. Регистрация спектров ЯМР, полученных при нагревании образцов до 60°C, показала, что во всех случаях повышение температуры приводит к дестабилизации *гем*-диолов (Табл. 7). В случае 3-триметилсилил-2-пропин-1-аля **1ж** и ацетиленового *γ*-гидроксиальдегида **1а** процентное содержание *гем*-диолов **17ж**, **17а** снизилось более, чем в два раза. В аналогичных условиях наблюдается почти полное исчезновение сигнала при 5.62 м.д., характерного для *гем*-диола **17з**, что свидетельствует о его крайне низком содержании в смеси.

В результате последующего охлаждения образцов до комнатной температуры процентное содержание *гем*-диолов **17а,ж-к** восстанавливается до исходного уровня, что свидетельствует о термодинамической обратимости равновесия альдегид $\rightleftharpoons$ *гем*-диол.

Низкая растворимость изученных *α*-ацетиленовых альдегидов в воде позволила изучить спектры ЯМР ^{13}C только в случае *γ*-гидроксиальдегида **1а** (рис. 9). В спектре ЯМР ^{13}C **1а** помимо сигналов, принадлежащих пропиналю, появляются дополнительные сигналы тройной связи при 83.9 м.д. и 90.8 м.д.,

метиновой группы $CH(OH)_2$ при 82.6 м.д., а также сигнал метильной группы - 31.8 м.д., соответствующие *гем*-диолу **17a**. Следует отметить отсутствие в спектре ЯМР ^{13}C сигнала метинового протона в области ~100 м.д., характерного для 1,3,5-триоксанов. Таким образом, спонтанная циклотримеризация, описанная недавно для пропионового альдегида [262], в изученных условиях не протекает, несмотря на значительное количество *гем*-диола.

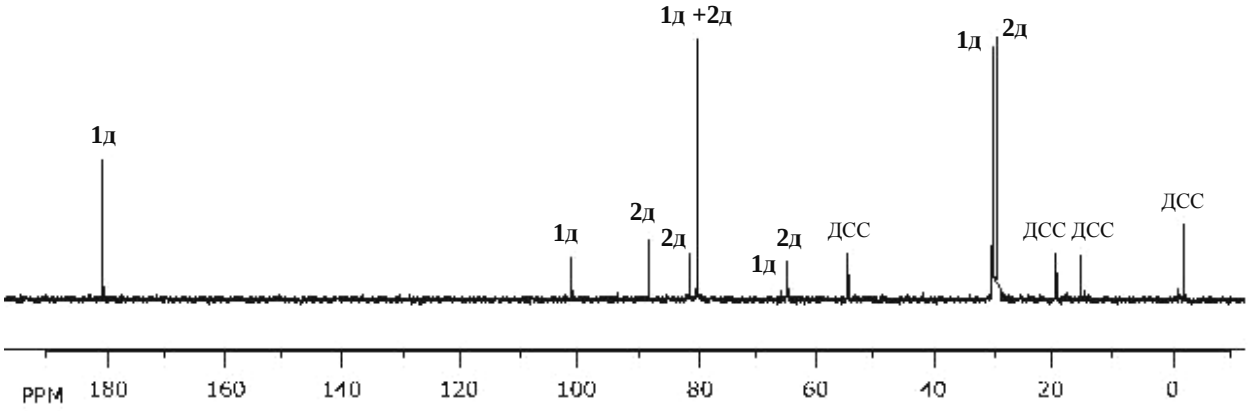


Рис. 9. Спектр ЯМР ^{13}C смеси альдегида **1a** и *гем*-диола **17a** (400 МГц, D_2O, 25°C), внутренний стандарт – DSS.

Положение равновесия альдегид $\rightleftharpoons$ *гем*-диол жизненно важно в биологических системах, где реакционная способность может контролироваться одной из двух форм. Известно, что окисление альдегидных субстратов в кислоты под действием энзимов осуществляется главным образом через *гем*-диольные формы, причем гидраты альдегидов являются ключевыми интермедиатами и фактически их образование обуславливает высокую эффективность таких процессов окисления.

Принципиально важно, что образование *гем*-диолов в условиях, близких к биомиметическим, снижает электрофильность альдегидов и их способность алкилировать нуклеиновые основания, а, соответственно, токсичность и мутагенность альдегидов. Известно, что при хлорировании питьевой воды образуются токсичные побочные продукты, среди них мукохлорная кислота – 3,4-дихлор-5-гидроксифуран-2(5*H*)-он, являющаяся, подобно другим галогенсодержащим фуранонам, генотоксином и потенциальным канцерогеном, способным алкилировать нуклеиновые основания. Мукогалоидные кислоты в

водной среде существуют в двух равновесных таутомерных формах: открыто-цепной альдегидокислоты и циклической *гем*-диольной. Изучение кинетики реакции гидратации мукохлорной кислоты выявило образование значительных концентраций *гем*-диольных форм альдегидов при умеренно высоких значениях pH, что снижает алкилирующую способность мукогалоидных кислот. Способность эффективно присоединять воду с образованием *гем*-диолов особо актуальна в фармацевтике при создании лекарственных форм карбонильных субстанций [263].

В литературе практически отсутствуют сведения о *гем*-диолах амбидентных α-ацетиленовых альдегидов. Обнаружены лишь данные об образовании в условиях кислотного или основного катализа *гем*-диола 2-бутин-1-аля, замещенного в положении 4 функционализированным морфолином, – ингредиента в синтезе фармацевтической субстанции (при определении альдегида в реакционной смеси методом ВЭЖХ) [264]. Недавно в нашей лаборатории на примере 3-триметилсилил-2-пропин-1-аля показана легкость протекания основно-катализируемой *анти*-Марковниковской гидратации тройной связи с образованием ключевого интермедиата – малондиальдегида. Под действием 5 мол% 1,4-диазабициклооктана в среде органического растворителя реализуется тримеризация альдегида в 4-триметилсилилэтинил-4*H*-пиран-3,5-дикарбальдегид с высоким выходом при комнатной температуре [265] или микроволновом содействии [7].

Таким образом, нами показано протекание некатализируемого 1,2-присоединения воды к амбидентным пропиналям в водной среде и установлено влияние природы заместителя при тройной связи на эффективность данного процесса. Процентное содержание *гем*-диолов определяется электроноакцепторными свойствами заместителя **R**, способствующими повышению электрофильности карбонильного центра. Показано, что электрофильность альдегидной группы триметилсилилпропиналя и γ-гидроксипропиналей сравнимы. Склонность гидрофобных ацетиленовых альдегидов к гидратации связи C=O в водной среде может существенно влиять на

направление и эффективность присоединения нуклеофильных реагентов в биомиметических условиях. Возможность образования геминальных диолов необходимо учитывать при количественном определении пропиналей методом ВЭЖХ, а также при изучении механизмов реакций иналей в водной среде.

2.8. Синтез гидроксиалкил-1*H*-1,2,3-триазолкарбальдегидов

Несмотря на отсутствие 1,2,3-триазолов среди природных соединений, множество производных этого ряда обладает широким спектром биологической активности, в том числе анти-ВИЧ [266], противоэпилептическим [267] и антимикробным [268] действием.

Известны различные подходы к синтезу 1,2,3-триазолов, однако реакция «click chemistry» между азидами и терминальными алкинами, катализируемая Cu(I), в настоящее время служит наиболее практичным и эффективным методом получения 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов [269]. Невозможность использования дизамещенных алкинов и получения *N*-незамещенных триазолов являются ограничениями этого метода. Реакции «click chemistry» получили широкое применение в живых системах, однако ограничения, обусловленные токсичностью катализатора - одновалентной меди, стимулируют разработку некатализируемых методов синтеза триазолов в физиологических условиях.

Стремительно возросший интерес исследователей к использованию воды как органического растворителя в последнее десятилетие обусловлен возможностями повышения скорости, а иногда и селективности реакций по сравнению с обычными органическими растворителями, экономичности и экологической безопасности [270]. Развитие органических реакций в водной среде важно также для понимания биохимических процессов, протекающих в живых системах. Известные примеры получения *N*-замещенных 1,2,3-триазолов в водной среде в отсутствие катализаторов весьма ограничены, и включают достаточно жесткие условия реакций (85-120°C, 24 ч) [271]. Нами найдены лишь два примера успешной реализации региоселективного некатализируемого синтеза *N*-замещенных 1,2,3-триазолов из терминальных пропиолатов (в присутствии

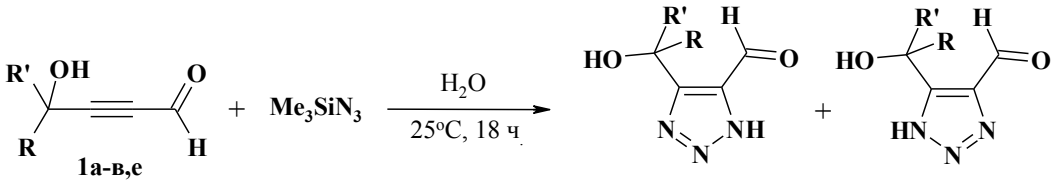
CuCl) и замещенных аналогов (без катализатора) в воде при комнатной температуре [272] и фосфорилированных азидов к диметилацетилендикарбоксилату или азида натрия к тетраметилацетилендифосфонату [273].

В то же время отмечено, что синтез 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов трехкомпонентной реакцией вторичных спиртов с алкинами и триметилсилилазидом, катализируемый трифлатом меди при 60°C, в присутствии воды (*трет*-бутанол-вода 1:1, ацетонитрил-вода 1:1) не удается осуществить даже в течение 24 ч [274]. Следует отметить также, что некатализируемое циклоприсоединение арилазидов к неактивированной тройной связи или эфирам триметилсилилпропиоловой кислоты даже при МВ нагревании (85–110°C протекает довольно медленно - в течение 5-70 ч с образованием 1,5-дизамещенных 4-(триметилсилил)-1*H*-1,2,3-триазолов [275].

Недавно в нашей лаборатории успешно реализован региоспецифичный синтез 4-триалкилсилил(гермил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов в результате реакции триалкилсилил(гермил)- с триметилсилил- и бензилазидами в воде - в течение 18 ч при комнатной температуре с выходом 85–98% [276]. В термических условиях для их синтеза требовалось кипячение в толуоле в течение 24–36 ч [277].

Нами изучено взаимодействие γ-гидроксипропиналей **1а-в,е** с триметилсилилазидом в условиях, оптимальных для синтеза 4-триалкилсилил(гермил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов. Показано [278, 279], что в отличие от элементсодержащих пропиналей γ-гидроксипропинали присоединяют триметилсилилазид в аналогичных условиях нерегиоспецифично, но региоселективно с преимущественным образованием 1,5-изомеров.

1,3-Диполярное циклоприсоединение Me_3SiN_3 к γ-гидроксиацетиленовым альдегидам **1а-в,е** успешно завершается в течение 18 ч в воде с образованием смеси неизвестных ранее гидроксиалкил-1*H*-1,2,3-триазол-карбальдегидов **18а-в,е** и **19а-в,е** с препаративным выходом 69-98% (схема 26).



а: R = Me, R' = Me; **б**: R = Me, R' = Et;
в: R = Me, R' = Pr; **е**: R-R' = -$(CH_2)_5$-

69-98%

(26)

По данным ЯМР ^{1}H содержание минорных 5-гидроксиалкил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбальдегидов **19а-в,е** составляет 9-21%. Наибольший выход 1,4-изомера **19в** (21%) наблюдается в случае гидроксипропиналя **1в**, содержащего наиболее стерически затрудненный гидроксиалкильный заместитель MePrC(OH).

Хотя хорошо известно, что некатализируемое присоединение азидов к тройной связи обычно протекает нерегиоселективно, образованию 1,4-изомеров **19а-в,е** может способствовать образование внутримолекулярной водородной связи HO···H-N (рис. 10).

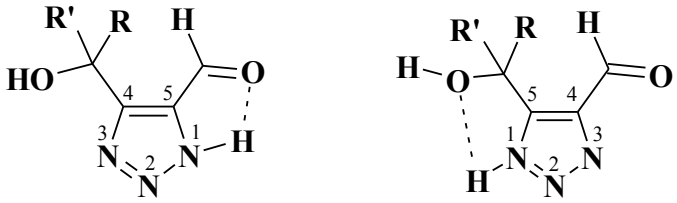
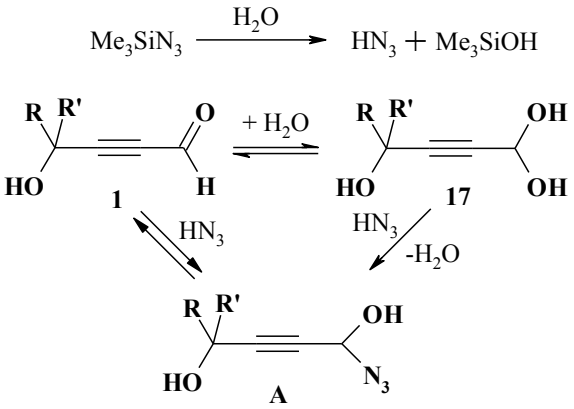


Рис. 10. Возможное образование водородных связей в триазолах **18а-в,е** и **19а-в,е**

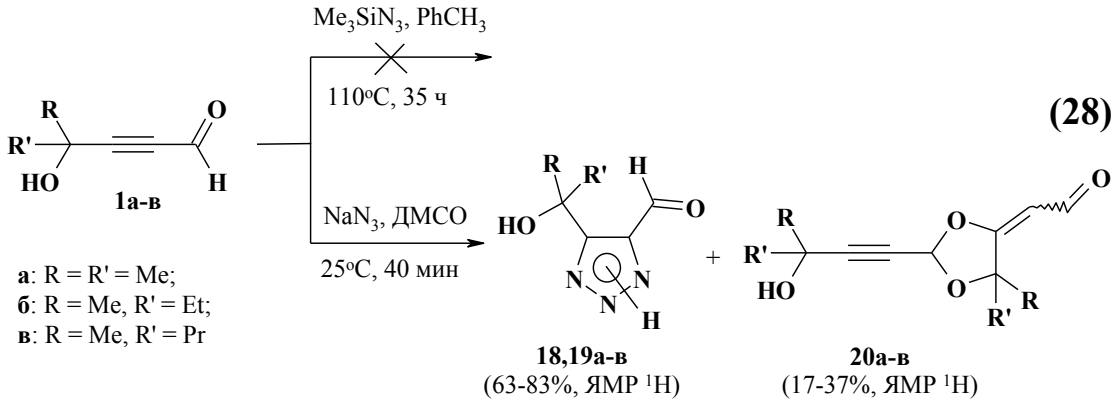
При взаимодействии азотистоводородной кислоты, генерируемой *in situ* в результате гидролиза триметилсилилазида в воде, с альдегидом **1** или *гем*-диолом **17**, продуктом спонтанной гидратации *γ*-гидроксипропиналя **1**, возможно образование *α*-азидокарбинола **A** (схема 27).



(27)

Известно, что альдегиды легко присоединяют HN_3 (гидроазидирование альдегидов), образуя α-азидокарбинолы, существующие в равновесии с исходными реагентами. К. Банертом [280] показано, что наличие электроноакцепторных заместителей (например, содержащих нитрогруппу в ароматических альдегидах) или CCl_3, CO_2Et, $CO_2CH_2C{\equiv}CH$ группы, стабилизируют α-азидокарбинолы, и равновесие устанавливается медленнее ($CDCl_3$, 20°C, ЯМР ^1H). Образование α-азидокарбинолов **A** может способствовать повышению эффективности реакции за счет снижения летучести токсичной азотистоводородной кислоты.

Важно отметить, что в классических условиях – при кипячении смеси γ-гидроксипропиналя **1a** с Me_3SiN_3 в толуоле в течение 35 ч 4(5)-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-5(4)-карбальдегид **18a** (**19a**) не образуется, а возвращается исходный альдегид **1a** (схема 28). Возможно, это обусловлено стерическими препятствиями, поскольку реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения очень чувствительна к пространственным затруднениям при тройной связи.



(28)

Попытка синтеза 4(5)-(гидроксиалкил)-1*H*-1,2,3-триазол-5(4)-карбальдегида **18а-в** (**19а-в**) по методу [281] взаимодействием пропиналей **1а-в** с NaN_3 в абс. ДМСО при комнатной температуре показала, что наряду с целевыми триазолами образуются побочные продукты - 1,3-диоксоланы **20а-в** в результате димеризации исходных альдегидов **1а-в** [282].

Полученные триазолкарбальдегиды **18а-в** и **19а-в,е** представляют собой вязкие вещества светло-желтого цвета. В случае альдегида **1е** в индивидуальном

виде выделен 4-циклогексилгидрокси-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегид **18е** в виде белого порошка с т. пл. 143–144°С.

Строение 4(5)-гидроксиалкил-1*H*-1,2,3-триазол-5(4)-карбальдегидов **18а-в,е** и **19а-в,е** доказано методами ИК и ЯМР ^{1}H, ^{13}C спектроскопии, состав подтвержден элементным анализом.

ИК спектры триазолкарбальдегидов **18а-в,е** и **19а-в,е** содержат полосы поглощения валентных колебаний: ОН–группы с частотами 3357–3437 $см^{-1}$, NH - в диапазоне 3138–3219 $см^{-1}$, связи С=О при 1676–1688 $см^{-1}$ и группы сигналов триазольного кольца в диапазонах 1615-1645, 1557-1562, 1447-1467, 1289-1343, 1224-1244 $см^{-1}$. Следует отметить, что ИК спектр индивидуального изомера **18е** и смеси изомеров **18е** и **19е** отличаются лишь в десятых долях значений характеристических частот.

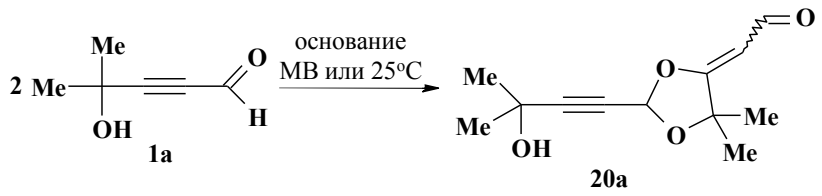
Спектры ЯМР ^{1}H (ДМСО-$д_6$) 1,5-изомеров **18а-в,е** характеризуются наличием уширенного синглета ОН-группы в области 5.28-5.62 м.д., синглета альдегидного протона при 10.13-10.16 м.д., уширенного синглета NH-групы при 15.38-15.40 м.д. Спектры ЯМР ^{13}C (ДМСО-$д_6$) содержат сигналы атомов углерода связи C^4=$\underline{C}^5$ в диапазоне 140.39-141.32 м.д. и $\underline{C}^4$=C^5 в интервале 155.71-159.03 м.д. и связи С=О при 185.99-186.19 м.д.

Спектры ЯМР ^{1}H (ДМСО-$д_6$) 1,4-изомеров **19а-в,е** характеризуются наличием уширенного синглета в области 5.04-5.75 м.д., относящегося к ОН-группе, синглета в области 10.24-10.25 м.д., принадлежащего протону карбонильной функции, и уширенного синглета NH-групы в диапазоне 15.38-15.40 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C (ДМСО$_{д6}$) атомам углерода связи C^5=$\underline{C}^4$, проявляются в диапазоне 143.26-143.73 м.д., и $\underline{C}^5$=C^4 при 149.56-151.01 м.д., связи С=О отвечают сигналы в интервале 186.47-186.61 м.д.

Таким образом, нами показана высокая эффективность воды как растворителя в синтезе полифункциональных 4(5)-(гидроксиалкил)-1*H*-1,2,3-триазол-5(4)-карбальдегидов **18а-в,е** и **19а-в,е** из γ-гидроксипропиналей **1а-в,е** и триметилсилилазида в условиях, отвечающих требованиям «зеленой химии».

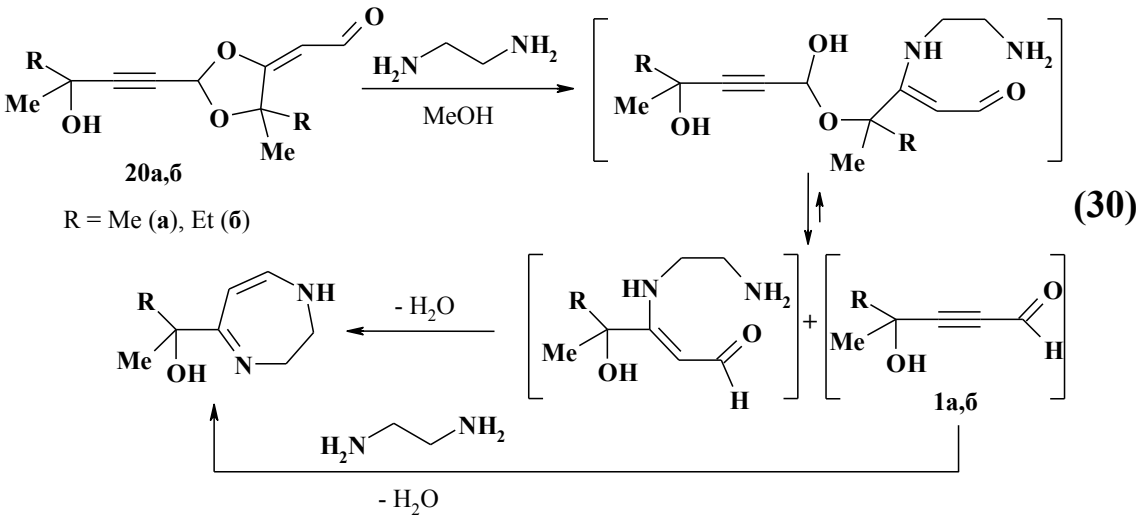
2.9. Димеризация γ-гидроксипропиналей

Систематическое изучение реакций ацетиленовых γ-гидроксиальдегидов с моно- и бинуклеофилами показало, что в ряде случаев высокая основность реагента приводит к олигомеризации альдегида, либо образованию димерных продуктов – ацетиленовых 1,3-диоксоланов. Димеризация ацетиленовых γ-гидроксиальдегидов отмечена в работах Новокшоновой И.А. Показано, что 2-[2-(3-гидрокси-3-метил-1-бутинил)-5,5-диметил-1,3-диоксолан-4-илиден]ацетальдегид **20a** образуется при взаимодействии 4-гидрокси-4-метилпентин-2-аля **1a** с 2-амино-2-метилпропанолом в виде альдимина диоксолана, претерпевающего при хроматографировании превращение в **20a** [283], либо в присутствии 5 мол% 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (DABCO) при МВ-содействии [282] (схема 29). Однако выход целевого продукта в описанных методиках не превышал 52%.



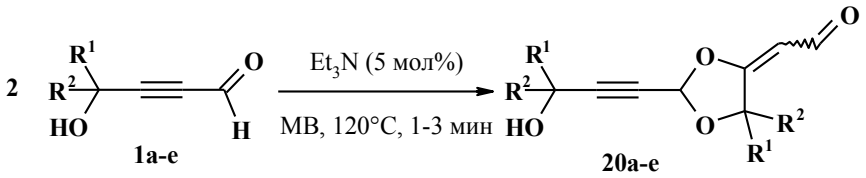
(29)

Важно отметить, что диоксоланы могут служить синтетическими эквивалентами γ-гидроксипропиналей в реакциях с нуклеофилами. Так, синтез 5-гидроксиалкил-2,3-дигидро-1*H*-1,4-диазепинов был успешно осуществлён реакцией диоксоланов **20а,б** с этилендиамином при комнатной температуре с высоким выходом [282] (схема 30).



(30)

Эти важные результаты подтолкнули нас к разработке высокоэффективного метода синтеза мультифункциональных ацетиленовых 1,3-диоксоланов, потенциальных строительных блоков для синтеза гетероциклических соединений из доступных γ-гидроксиальдегидов, отвечающего требованиям «зеленой химии» [284]. Полученные результаты представлены на схеме 31.



(31)

Оптимизация условий синтеза выполнена на примере 4-гидрокси-4-метил-2-гексиналя **1б** и включала варьирование природы катализатора, растворителя, температуры и времени реакции (Табл. 8).

Таблица 8. Оптимизация условий синтеза ацетиленовых 1,3-диоксоланов[а]

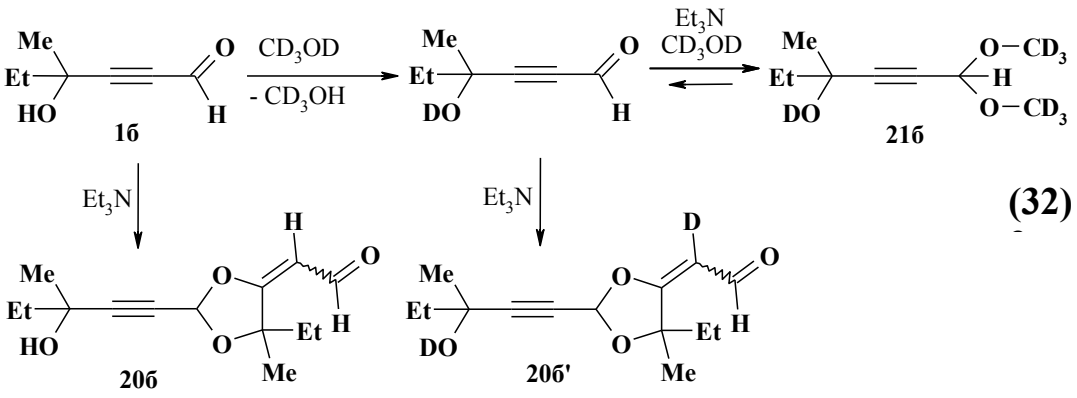
Опыт	Катализатор (5 мол%)	Растворитель	T (°C)	Время	Содержание **20б** (%)[б]
1	пиридин	$CDCl_3$	20-25	4 ч	51
2	пиридин	$CDCl_3$	20-25	23 ч	78
3	2-аминопиридин	$CDCl_3$	20-25	4 ч	96
4	2-аминопиридин	$CDCl_3$	20-25	23 ч	100
5	DABCO	$CDCl_3$	20-25	4 ч	72
6	DABCO	$CDCl_3$	20-25	23 ч	95
7	Et_3N	$CDCl_3$	20-25	4 ч	87
8	Et_3N	$CDCl_3$	20-25	23 ч	97
9	Et_3N	D_2O	20-25	4 ч	100
10	Et_3N	D_2O	20-25	23 ч	100
11	Et_3N	ДМСО-d_6	20-25	4 ч	67
12	Et_3N	ДМСО-d_6	20-25	23 ч	61
13[в]	Et_3N	CD_3OD	20-25	4 ч	23
14[в]	Et_3N	CD_3OD	20-25	23 ч	83
15[г]	Et_3N	$CHCl_3$	120	10 мин	79
16[д]	**Et_3N**	**-**	**120**	**1 мин**	**100**

[а] Условия реакции: пропиналь **1б** (1 ммоль), катализатор (0.05 ммоль), растворитель (0.6 мл). [б] ЯМР ^{1}H. [в] По данным ЯМР ^{1}H в реакционной смеси наряду с диоксоланами **20б** и **20б'** был обнаружен ацеталь **21б (**71%, 4 ч) и (16%, 23 ч). [г] Растворитель (3 мл), МВ облучение. [д] Без растворителя, МВ облучение.

Основно-катализируемая димеризация под действием пиридина, 2-аминопиридина, DABCO или триэтиламина проводилась в $CDCl_3$ при комнатной температуре в течение 4 ч. По данным ЯМР ^{1}H наиболее высокий выход целевого диоксолана **20б** был получен в случае 2-аминопиридина (96%) и триэтиламина (87%) (оп. 3, 7). Увеличение времени реакции до 23 ч позволило увеличить выход целевого продукта до 97-100% (оп. 4, 8). Несмотря на бóльшую каталитическую активность 2-аминопиридина, в дальнейших исследованиях мы использовали триэтиламин, поскольку применение 2-аминопиридина, как и пиридина, приводило к сильному осмолению реакционной смеси, по-видимому, в результате олигомеризации гидроксипропиналя **1б**.

При подборе оптимальной среды реакции выявлено, что природа растворителя является определяющим фактором в эффективности процесса димеризации. Проведение реакции при комнатной температуре в D_2O позволило достичь полной конверсии пропиналя **1б** в диоксолан **20б** уже через 4 ч (оп. 9). Однако, несмотря на высокую эффективность этих условий, образующаяся устойчивая эмульсия продуктов реакции в воде затрудняла последующую обработку реакционной смеси и удаление из неё катализатора.

Выход продукта **20б** в ДМСО-d_6 понижается (оп. 11, 12). Следует отметить, что при использовании CD_3OD в качестве растворителя наблюдалась ацетализация с образованием продукта **21б** (CD_3OD, δ: 5.29 м.д. (с, 1H, C<u>H</u>$(OCD_3)_2$)), кроме того в реакционной смеси были идентифицированы диоксолан **20б** и его дейтерированный аналог **20б'** (схема 32). Синглеты при 9.76 м.д. и 9.84 м.д. соответствуют протонам фрагмента C=CD-CHO *E/Z*-изомеров дейтерированного диоксолана **20б'**, в противоположность дублетным сигналам, типичным для альдегидных протонов группы C=CH-C<u>H</u>O диастереомеров **20б**.

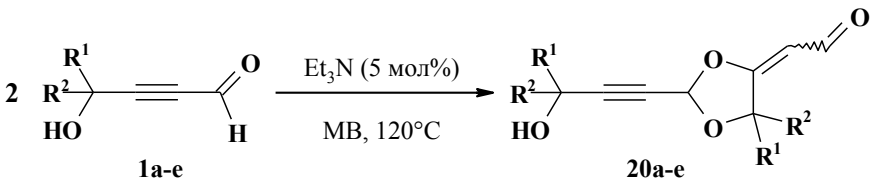


(32)

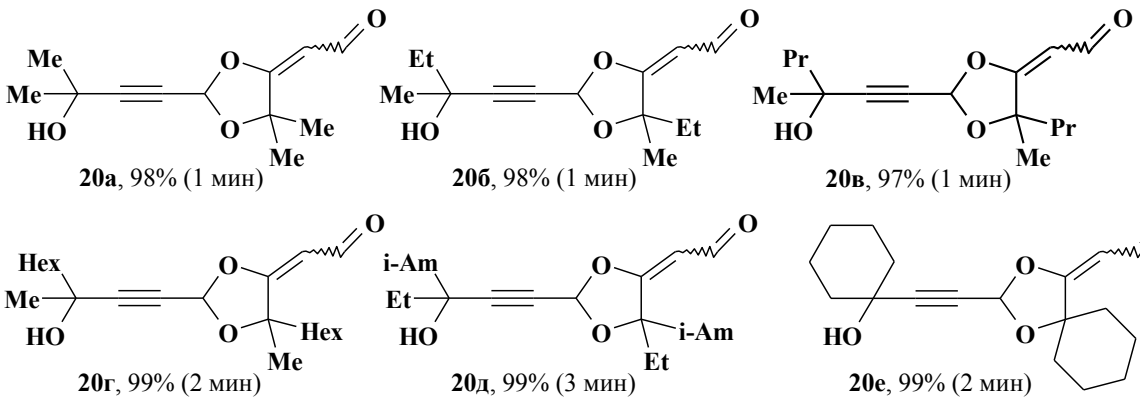
В соответствии с данными ЯМР ^{1}H через 4 ч наряду с диоксоланами **20б** и **20б'** (23%, соотношение **20б**:**20б'** = 1:4) в реакционной смеси обнаружено значительное количество ацеталя **21б** (71%). Через 23 ч содержание ацеталя **21б** снизилось до 16%, при этом общий выход диоксоланов **20б** и **20б'** достиг 83% (соотношение **20б**:**20б'** = 1:4,2). Эти данные указывают на то, что в дейтерометаноле в присутствии триэтиламина происходит последовательное расщепление-димеризация генерируемого *in situ* ацеталя **21б** с образованием термодинамически стабильного дейтерированного диоксолана **20б'.**

Для сокращения продолжительности реакции было использовано микроволновое нагревание. При МВ-содействии в хлороформе при 120°C в течение 10 мин выход диоксолана **20б** составил 79% (оп. 15), в то время как без растворителя целевой продукт был получен с количественным выходом при той же температуре уже через 1 мин (оп. 16). Таким образом, предпочтительные условия для синтеза ацетиленовых 1,3-диоксоланов включают использование микроволнового нагревания в отсутствие растворителя.

1,3-Диоксоланы **20а-е** получены с использованием 5 мол% триэтиламина без растворителя при МВ облучении в течение 1-3 мин при 120°C с выходом 97-99% (схема 33). Применение этой процедуры позволяет легко удалять катализатор в вакууме, и получать диоксоланы с количественным выходом без необходимости дальнейшей очистки. Соединения **20а-г** были получены в виде смеси *E/Z*-изомеров, в то время как диоксоланы **20д-е**, содержащие объёмные заместители, выделены в виде индивидуальных *E*-изомеров.



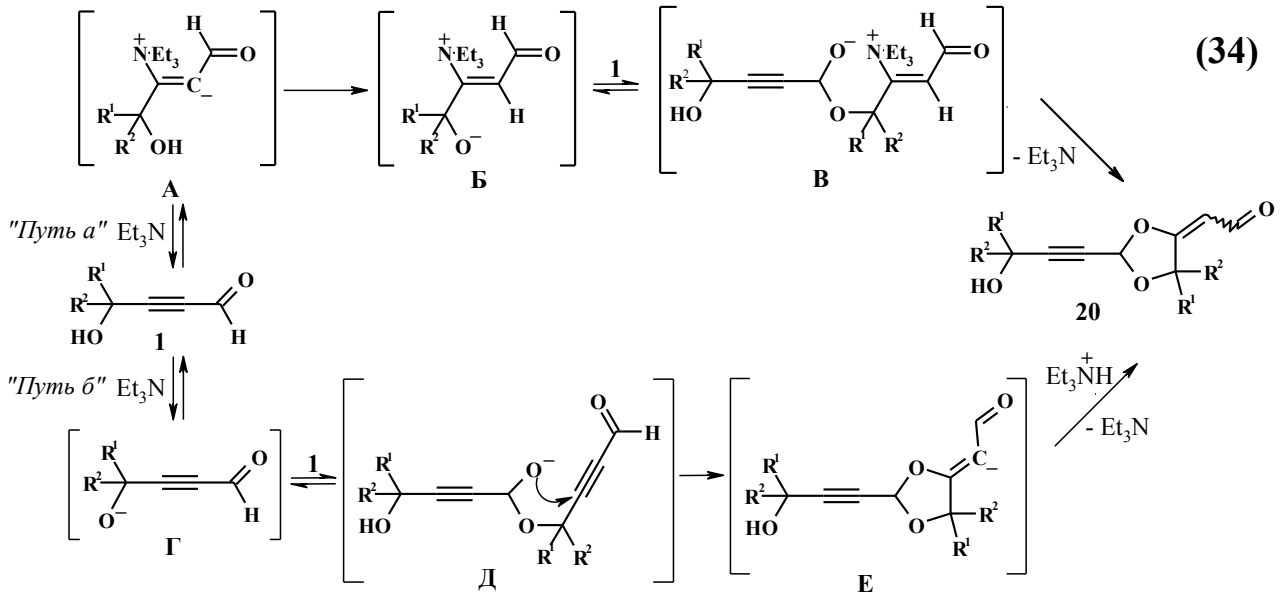
(33)



20а, 98% (1 мин) **20б**, 98% (1 мин) **20в**, 97% (1 мин)

20г, 99% (2 мин) **20д**, 99% (3 мин) **20е**, 99% (2 мин)

Нами предложено два вероятных механизма реакции для катализирумого триэтиламином образования полифункциональных 1,3-диоксоланов **20a-e**, полученных из *γ*-гидроксипропиналей (схема 34). В соответствии с первым механизмом (*путь а*) предполагается, что реакция инициируется *транс*-нуклеофильным присоединением триэтиламина, как нейтрального нуклеофила, к тройной связи гидроксипропиналя, обратимо генерируя цвиттерионный интермедиат **А** (*Z*-изомер) с анионным центром на атоме углерода, который далее изомеризуется в *О*-центрированный цвиттерион **Б**. Перенос протона от гидроксильной группы к карбанионному центру интермедиата **А** может быть осуществлен как внутримолекулярно, так и межмолекулярно при участии второй молекулы этого интермедиата. Превращение **А→Б**, вероятно, протекает по согласованному типу в соответствии с правилом транс-нуклеофильного присоединения к ацетиленам. Как следует из схемы 34, цвиттерион **Б** может улавливаться электроноакцепторной альдегидной группой второй молекулы пропиналя **1** с образованием цвиттериона **В**, который циклизуется с элиминированием триэтиламина в конечный продукт **20**.



(34)

Следует отметить, что последняя стадия образования 1,3-диоксоланов **20** представляет собой нуклеофильное замещение при винильном атоме углерода, которое может протекать как с сохранением (*Z*-изомер), так и с обращением (*E*-изомер) конфигурации интермедиата **В** конфигурации, следовательно, возможно образование смеси изомеров соединений **20**.

Альтернативный механизм (*путь б*) включает катализируемое триэтиламином прямое присоединение ОН-группы пропиналя **1** к карбонильной группе второй молекулы субстрата. Образующийся на первой стадии *О*-центрированный анион **Г** присоединяется ко второй молекуле пропиналя **1** с образованием интермедиата **Д**. Последующее внутримолекулярное *транс*-нуклеофильное присоединение *О*-центрированного нуклеофила к тройной связи приводит к образованию *Z*-изомера интермедиата **Е,** который затем стабилизируется за счёт протонирования Et_3NH^+ катионом с образованием целевого 1,3-диоксолана **20**.

Следует отметить, что образование диоксолана **20б'** в CD_3OD (схема 32) не противоречит ни одному из предложенных механизмов.

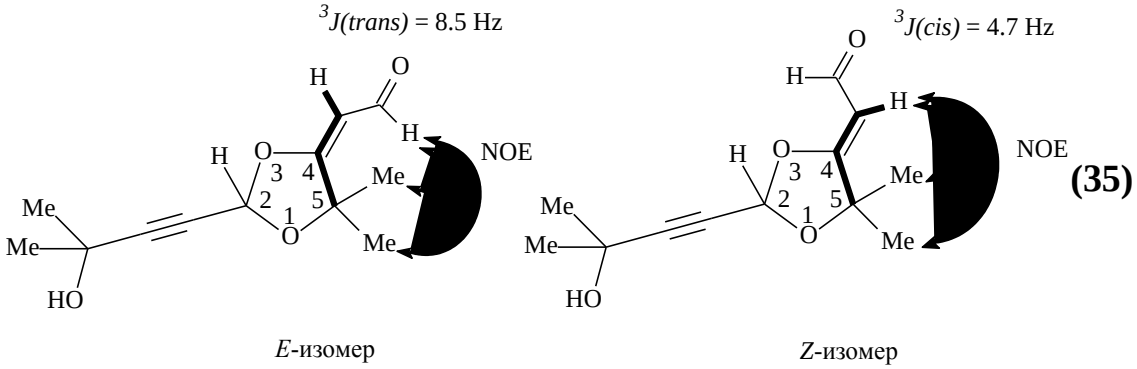
Для изучения механизма реакции выполнен мониторинг реакции методом ЯМР ^1H и ^{13}C на примере гидроксиальдегидов **1a,e** в различных растворителях ($CDCl_3$, ДМСО-d_6, CD_3CN) с применением Et_3N или DABCO в качестве

катализатора (10-150 мол%) и концетрациях (0.1–1.5 экв.). Конверсия альдегидов **1а,е** в 1,3-диоксоланы **20а,е** составила 80-90% в течение 3-4 ч при 25°С во всех случаях, однако интермедиаты реакции обнаружить не удалось. Проведение низкотемпературного мониторинга ($CDCl_3$, – 55°С) также не позволило зафиксировать какие-либо интермедиаты. Вероятно, скорость реакции образования ключевого интермедиата намного ниже скорости его превращения в 1,3-диоксоланы **20**. Важно отметить, что ЯМР мониторинг подтверждает преимущественное образование *E*-изомера **20а,е** (соотношение *E/Z*-изомеров 95:5–99:1).

Структура 2-[2-(3-гидроксиалкинил)-5,5-диалкил-1,3-диоксолан-4-илиден]ацетальдегидов **20а-е** была подтверждена спектрами ЯМР ^{1}H и ^{13}C с применением 2D методик (NOESY, HSQC и HMBC) и данными ИК спектроскопии.

ИК спектры соединений **20а-е** характеризуются сильной полосой поглощения в области 1656-1673 $см^{-1}$, которая может быть отнесена к валентным колебаниям связи С=О, слабой полосой с частотой 1601-1604 $см^{-1}$, принадлежащей связи С=С, валентными колебаниями С≡С связи в области 2248-2261 $см^{-1}$ и широкой полосой поглощения ОН-группы при 3394-3420 $см^{-1}$. Эти валентные колебания немного отличаются от полос поглощения **20д**, который был выделен как индивидуальный *E*-изомер: 1652 (С=О), 1601 (С=С), 2248 (С≡С), 3420 (ОН) $см^{-1}$.

Отнесение конфигурационных *Z*-, *E*-изомеров **20а-е** проведено на основании анализа данных 2D спектров NOESY. Так, для *Z*-изомера **20а** наблюдается корреляция между олефиновыми протонами =СН (5.06 м.д.) и двумя метильными группами в положении 5 диоксоланового цикла (1.45 м.д. и 1.59 м.д.). В случае *E*-изомера протон формильной группы (9.72 м.д.) обнаруживает ядерный эффект Оверхаузера с протонами метильных групп (1.66 м.д. и 1.82 м.д.) (схема 35).

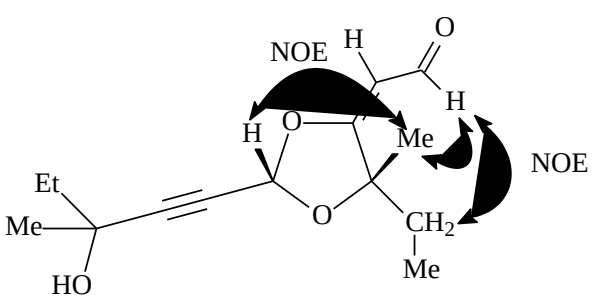


(35)

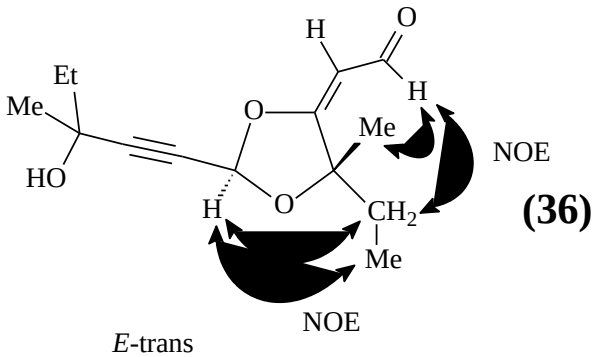
E-изомер *Z*-изомер

Вицинальные константы спин-спинового взаимодействия $^3J(H,C^5)$ проявляют характеристические значения, подтверждающие положение протонов при двойной связи. Их значения лежат в области 4.5-4.7 Гц в случае *Z*-изомеров и в диапазоне 8.5-9.0 Гц для *E*-изомеров. Для всего ряда соединений характеристичным является химический сдвиг сигнала протона =CH, который для *E*-изомера смещается в слабое поле на величину порядка 0.5 м.д., что, по всей видимости, вызвано анизотропным влиянием атома кислорода в положении "3" 1,3-диоксоланового цикла. Важно отметить, что в случае **20а** при стоянии образца в растворе $CDCl_3$ в течение двух недель при комнатной температуре обнаружен лишь термодинамически стабильный *Z*-изомер. Возможно, структура *Z*-изомера стабилизирована внутримолекулярной *H*-связью между альдегидным протоном и атомом кислорода в положении "3" диоксоланового цикла. Как следует из анализа данных ЯМР ^{1}H, диоксоланы **20а-е** также склонны к *E*/*Z* изомеризации при хранении без растворителя.

В случае различных заместителей R^1 и R^2 **20б-г**, в спектрах ЯМР ^{1}H и ^{13}C для каждого изомера наблюдается удвоенный набор сигналов равной интенсивности, что свидетельствует об образовании диастереомерных пар, отличающихся положением заместителей у атома C^5. Для соединения **20б**, на основании данных спектров 2D NOESY, удалось отнести резонансные сигналы в спектре ЯМР ^{1}H для каждого диастереомера и определить их абсолютную конфигурацию (схема 36). Отнесение сигналов в спектре ЯМР ^{13}C проведено при помощи 2D гетероядерных ^{1}H-^{13}C ЯМР экспериментов HSQC и HMBC методов.



E-cis



E-trans

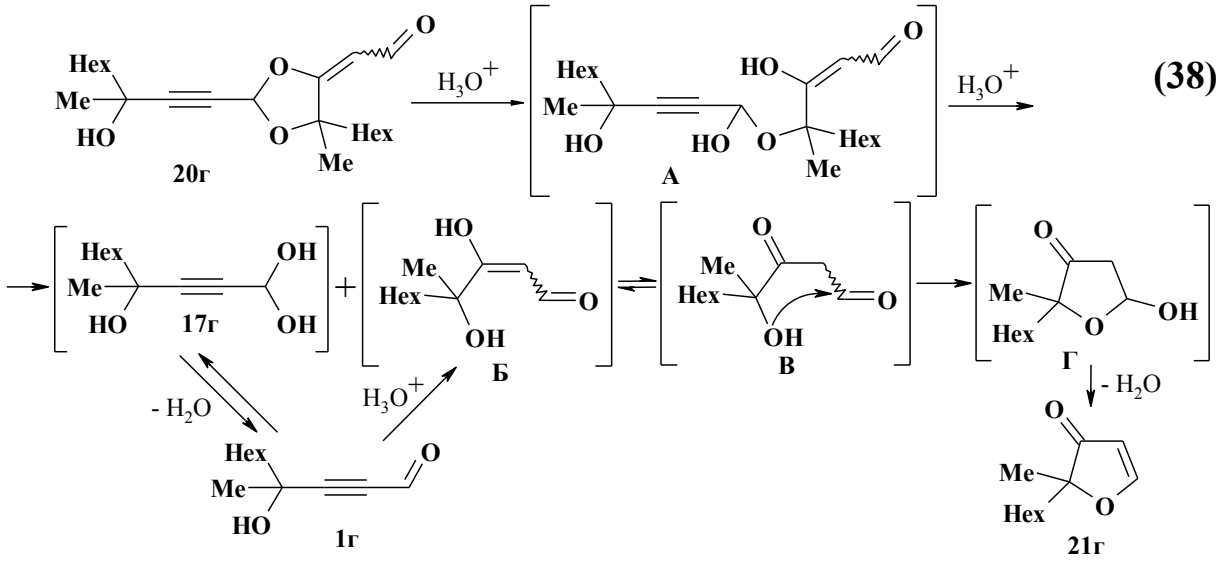
(36)

Для соединения **20д** в спектрах ЯМР ^{1}H и ^{13}C наблюдаются сигналы лишь для *E*-изомера, но для каждого резонирующего ядра присутствует набор из 4 сигналов, что объясняется наличием у заместителя (*i*-Am) дополнительного асимметрического центра. Это приводит к существенному усложнению спектров, поэтому данные ЯМР ^{13}C алифатической части **20д** приведены в виде спектральных диапазонов.

В последние годы значительные усилия были направлены на синтез функционализированных 1,3-диоксоланов, благодаря их использованию в синтезе природных соединений, обладающих широким рядом биологической активности [285], включающем антибактериальные и противогрибковые свойства [286]. Ацетиленовые производные 1,3-диоксоланов применяются для получения природных соединений, обладающих противораковой [287] и анти-ВИЧ активностью [288], а также функционализированных фуранов [289] – перспективных строительных блоков для синтеза фуран-содержащих природных соединений и полиароматических макромолекул.

Большое внимание в настоящее время сосредоточено на 4-алкилиден-1,3-диоксоланах пуш-пульного типа с электроноакцепторной группой при экзоциклической двойной связи. Среди них 2,5-дифенил-3-гидрокси-4-оксо-2-гексендиовая кислота и её производные, выделенные из ядовитых грибов, которые являются ингибиторами Na+, K+ АТФазы [290]. 4-Трифторэтилиден-1,3-диоксоланы обладают нелинейными оптическими свойствами. 1,3-Диоксолан-4-алкилиден карбоксилаты являются ценными синтонами для получения тетроновой кислоты и её производных – структурного фрагмента многих природных соединений [291]. Недавно Гарсиа-Телладо с

последующая внутримолекулярная циклизация приводят к дигидрофуранону **Г**, в результате дегидратации которого образуется целевой 3(2*H*)-фуранон **22г**. Как было показано ранее (см. разд. 2.7.), *гем*-диол **17г** обратимо превращается в пропиналь **1г**, кислотно-катализируемая гидратация тройной связи которого приводит к енолу **Б**.



(38)

Ранее подобные фураноны были получены Х. Саимото с сотр. из диэтилацетилацеталей *γ*-гидроксиацетиленовых альдегидов при действии серной кислоты в аналогичных условиях [294].

К. Като с сотр. недавно показано, что 3(2*H*)-фураноны могут быть получены из 1,3-диоксолан-4-илиденов, не содержащих тройной связи. Реакция протекает в две стадии: катализируемое HCl образование *γ*-ацетокси-*β*-кетоэфиров в водном метаноле и их последующая циклизация в фураноны под действием основания (K_2CO_3, $NaHCO_3$) [295].

3(2*H*)-Фураноны являются важными строительными блоками в синтезе природных соединений [296]. Кроме того, они служат селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 [297], моноаминоксидазы [298], проявляют противокатарактные [299] и антиаллергические [300] свойства, обладают цитотоксичностью по отношению к опухолевым клеткам [301].

Таким образом, нами показано, что 2-[2-(3-гидроксиалкинил)-5,5-диалкил-1,3-диоксолан-4-илиден]ацетальдегиды **20a-e** могут выступать в роли синтетических эквивалентов *γ*–гидроксипропиналей в реакциях гетероциклизации не только в присутствии нуклеофилов, например, этилендиамина, но и в кислой среде.

ВЫВОДЫ

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

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

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

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

2. Показаны различия в реакционной способности *γ*-гидроксиацетиленовых альдегидов и триметилсилилпропиналя:

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

   б) Разработан новый метод синтеза мультифункциональных тетразамещенных пирролов на основе трехкомпонентной реакции триметилсилилпропиналя, 1,3-дикарбонильного соединения и аминоенона, катализируемой $ZnCl_2$. В случае 4-гидрокси-4-метил-2-пентиналя в аналогичных условиях наблюдается олигомеризация.

3. Выявлена высокая эффективность воды как растворителя в синтезе 4-(гидроксиалкил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов из *γ*-гидроксипропиналей и триметилсилилазида в условиях, отвечающих требованиям «зеленой химии».

4. Обнаружена сравнимая электрофильность альдегидной группы триметилсилилпропиналя и диметилгидроксипропиналя при изучении некатализируемой гидратации карбонильной группы ряда замещенных пропиналей в соответствующие ацетиленовые *гем*-диолы (ЯМР ^{1}H, D_2O).

5. Разработан высокоэффективный метод синтеза полифункциональных ацетиленовых 1,3-диоксоланов, отвечающий требованиям зелёной химии. На примере 4-гидрокси-4-метил-2-децин-1-аля показано, что 1,3-диоксоланы в условиях кислотного катализа могут использоваться в роли синтетических эквивалентов *γ*-гидроксипропиналей при получении 3(2*H*)-фуранонов.

ГЛАВА 3. МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДРОБНОСТИ

(Экспериментальная часть)

ИК спектры записывали на спектрометре Bruker Vertex 70 в таблетках с KBr или в тонком слое. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Bruker DPX-400 (400.13 и 101.62 МГц соответственно) в ДМСО-d_6 или $CDCl_3$, внутренний стандарт – гексаметилдисилоксан (ГМДС). Рентгенографические эксперименты проведены на монокристальном дифрактометре BRUKER D8 VENTURE PHOTON с детектором 100 CMOS с использованием монохроматичного MoK_α- излучения, λ= 0.7173 Å при 100K. Интенсивность рефлексов проинтегрирована с использованием программного обеспечения Bruker SAINT. Структура решена с помощью программы SHELXL [302], прямыми методами найдены координаты всех не водородных атомов. Положения атомов водорода рассчитаны из геометрических позиций. Полученная структура уточнена методом наименьших квадратов с помощью программы SHELXL [302]. Полнота массива составляет 99.9%. Масс-спектры записаны на приборе Shimadzu GCMS-QP5050A (EI, 70 эВ). Элементный анализ продуктов реакции выполнен на газоанализаторе "Thermo Finnigan" FlashEA 1112. Температуру плавления определяли на приборе Micro-Hot-Stage PolyTherm A.

МВ облучение осуществляли в мономодовом микроволновом реакторе “Anton Paar Monowave 300” в герметичных сосудах емкостью 10 мл. Реакционную смесь перемешивали с помощью магнитных мешальников, покрытых фторопластом. Частота магнетрона 2455 МГц, мощность − до 850 Вт. Контроль температуры (до 300°C) осуществляется ИК-датчиком, скорость перемешивания - до 1000 об/мин.

Выделение индивидуальных веществ проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 70-230 mesh, 60Å, Alfa Aesar или на окиси алюминия L 5/40 (элюент - этилацетат/гексан, хлороформ/гексан, хлороформ/метанол, хлороформ). Все растворители перед использованием абсолютировали. Первично-третичные ацетиленовые γ-гликоли синтезировали по

методу [303]. Кетоны и пропаргиловый спирт для получения гликолей перед использованием перегоняли. *о*-Йодоксибензойная кислота (IBX) получали по методу, описанному в работе [304].

Органические растворители (диэтиловый эфир, ТГФ, ацетон, хлороформ, метанол, этанол, *изо*-пропанол, *трет*-бутанол, гексан, бензол, ДМСО, ацетонитрил) – товарные продукты очищали по методикам, описанным в [305, 306].

3.1. Синтез пропиналей

Альдегиды **1а-ж** получены в результате окисления соответствующего ацетиленового спирта IBX по способу, описанному в работе [2].

4-Гидрокси-4-метил-2-пентин-1-аль (1а). Смесь 2.0 г (17.5 ммоль) 2-метилпентин-3-диола-2,5 и 5.89 г (21.1 ммоль) IBX в 20 мл ацетона перемешивали при кипячении в течение 24 ч. Осадок отфильтровывали, тщательно промывали ацетоном. После удаления растворителя и фракционирования получили 1.67 г (85%) альдегида **1а**, т. кип. 56-58ºС (2.5 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.4708. Лит. данные [307]: т. кип. 57-59ºС (2.5 мм. рт. ст.), n_D^{20} 1.4688. ИК спектр, тонкий слой (ν, $см^{-1}$): 3400 (OH), 2205 (C≡C), 1670 (C=O). ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, *δ*): 1.57 с (6H, $(C\underline{H}_3)_2COH$), 9.22 с (1H, CHO). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, *δ*): 30.41 ($(\underline{C}H_3)_2COH$), 65.10 ($\underline{C}OH$), 81.34 (≡$\underline{C}$CHO), 100.16 (C(OH)$\underline{C}$≡), 176.74 (C=O). Найдено, %: C 64.38; H 7.41. $C_6H_8O_2$. Вычислено, %: C 64.05; H 7.19.

4-Гидрокси-4-метил-2-гексин-1-аль (1б). Смесь 3.0 г (23.4 ммоль) соответствующего диола и 7.86 г (28.1 ммоль) IBX в 30 мл ацетона перемешивали при кипячении в течение 24 ч. Осадок отфильтровывали, тщательно промывали эфиром. После удаления растворителя и фракционирования получили 2.39 г (81%) альдегида, т. кип. 67-68ºС (3 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.4726. Лит. данные [307]: т. кип. 61-63ºС (2 мм. рт. ст.), n_D^{20} 1.4725. ИК спектр, тонкий слой (ν, $см^{-1}$): 3380 (OH), 2215 (C≡C), 1675 (C=O). ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, *δ*): 1.05 т (3H, ^3J = 7.4 Гц, $CH_2C\underline{H}_3$), 1.53 с (3H, $C\underline{H}_3COH$), 1.76 м (2H, $C\underline{H}_2CH_3$), 2.59 уш.с (1H, OH), 9.23 с (1H, CHO). ЯМР ^{13}C

($CDCl_3$, δ): 8.89 ($\underline{C}H_3CH_2$), 28.86 ($\underline{C}H_3COH$), 35.99 ($CH_3\underline{C}H_2$), 68.71 ($\underline{C}OH$), 82.77 (≡$\underline{C}$CHO), 99.749 (C(OH)$\underline{C}$≡), 176.59 (C=O). Найдено, %: C 66.36; H 7.79. $C_7H_{10}O_2$. Вычислено, %: C 66.64; H 7.99.

4-Гидрокси-4-метил-2-гептин-1-аль (1в). Смесь 2.1 г (14.7 ммоль) соответствующего диола и 4.95 г (17.7 ммоль) IBX в 20 мл ацетона перемешивали при кипячении в течение 24 ч. Осадок отфильтровывали, тщательно промывали эфиром. После удаления растворителя и фракционирования получено 1.69 г (82%) альдегида, т. кип. 70-71ºC (2 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.4708. Лит. данные [307]: т. кип. 69-71ºC (1 мм. рт. ст.), n_D^{20} 1.4702. ИК спектр, тонкий слой (ν, $см^{-1}$): 3390 (OH), 2210 (C≡C), 1670 (C=O). ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ): 0.97 т (3H, ^3J = 7.4 Гц, $CH_2CH_2C\underline{H}_3$), 1.52 м (2H, $CH_2C\underline{H}_2CH_3$), 1.54 с (3H, $C\underline{H}_3COH$), 1.73 м (2H, $C\underline{H}_2CH_2CH_3$), 2.38 уш.с (1H, OH), 9.23 с (1H, CHO). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ): 14.14 ($\underline{C}H_3CH_2CH_2$), 17.88 ($CH_3\underline{C}H_2CH_2$), 28.98 ($\underline{C}H_3COH$), 45.19 ($CH_3CH_2\underline{C}H_2$), 68.34 ($\underline{C}OH$), 82.73 (≡$\underline{C}$CHO), 99.69 (C(OH)$\underline{C}$≡), 176.86 (C=O). Найдено, %: C 68.38; H 8.34. $C_8H_{12}O_2$. Вычислено, %: C 68.54; H 8.63.

4-Гидрокси-4-метил-2-дециналь (1г). Смесь 6.104 г (33.1 ммоль) соответствующего диола и 12.058 г (43.1 ммоль) IBX в 60 мл ацетона перемешивали при кипячении в течение 24 ч. Осадок отфильтровывали, тщательно промывали эфиром. После удаления растворителя и фракционирования получено 4.548 г (75%) альдегида, т. кип. 117-120ºC (2 мм рт. ст.). ИК спектр, тонкий слой (ν, $см^{-1}$): 3410 (OH), 2213 (C≡C), 1671 (C=O). ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ): 0.90 т (3H, ^3J = 6.7 Гц, $CH_2(CH_2)_4C\underline{H}_3$), 1.25-1.39 м (6H, $CH_2(C\underline{H}_2)_4CH_3$), 1.41-1.44 м (2H, $CH_2(C\underline{H}_2)_4CH_3$), 1.54 с (3H, $C\underline{H}_3COH$), 1.66-1.78 м (2H, $C\underline{H}_2(CH_2)_4CH_3$), 2.30 уш. с (1H, OH), 9.24 с (1H, CHO). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ): 14.3, 22.8, 24.6, 29.2, 29.5, 31.9, 43.2 - сигналы углерода метильных и метиленовых групп, 68.4 ($\underline{C}OH$), 82.9 (≡$\underline{C}$CHO), 99.4 (C(OH)$\underline{C}$≡), 176.2 (C=O). Найдено, %: C 72.20; H 9.67. $C_{11}H_{18}O_2$. Вычислено, %: C 72.49; H 9.95.

4-этил-4-гидрокси-6-метил-2-октиналь (1д). Смесь 4.616 г (25.05 ммоль) соответствующего диола и 9.118г (32.56 ммоль) IBX в 40 мл ацетона перемешивали при кипячении в течение 24 ч. Осадок отфильтровывали, тщательно промывали эфиром. После удаления растворителя и фракционирования получили 3.794 г (83%) альдегида, т. кип. 108-110ºС (2 мм рт. ст.). ИК спектр, тонкий слой (ν, $см^{-1}$): 3431 (OH), 2206 (C≡C), 1671 (C=O). ЯМР ^1H ($CDCl_3$, δ): 0.90 т (3H, ^3J = 7.2 Гц), 1.01-1.09 м (6H), 1.18-1.32 м (1H), 1.38-1.61 м (2H), 1.68-1.81 м (4H) - диапазон сигналов протонов метильных метиленовых и метиновых групп, 2.19 уш. с (1H, OH), 9.24, 9.25 с (1H, CHO). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ): 8.62, 8.68, 11.45, 21.06, 21.11, 30.96, 31.02, 31.41, 35.57, 35.66, 47.37, 47.50 - сигналы углерода метильных, метиленовых и метиновых групп, 71.70, 72.11 (<u>C</u>OH), 84.31 (≡<u>C</u>CHO), 99.15, 99.37 (C(OH)<u>C</u>≡), 176.15 (C=O). Найдено, %: C 72.74; H 10.11. $C_{11}H_{18}O_2$. Вычислено, %: C 72.49; H 9.95.

3-(1-Гидроксициклогексил)-2-пропиналь (1е). Смесь 4.0 г (25.9 ммоль) соответствующего диола и 8.71 г (31.1 ммоль) IBX в 40 мл ацетона перемешивали при кипячении в течение 24 ч. Осадок отфильтровывали, тщательно промывали эфиром. После удаления растворителя и фракционирования получили 3.16 г (80%) альдегида, т. кип. 106-108ºС (2.5 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.5112. Лит. данные [307]: т. кип. 102-105ºС (2.5 мм. рт. ст.),n_D^{20} 1.5107. ИК спектр, тонкий слой (ν, $см^{-1}$): 3390 (OH), 2200 (C≡C), 1665 (C=O). ЯМР ^1H ($CDCl_3$, δ): 1.28 м (2H, γ-CH_2), 1.51-1.71 м (8H, α,β-CH_2), 2.29 уш. с (1H, OH), 9.24 с (1H, CHO). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ): 22.88 (β-CH_2), 24.93 (γ-CH_2), 39.11 (α-CH_2), 67.99 (<u>C</u>OH), 82.73 (≡<u>C</u>CHO), 99.69 (C(OH)<u>C</u>≡), 176.65 (C=O). Найдено, %: C 69.88; H 7.84. $C_9H_{12}O_2$. Вычислено, %: C 71.03; H 7.95.

3-Триметилсилил-2-пропин-1-аль (1ж). Смесь 20.08 г (157 ммоль) 3-триметилсилил-2-пропин-1-ола и 52.64 г (188 ммоль) IBX в 200 мл ацетона перемешивали при кипячении в течение 16 ч. Осадок отфильтровывали, тщательно промывали ацетоном. После удаления растворителя и фракционирования получили 15.06 г 3-триметилсилил-2-пропин-1-аля **1ж** (выход

76%), т. кип. 53-55ºС (30 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.4448. Лит. данные [308]: 52°С (27 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.4450.

3.2. Синтез оксимов γ-гидроксипропиналей

***(E,Z)*-4-Гидрокси-4-метил-2-пентин-1-аль оксим (2а).** Смесь 4-гидрокси-4-метил-2-гексин-1-аля 0.112 г (1 ммоль), гидрохлорида гидроксиламина 0.069 г (1 ммоль) и гидрокарбоната натрия 0.084 г (1 ммоль) в 2 мл метанола перемешивали на магнитной мешалке в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой до получения гомогенного раствора и экстрагировали эфиром. Объединенные эфирные вытяжки сушили над $MgSO_4$ (прокал.). Растворитель удаляли при пониженном давлении, полученный остаток хроматографировали на колонке (SiO_2, $CHCl_3$-CH_3OH=70:1). В результате выделили 0.074 г (58%) вязкого оранжевого продукта, представляющего собой оксим **2а**, соотношение *E/Z*-изомеров 45:55. ИК спектр, тонкий слой (ν, $см^{-1}$): 3285 (OH), 2221 (C≡C), 1611 (C=N). *E*-изомер: ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, *δ*): 1.52 с (6H, $(C\underline{H}_3)_2COH$), 4.50 уш.с (1H, COH), 7.32 с (1H, CH=N), 10.30 уш.с (N-OH). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, *δ*): 30.74 ($(\underline{C}H_3)_2COH$), 65.12 (<u>C</u>OH), 74.73 (≡<u>C</u>CHN), 98.84 (C(OH)<u>C</u>≡), 133.65 (C=N). *Z*-изомер: ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, *δ*): 1.53 с (6H, $(C\underline{H}_3)_2COH$), 4.50 уш.с (1H, COH), 6.77 с (1H, CH=N), 10.30 уш.с (N-OH). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, *δ*): 30.74 ($(\underline{C}H_3)_2COH$), 65.12 (COH), 72.03 (≡<u>C</u>CHN), 105.46 (C(OH)<u>C</u>≡), 129.83 (C=N). Найдено, %: C 56.53; H 7.12; N 10.97. $C_6H_9N_1O_2$. Вычислено, %: C 56.68; H 7.14; N 11.02.

***(E,Z)*-4-Гидрокси-4-метил-2-гексин-1-аль оксим (2б).** Получен аналогично из 0.126 г (1 ммоль) альдегида **1б** в присутствии 0.069 г (1 ммоль) гидроксиламина солянокислого и гидрокарбоната натрия 0.084 г (1 ммоль) в 2 мл метанола. Полученный в результате обычной обработки реакционной смеси остаток хроматографировали на колонке (SiO_2, $CHCl_3$-CH_3OH=70:1). В результате выделено 0.100 г вязкого желтого масла, представляющего собой оксим **2б**, выход 71%. соотношение *E/Z*-изомеров 56:44. ИК спектр, тонкий слой (ν, $см^{-1}$): 3306 (OH), 2220 (C≡C), 1611 (C=N). *E*-изомер: ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, *δ*): 1.02 т (3H, ^3J = 7.4

Гц, $CH_2C\underline{H}_3$), 1.48 с (3H, $C\underline{H}_3COH$), 1.71 м (2H, $C\underline{H}_2CH_3$), 4.50 уш.с (1H, OH), 7.34 с (1H, CH=N), 10.30 уш.с (N-OH). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ): 9.07 ($\underline{C}H_3CH_2$), 28.70 ($\underline{C}H_3COH$), 36.17 ($CH_3\underline{C}H_2$), 68.99 ($\underline{C}OH$), 76.01 (≡$\underline{C}$CHN), 98.82 (C(OH)$\underline{C}$≡), 133.91 (C=N). *Z*-изомер: ЯМР ^1H ($CDCl_3$, δ): 1.02 т (3H, ^3J = 7.4 Гц, $CH_2C\underline{H}_3$), 1.48 с (3H, $C\underline{H}_3COH$), 1.71 м (2H, $C\underline{H}_2CH_3$), 4.50 уш.с (1H, COH), 6.77 с (1H, CH=N), 10.30 уш.с (N-OH). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ): 9.07 ($\underline{C}H_3CH_2$), 29.07 ($\underline{C}H_3COH$), 36.30 ($CH_3\underline{C}H_2$), 68.99 ($\underline{C}OH$), 73.27 (≡$\underline{C}$CHN), 105.13 (C(OH)$\underline{C}$≡), 130.19 (C=N). Найдено, %: C 59.48; H 7.73; N 9.13. $C_7H_{11}N_1O_2$. Вычислено, %: C 59.56; H 7.85; N 9.22.

***(E,Z)*-4-Гидрокси-4-метил-2-гептин-1-аль оксим (2в).** Получен аналогично из 0.140 г (1 ммоль) альдегида **1в** в присутствии 0.069 г (1 ммоль) гидроксиламина солянокислого и гидрокарбоната натрия 0.084 г (1 ммоль) в 2 мл метанола. После обычной обработки реакционной смеси остаток хроматографировали на колонке (SiO_2, $CHCl_3$-CH_3OH=70:1). Выход 0.119 г (77%) оксим 2**в** (вязкое желтое масло), соотношение *E/Z*-изомеров 50:50. ИК спектр, тонкий слой (ν, $см^{-1}$): 3390 (OH), 2210 (C≡C), 1616 (C=N). *E*-изомер: ЯМР ^1H ($CDCl_3$, δ): 1.00 т (3H, ^3J = 7.4 Гц, $CH_2CH_2C\underline{H}_3$), 1.53 с (3H, $C\underline{H}_3COH$), 1.53 м (2H, $CH_2C\underline{H}_2CH_3$), 1.71 м (2H, $C\underline{H}_2CH_2CH_3$), 4.50 уш.с (1H, COH), 7.38 с (1H, CH=N), 10.30 уш.с (N-OH). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ): 14.11 ($\underline{C}H_3CH_2CH_2$), 17.80 ($CH_3\underline{C}H_2CH_2$), 29.02 ($\underline{C}H_3COH$), 45.42 ($CH_3CH_2\underline{C}H_2$), 67.94 ($\underline{C}OH$), 75.72 (≡$\underline{C}$CHN), 98.02 (C(OH)$\underline{C}$≡), 133.35 (C=N). *Z*-изомер: ЯМР ^1H ($CDCl_3$, δ): 1.00 т (3H, ^3J = 7.4 Гц, $CH_2CH_2C\underline{H}_3$), 1.53 с (3H, $C\underline{H}_3COH$), 1.53 м (2H, $CH_2C\underline{H}_2CH_3$), 1.71 м (2H, $C\underline{H}_2CH_2CH_3$), 4.50 уш.с (1H, COH), 6.79 с (1H, CH=N), 10.30 уш.с (N-OH). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ): 14.11 ($\underline{C}H_3CH_2CH_2$), 17.80 ($CH_3\underline{C}H_2CH_2$), 29.02 ($\underline{C}H_3COH$), 45.51 ($CH_3CH_2\underline{C}H_2$), 67.94 ($\underline{C}OH$), 73.01 (≡$\underline{C}$CHN), 104.66 (C(OH)$\underline{C}$≡), 129.50 (C=N). Найдено, %: C 61.87; H 8.27; N 9.00. $C_8H_{13}N_1O_2$. Вычислено, %: C 61.91; H 8.44; N 9.03.

3.3. Синтез изоксазолов

2-(5-Изоксазолил)-2-пропанол (4а). Смесь 0.112 г (1 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-пентин-1-аля **1а**, 0.139 г (2 ммоль) гидрохлорида гидроксиламина и 0.168 г (2 ммоль) гидрокарбоната натрия в 2 мл *изо*-пропанола помещали в стеклянный сосуд объёмом 10 мл. Реакционную смесь облучали в мономодовом микроволновом реакторе Anton Paar Monowave 300 в режиме: 1) нагрев до 80°C и удержание заданной температуры в течение 1 мин; 2) нагрев до 150°C и удержание заданной температуры в течение 5 мин; 3) охлаждение до 50°C. После охлаждения реакционной смеси *изо*-пропанол удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в эфире (3×3 мл) и отфильтровали от NaCl. После удаления эфира (отдували воздухом). Полученный остаток хроматографировали на колонке (SiO_2, $CHCl_3$-CH_3OH=20:1). Получили 0.078 г (61%) изоксазола **4а** в виде светло-желтого масла. ИК спектр, тонкий слой (ν, $см^{-1}$): 3392 (OH), 1587 (C=C), 1482 (C=N). ЯМР ^1H ($CDCl_3$, *δ*): 1.63 с (6H, $(C\underline{H}_3)_2COH$), 2.64 уш.с (1H, OH), 6.16 д (1H, ^3J = 1.7 Гц, CH=C), 8.14 д (1H, ^3J = 1.7 Гц, CH=N). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, *δ*): 29.16 ($(\underline{C}H_3)_2COH$), 69.23 ($\underline{C}OH$), 98.61 ($\underline{C}H$=C), 150.17 (C=N), 177.54 (CH=$\underline{C}$). Найдено, %: C 56.63; H 7.14; N 10.98. $C_6H_9N_1O_2$. Вычислено, %: C 56.68; H 7.13; N 11.02.

2-(5-Изоксазолил)-2-бутанол (4б). Получен аналогично из 0.126 г (1 ммоль) альдегида **1б** в присутствии 0.139 г (2 ммоль) гидрохлорида гидроксиламина и 0.168 г (2 ммоль) гидрокарбоната натрия в 2 мл *изо*-пропанола при МВ облучении. В результате обработки получили оранжево-коричневое масло (0.121 г). Индивидуальный продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, $CHCl_3$-CH_3OH=20:1). Выход (**4б)** 0.083 г (59%), желтое масло. ИК спектр, тонкий слой (ν, $см^{-1}$): 3401 (OH), 1589 (C=C), 1477 (C=N). ЯМР ^1H ($CDCl_3$, *δ*): 0.86 т (3H, ^3J = 7.4 Гц, $CH_2C\underline{H}_3$), 1.56 с (3H, $C\underline{H}_3COH$), 1.88 м (2H, $C\underline{H}_2CH_3$), 2.79 уш.с (1H, OH), 6.14 д (1H, ^3J = 1.7 Гц, CH=C), 8.10 д (1H, ^3J = 1.7 Гц, CH=N). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, *δ*): 8.08 ($\underline{C}H_3CH_2$), 26.94 ($\underline{C}H_3COH$), 34.80 ($CH_3\underline{C}H_2$), 72.40 ($\underline{C}OH$), 99.55 ($\underline{C}H$=C), 150.07 (C=N), 176.97 (CH=$\underline{C}$). Найдено, %: C 59.53; H 7.80; N 9.95. $C_7H_{11}N_1O_2$. Вычислено, %: C 59.56; H 7.85; N 9.92.

2-(5-Изоксазолил)-2-пентанол (4в). Получен аналогично из 0.140 г (1 ммоль) альдегида **1в** в присутствии 0.139 г (2 ммоль) гидрохлорида гидроксиламина и 0.168 г (2 ммоль) гидрокарбоната натрия в 2 мл *изо*-пропанола при МВ облучении. В результате обработки получили оранжево-коричневое масло (0.157 г). После колоночной хроматографии (SiO_2, $CHCl_3$-CH_3OH=25:1) выделили 0.095 г (61%) желтого масла, представляющего собой изоксазол **4в**. ИК спектр, тонкий слой (ν, $см^{-1}$): 3435 (OH), 1588 (C=C), 1477 (C=N). ЯМР ^1H ($CDCl_3$, δ): 0.90 т (3H, ^3J = 7.2 Гц, $CH_2CH_2C\underline{H}_3$), 1.21-1.36 м (2H, $CH_2C\underline{H}_2CH_3$), 1.59 с (3H, $C\underline{H}_3COH$), 1.85 м (2H, $C\underline{H}_2CH_2CH_3$), 2.41 уш.с (1H, OH), 6.16 д (1H, ^3J = 1.7 Гц, CH=C), 8.15 д (1H, ^3J = 1.7 Гц, CH=N). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ): 14.24 ($\underline{C}H_3CH_2CH_2$), 17.14 ($CH_3\underline{C}H_2CH_2$), 27.47 ($\underline{C}H_3COH$), 44.27 ($CH_3CH_2\underline{C}H_2$), 72.15 ($\underline{C}OH$), 99.39 ($\underline{C}H$=C), 150.07 (C=N), 177.20 (CH=$\underline{C}$). Найдено, %: C 61.85; H 8.47; N 9.00. $C_8H_{13}N_1O_2$. Вычислено, %: C 61.91; H 8.44; N 9.03.

2-(5-Изоксазолил)-2-октанол (4г) получали аналогично из 0.182 г (1 ммоль) альдегида **1г** в присутствии 0.139 г (2 ммоль) гидрохлорида гидроксиламина и 0.168 г (2 ммоль) гидрокарбоната натрия в 2 мл *изо*-пропанола при МВ облучении. В результате обработки получили желтое масло (0.204 г), после колоночной хроматографии (SiO_2, $CHCl_3$-CH_3OH=40:1) выделили 0.140 г (71%) желтого масла, представляющего собой изоксазол **4г**. ИК спектр, тонкий слой (ν, $см^{-1}$): 3401 (OH), 1587 (C=C), 1476 (C=N). ЯМР ^1H ($CDCl_3$, δ): 0.86 т (3H, ^3J = 6.9 Гц, $CH_2(CH_2)_4C\underline{H}_3$), 1.25 м (8H, $CH_2(C\underline{H}_2)_4CH_3$), 1.58 с (3H, $C\underline{H}_3COH$), 1.85 м (2H, $C\underline{H}_2(CH_2)_4CH_3$), 6.15 д (1H, ^3J = 1.7 Гц, CH=N), 8.14 д (1H, ^3J = 1.7 Гц, CH=C). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ): 14.09, 22.63, 23.76, 27.51, 29.45, 31.75, 42.09 - сигналы углерода метильных и метиленовых групп, 72.20 ($\underline{C}OH$), 99.40 ($\underline{C}H$=C), 150.08 (C=N), 177.19 (CH=$\underline{C}$). Найдено, %: C 67.01; H 9.67; N 7.14. $C_{11}H_{19}N_1O_2$. Вычислено, %: C 66.97; H 9.71; N 7.10.

3-(5-Изоксазолил)-5-метил-3-гептанол (4д) получали аналогично из 0.182 г (1 ммоль) альдегида **1д** в присутствии 0.139 г (2 ммоль) гидрохлорида гидроксиламина и 0.168 г (2 ммоль) гидрокарбоната натрия в 2 мл *изо*-пропанола при МВ облучении. В результате обработки получили желто-оранжевое масло

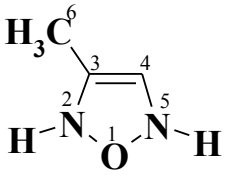
(0.208 г). Индивидуальный продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, $CHCl_3$-CH_3OH=40:1). Выход изоксазола (**4д)** 0.134 г (68%), желтое масло. ИК спектр, тонкий слой (ν, $см^{-1}$): 3413 (OH), 1587 (C=C), 1474 (C=N). ЯМР ^1H ($CDCl_3$, δ): 0.66-1.97 - диапазон сигналов протонов метильных метиленовых и метиновых групп, 2.15 уш.с (1H, OH), 6.20 д (1H, ^3J = 1.7 Гц, CH=N), 8.15 д (1H, ^3J = 1.7 Гц, CH=C). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ): 7.61, 7.66, 11.17, 11.28, 20.31, 21.06, 30.19, 30.55, 30.74, 31.10, 34.47, 34.57, 47.17, 47.22 - сигналы углерода метильных, метиленовых и метиновых групп, 75.62, 76.09 (COH), 100.71, 100.79 (CH=C), 150.01, 150.05 (C=N), 176.37, 176.57 (CH=C). Найдено, %: C 66.96; H 9.68; N 7.13. $C_{11}H_{19}N_1O_2$. Вычислено, %: C 66.97; H 9.71; N 7.10.

1-(5-Изоксазолил)циклогексанол (4е) получен аналогично из 0.152 г (1 ммоль) альдегида **1е** в присутствии 0.139 г (2 ммоль) гидрохлорида гидроксиламина и 0.168 г (2 ммоль) гидрокарбоната натрия в 2 мл *изо*-пропанола при МВ облучении. В результате обработки получили желто-оранжевое масло (0.174 г). С помощью колоночной хроматографии (SiO_2, $CHCl_3$-CH_3OH=25:1) выделили 0.138 г (83%) желтого масла, представляющего собой изоксазол **4е**. ИК спектр, тонкий слой (ν, $см^{-1}$): 3401 (OH), 1584 (C=C), 1473 (C=N). ЯМР ^1H ($CDCl_3$, δ): 1.30-2.02 - диапазон сигналов метиленовых протонов, 2.48 уш.с (1H, OH), 6.16 д (1H, ^3J = 1.7 Гц, =C), 8.14 д (1H, ^3J = 1.7 Гц, CH=N). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ): 21.65 (β-CH_2), 25.21 (γ-CH_2), 36.72 (α-CH_2), 70.37 (COH), 99.00 (CH=C), 150.05 (C=N), 177.64 (CH=C). Найдено, %: C 64.68; H 7.80; N 8.37. $C_9H_{13}N_1O_2$. Вычислено, %: C 64.65; H 7.84; N 8.38.

3.4. Синтез 3-метил-2,5-дигидро-1,2,5-оксадиазола

Смесь 0.189 г (1.5 ммоль) 3-(триметилсилил)-2-пропин-1-аля **1ж**, 0.417 г (6 ммоль) гидрохлорида гидроксиламина и 0.504 г (6 ммоль) гидрокарбоната натрия в 3 мл *трет*-бутанола помещали в стеклянный сосуд объёмом 10 мл. Реакционную смесь облучали в мономодовом микроволновом реакторе Anton Paar Monowave 300 в режиме: 1) нагрев до 80°C и удержание заданной температуры в течение 1 мин; 2) нагрев до 150°C и удержание заданной температуры в течение 5 мин; 3)

охлаждение до 50°C. После охлаждения реакционной смеси *трет*-бутанол удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в эфире (3×3 мл) и отфильтровывали от NaCl. После удаления эфира при пониженном давлении получили остаток, представляющий собой смесь белого аморфного порошка и светло-желтого масла. Масло растворяли в хлороформе и отделяли от кристаллов. После вакуумирования получили: 0.080 г летучего светло-желтого масла, представляющего смесь *E,Z*-оксимов 3-(триметилсилил)-2-пропин-1-аля **5б** (42%) и 0.045 г белых аморфных кристаллов дигидрофуразана **5в** (35%), т. пл. 137-139°C, т. возг. 80°C (720 мм.рт.ст.). Спектральные характеристики оксимов **5б** совпадают с литературными данными [22].



3-Метил-2,5-дигидро-1,2,5-оксадиазол (5в). ИК спектр, тонкий слой (ν, см$^{-1}$): 3280, 3246 (NH), 1630 (C=C). ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6, δ): 1.91 с (3H, C^{6}H$_3$), 7.63 с (1H, C^{4}H), 11.41 с (1H, N^{5}H), 11.52 с (1H, N^{2}H). ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6, δ): 9.32 (C^6), 147.54 (C^4), 152.01 (C^3). Найдено, %: C 41.80; H 7.04; N 32.54. $C_3H_5N_2O$. Вычислено, %: C 41.85; H 7.02; N 32.54.

3.5. Синтез пиразолов

2-(1*H*-пиразол-5-ил)-2-пропанол (6а). Смесь 0.112 г (1 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-пентин-1-аля **1а**, 0.100 г (2 ммоль) гидразин-гидрата и 0.011 г (0.1 ммоль, 10 мол%) трифторуксусной кислоты в 1 мл тетрагидрофурана помещали в стеклянный сосуд объёмом 10 мл. Реакционную смесь облучали в мономодовом микроволновом реакторе Anton Paar Monowave 300 в режиме: 1) нагрев до 150°C и удержание заданной температуры в течение 120 мин; 2) охлаждение до 50°C. После охлаждения реакционной смеси растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток хроматографировали на колонке (SiO_2, $CHCl_3$:CH_3OH=10:1). Получили 0.096 г (76%) пиразола **6а** в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 89-91°C. ИК спектр, KBr (ν, см$^{-1}$): 3184 (OH), 2500-3000 (NH), 1464, 1557 (C=C, C=N). ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ): 1.55 с (6H, (C$\underline{H}_3$)$_2$COH), 6.03 д (1H, ^3J = 1.8 Гц, CH=C), 7.37 д (1H, ^3J = 1.8 Гц, CH=N), 8.15 уш.с (1H, NH). ЯМР ^{13}C

($CDCl_3$, *δ*): 31.0 (($\underline{C}H_3)_2COH$), 69.2 ($\underline{C}OH$), 101.1 ($\underline{C}H=C$), 134.5 (C=N), 155.5 ($CH=\underline{C}$). Найдено, %: C 57.12; H 8.07; N 22.15. $C_6H_{10}N_2O$. Вычислено, %: C 57.12; H 7.99; N 22.21. Для 2-(1*H*-пиразол-5-ил)-2-пропанола (**6а**) получены бесцветные монокристаллы размером 0.4×0.15×0.13 мм, $C_6H_{10}N_2O$ (Mr = 127.17), триклинная сингония, пространственная группа P-1, $\mu(MoK_\alpha)$ = 0.088 мм$^{-1}$, D_{calc} = 1.261 г/см^3, S = 1.071; a = 5.9624(9) Å, b = 7.6960(11) Å, c = 8.4629(12) Å, α = 108.367(4), β = 98.118(5), γ = 109.150(4), V = 334.95(9) Å^3, Z = 2. Структура решена прямым методом с использованием программного обеспечения Bruker SAINT и программы SHELXS-13 [302], уточнение проведено полноматричным методом МНК в анизотропном для неводородных атомов и изотропном для атомов водорода приближении, весовая схема $w = 1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.0537P)^2+0.1820P]$, где $P = (F_0^2 + 2Fc^2)/3$. Положение атомов H определено по дифференциальной карте разностной электронной плотности. Окончательный фактор расходимости R = 0.0448 по 1963 рефлексам с $I > 2\sigma(I)$ из 8253 рефлексов. Полнота массива составляет 99.8%.

2-(1*H*-пиразол-5-ил)-2-бутанол (6б) получали аналогично из 0.126 г (1 ммоль) альдегида **1б** в присутствии 0.100 г (2 ммоль) гидразин-гидрата и 0.011 г (0.1 ммоль, 10 мол%) трифторуксусной кислоты в 1 мл тетрагидрофурана при МВ облучении. Полученный остаток хроматографировали на колонке (SiO_2, $CHCl_3$:CH_3OH=10:1). В результате выделили 0.104 г (74%) белых кристаллов пиразола (**6б)** с т. пл. 82-84°C. ИК спектр, KBr (ν, см$^{-1}$): 3234 (OH), 2600-3000 (NH), 1462, 1535 (C=C, C=N). ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, *δ*): 0.83 т (3H, ^3J = 7.3 Гц, $CH_2C\underline{H}_3$), 1.52 с (3H, $C\underline{H}_3COH$), 1.82 м (2H, $C\underline{H}_2CH_3$), 6.02 д (1H, ^3J = 1.8 Гц, CH=C), 7.41 д (1H, ^3J = 1.8 Гц, CH=N). 7.50 уш.с (1H, NH). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, *δ*): 8.6 ($\underline{C}H_3CH_2$), 28.6 ($\underline{C}H_3COH$), 36.5 ($CH_3\underline{C}H_2$), 72.2 ($\underline{C}OH$), 101.5 ($\underline{C}H=C$), 134.9 (C=N), 154.1 ($CH=\underline{C}$). Найдено, %: C 59.90; H 8.70; N 19.90. $C_7H_{12}N_2O$. Вычислено, %: C 59.98; H 8.63; N 19.98. Для 2-(1*H*-пиразол-5-ил)-2-бутанола (**6б**) получены бесцветные монокристаллы размером 0.36×0.33×0.04 мм, $C_7H_{12}N_2O$ (Mr = 141.19), моноклинная сингония, пространственная группа P21/c, $\mu(MoK_\alpha)$ = 0.085 мм$^{-1}$,

D_{calc} = 1.244 г/см^3, S = 1.034; a = 6.1945(3) Å, b = 17.0829(8) Å, c = 7.7633(5) Å, α = 90, β = 113.386(2), γ = 90, V = 754.03(7) Å^3, Z = 4. Структура решена прямым методом с использованием программного обеспечения Bruker SAINT и программы SHELXS-13 [302], уточнение проведено полноматричным методом МНК в анизотропном для неводородных атомов и изотропном для атомов водорода приближении, весовая схема w = 1/[$\sigma^2(F_o^2)$+(0.0839P)^2+ 0.3970P], где P = (F_0^2 + 2Fc^2)/3. Положение атомов H определено по дифференциальной карте разностной электронной плотности. Окончательный фактор расходимости R = 0.0448 по 2216 рефлексам с I> 2σ(I) из 8839 рефлексов. Полнота массива составляет 99.9%.

2-(1*H*-пиразол-5-ил)-2-пентанол (6в) получали аналогично из 0.140 г (1 ммоль) альдегида **1в** в присутствии 0.100 г (2 ммоль) гидразин-гидрата и 0.011 г (0.1 ммоль, 10 мол%) трифторуксусной кислоты в 1 мл тетрагидрофурана при МВ облучении. Полученный остаток хроматографировали на колонке (SiO_2, $CHCl_3$:CH_3OH=20:1). В результате выделяли 0.128 г (83%) белых кристаллов с т. пл. 77-78°C, представляющих собой пиразол **6в**. ИК спектр, KBr (ν, см$^{-1}$): 3234 (OH), 2600-3000 (NH), 1467, 1536 (C=C, C=N). ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, *δ*): 0.84 т (3H, ^3J = 7.3 Гц, $CH_2CH_2C\underline{H}_3$), 1.18-1.39 м (2H, $CH_2C\underline{H}_2CH_3$), 1.53 с (3H, $C\underline{H}_3COH$), 1.76 м (2H, $C\underline{H}_2CH_2CH_3$), 6.02 д (1H, ^3J = 1.8 Гц, CH=C), 7.43 д (1H, ^3J = 1.8 Гц, CH=N), 7.50 уш.с (1H, NH). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, *δ*): 14.6 ($\underline{C}H_3CH_2CH_2$), 17.5 ($CH_3\underline{C}H_2CH_2$), 29.1 ($\underline{C}H_3COH$), 46.2 ($CH_3CH_2\underline{C}H_2$), 71.9 ($\underline{C}OH$), 101.4 ($\underline{C}H$=C), 134.9 (C=N), 154.4 (CH=$\underline{C}$). Найдено, %: C 62.20; H 9.20; N 18.17. $C_8H_{14}N_2O$. Вычислено, %: C 62.31; H 9.15; N 18.16.

2-(1*H*-пиразол-5-ил)-2-октанол (6г) получали аналогично из 0.182 г (1 ммоль) альдегида **1г** в присутствии 0.100 г (2 ммоль) гидразин-гидрата и 0.011 г (0.1 ммоль, 10 мол%) трифторуксусной кислоты в 1 мл тетрагидрофурана при МВ облучении. Полученный остаток хроматографировали на колонке (SiO_2, $CHCl_3$:CH_3OH=20:1), выделили 0.160 г (82%) желтого вещества, представляющего собой пиразол **6г**. ИК спектр, тонкий слой (ν, см$^{-1}$): 3254 (OH), 2700-3000 (NH),

1467, 1538 (C=C, C=N). ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ): 0.86 т (3H, ^3J = 6.9 Гц, $CH_2(CH_2)_4C\underline{H}_3$), 1.22 м (8H, $CH_2(C\underline{H}_2)_4CH_3$), 1.53 с (3H, $C\underline{H}_3COH$), 1.78 м (2H, $C\underline{H}_2(CH_2)_4CH_3$), 6.02 д (1H, ^3J = 1.6 Гц, CH=N), 7.42 д (1H, ^3J = 1.6 Гц, CH=C), 7.55 уш.с (1H, NH). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ): 14.29, 22.82, 24.13, 29.13, 29.81, 31.99, 43.94 - сигналы углерода метильных и метиленовых групп, 71.9 ($\underline{C}OH$), 101.4 ($\underline{C}H=C$), 135.0 (C=N), 154.3 ($CH=\underline{C}$). Найдено, %: C 67.25; H 10.17; N 14.32. $C_{11}H_{20}N_2O$. Вычислено, %: C 67.31; H 10.27; N 14.27.

3-(1*H*-пиразол-5-ил)-5-метил-3-гептанол (6д) получали аналогично из 0.182 г (1 ммоль) альдегида **1д** в присутствии 0.100 г (2 ммоль) гидразин-гидрата и 0.011 г (0.1 ммоль, 10 мол%) трифторуксусной кислоты в 1 мл тетрагидрофурана при МВ облучении. Полученный остаток хроматографировали на колонке (SiO_2, $CHCl_3$:CH_3OH=20:1). В результате выделили 0.143 г (73%) желтого вещества, представляющего собой пиразол **6д**. ИК спектр, тонкий слой (ν, $см^{-1}$): 3271 (OH), 2700-3000 (NH), 1457, 1467, 1539, 1560 (C=C, C=N). ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ): 0.62-1.90 - диапазон сигналов протонов метильных, метиленовых и метиновых групп, 6.00 д, 6.01 д (1H, ^3J = 2.0 Гц, CH=N), 7.49 д, 7.50 д (1H, ^3J = 2.0 Гц, CH=C). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ): 8.05, 11.39, 11.44, 20.90, 21.42, 30.30, 30.57, 31.17, 31.41, 35.89, 36.16, 48.89, 49.11 - сигналы углерода метильных, метиленовых и метиновых групп, 75.24, 76.68 ($\underline{C}OH$), 101.66, 101.78 ($\underline{C}H=C$), 135.25, 135.28 (C=N), 152.70, 152.90 ($CH=\underline{C}$). Найдено, %: C 67.20; H 10.35; N 14.15. $C_{11}H_{20}N_2O$. Вычислено, %: C 67.31; H 10.27; N 14.27.

1-(1*H*-пиразол-5-ил)циклогексанол (6е). Получен аналогично из 0.152 г (1 ммоль) альдегида **1е** в присутствии 0.100 г (2 ммоль) гидразин-гидрата и 0.011 г (0.1 ммоль, 10 мол%) трифторуксусной кислоты в 1 мл тетрагидрофурана при МВ облучении. Полученный остаток хроматографировали на колонке (SiO_2, $CHCl_3$:CH_3OH=20:1). В результате выделили 0.138 г (83%) белых кристаллов пиразола **6е** с т. пл. 129-131°C. ИК спектр, KBr (ν, $см^{-1}$): 3180 (OH), 2600-3000 (NH), 1466, 1548 (C=C, C=N). ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ): 1.24-1.87 - диапазон сигналов метиленовых протонов, 6.07 д (1H, ^3J = 1.4 Гц, CH=C), 7.39 д (1H, ^3J = 1.4 Гц,

CH=N). 7.70 уш.с (1H, NH). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, *δ*): 22.0 (*β*-CH_2), 25.5 (*γ*-CH_2), 38.6 (*α*-CH_2), 70.8 (COH), 101.3 (CH=C), 134.3 (C=N), 155.8 (CH=C). Найдено, %: C 64.95; H 8.52; N 16.83. $C_9H_{14}N_2O$. Вычислено, %: C 65.03; H 8.49; N 16.85. Для 2-(1*H*-пиразол-3(5)-ил)циклогексанола (**6e**) получены бесцветные монокристаллы размером 0.47×0.46×0.26 мм, $C_{18}H_{28}N_4O_2$ (Mr = 332.44), моноклинная сингония, пространственная группа P21/c, μ($MoK_α$) = 0.084 мм$^{-1}$, D_{calc} = 1.260 г/см^3, S = 1.049; a = 10.2731(12) Å, b = 12.9374(17) Å, c = 14.0234(17) Å, α = 90, β = 109.871(4), γ = 90, V = 1752.8(4) Å^3, Z = 4. Структура решена прямым методом с использованием программного обеспечения Bruker SAINT и программы SHELXS-13 [302], уточнение проведено полноматричным методом МНК в анизотропном для неводородных атомов и изотропном для атомов водорода приближении, весовая схема w = 1/[$σ^2(F_o^2)$+(0.0611P)^2+ 0.9269P], где P = (F_0^2 + 2Fc^2)/3. Положение атомов H определено по дифференциальной карте разностной электронной плотности. Окончательный фактор расходимости R = 0.0493 по 5180 рефлексам с I> 2σ(I) из 45072 рефлексов. Полнота массива составляет 99.7%.

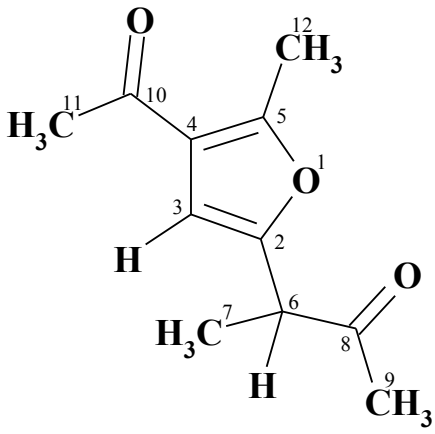
3.6 Синтез 2,3-дигидро-1*H*-1,4-диазепинов

2-(1-метил-2,3-дигидро-1*H*-1,4-диазепин-5-ил)-2-пропанол (7a). Смесь 0.112 г (1 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-пентин-1-аля **1a** и 0.074 г (1 ммоль) *N*-метилэтилендиамина помещали в стеклянный сосуд объёмом 10 мл. Реакционную смесь облучали в мономодовом микроволновом реакторе Anton Paar Monowave 300 в режиме: 1) нагрев до 90°C и удержание заданной температуры в течение 20 мин; 2) охлаждение до 50°C. После охлаждения реакционной смеси выделившуюся воду удаляли при пониженном давлении. Получили 0.160 г (95%) 1,4-диазепина (**7a)** в виде коричневого масла. ИК спектр, тонкий слой (ν, см$^{-1}$): 3253 (OH), 1574, 1633 (C=C, C=N). ЯМР ^{1}H (ДМСО-*d*$_6$, *δ*): 1.22 с (6H, $(CH_3)_2$COH), 2.98 с (3H, N(CH_3)), 3.22 м (2H, CH_2-N(CH_3)), 3.72 м (2H, CH_2-N=C), 4.68 д (1H, ^3J = 9.1 Гц, CH=CH-N), 6.61 д (1H, ^3J = 9.1 Гц, CH=CH-N). ЯМР ^{13}C (ДМСО-*d*$_6$, *δ*): 29.4 ((CH_3)$_2$COH), 44.5 (N(CH_3)), 51.8 (CH_2-N=C), 55.2 (CH_2-N(CH_3)), 71.3 (COH),

86.0 (CH=CH–N(CH_3)), 147.1 (CH=CH–N(CH_3)), 174.1 (C=N). Найдено, %: C 64.40; H 9.71; N 16.32. $C_9H_{16}N_2O$. Вычислено, %: C 64.25; H 9.59; N 16.65.

2-(1-метил-2,3-дигидро-1*H*-1,4-диазепин-5-ил)-2-бутанол (7б) получали аналогично из 0.112 г (1 ммоль) альдегида **1а** и 0.074 г (1 ммоль) *N*-метилэтилендиамина. В результате выделили 0.171 г (94%) диазепина (**7б)** в виде коричневого масла. ИК спектр, тонкий слой (ν, $см^{-1}$): 3286 (OH), 1576, 1633 (C=C, C=N). ЯМР ^1H (ДМСО-d_6, δ): 0.68 т (3H, CH_2CH_3), 1.22 с (3H, CH_3COH), 1.59 м (2H, CH_2CH_3), 3.03 с (3H, N(CH_3)), 3.29 м (2H, CH_2-N(CH_3)), 3.75 м (2H, CH_2-N=C), 4.67 д (1H, ^3J = 9.0 Гц, CH=CH-N), 6.74 д (1H, ^3J = 9.0 Гц, CH=CH-N). ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6, δ): 7.8 (CH_2CH_3), 28.0 (CH_2CH_3), 33.5 ((CH_3)$_2$COH), 44.8 (N(CH_3)), 51.1 (CH_2-N=C), 55.4 (CH_2-N(CH_3)), 73.34 (COH), 85.7 (CH=CH–N(CH_3)), 148.4 (CH=CH–N(CH_3)), 173.1 (C=N). Найдено, %: C 66.19; H 10.05; N 15.20. $C_{10}H_{18}N_2O$. Вычислено, %: C 65.90; H 9.95; N 15.37.

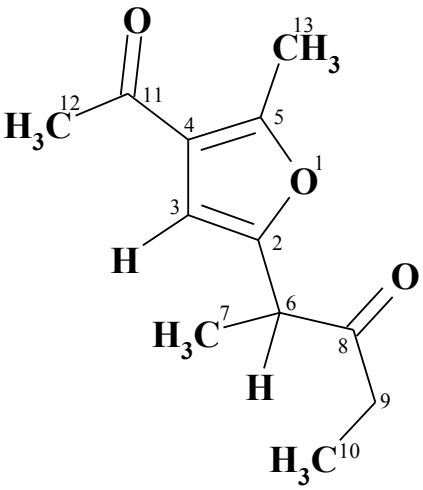
3.7 Синтез фуранов



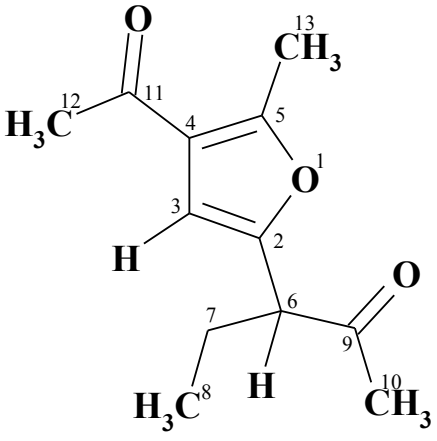
2-(4-ацетил-5-метил-2-фурил)-бутан-2-он (9а). Смесь 0.448 г (4 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-пентин-1-аля **1а**, 0.400 г (4 ммоль) 2,4-пентандиона и 0.082 г (0.6 ммоль, 15 мол%) безводного $ZnCl_2$ в 14 мл бензола помещали в коническую колбу, снабженную мешальником и обратным холодильником. Смесь кипятили в течение 3 ч. После охлаждения реакционной смеси растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток хроматографировали на колонке (SiO_2, Et_2O:гексан=1:1). Выделили 0.100 г (13%) фурана **9а** в виде светло-желтого масла. ИК спектр, тонкий слой (ν, $см^{-1}$): 1721 (C=O), 1678 (C=O), 1567, 1598 (C=C). ЯМР ^1H ($CDCl_3$, δ): 1.42 д (3H, ^3J = 7.2 Гц, C^7H_3), 2.14 с (3H, C^9H_3), 2.38 с (3H, $C^{11}H_3$), 2.55 с (3H, $C^{12}H_3$), 3.75 к (1H, ^3J = 7.2 Гц, C^6H), 6.40 с (1H, C^3H). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ): 14.5 (C^{12}), 14.6 (C^7), 27.9 (C^9), 29.2 (C^{11}), 46.8 (C^6), 107.2 (C^3), 122.3 (C^4), 151.7 (C^2),

158.1 (C^{5}), 194.1 (C^{10}=O), 206.5 (C^{8}=O). Найдено, %: C 68.15; H 7.31. $C_{11}H_{14}O_3$. Вычислено, %: C 68.02; H 7.27. Масс-спектр, *m/z* (отн. %): 194(8.62) $[M]^+$, 152(17.25), 151(100.00) $[M\text{-}Ac]^+$, 137(2.58), 133(2.88), 109(10.76), 108(2.86) $[M\text{-}2Ac]^+$, 65(2.51), 43(45.55) $[Ac]^+$.

2-(4-ацетил-5-метил-2-фурил)-пентан-3-он (9б) и 3-(4-ацетил-5-метил-2-фурил)-пентан-2-он (10б) получали аналогично из 0.504 г (4 ммоль) альдегида **1б**, 0.400 г (4 ммоль) 2,4-пентандиона и 0.082 г (0.6 ммоль, 15 мол%) безводного $ZnCl_2$ в 14 мл бензола при кипячении. После колоночной хроматографии (SiO_2, Et_2O:гексан=1:2) выделили 0.041 г (5%) фурана **9б** и 0.348 г (42%) фурана **10б** в виде светло-желтых масел.

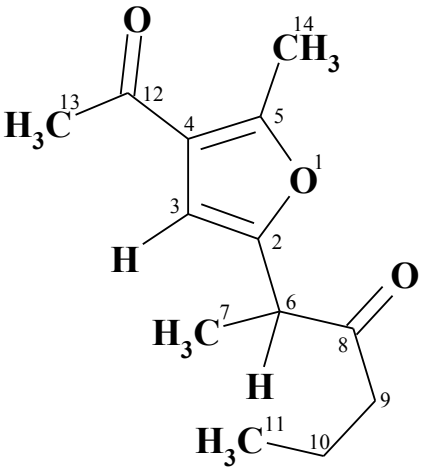


2-(4-ацетил-5-метил-2-фурил)-пентан-3-он (9б). ИК спектр, тонкий слой (ν, $см^{-1}$): 1722 (C=O), 1679 (C=O), 1567, 1598 (C=C). ЯМР ^1H ($CDCl_3$, δ): 1.02 т (3H, ^3J = 7.2 Гц, $C^{10}H_3$), 1.41 д (3H, ^3J = 7.2 Гц, $C^{7}H_3$), 2.38 с (3H, $C^{12}H_3$), 2.42 к (2H, ^3J = 7.2 Гц, $C^{9}H_2$), 2.57 с (3H, $C^{13}H_3$), 3.76 к (1H, ^3J = 7.2 Гц, $C^{6}H$), 6.37 с (1H, $C^{3}H$). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ): 7.8 (C^{10}), 14.4 (C^{13}), 14.8 (C^{7}), 29.0 (C^{12}), 33.8 (C^{9}), 45.8 (C^{6}), 107.0 (C^{3}), 122.3 (C^{4}), 151.9 (C^{2}), 157.8 (C^{5}), 191.9 (C^{11}=O), 209.0 (C^{8}=O). Найдено, %: C 69.12; H 7.59. $C_{12}H_{16}O_3$. Вычислено, %: C 69.21; H 7.74.

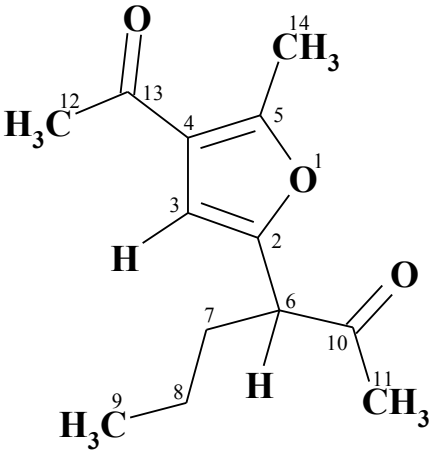


3-(4-ацетил-5-метил-2-фурил)-пентан-2-он (10б). ИК спектр, тонкий слой (ν, $см^{-1}$): 1722 (C=O), 1679 (C=O), 1567, 1598 (C=C). ЯМР ^1H ($CDCl_3$, δ): 0.88 т (3H, ^3J = 7.4 Гц, $C^{8}H_3$), 1.75-1.88 и 1.92-2.03 м (2H, $C^{7}H_2$), 2.13 с (3H, $C^{10}H_3$), 2.38 с (3H, $C^{12}H_3$), 2.55 с (3H, $C^{13}H_3$), 3.55 т (1H, ^3J = 7.5 Гц, $C^{6}H$), 6.40 с (1H, $C^{3}H$). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ): 11.9 (C^{8}), 14.4 (C^{13}), 22.8 (C^{7}), 28.4 (C^{10}), 29.1 (C^{12}), 54.5 (C^{6}), 107.9 (C^{3}), 122.3 (C^{4}), 150.4 (C^{2}), 158.0 (C^{5}), 194.0 (C^{11}=O), 206.0 (C^{9}=O). Найдено, %: C 69.28; H 7.69. $C_{12}H_{16}O_3$. Вычислено, %: C 69.21; H 7.74.

2-(4-ацетил-5-метил-2-фурил)-гексан-3-он (9в) и 3-(4-ацетил-5-метил-2-фурил)-гексан-2-он (10в) получали аналогично из 0.561 г (4 ммоль) альдегида **1в**, 0.400 г (4 ммоль) 2,4-пентандиона и 0.082 г (0.6 ммоль, 15 мол%) безводного $ZnCl_2$ в 14 мл бензола при кипячении. После колоночной хроматографии (SiO_2, Et_2O:гексан=1:3) выделили 0.124 г (14%) фурана **9в** и 0.240 г (27%) фурана **10в** в виде светло-желтых масел.



2-(4-ацетил-5-метил-2-фурил)-гексан-3-он (9в). ИК спектр, тонкий слой (ν, $см^{-1}$): 1721 (C=O), 1679 (C=O), 1568, 1599 (C=C). ЯМР ^1H ($CDCl_3$, δ): 0.86 т (3H, ^3J = 7.4 Гц, $C^{11}H_3$), 1.40 д (3H, ^3J = 7.2 Гц, C^7H_3), 1.57 м (2H, $C^{10}H_2$), 2.38 с (3H, $C^{13}H_3$), 2.42 к (2H, ^3J = 7.4 Гц, C^9H_2), 2.55 с (3H, $C^{14}H_3$), 3.75 к (1H, ^3J = 7.2 Гц, C^6H), 6.38 с (1H, C^3H). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ): 13.7 (C^{11}), 14.4 (C^{14}), 14.7 (C^7), 17.2 (C^{10}), 29.2 (C^{13}), 42.5 (C^9), 46.2 (C^6), 107.1 (C^3), 122.4 (C^4), 151.9 (C^2), 157.9 (C^5), 194.0 (C^{12}=O), 208.5 (C^8=O). Найдено, %: C 70.18; H 8.20. $C_{13}H_{18}O_3$. Вычислено, %: C 70.24; H 8.16.

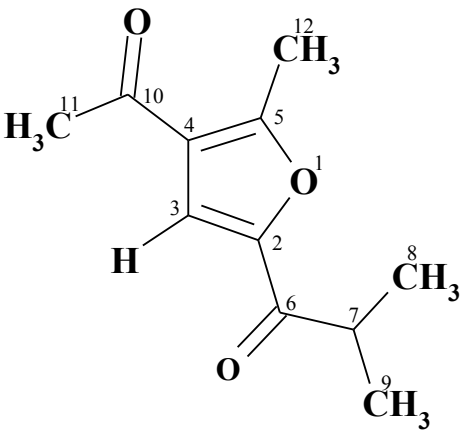


3-(4-ацетил-5-метил-2-фурил)-гексан-2-он (10в). ИК спектр, тонкий слой (ν, $см^{-1}$): 1721 (C=O), 1678 (C=O), 1566, 1597 (C=C). ЯМР ^1H ($CDCl_3$, δ): 0.92 т (3H, ^3J = 7.3 Гц, C^9H_3), 1.29 м (2H, C^8H_2), 1.67-1.83 м и 1.86-1.98 м (2H, C^7H_2), 2.13 с (3H, $C^{11}H_3$), 2.38 с (3H, $C^{13}H_3$), 2.55 с (3H, $C^{14}H_3$), 3.64 т (1H, ^3J = 7.5 Гц, C^6H), 6.40 с (1H, C^3H). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ): 13.9 (C^9), 14.5 (C^{14}), 20.6 (C^8), 28.3 (C^{11}), 29.2 (C^{13}), 31.6 (C^7), 52.6 (C^6), 107.8 (C^3), 122.4 (C^4), 150.6 (C^2), 158.0 (C^5), 194.0 (C^{12}=O), 206.0 (C^{10}=O). Найдено, %: C 70.18; H 8.20. $C_{13}H_{18}O_3$. Вычислено, %: C 70.24; H 8.16.

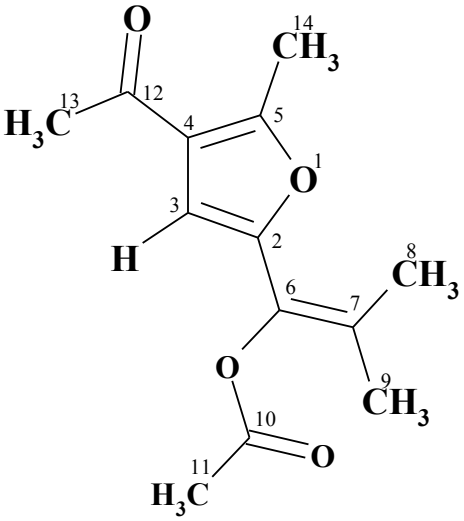
3.8 Синтез фуранов в среде ацетилацетона

Смесь 0.448 г (4 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-пентин-1-аля **1а**, 4.005 г (40 ммоль, 10 экв.) 2,4-пентандиона и 0.082 г (0.6 ммоль, 15 мол%) безводного $ZnCl_2$

поместили в коническую колбу, снабженную мешальником и обратным холодильником. Полученную смесь нагревали при 80°С в течение 3 ч. После охлаждения реакционной смеси ацетилацетон удаляли при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке (SiO_2, Et_2O:гексан=1:3). Выделили 0.154 г (20%) фурана **9а** в виде светло-желтого масла, 0.053 г (5%) фурана **13** в виде вязкого желтого масла и 0.109 г бледно-желтых кристаллов с т. пл. 45-46°С, представляющих собой неразделимую смесь фуранов **11** (11%) и **12** (3%).

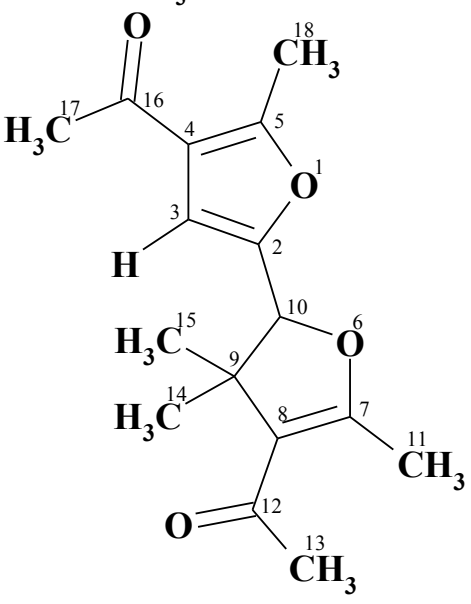


1-(4-ацетил-5-метил-2-фурил)-2-метилпропан-1-он (11). ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ): 1.16 д (6H, ^3J = 6.9 Гц, C^8H_3, C^9H_3), 2.41 с (3H, $C^{11}H_3$), 2.63 с (3H, $C^{12}H_3$), 3.25 м (1H, C^7H), 7.36 с (1H, C^3H). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ): 14.6 (C^{12}), 18.5 (C^8, C^9), 28.8 (C^{11}), 35.8 (C^7), 117.0 (C^3), 122.8 (C^4), 152.5 (C^2), 161.9 (C^5), 192.9 (C^6=O), 193.1 (C^{10}=O).



1-(4-ацетил-5-метил-2-фурил)-2-метилпропен-1-ил ацетат (12). ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ): 1.70 с (3H, C^8H_3), 1.96 с (3H, C^9H_3), 2.20 с (3H, $C^{11}H_3$), 2.35 с (3H, $C^{13}H_3$), 2.53 с (3H, $C^{14}H_3$), 6.44 с (1H, C^3H). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ): 14.1 (C^{14}), 18.7 (C^8), 19.0 (C^9), 20.2 (C^{11}), 28.0 (C^{13}), 108.5 (C^3), 122.0 (C^4), 124.8 (C^6), 131.8 (C^7), 146.3 (C^2), 157.2 (C^5), 168.8 (C^{10}=O), 193.5 (C^{12}=O).

ИК спектр фуранов **11**, **12**, тонкий слой (ν, $см^{-1}$): 1754 (OC=O), 1678 (C=O), 1577 (C=C).

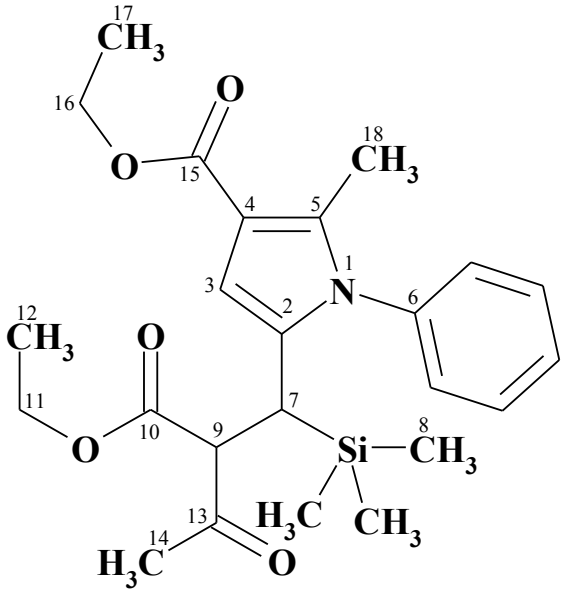


1-[5-(4-ацетил-5-метил-2-фурил)-2,4,4-триметил-4,5-дигидро-3-фуранил]-этан-1-он (13). ИК спектр, тонкий слой (ν, $см^{-1}$): 1680 (C=O), 1641, 1621, 1568(C=C). ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ): 1.00 с (3H, $C^{15}H_3$), 1.38 с (3H, $C^{14}H_3$), 2.26 с (3H, $C^{11}H_3$), 2.28 с (3H,

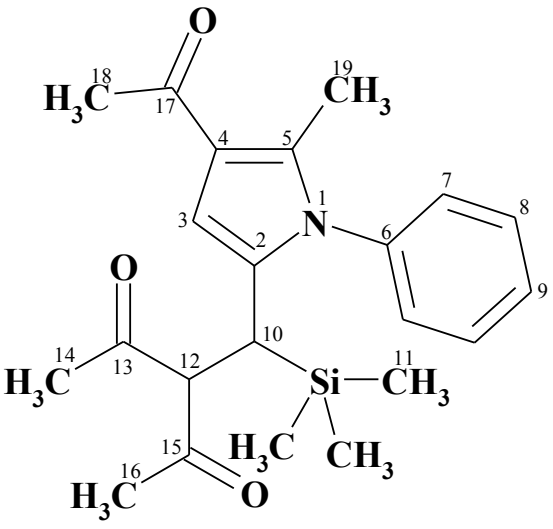
$C^{13}H_3$), 2.39 с (3H, $C^{17}H_3$), 2.57 с (3H, $C^{18}H_3$), 4.95 с (1H, $C^{10}H$), 6.55 с (1H, C^3H). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ): 14.4 (C^{18}), 16.0 (C^{11}), 22.1 (C^{15}), 26.3 (C^{14}), 29.0 (C^{17}), 30.4 (C^{13}), 47.9 (C^9), 86.9 (C^{10}), 109.3 (C^3), 121.8 (C^4), 122.6 (C^8), 148.1 (C^2), 158.6 (C^5), 166.3 (C^7), 193.8 (C^{16}=O), 194.1 (C^{12}=O). Найдено, %: C 69.48; H 7.31. $C_{16}H_{20}O_4$. Вычислено, %: C 69.54; H 7.30.

3.9 Мультикомпонентный синтез пирролов

Этил-N-фенил-2-метил-5-(1-триметилсилил-2-этоксикарбонил-3-оксобутил)-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (16a). К раствору 0.363 г (2.788 ммоль) ацетоуксусного эфира **14a** и 0.572 г (2.788 ммоль) этил-3-анилино-2-бутеноата **15a** в 8.0 мл бензола прибавляли последовательно 0.057 г (0.418 ммоль) безводного $ZnCl_2$ и 0.352 г (2.788 ммоль) триметилсилилпропиналя **1ж**. Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры и промывали насыщенным. раствором $NaHCO_3$ в 10 мл воды (2×10 мл). Органическую фазу высушивали над $MgSO_4$ (прокал.). После удаления растворителя в вакууме водоструйного насоса остаток (0.742 г) хроматографировали на колонке (SiO_2, 30 г), используя в качестве элюента смесь Et_2O:гексан = 3:1 (250 мл), затем 1:1 (250 мл) и далее диэтиловый эфир. В результате выделили 0.519 г (42%) пиррола **16a,** желтые кристаллы с т.пл. 110–112°C (смесь диастереомеров в соотношении 1:1). ИК спектр, KBr (ν, $см^{-1}$): 2979, 2956, 2933, 2903, 2872, 1741, 1715, 1701, 1676, 1227, 842. Диастереомер A: ЯМР ^1H ($CDCl_3$, δ): –0.13 с (9H, C^8H_3), 1.18 т (3H, ^3J = 7.2 Гц, $C^{12}H_3$), 1.37 т (3H, ^3J = 7.1 Гц, $C^{17}H_3$), 2.23 с (3H, $C^{14}H_3$), 2.24 с (3H, $C^{18}H_3$), 2.86 д (1H, ^3J = 12.1 Гц, C^7H), 4.09 м (2H, $C^{11}H_2$), 4.10 д (1H, ^3J = 12.1 Гц, C^9H), 4.28 м (2H, $C^{16}H_2$), 6.17 с (1H, C^3H), 7.12 м (1H, Ph), 7.48 м (2H, Ph), 7.56–7.67 м (2H, Ph). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ): –1.66 (C^8), 12.67 (C^{18}), 14.05 (C^{12}), 14.66



(C^{17}), 25.37 (C^{7}), 31.89 (C^{14}), 59.09 (C^{16}), 61.02 (C^{9}), 61.26 (C^{11}), 105.60 (C^{3}), 112.16 (C^{4}), 132.73 (C^{2}), 135.16 (C^{5}), 137.11 (C^{6}), 165.14 (C^{15}), 167.96 (C^{10}), 202.23 (C^{13}). Диастереомер Б: ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ): –0.17 с (9H, $C^{8}H_3$), 1.27 т (3H, ^{3}J = 7.2 Гц, $C^{12}H_3$), 1.37 т (3H, ^{3}J = 7.1 Гц, $C^{17}H_3$), 2.23 с (3H, $C^{14}H_3$), 2.26 с (3H, $C^{18}H_3$), 2.91 д (1H, ^{3}J = 11.4 Гц, $C^{7}H$), 3.99 д (1H, ^{3}J = 11.4 Гц, $C^{9}H$), 4.11 м (2H, $C^{11}H_2$), 4.28 м (2H, $C^{16}H_2$), 6.20 с (1H, $C^{3}H$), 7.12 м (1H, Ph), 7.48 м (2H, Ph), 7.56–7.67 м (2H, Ph). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ): –1.78 (C^{8}), 12.61 (C^{18}), 14.05 (C^{12}), 14.66 (C^{17}), 24.61 (C^{7}), 28.98 (C^{14}), 58.98 (C^{16}), 61.26 (C^{11}), 62.58 (C^{9}), 106.59 (C^{3}), 112.03 (C^{4}), 132.23 (C^{2}), 135.16 (C^{5}), 137.21 (C^{6}), 165.20 (C^{15}), 168.91 (C^{10}), 200.49 (C^{13}). Найдено, %: C 64.98; H 7.50; N 3.16; Si 6.33. $C_{24}H_{33}NO_5Si$. Вычислено, %: C 64.61; H 7.27; N 3.21; Si 5.94. Масс-спектр, *m/z* (отн. %): 443 (2) $[M]^+$, 400 (16) [M-C(O)CH_3], 3372 (9), 371 (30), 370 (100) [M-COOEt, M-Me_3Si], 354 (7), 283 (10), 282 (48), 254 (8), 252 (17), 236 (11), 210 (9), 208 (8), 180 (7), 118 (8), 77 (8), 75 (7), 74 (3), 73 (33) [COOEt, Me_3Si], 45 (7), 43 (8) [C(O)CH_3]. Для пиррола **16а**: $C_{24}H_{33}NO_5Si$ (Mr = 443.60), $\mu(MoK_\alpha)$ = 1,133 мм$^{-1}$, D_{calc} = 1.244 г/см^3, S = 1.124; 5167 независимых рефлексов (R_{int} = 0.1298, 2.38 ≤ 2Θ ≤ 29.86), конечный R_1 ($I > 2\sigma$**1**) = 0.0767, wR_2 (all data) = 0.1393. Кристаллы моноклинные, пространственная группа P21/c, a = 9.0758(10) Å, b = 25.326(3) Å, c = 10.9182(12) Å, α = 90, β = 109.262(3), γ = 90, V = 2369.1(4) Å^3, Z = 4.



3-[(4-ацетил-5-метил-1-фенил-1*H*-пиррол-2-ил)(триметилсилил)метил]-2,4-пентандион (16б) получали аналогично из 0.205 г (1.627 ммоль) триметилсилилпропиналя **1ж**, 0.163 г (1.627 ммоль) ацетилацетона **14б**, 0.285 г (1.627 ммоль) 4-анилино-3-пентен-2-она **15б** и 0.033 г (0.244 ммоль) безводного $ZnCl_2$ в 5 мл бензола. После колоночной хроматографии (SiO_2, Et_2O:гексан=1:2) выделили 0.116 г (18%) пиррола **16б** в виде желтого масла. ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ): –0.17 с (9H, $C^{11}H_3$), 2.06 с (3H, $C^{14}H_3$), 2.08 с (3H, $C^{16}H_3$), 2.23 с (3H,

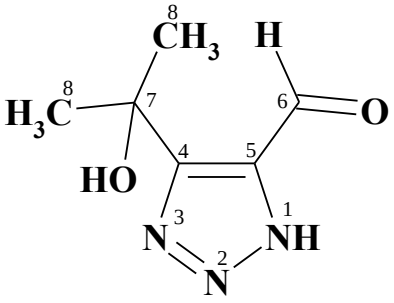
$C^{19}H_3$), 2.37 с (3H, $C^{18}H_3$), 2.87 д (1H, ^3J = 11.9 Гц, $C^{10}H$), 4.22 д (1H, ^3J = 11.9 Гц, $C^{12}H$), 6.07 с (1H, C^3H), 7.11 м (1H, Ph), 7.51 м (2H, Ph), 7.58 м (2H, Ph). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ): –1.56 (C^{11}), 13.18 (C^{19}), 25.87 (C^{10}), 28.26 (C^{16}), 28.62 (C^{18}), 30.88 (C^{14}), 71.74 (C^{12}), 106.48 (C^3), 121.30 (C^4), 128.70 ($C^{7,9}$), 129.72 (C^8), 132.27 (C^2), 135.10 (C^5), 136.81 (C^6), 194.00 (C^{17}), 201.99 (C^{15}), 203.77 (C^{13}). Найдено, %: C 69.08; H 7.84, N 3.40; Si 7.50. $C_{22}H_{29}NO_3Si$. Вычислено, %: C 68.89; H 7.62; N 3.65; Si 7.32.

3.10. Подготовка образца для изучения гидратации ацетиленовых альдегидов

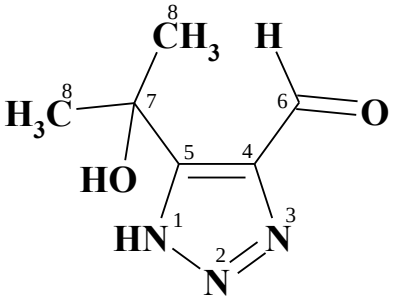
Эмульсию 0.008 г 4-метил-4-гидрокси-2-пентин-1-аля **1a** в 1.5 мл D_2O перемешивали на магнитной мешалке в течение 1 ч до получения прозрачного раствора, который помещали в ампулу ЯМР спектрометра.

3.11 Синтез 4(5)-гидроксиалкил-1*H*-1,2,3-триазол-5(4)-карбальдегидов

4(5)-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-5(4)-карбальдегиды (18a, 19a). Смесь 0.112 г (1ммоль) 4-метил-4-гидрокси-2-пентин-1-аля **1a** и 0.138 г (1.2 ммоль) триметилсилилазида в 2 мл дистиллированной воды перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Экстрагировали этилацетатом (3x10 мл), сушили над $MgSO_4$ (прокал.). Растворитель отгоняли, остаток вакуумировали. Получили 0.107 г (69%) вязкого светло-желтого масла, представляющего смесь изомерных триазолов **18a**, **19a** в соотношении 88:12 соответственно. Вещество является хроматографически чистым и не требует дальнейшей очистки. ИК спектр, тонкий слой (ν, $см^{-1}$): 3396 (OH), 3219 (NH), 1683 (C=O), 1645, 1557, 1343, 1237 (триазол). Найдено, %: C 46.32; H 5.47; N 26.94. $C_6H_9N_3O_2$. Вычислено, %: C 46.45; H 5.85; N 27.08.

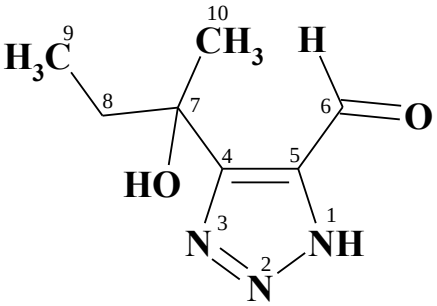


4-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегид 18a. ЯМР ^1H (ДМСО-d_6, δ): 1.55 с (6H, C^8H_3), 5.62 уш.с (1H, OH), 10.15 с (1H, C^6HO), 15.40 уш.с (1H, N^1H). ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6, δ): 29.97 (C^8), 69.04 (C^7), 140.39 (C^5), 151.01 (C^4), 186.17 (C^6=O).

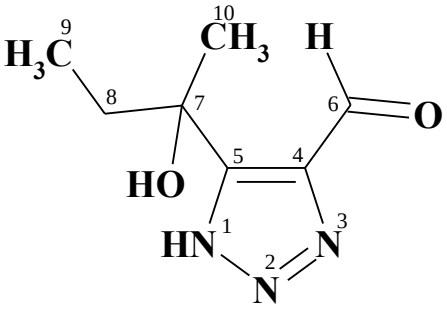


5-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбальдегид 19а. ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6, δ): 1.37 с (3H, C^{8}H$_3$), 5.74 уш.с (1H, OH), 10.25 с (1H, C^{6}HO), 15.40 уш.с (1H, N^{1}H). ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6, δ): 30.55 (C^{8}), 69.04 (C^{7}), 143.26 (C^{4}), 159.03 (C^{5}), 186.47 (C^{6}=O).

4(5)-(1-Гидрокси-1-метилпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5(4)-карбальдегиды (18б, 19б) получали аналогично из 0.126 г (1ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-гексиналя (**1б**) и 0.138 г (1.2 ммоль) триметилсилилазида в 2 мл дистиллированной воды. После стандартной обработки получили 0.15 г (88%) вязкого светло-желтого масла, представляющего смесь изомерных 1,5- и 1,4-триазолов (**18б, 19б**) в соотношении 91:9 соответственно. ИК спектр, тонкий слой (ν, см$^{-1}$): 3361 (OH), 3174 (NH), 1686 (C=O), 1645, 1559, 1463, 1324, 1235 (триазол.). Найдено, %: C 49.60; H 6.35; N 24.94. $C_7H_{11}N_3O_2$. Вычислено, %: C 49.70; H 6.55; N 24.84.



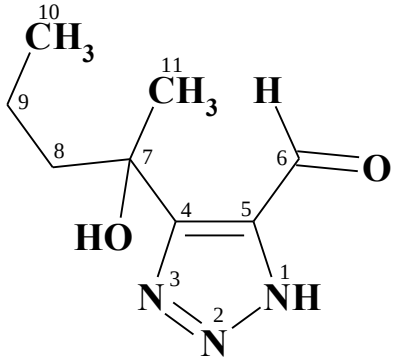
4-(1-Гидрокси-1-метилпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегид (18б). ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6, δ): 0.72 т (3H, C^{9}H$_3$), 1.53 с (3H, C^{10}H$_3$), 1.72-1.89 м (2H, C^{8}H$_2$), 5.45 уш.с (1H, OH), 10.13 с (1H, C^{6}HO), 15.39 уш.с (1H, N^{1}H). ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6, δ): 8.30 (C^{9}), 27.81 (C^{10}), 34.77 (C^{8}), 71.67 (C^{7}), 140.1 (C^{5}), 150.6 (C^{4}), 185.99 (C^{6}=O).



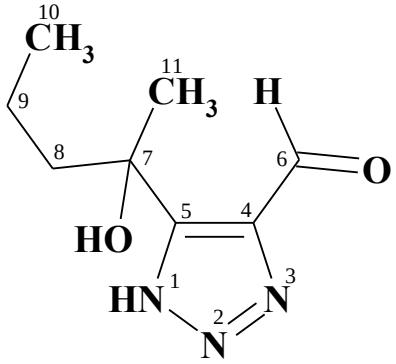
5-(1-Гидрокси-1-метилпропил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбальдегид (19б). ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6, δ): 0.80 т (3H, C^{9}H$_3$), 1.49 с (3H, C^{10}H$_3$), 1.72-1.89 м (2H, C^{8}H$_2$), 5.23 уш.с (1H, OH), 10.25 с (1H, C^{6}HO), 15.39 уш.с (1H, N^{1}H). ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6, δ): 7.86(C^{9}), 27.95 (C^{10}), 35.74 (C^{8}), 71.67 (C^{7}), 143.0 (C^{4}), 157.5 (C^{5}), 186.49 (C^{6}=O).

4(5)-(1-Гидрокси-1-метилбутил)-1*H*-1,2,3-триазол-5(4)-карбальдегиды (18в, 19в) получали аналогично из 0.120 г (0.86 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-гептиналя (**1в**) и 0.119 г (1.032 ммоль) триметилсилилазида в 2 мл

дистиллированной воды. После стандартной обработки получено 0.14 г (89%) вязкого светло-желтого масла, представляющего смесь изомерных 1,5- и 1,4-триазолов (**18в, 19в**) в соотношении 79:21 соответственно. ИК спектр, тонкий слой (ν, $см^{-1}$): 3357 (OH), 3178 (NH), 1688 (C=O), 1615, 1562, 1467, 1289, 1244 (триазол.). Найдено, %: C 52.32; H 7.25; N 22.75. $C_8H_{13}N_3O_2$. Вычислено, %: C 52.45; H 7.15; N 22.94.



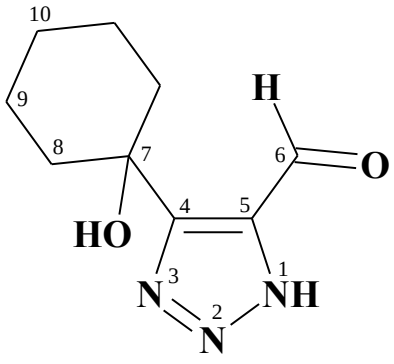
4-(1-Гидрокси-1-метилбутил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегид (18в). ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6, δ): 0.82 т (3H, $C^{10}H_3$), 1.20-1.32 м (2H, C^9H_2), 1.54 с (3H, $C^{11}H_3$), 1.68-1.88 м (2H, C^8H_2), 5.47 уш.с (1H, OH), 10.13 с (1H, C^6HO), 15.38 уш.с (1H, N^1H). ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6, δ): 14.54 (C^{10}), 17.07 (C^9), 28.69 (C^{11}), 44.44 (C^8), 71.54 (C^7), 140.80 (C^5), 149.56 (C^4), 186.10 (C^6=O).



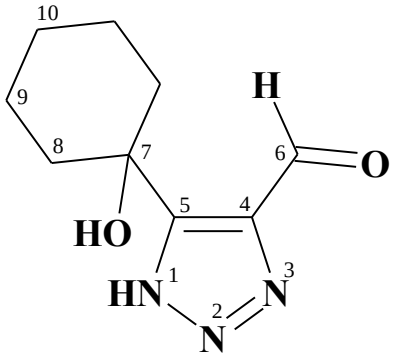
5-(1-Гидрокси-1-метилбутил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбальдегид (19в). ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6, δ): 0.85 т (3H, $C^{10}H_3$), 1.20-1.36 м (2H, C^9H_2), 1.50 с (3H, $C^{11}H_3$), 1.68-1.85 м (2H, C^8H_2), 5.75 уш.с (1H, OH), 10.25 с (1H, C^6HO), 15.38 уш.с (1H, N^1H). ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6, δ): 14.38(C^{10}), 16.73 (C^9), 28.29 (C^{11}), 45.51 (C^8), 71.54 (C^7), 143.73 (C^4), 158.39 (C^5), 186.61 (C^6=O).

4(5)-(1-Гидроксициклогексил)-1*H*-1,2,3-триазол-5(4)-карбальдегиды (18е, 19е) получены аналогично из 0.179 г (1.18 ммоль) 3-(1-гидроксициклогексил)-2-пропиналя (**1е**) и 0.163 г (1.416 ммоль) триметилсилилазида в 2 мл дистиллированной воды. Выпавший из реакционной смеси осадок отфильтровывали от раствора, сушили в вакууме. В соответствие данными ЯМР ^{1}H выделенный продукт представляет собой индивидуальный изомер 4-циклогексилгидрокси-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегид (**18е**), бесцветный порошок, т. пл. 143–144^{o}C, выход 0.04 г (17%). После обработки фильтрата получили 0.19 г (79%) вязкого светло-желтого масла, представляющего смесь 1,5-

и 1,4-изомеров (**18e, 19e**) в соотношении 86:14 соответственно. ИК спектр, тонкий слой (ν, см$^{-1}$): 3437 (OH), 3138 (NH), 1676 (C=O), 1639, 1561, 1447, 1325, 1224 (триазол.). Найдено, %: C 55.26; H 6.85; N 21.47. $C_9H_{13}N_3O_2$. Вычислено, %: C 55.37; H 6.71; N 21.52.



4-(1-Гидроксициклогексил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбальдегид (18e). *Я*МР ^{1}H (ДМСО-d_6, δ): 1.52-1.98 м (10H, C^{8,9,10}H$_2$), 5.28 уш.с (1H, OH), 10.16 с (1H, C^{6}HO), 15.40 уш.с (1H, N^{1}H). *Я*МР ^{13}C (ДМСО-d_6, δ): 21.26(C^9), 25.18 (C^{10}), 36.42 (C^8), 69.91 (C^7), 141.32 (C^5), 155.71 (C^4), 186.19 (C^6=O).



5-(1-Гидроксициклогексил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбальдегид (19e). *Я*МР ^{1}H (ДМСО-d_6, δ): 1.52-1.98 м (10H, C^{8,9,10}H$_2$), 5.04 уш.с (1H, OH), 10.24 с (1H, C^{6}HO), 15.38 уш.с (1H, N^{1}H).

3.12 Димеризация γ-гидроксиальдегидов

Общая методика синтеза: смесь альдегида **1a-e** (1 ммоль) и триэтиламина (0.05 ммоль) помещали в стеклянный сосуд объёмом 10 мл. Реакционную смесь облучали в мономодовом микроволновом реакторе Anton Paar Monowave 300 в режиме: 1) нагрев до 120°C и удержание заданной температуры в течение 1-3 мин; 2) охлаждение до 50°C. После охлаждения триэтиламин удаляли из реакционной смеси при пониженном давлении. В результате получены продукты **20a-e** без необходимости дальнейшей очистки.

2-[2-(3-Гидрокси-3-метил-1-бутинил)-5,5-диметил-1,3-диоксолан-4-илиден]ацетальдегид (20a). Выход 0.110 г (98%), светло-коричневое вязкое масло. ИК спектр, тонкий слой (ν, см$^{-1}$): 1608 (C=C), 1655 (C=O), 2251 (C≡C), 3394 (OH). *Z*-изомер: *Я*МР ^{1}H ($CDCl_3$, δ): 1.45 с (3H, 5-CH_3), 1.53 с (6H, (C$\underline{H_3}$)$_2$COH), 1.59 с (3H, 5-CH_3), 2.65 уш.с (1H, OH), 5.05 д (1H, ^3J = 8.1 Гц, =CH), 6.08 с (1H,

H^2), 9.89 д (1H, ^3J = 8.1 Гц, CH=O). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ): 25.51 (5-CH_3), 26.56 (5-CH_3), 30.96 (($\underline{C}H_3)_2COH$), 64.65 (($CH_3)_2\underline{C}OH$), 75.25 (C≡$\underline{C}$-C^2), 83.73 (C^5), 93.89 ($\underline{C}$≡C-C^2), 95.51 (C^2), 98.59 (=CH), 174.87 (C^4), 188.83 (C=O). *E*-изомер: ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ): 1.52 с (6H, ($C\underline{H}_3)_2COH$), 1.66 с (3H, 5-CH_3), 1.82 с (3H, 5-CH_3), 2.65 уш.с (1H, OH), 5.60 д (1H, ^3J = 7.6 Гц, =CH), 6.04 с (1H, H^2), 9.72 д (1H, ^3J = 7.6 Гц, CH=O); ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ): 26.39 (5-CH_3), 27.46 (5-CH_3), 30.96 (($\underline{C}H_3)_2COH$), 65.80 ($(CH_3)_2\underline{C}OH$), 75.44 (C≡$\underline{C}$-C^2), 84.25 (C^5), 93.62 ($\underline{C}$≡C-C^2), 94.64 (C^2), 101.07 (=CH), 176.76 (C^4), 187.35 (C=O). Найдено, %: C 64.40; H 7.50. $C_{12}H_{16}O_4$. Вычислено, %: C 64.27; H 7.29.

2-[2-(3-Гидрокси-3-метил-1-пентинил)-5-метил-5-этил-1,3-диоксолан-4-илиден]ацетальдегид (20б). Оранжевое вязкое масло (0.123 г, 98 %). ИК спектр, тонкий слой (ν, $см^{-1}$): 1604 (C=C), 1652 (C=O), 2250 (C≡C), 3403 (OH); *Z-cis* [*Z-trans*]-изомер: ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ): 0.92 [0.92] т (3H, ^3J = 7.6 Гц, ($C\underline{H}_3CH_2$)COH), 0.98 [0.98] т (3H, ^3J = 7.6 Гц, 5-$CH_2C\underline{H}_3$), 1.40 [1.40] с (3H, ($C\underline{H}_3$)COH), 1.40 [1.53] с (3H, 5-CH_3), 1.65-1.67 [1.65-1.67] м (2H, ($CH_3C\underline{H}_2$)COH), 1.80-1.82 [1.80-1.82] м (1H, 5-$C\underline{H}_2CH_3$), 2.08-2.10 [2.08-2.10] м (1H, 5-$C\underline{H}_2CH_3$), 3.00 [3.00] уш.с (1H, OH), 5.01 [4.99] д (1H, ^3J = 8.1 Гц, =CH), 6.07 [6.12] с (1H, H^2), 9.87 [9.88] д (1H, ^3J = 8.1 Гц, CH=O). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ): 7.87 [7.86] (5-$CH_2\underline{C}H_3$), 9.04 [9.04] (($\underline{C}H_3CH_2$)COH), 24.76 [23.48] (5-CH_3), 29.21 [29.21] (($\underline{C}H_3$)COH), 32.00 [31.81] (5-$\underline{C}H_2CH_3$), 36.46 [36.46] (($CH_3\underline{C}H_2$)COH), 68.46 [68.46] ((CH_3)$\underline{C}$OH), 76.30 [76.32] (C≡$\underline{C}$-C^2), 86.65 [86.72] (C^5), 92.51, [92.64] ($\underline{C}$≡C-C^2), 94.84 [96.11] (C^2), 98.91 [99.29] (=CH), 174.38 [174.42] (C^4), 188.99 [188.99] (C=O). *E-cis* [*E-trans*]-изомер: ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ): 0.92 [0.92] т (3H, ^3J = 7.6 Гц, ($C\underline{H}_3CH_2$)COH), 0.96 [0.96] т (3H, ^3J = 7.6 Гц, 5-$CH_2C\underline{H}_3$), 1.45 [1.44] с (3H, ($C\underline{H}_3$)COH), 1.61 [1.76] с (3H, 5-CH_3), 1.65-1.67 [1.65-1.67] м (2H, ($CH_3C\underline{H}_2$)COH), 1.93-1.96 [1.93-1.96] м (1H, 5-$C\underline{H}_2CH_3$), 2.12-2.16 [2.12-2.16] м (1H, 5-$C\underline{H}_2CH_3$), 3.00 [3.00] уш.с (1H, OH), 5.60 [5.62] д (1H, ^3J = 8.0 Гц, =CH), 6.03 [6.09] с (1H, H^2), 9.67 [9.68] д (1H, ^3J = 8.0 Гц, CH=O). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ): 8.01 [8.01] (5-$CH_2\underline{C}H_3$), 8.87 [8.87] (($\underline{C}H_3CH_2$)COH), 24.60, [26.12] (5-CH_3), 28.78 [28.78] (($\underline{C}H_3$)COH), 32.96, [32.98] (5-$\underline{C}H_2CH_3$), 36.42 [36.42]

((CH$_3$<u>C</u>H$_2$)COH), 68.32 [68.30] ((CH$_3$)<u>C</u>OH), 76.28 [77.29] (C≡<u>C</u>-C^2), 87.47 [87.58] (C^5), 92.45, [92.32] (<u>C</u>≡C-C^2), 94.95 [95.32] (C^2), 101.56 [101.77] (=CH), 176.11 [176.16] (C^4), 187.46 [187.60] (C=O). Найдено, %: C 66.06; H 7.68. $C_{14}H_{20}O_4$. Вычислено, %: C 66.65; H 7.99.

2-[2-(3-Гидрокси-3-метил-1-гексинил)-5-метил-5-пропил-1,3-диоксолан-4-илиден]ацетальдегид (20в). Оранжевое вязкое масло (0.136 г, 97 %). ИК спектр, тонкий слой (ν, см$^{-1}$): 1603(C=C), 1655 (C=O), 2248 (C≡C), 3407 (OH). *Z-cis* [*Z-trans*]-изомер: ЯМР ^{1}H (CDCl$_3$, *δ*): 0.92 [0.92] т (3H, ^3J = 7.6 Гц, (C<u>H</u>$_3$CH$_2$CH$_2$)COH), 0.94 [0.94] т (3H, ^3J = 7.6 Гц, 5-CH$_2$CH$_2$C<u>H</u>$_3$), 1.40 [1.53] с (3H, 5-CH$_3$), 1.42 [1.42] с (3H, (C<u>H</u>$_3$)COH), 1.60-1.65 [1.60-1.65] м (4H, (CH3C<u>H</u>$_2$CH$_2$)) 1.90-1.92 [1.90-1.92] м (2H, (CH$_3$CH$_2$C<u>H</u>$_2$)COH), 1.92-1.94 [1.92-1.94] м (1H, 5-C<u>H</u>$_2$CH$_2$CH$_3$), 2.08-2.10 [2.08-2.10] м (1H, 5- C<u>H</u>$_2$CH$_2$CH$_3$), 3.00 [3.00] уш.с (1H, OH), 5.05 [5.03] д (1H, ^3J = 8.1 Гц, =CH), 6.10 [6.14] с (1H, H^2), 9.92 [9.91] д (1H, ^3J = 8.1 Гц, CH=O). ЯМР ^{13}C (CDCl$_3$, *δ*): 14.00 [14.02] (5-CH$_2$CH$_2$<u>C</u>H$_3$), 14.20 [14.20] ((<u>C</u>H$_3$CH$_2$CH$_2$)COH), 16.87 [16.87] (5-CH$_2$<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 17.87 [17.87] ((CH$_3$<u>C</u>H$_2$CH$_2$)COH), 25.00 [23.82] (5-CH$_3$), 29.28 [29.28] ((CH$_3$)COH), 41.13 [41.13] (5-<u>C</u>H$_2$CH$_2$CH$_3$), 45.40 [45.40] ((CH$_3$CH$_2$<u>C</u>H$_2$)COH), 68.00 [68.00] ((CH$_3$)<u>C</u>OH), 76.35 [76.98] (C≡<u>C</u>-C^2), 86.67 [86.53] (C^5), 92.52 [92.62] (<u>C</u>≡C-C^2), 95.80 [96.07] (C^2), 98.90 [99.24] (=CH), 174.72 [174.78] (C^4), 189.36 [189.36] (C=O). *E-cis* [*E-trans*]-изомер: ЯМР ^{1}H (CDCl$_3$, *δ*): 0.92 [0.92] т (3H, ^3J = 7.6 Гц, (C<u>H</u>$_3$CH$_2$CH$_2$)COH), 0.94 [0.94] т (3H, ^3J = 7.6 Гц, 5-CH$_2$CH$_2$C<u>H</u>$_3$), 1.62 [1.78] с (3H, 5-CH$_3$), 1.49 [1.48] с (3H, (C<u>H</u>$_3$)COH), 1.60-1.65 [1.60-1.65] м (4H, (CH$_3$C<u>H</u>$_2$CH$_2$)), 1.90-1.92 [1.90-1.92] м (2H, (CH$_3$CH$_2$C<u>H</u>$_2$)COH), 1.92-1.94 [1.92-1.94] м (1H, 5-C<u>H</u>$_2$CH$_2$CH$_3$), 2.08-2.10 [2.08-2.10] м (1H, 5-C<u>H</u>$_2$CH$_2$CH$_3$), 3.00 [3.00] уш.с (1H, OH), 5.52 [5.54] д (1H, ^3J = 8.0 Гц, =CH), 6.06 [6.10] с (1H, H^2), 9.74 [9.75] д (1H, ^3J = 8.0 Гц, CH=O). ЯМР ^{13}C (CDCl$_3$, *δ*): 14.03 [13.99] (5-CH$_2$CH$_2$<u>C</u>H$_3$), 14.17 [14.17] ((<u>C</u>H$_3$CH$_2$CH$_2$)COH), 17.01 [17.03] (5-CH$_2$<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 17.87 [17.87] ((CH$_3$<u>C</u>H$_2$CH$_2$)COH), 25.09 [26.61] (5-CH$_3$), 29.28 [29.26] ((<u>C</u>H$_3$)COH), 42.28 [42.28] (5-<u>C</u>H$_2$CH$_2$CH$_3$), 45.40 [45.40] ((CH$_3$CH$_2$<u>C</u>H$_2$)COH), 68.00 [68.00] ((CH$_3$)<u>C</u>OH),

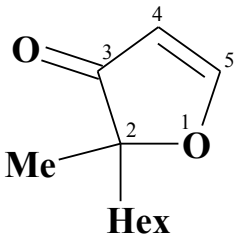
76.27 [77.15] (C≡C-C^2), 87.13 [87.25] (C^5), 92.51 [92.38] (C≡C-C^2), 94.92 [95.28] (C^2), 101.69 [101.88] (=CH), 176.56 [176.63] (C^4), 187.84 [187.89] (C=O). Найдено, %: C 68.49; H 8.60. $C_{16}H_{24}O_4$. Вычислено, %: C 68.54; H 8.63.

2-[5-Гексил-2-(3-гидрокси-3-метил-1-нонинил)-5-метил-1,3-диоксолан-4-илиден]ацетальдегид (20г). Оранжевое вязкое масло (0.181 г, 99 %). ИК спектр, тонкий слой (ν, $см^{-1}$): 1604 (C=C), 1652 (C=O), 2248 (C≡C), 3410 (OH); *Z-cis* [*Z-trans*]-изомер: ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, *δ*): 0.84-0.91 [0.84-0.91] м (6H, CH_3, гексил), 1.20-1.37 [1.20-1.37] м (12H, CH_2, гексил), 1.40 [1.52] с (3H, 5-CH_3), 1.45 [1.45] с (3H, (CH_3)COH), 1.59-1.69 [1.59-1.69] м (4H, CH_2, гексил), 1.87-1.99 [1.87-1.99] м (2H, CH_2, гексил), 2.05-2.17 [2.05-2.17] м (1H, CH_2, гексил), 2.35 [2.35] уш.с (1H, OH), 2.66-2.80 [2.66-2.80] м (1H, CH_2, гексил), 5.01 [4.99] д (1H, ^3J = 7.9 Гц, =CH), 6.06 [6.10] с (1H, H^2), 9.91 [9.90] д (1H, ^3J = 7.9 Гц, CH=O). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, *δ*): 15.41 [15.41] (CH_3, гексил), 22.67, 22.75, 24.55 (CH_2, гексил), 24.92 [23.94] (5-CH_3), 29.44 [29.44] ((CH_3)COH), 31.74 [31.74] (CH_2, гексил), 43.35 [43.35] (CH_2, гексил), 65.88 [65.88] ((CH_3)COH), 76.39 [76.95] (C≡C-C^2), 86.46 [86.59] (C^5), 92.74 [92.81] (C≡C-C^2), 95.85 [96.12] (C^2), 99.36 [99.02] (=CH), 174.42 [174.48] (C^4), 188.75 [188.75] (C=O). *E-cis* [*E-trans*]-изомер: ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, *δ*): 0.84-0.91 [0.84-0.91] м (6H, CH_3, гексил), 1.20-1.37 [1.20-1.37] м (12H, CH_2, гексил), 1.47 [1.48] с (3H, (CH_3)COH), 1.61 [1.77] с (3H, 5-CH_3), 1.59-1.69 [1.59-1.69] м (4H, CH_2, гексил), 1.87-1.99 [1.87-1.99] м (2H, CH_2, гексил), 2.05-2.17 [2.05-2.17] м (1H, CH_2, гексил), 2.35 [2.35] уш.с (1H, OH), 2.66-2.80 [2.66-2.80] м (1H, CH_2, гексил), 5.63 [5.60] д (1H, ^3J = 7.7 Гц, =CH), 6.02 [6.07] с (1H, H^2), 9.71 [9.70] д (1H, ^3J = 7.7 Гц, CH=O). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, *δ*): 14.23 [14.23] (CH_3, гексил), 22.67, 22.75, 24.55 (CH_2, гексил), 24.92 [26.46] (5-CH_3), 29.44 [29.44] ((CH_3)COH), 31.75 [31.75] (CH_2, гексил), 43.35 [43.35] (CH_2, гексил), 67.93 [67.93] ((CH_3)COH), 76.45 [77.37] (C≡C-C^2), 87.35 [87.22] (C^5), 92.61 [92.61] (C≡C-C^2), 95.30 [94.95] (C^2), 101.69 [101.49] (=CH), 176.15 [176.15] (C^4), 187.27 [187.27] (C=O). Найдено, %: C 72.38; H 9.89. $C_{22}H_{36}O_4$. Вычислено, %: C 72.49; H 9.95.

2-[5-(2-Метилбутил)-2-(3-этил-3-гидрокси-5-метил-1-гептинил)-5-этил-1,3-диоксолан-4-илиден]ацетальдегид (20д). Оранжевое вязкое масло (0.180 г, 99 %). ИК спектр, тонкий слой (ν, $см^{-1}$): 1601 (C=CH), 1652 (CH=O), 2248 (C≡C), 3420 (OH). *E*-изомер: ЯМР ^1H ($CDCl_3$, *δ*): 0.80-1.01 м (18H, CH_3, Et, *i*-Am), 1.06-1.28 м (3H, CH_2, Et, *i*-Am), 1.29-1.54 м (3H, CH_2, Et, *i*-Am), 1.60-1.85 м (5H, CH, CH_2, Et, *i*-Am), 1.93-2.16 м (2H, CH_2, Et, *i*-Am), 2.50 уш.с (1H, OH), 2.58-2.68 м (1H, CH_2, 5-Et), 5.62-5.65 д (1H, ^3J = 7.8 Гц, =CH), 6.05-6.08 с (1H, H^2), 9.66- 9.69 д (1H, ^3J = 7.8 Гц, CH=O). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, *δ*): 8.05-8.30 (CH_3, 5-Et), 8.53-8.70 (CH_3, 5-Et), 11.26-11.50 (CH_3, Et), 20.6-21.2 (CH_3, *i*-Am), 30.80-31.30 (CH_2, CH, *i*-Am), 32.28, 32.38, 32.86, 32.96 (CH_2, 5-Et), 35.68, 35.77 (CH_2, Et), 44.83, 44.92, 45.11 (CH_2, 5-*i*-Am), 47.54, 47.69 (CH_2, *i*-Am), 71.33, 71.34, 71.72, 71.74 (COH), 77.89-78.34 (C≡C-C^2), 90.70-90.77 (C^5), 91.27, 91.29, 91.52, 91.73 (C≡C-C^2), 95.93, 95.96, 96.10, 96.25 (C^2), 101.68, 101.76, 101.86 (=CH), 175.34-175.38 (C^4), 187.22-187.25 (C=O). Найдено, %: C 72.41; H 9.92. $C_{22}H_{36}O_4$. Вычислено, %: C 72.49; H 9.95.

2-{2-[2-(1-Гидроксициклогексил)этинил]-1,3-диоксаспиро[4.5]дец-4-илиден}ацетальдегид (20е). Оранжевое очень вязкое масло (0.151 г, 99 %). ИК спектр, раствор в CCl_4 (ν, $см^{-1}$): 1613 (C=CH), 1651 (CH=O), 2242 (C≡C), 3393 (OH). *E*-изомер: ЯМР ^1H ($CDCl_3$, *δ*): 1.22-1.42 м (2H, CH_2, Cy), 1.43-1.65 м (5H, CH_2, Cy), 1.66-1.84 м (7H, CH_2, Cy), 1.85-2.06 м (5H, CH_2, Cy), 2.25-2.31 м (2H, CH_2, Cy), 3.00 уш.с (1H, OH), 5.61 д (1H, ^3J = 7.8 Гц, CH), 6.09 с (1H, H^2), 9.87 д (1H, ^3J = 7.8 Гц, CH=O). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, *δ*): 21.81, 22.92, 23.09, 24.58, 24.86, 33.95, 35.07, 39.46 (CH_2, Cy), 68.31 (COH), 77.85 (C≡C-C^2), 85.58 (C^5), 92.64 (C≡C-C^2), 95.66 (C^2), 105.42 (=CH), 176.00 (C^4), 189.01 (C=O). Найдено, %: C 70.96; H 7. 91. $C_{18}H_{24}O_4$. Вычислено, %: C 71.03; H 7.95.

3.13. Синтез 3(2H)-фуранона из 1,3-диоксолана



2-Гексил-2-метил-3(2*H*)-фуранон (22г). К 0.182 г (0.5 ммоль) 1,3-диоксолана **20г**, охлаждённого до 0°C, в течение 5 мин прибавляли по каплям 2 мл холодной смеси H_2SO_4:MeOH (1:1).

Раствор выдерживали при 0°С в течение 2ч. После окончания реакции (мониторинг по ТСХ) к смеси добавляли 10 мл эфира и обрабатывали раствор $NaHCO_3$ до нейтральной pH среды. Эфирный экстракт отделяли от водной фазы и промывали остаток диэтиловым эфиром (3×10 мл), сушили над $MgSO_4$ (прокал.). После удаления растворителя при пониженном давлении остаток (0.177 г) хроматографировали на колонке (SiO_2, CH_2Cl_2). Выделили 0.087 г (48%) 3(2*H*)-фуранона **22г** в виде бледно-желтой жидкости. ИК спектр, тонкий слой (ν, $см^{-1}$): 1705 (C=O), 1563 (C=C). ЯМР ^1H ($CDCl_3$, *δ*): 0.86 т (3H, ^3J = 7.0 Гц, $CH_2(CH_2)_4C\underline{H}_3$), 1.24 м (8H, $CH_2(C\underline{H}_2)_4CH_3$), 1.34 с (3H, $C\underline{H}_3COH$), 1.72 м (2H, $C\underline{H}_2(CH_2)_4CH_3$), 5.62 д (1H, ^3J = 2.5 Гц, C^4H), 8.18 д (1H, ^3J = 2.5 Гц, C^5H). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, *δ*): 14.1, 21.7, 22.6, 23.0, 29.3, 31.6, 36.5 - сигналы углерода метильных и метиленовых групп, 90.2 (C^2), 106.0 (C^4), 176.7 (C^5), 207.7 (C^3=O). Найдено, %: C 72.35; H 9.73. $C_{11}H_{18}O_2$. Вычислено, %: C 72.49; H 9.95.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nichols, C.S. Irreversible Inactivation of The Flavoenzyme Alcohol Oxidase With Acetylenic Alcohols / C.S. Nichols, T.H. Cromartie // Biochem. Biophys. Res. Commun.- 1980.- Vol. 97, № 1.- P. 216-221.
2. Novokshonova, I.A. An efficient oxidation of *α,β*-element-containing propargyl alcohols and acetylenic *γ*-diols by *o*-iodoxybenzoic acid (IBX) / I.A. Novokshonova, V.V. Novokshonov, A.S. Medvedeva// Synthesis.− 2008.− № 23.− P. 3797-3800.
3. Медведева, А.С. Кремний- и германийзамещенные пропинали – амбидентные электрофилы для дизайна новых гетероциклов и полифункциональных ацетиленов / А.С. Медведева, А.В. Мареев, М.М. Демина // Изв. АН. Сер. хим.– 2008.– №. 5.– С. 914-930.
4. Medvedeva, A.S. Prop-2-yn-1-als and 1-phenylprop-2-yn-1-one in the chalcogen Baylis–Hillman reaction / A.S. Medvedeva, M.M. Demina, P.S. Novopashin, G.I. Sarapulova, A.V. Afonin // Mendeleev Commun.– 2002.– Vol. 12, № 3.– P. 110-111.
5. Mareev, A.V. MW-Assisted dry oxidation of 3-trialkylsilyl(germyl)-2-propyn-1-ols to propynals and direct conversion of acetylenic alcohols to ynimines and enynes. / A.V. Mareev, A.S. Medvedeva, A.V. Khatashkeev, A.V. Afonin // Mendeleev Commun.– 2005.– Vol. 15, № 6.– P. 263-265.
6. Медведева, А.С. Новая реакция триметилсилилпропиналя с 2-аминопиридином при микроволновом содействии / А.С. Медведева, А.В. Мареев, А.В. Афонин, И.А. Ушаков // ЖОрХ.– 2005.– Т. 41, вып. 3.– С. 478-479.
7. Медведева, А.С. Определяющая роль природы катализатора в конкурентных реакциях триметилсилилпропиналя с N-, O-нуклеофилами / А.С. Медведева, Д.В. Павлов, А.В. Мареев // ЖОрХ.- 2008.- Т. 44, вып. 1.- С. 145-147.
8. Shagun, V.A. Tentative mechanisms of 1,2-dihydropyridine and 4H-pyran formation via the reaction of 3-trimethylsilyl-2-propyn-1-al with 2-aminopyridine and water: experimental and quantum chemistry studies / V.A. Shagun, A.S. Medvedeva, A.V. Mareev // Tetrahedron.- 2013.- Vol 69, № 10.- P. 2357-2368.

9. Еремеев, А.В. Ацетиленовые α-азиридинокарбинолы в реакциях с гидразином и его замещенными / А.В. Еремеев, Д.А. Тихомиров, В.А. Тюшева, Э.Э. Лиепиньш // ХГС.- 1978.- № 6.- С. 753-757.
10. Zora, M. Synthesis of Pyrazoles via Electrophilic Cyclization / M. Zora, A. Kivrak, C. Yazici // J. Org. Chem.- 2011.- Vol. 76, № 16.- P. 6726-6742.
11. Zora, M. Synthesis of Pyrazoles via CuI-Mediated Electrophilic Cyclizations of α,β-Alkynic Hydrazones / M. Zora, A. Kivrak // J. Org. Chem.- 2011.- Vol. 76, № 22.- P. 9379-9390.
12. Шостаковский, М.Ф. Синтез и некоторые превращения кремнийорганических α-ацетиленовых кетонов / М.Ф. Шостаковский, Н.В. Комаров, В.Б. Пухнаревич, О.Г. Ярош // ЖОХ.- 1968.- Т. 38, вып. 10.- С. 2303-2309.
13. Медведева, А.С. Влияние гетероатома на реакционную способность кремний- и германийацетиленовых спиртов, эфиров, карбонильных соединений // ЖОрХ.- 1996.- Т. 32, вып. 2.- С. 289-304.
14. Шостаковский, М.Ф. 3,5-Динитробензоилгидразоны кремнеорганических карбонильных соединений / М.Ф. Шостаковский, Л.И. Комарова, В.Б. Пухнаревич, Н.В. Комаров, В.К. Роман // Изв. АН СССР Сер. хим.- 1964.- № 2.- С. 382-384.
15. Демина, М.М. Синтез и реакционная способность триалкилгермилэтинилкарбонильных соединений / М.М. Демина, А.С. Медведева, Н.И. Процук, Н.С. Вязанкин // ЖОХ.- 1978.- Т. 48, вып. 7.- С. 1563-1567.
16. Демина, М.М. Тозилгидразоны и тиосемикарбазоны гермилацетиленовых карбонильных соединений. Каталитическая активность тозилгидразонов / М.М. Демина, А.С. Медведева, И.Д. Калихман, Н.И. Процук, Н.С. Вязанкин // ЖОХ.- 1981.- Т. 51, вып. 2.- С. 366-369.
17. Егорочкин, А.Н. Спектроскопическое изучение пространственных эффектов в органических соединениях элементов подгруппы кремния // Усп. Хим.- 1985.- Т. 54, вып. 8.- С. 1335-1361.

18. Hankovsky, O.H. Reaction products from 4-phenylbut-3-yn-2-one and aliphatic diamines or 2-aminoethanethiol, and from 2-aminoethanethiol and some α,β-enones / O.H. Hankovsky, K. Hideg // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.- 1974.- P. 1619-1621.
19. Демина, М.М. Взаимодействие элементсодержащих пропиналей с S-, N-бинуклеофилами / М.М. Демина, П.С. Новопашин, Т.В. Конькова, Г.И. Сарапулова, А.В. Афонин, А.С. Медведева // ХГС.- 2006.- № 11.- С. 1697-1704.
20. 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.
21. Карпов, М.В. Синтез 2-пропаргиламиноэтанолов из α,β-ацетиленовыхальдиминов / М.В. Карпов, А.В. Храмчихин, И.В. Суворова, Ю.Л. Питерская, М.Д.Стадничук// ЖОХ.- 2007.- Т. 77, вып. 5.- С. 803-808.
22. Chernyshev, K.A. Configurational assignment of carbon, silicon and germanium containing propynal oximes by means of $^{13}C–^{1}H$, $^{13}C–^{13}C$ and $^{15}N–^{1}H$ spin–spin coupling constants / K.A. Chernyshev, L.B. Krivdin, L.I. Larina, T.V. Konkova, M.M. Demina, A.S. Medvedeva // Magn. Reson. Chem.- 2007.- Vol. 45, № 8.- P. 661-666.
23. Augustine, J.K. Propylphosphonic Anhydride (T3P®): A Remarkably Efficient Reagent for the One-Pot Transformation of Aromatic, Heteroaromatic, and Aliphatic Aldehydes to Nitriles / J.K. Augustine, R.N. Atta, B.K. Ramappa, C. Boodappa // Synlett.- 2009.- № 20.- P. 3378-3382.
24. Augustine, J.K. A Practical and Cost-Efficient, One-Pot Conversion of Aldehydes into Nitriles Mediated by ‘Activated DMSO’ / J.K. Augustine, A. Bombrun, R.N. Atta // Synlett.- 2011.- № 15.- P. 2223-2227.
25. Wei, W. Asymmetric addition of phenylzinc reagents to C-alkynyl nitrones. Enantiomeric enhancement by a product-like additive / W. Wei, Y. Hamamoto, Y. Ukaji, K. Inomata / Tetrahedron: Asymmetry.- 2008.- Vol. 19.- № 4.- P. 476–481.
26. Демина, М.М. Реакции 3-триметилсилилпроп-2-иналя с α-гидроксиламинооксимами / М.М. Демина, П.С. Новопашин, Г.И.

Сарапулова, А.В. Афонин, А.Я. Тихонов, А.С. Медведева// ЖОрХ.- 2007.- Т. 43, вып. 4.- С. 510–513.

27. Tretyakov, E. Synthesis of Alkynyl-Substituted Nitronyl Nitroxides through an Organosilicon Derivative / E. Tretyakov, G. Romanenko, A. Podoplelov, V. Ovcharenko // Eur. J. Org. Chem.- 2006.- № 12.- P. 2695–2702.
28. Третьяков, Е.В. Алкинил-замещенные нитронил нитроксиды // Е.В. Третьяков, Г.В. Романенко, В.И. Овчаренко // Изв. АН. Сер. хим.– 2006.- № 3.- С. 570—571.
29. Caneschi, A. The Chemistry and Magnetic Properties of Metal Nitronyl Nitroxide Complexes / A. Caneschi, D. Gatteschi, P. Rey // Prog. Inorg. Chem.- 1991.- Vol. 39.- P. 331–429.
30. Sen, S.E. Organic transformations using zeolites and zeotype materials / S.E. Sen,S.M. Smith,K.A. Sullivan // Tetrahedron.- 1999.- Vol. 55, № 44.- P. 12657–12698.
31. Ino, A. Synthetic studies of thiazoline and thiazolidine-containing natural products – 2. Total synthesis of the antimycoplasma antibiotic micacocidin / A. Ino, Y. Hasegawa, A. Murabayashi // Tetrahedron.- 1999.- Vol. 55, № 34.- P. 10283-10294.
32. Wilmore, B.H. Thiazolidine prodrugs as protective agents against gamma-radiation-induced toxicity and mutagenesis in V79 cells / B.H. Wilmore, P.B. Cassidy, R.L. Warters, J.C. Roberts // J. Med. Chem.- 2001.- Vol. 44, № 16.- P. 2661-2666.
33. Roberts, J.C. Prodrugs of L-cysteine as protective agents against acetaminophen-induced hepatotoxicity. 2-(Polyhydroxyalkyl)- and 2-(polyacetoxyalkyl)thiazolidine-4(*R*)-carboxylic acids / J.C. Roberts, H.T. Nagasawa, R.T. Zera, R.F. Fricke, D.J. Goon // J. Med. Chem.- 1987.- Vol. 30, № 10.- P. 1891-1896.
34. Алексеев, В.В. Циклическое строение β(γ)-гидрокси(меркапто)алкилиминов альдоз / В.В. Алексеев, К.Н. Зеленин // ХГС.- 1998.- № 8.- С. 1068-1071.
35. Greene, T.W. Protective Groups in Organic Synthesis / T.W. Greene, P. G. M. Wuts.- 3rd ed.- New York: John Wiley & Sons, 1999.- 329 p.

36. Page, P.C.B. Synthetic uses of the 1,3-dithiane grouping from 1977 to 1988 / P.C.B. Page, M.B. van Niel, J.C. Prodger // Tetrahedron.- 1989.- Vol. 45, № 24.- P. 7643-7677.

37. Luh, T.-Y. Dithioacetals as Zwitterion Synthons / T.-Y. Luh, C.-F. Lee // Eur. J. Org. Chem.- 2005.- № 18.- P. 3875-3885.

38. Hauptmann, H. The Action of Raney Nickel on Organic Sulfur Compounds / H. Hauptmann, W. F. Walter // Chem. Rev.- 1962.- Vol. 62, № 5. 347-404.

39. Yus, M. The role of 1,3-dithianes in natural product synthesis / M. Yus, C. Najera, F. Foubelo // Tetrahedron.- 2003.- Vol. 59, № 33.- P. 6147-6212.

40. Chen, C.-T. Catalytic carbon–sulfur bond formation by amphoteric vanadyl triflate: exploring with thia-Michael addition, thioacetalization, and transthioacetalization reactions / C.-T. Chen, Y.-D. Lin, C.-Y. Liu // Tetrahedron.- 2009.- Vol. 65, № 50.- P. 10470–10476.

41. Weng, S.-S. Chemoselective (Trans)thioacetalization of Carbonyl Compounds with a Reusable Lewis Acid–Surfactant-Combined Copper Bis(dodecyl sulfate) Catalyst in Water / S.-S. Weng, S.-C. Chang, T.-H. Chang, J.-P. Chyn, S.-W. Lee, C.-A. Lin, F.-K. Chen // Synthesis.- 2010.- № 9.- P. 1493–1499.

42. Hahn, R. Asymmetric Synthesis of Highly Functionalized Tetrahydropyrans via a One-Pot Organocatalytic Michael/Henry/Ketalization Sequence / R. Hahn, G. Raabe, D. Enders // Org. Lett.- 2014.- Vol. 16, № 14.- P. 3636–3639.

43. Favre, S. Recent Synthetic Approaches Toward Non-anomeric Spiroketals in Natural Products / S. Favre, P. Vogel, S. Gerber-Lemaire // Molecules.- 2008.- Vol. 13, № 10.- P. 2570-2600.

44. Sperry, J. Synthesis ofnatural productscontaining spiroketals *via* intramolecular hydrogen abstraction / J. Sperry, Y.-C. Liu, M. A. Brimble // Org. Biomol. Chem.- 2010.- Vol. 8, № 1.- P. 29-38.

45. Bedorf, N. Antibiotics from Gliding Bacteria, LIV. Isolation and Structure Elucidation of Soraphen $A_{1\alpha}$, a Novel Antifungal Macrolide from *Sorangium cellulosum* / N. Bedorf, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, G. Höfle // Liebigs Ann. Chem.- 1993.- № 9.- P. 1017-1021.

46. Willson, T.M. Studies related to the synthesis of pederin. part 2. synthesis of pederol dibenzoate and benzoylpedamide / T.M. Willson, P. Kocienski, K. Jarowicki, K. Isaac, A. Faller, S. Campbell, J. Bordner // Tetrahedron.- 1990.- Vol. 46, № 5.- P. 1767-1782.

47. Hale, K.J. The chemistry and biology of the bryostatin antitumourmacrolides / K.J. Hale, M.G. Hummersone, S. Manaviazar, M. Frigerio // Nat. Prod. Rep.- 2002.- Vol. 19, № 4.- P. 413-453.

48. Arnould, M. Efficient Metal-Free Synthesis of Various Pyrido[2′,1′:2,3]imidazo-[4,5-*b*]quinolines / M. Arnould, M.-A. Hiebel, S. Massip, J.-M. Léger, C. Jarry, S. Berteina-Raboin, G. Guillaumet // Chem.Eur. J.- 2013.- Vol. 19, № 37.- P. 12249-12253.

49. Tber, Z. Metal Free Formation of Various 3-Iodo-1H-pyrrolo[3′,2′:4,5]imidazo[1,2-a]pyridines and [1,2-b]Pyridazines and Their Further Functionalization / Z. Tber,M.-A. Hiebel,A. El Hakmaoui,M. Akssira,G. Guillaumet,S. Berteina-Raboin // J. Org. Chem.-2015.- Vol.80, №13.- P. 6564–6573.

50. Takizawa, S. Phosphorescent Iridium Complexes Based on 2-Phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine Ligands: Tuning of Emission Color toward the Blue Region and Application to Polymer Light-Emitting Devices / S. Takizawa, J.-I. Nishida, T. Tsuzuki, S. Tokito, Y. Yamashita // Inorg. Chem.- 2007.- Vol. 46, № 10.- P. 4308-4319.

51. Basavaiah, D. Recent contributions from the Baylis-Hillman Reaction to organic chemistry / D. Basavaiah, B.S. Reddy, S.S. Badsara // Chem. Rev.– 2010.– Vol. 110, № 9.- P. 5447-5674.

52. Taniguchi, M. Aldol reaction of allenolates generated *via* 1,4-addition of iodie anion or its equivalent to α,β-acetylenic ketones / M. Taniguchi, T. Hino, Y. Kishi // Tetrahedron Lett.– 1986.– Vol. 27, № 39.- P. 4767-4770.

53. Wei, H.W. Highly stereoselective α-hydroxyalkylation/chlorination of α,β-acetylenic ketones - an efficient approach to β-halogeno Baylis-Hillman adducts / H.W. Wei, S.H. Kim, T.D. Caputo, D.W. Purkiss, G. Li // Tetrahedron.– 2000.– Vol. 56, № 16.- P. 2397-2401.

54.Li, G. The asymmetric catalytic aldol reaction of allenolates with aldehydes using N-Fluoroacyl oxazaborolidine as the catalyst / G. Li, H.X. Wei, B.S. Phelps, D.W. Purkiss, S.H. Kim // Org. Lett.– 2001.– Vol. 3, № 6.- P. 823-826.

55.Kataoka, T. A convenient synthesis of α-halomethylene aldols or β-halo-α-(hydroxyalkyl)acrylates using the chalcogeno-Baylis-Hillman reaction / T. Kataoka, H. Kinoshita, S. Kinoshita, T. Iwamura, S. Watanabe // Angew. Chem. Int. Ed.– 2000.– Vol. 39, № 13.- P. 2358-2360.

56.Медведева, А.С. Гетероатомные производные ацетиленовых альдегидов и гликолей: дис. докт. хим. наук: 02.00.08, 02.00.03 / Медведева Алевтина Сергеевна.- Иркутск, 1988.- 454 с.

57.Dewar,J.S. Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1: a new general purpose quantum mechanical molecular model / J.S. Dewar, E.G. Zoebisch, E.F. Healy, J.I. Stewart, // J. Am. Chem. Soc.- 1985.- Vol. 107, № 13.- P.3902-3909.

58.Kim, N.S. Synthesis of stereochemically defined (*E*)-cinnamyl alcohol derivatives from the Baylis–Hillman adducts / N.S. Kim, T.Y. Kim, K.Y. Lee, Y.M. Chung, H.J. Lee, J.N. Kim // Tetrahedron Lett.- 2000.- Vol. 41, № 15.- P. 2613-2616.

59.Krishna, P.R. The use of acetylenic aldehydes in Baylis–Hillman reactions: synthesis of versatile allyl propargyl alcohols / P.R. Krishna, E.R. Sekhar, V. Kannan // Tetrahedron Lett.– 2003.– Vol. 44, № 27.- P. 4973-4975.

60.Kappe, C.O. 100 years of the biginelli dihydropyrimidine synthesis // Tetrahedron.- 1993.- Vol. 49, № 32.- P. 6937-6963.

61.Rovnyak, G.C. Calcium Entry Blockers and Activators: Conformational and Structural Determinants of Dihydropyrimidine Calcium Channel Modulators / G.C. Rovnyak, S.D. Kimball, B. Beyer, G. Cucinotta, J.D. DiMarco, J. Gougoutas, A. Hedberg, M. Malley, J.P. McCarthy, R. Zhang, S. Moreland // J. Med. Chem.- 1995.- Vol. 38, № 1.- P. 119-129.

62.Atwal, K.S. Dihydropyrimidine calcium channel blockers. 3. 3-Carbamoyl-4-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid esters as orally effective antihypertensive agents / K.S. Atwal, B.N. Swanson, S.E. Unger, D.M. Floyd, S.

Moreland, A. Hedberg, B.C. O´Reilly // J. Med. Chem.- 1991.- Vol. 34, № 2.- P. 806-811.

63. Mayer, T.U. Small Molecule Inhibitor of Mitotic Spindle Bipolarity Identified in a Phenotype-Based Screen / T.U. Mayer, T.M. Kapoor, S.J. Haggarty, R.W. King, S.L. Schreiber, T.J. Mitchison // Science.- 1999.- Vol. 286, № 5441.- P. 971-974.

64. Haggarty, S.J. Dissecting cellular processes using small molecules: identification of colchicine-like, taxol-like and other small molecules that perturb mitosis / S.J. Haggarty, T.U. Mayer, D.T. Miyamoto, R. Fathi, R.W. King, T.J. Mitchson, S.L. Schreiber // Chem. Biol.- 2000.- Vol. 7, № 4.- P. 275-286.

65. Novokshonov, V.V. Elementsubstituted propynals in the Biginelli reaction / V.V. Novokshonov, I.A. Novokshonova, I.A. Ushakov, A.S. Medvedeva // Chem. Heterocycl. Comp.- 2006.- Vol. 42, № 11.- P. 1492–1494.

66. Novokshonov, V.V. Synthesis of 4-alkynyl-substituted 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones / V.V. Novokshonov, I.A. Novokshonova, T. T. H. Nguyen, A.S. Medvedeva // Synth. Commun.– 2012.– Vol. 42, № 16.- P. 2346-2354.

67. Murata, H. Synthesis of Biginelli dihydropyrimidinone derivatives with various substituents on aluminium-planted mesoporous silica catalyst / H. Murata, H. Ishitani, M. Iwamoto // Org. Biomol. Chem.- 2010.- Vol. 8.- № 5.- P. 1202–1211.

68. Остроумов, И.Г. Взаимодействие 1-диалкиламино-1-бутин-3-онов с гидразином и замещенными гидразинами / И.Г. Остроумов, А.Е. Цилько, И.А. Маретина, А.А. Петров // ЖОрХ.- 1987.- Т. 23, вып. 8.- С. 1635-1643.

69. Лапкин, И.И. Химия сложных эфиров кетонокислот ацетиленового ряда. Взаимодействие эфиров фенилэтинилглиоксалевой кислоты с гидразинами, гидразидами и гидроксиламином / И.И. Лапкин, Ю.С. Андрейчиков // ЖОрХ.- 1966.- Т. 2, вып. 11.- С. 2075-2078.

70. Al-Hajjar, H.F. Structure and Stability Relationship of 1,1-Dimethyl-2-[β-(α-aroylstyryl)]hydrazine Derivatives / H.F. Al-Hajjar, M.S. El-Ezaby, N.R. El-Rayyes // Chem. Pharm. Bull.- 1977.- Vol. 25, № 4.- P. 548-555.

71. Basyouni, M.N. Reactions of ethylenediamine and ethanolamine with acetylenic esters and ketones / M.N. Basyouni, F.A. Fouli // Acta Chim. Acad. Sci. Hung.- 1980.- Vol. 105, № 3.- P. 235-239.

72. Roy, S. Dissecting Alkynes: Full Cleavage of Polarized C≡C Moiety via Sequential Bis-Michael Addition/Retro-Mannich Cascade / S. Roy, M.P. Davydova, R. Pal, K. Gilmore, G.A. Tolstikov, S.F. Vasilevsky, I.V. Alabugin // J. Org. Chem.- 2011.- Vol. 76, № 18.- P. 7482-7490.

73. Vasilevsky, S.F. Peculiarities of the cascade cleavage of the polarized C≡C-fragment in α-ketoacetylenes on reaction with ethylene diamine / S.F. Vasilevsky, M.P. Davydova, D.N. Tomilin, L.N. Sobenina, V.I. Mamatuyk, N.V. Pleshkova // Arkivoc.- 2014.- № 5.- P. 132-144.

74. Остроумов, И.Г. Взаимодействие инаминокетонов с бифункциональными реагентами / И.Г. Остроумов, А.Е. Цилько, И.А. Маретина, А.А. Петров // ЖОрХ.- 1988.- Т. 24, вып. 6.- С. 1165-1172.

75. Romanov, A.R. Reactions of acetylenic CF3-ketones with mono- and bidentate N-nucleophiles / A.R. Romanov, I.A. Ushakov, A.Yu. Rulev // Вестник Санкт-Петербургского Университета. Серия 4.– 2014.– Т. 59.- № 3.– С. 398-404.

76. Маретина, И.А. Синтетические аспекты химии ρ,π-непредельных аминов // Усп. хим.- 1991.- Т. 60, вып. 1.- С. 103-133.

77. Верещагин, Л.И. 1,2,4-Триазол и его производные в реакции присоединения к *α*-ацетиленым кетонам / Л.И. Верещагин, Р.Л. Большедворская, Г.А. Павлова, Н.В. Алексеева // ХГС.- 1979.- № 11.- С. 1552-1556.

78. Верещагин, Л.И. О взаимодействии ацетиленовых карбонилсодержащих соединений с некоторыми аминами / Л.И. Верещагин, С.Р. Гайнулина, Р.Л. Большедворская, Л.П. Кириллова // Изв. ВУЗов. сер. хим. и хим. техн.- 1969.-Т. 12, вып. 11.- С. 1527-1530.

79. Kivrak, A. A novel synthesis of 1,2,4-oxadiazoles and isoxazoles / A. Kivrak, M. Zora // Tetrahedron.- 2014.- Vol. 70, № 4.- P. 817-831.

80. Скворцова, Г.Г. Имидазолоны в реакции с ацилацетиленами / Г.Г. Скворцова, Л.В. Андриянкова, Н.Д. Абрамова // Изв. АН СССР Сер. хим.- 1986.- № 1.- С. 143-145.

81. Gaunt, M.J. Development of β-keto 1,3-dithianes as versatile intermediates for organic synthesis / M.J. Gaunt, H.F. Sneddon, P.R. Hewitt, P. Orsini, D.F. Hook, S.V. Ley // Org. Biomol. Chem.- 2003.- № 1.- P. 15-16.

82. Sneddon, H.F. Double conjugate addition of dithiols to propargylic carbonyl systems to generate protected 1,3-dicarbonyl compounds / H.F. Sneddon, A. van den Heuvel, A.K.H. Hirsch, R.A. Booth, D.M. Shaw, M.J. Gaunt, S.V. Ley //J. Org. Chem.- 2006.- Vol. 71, № 7.- P. 2715-2725.

83. Mukherjee, S. Improved Method for the Synthesis of β-Carbonyl Silyl-1,3-Dithianes by the Double Conjugate Addition of 1,3-Dithiol to Propargylic Carbonyl Compounds / S. Mukherjee, D. Kontokosta, A. Patil, S. Rallapalli, D. Lee // J. Org. Chem.- 2009.- Vol. 74, № 23.- P. 9206–9209.

84. Kakinuma, T. Double Michael addition of dithiols to acetylenic carbonyl compounds under the influence of molecular sieve and dimethyl sulfoxide / T. Kakinuma, T. Oriyama // Tetrahedron Lett.- 2010.- Vol. 51, № 2.- P. 290-292.

85. Sneddon, H.F. Addition of Dithiols to Bis-Ynones: Development of a Versatile Platform for the Synthesis of Polyketide Natural Products / H.F. Sneddon, M.J. Gaunt, S.V. Ley // Org. Lett.- 2003.- Vol. 5, № 7.- P. 1147-1150.

86. Xu, C. On the synthesis of β-keto-1,3-dithianes from conjugated ynones catalyzed by magnesium oxide / C. Xu, J.K. Bartley, D.I. Enache, D.W. Knight, M. Lunn, M. Lok, G.J. Hutchings // Tetrahedron Lett.- 2008.- Vol. 49, № 15.- P. 2454-2456.

87. Bugarin, A. Z-Selective, Mg-mediated synthesis of α,β-unsaturated-β-iodo Morita–Baylis–Hillman-type adducts / A. Bugarin, B.T. Connell // Tetrahedron Lett.- 2015.- Vol. 56, № 23.- P. 3285-3287.

88. Alemán, J. Asymmetric Synthesis of 4-Amino-4H-Chromenes by Organocatalytic Oxa-Michael/Aza-Baylis–Hillman Tandem Reactions / J. Alemán, A. Núñez, L. Marzo, V. Marcos, C. Alvarado, J.L.G. Ruano // Chem. Eur. J.- 2010.- Vol. 16, № 31.- P. 9453-9456.

89. Alemán, J. Synthesis of 4-Hydroxy-4H-chromenes by Reaction of Salicylic Aldehydes with Alkynals Catalyzed by Silyl Prolinol Ethers / J. Alemán, C. Alvarado, V. Marcos, A. Núñez, J.L.G. Ruano // Synthesis.− 2011.- №. 12.- P. 1840-1846.

90. Zhang, X. Iminium–Allenamine Cascade Catalysis: One-Pot Access to Chiral 4*H*-Chromenes by a Highly Enantioselective Michael–Michael Sequence / Xinshuai Zhang, Shilei Zhang, Wei Wang // Angew. Chem. Int. Ed.- 2010.- Vol. 49, № 8.- P. 1481-1484.

91. Liu, C. "One-Pot" Access to 4*H*-Chromenes with Formation of a Chiral Quaternary Stereogenic Center by a Highly Enantioselective Iminium-allenamine Involved Oxa-Michael-Aldol Cascade / C. Liu, X. Zhang, R. Wang, W. Wang // Org. Lett.- 2010.- Vol. 12, № 21.- P.4948-4951.

92. Zhang, J. Enantioselective Organocatalyzed Oxa-Michael–Aldol Cascade Reactions: Construction of Chiral 4*H*-Chromenes with a Trifluoromethylated Tetrasubstituted Carbon Stereocenter / J. Zhang, M.J. Ajitha, L. He, K. Liu, B. Dai, K.-W. Huang // Adv. Synth. Catal.- 2015.- Vol. 357, № 5.- P. 967-973.

93. Witherup, K.M. Martinelline and Martinellic Acid, Novel G-Protein Linked Receptor Antagonists from the Tropical Plant Martinella iquitosensis (Bignoniaceae) / K.M. Witherup, R.W. Ransom, A.C. Graham, A.M. Bernard, M.J. Salvatore, W.C. Lumma, P.S. Anderson, S.M. Pitzenberger // J. Am. Chem. Soc.- 1995.- Vol. 117, № 25.- P. 6682-6685.

94. Samanta, D. Asymmetric Synthesis of Aminochromanes via Intramolecular Indium-Mediated Allylation of Chiral Hydrazones / D. Samanta, R.B. Kargbo, G.R. Cook // J. Org. Chem.- 2009.- Vol. 74, № 18.- P. 7183-7186.

95. Salni, D. Rhodomyrtone, an antibotic from *Rhodomyrtus tomentosa* / D. Salni, M.V. Sargent, B.W. Skelton, I. Soediro, M. Sutisna, A.H. White, E. Yulinah // Aust. J. Chem.- 2002.- Vol. 55, № 3.- P. 229-232.

96. Zhang, X. An Organocatalytic Cascade Approach toward Polysubstituted Quinolines and Chiral 1,4-Dihydroquinolines–Unanticipated Effect of N-Protecting Groups / X.

Zhang, X. Song, H. Li, S. Zhang, X. Chen, X. Yu, W. Wang // Angew. Chem. Int. Ed.- 2012.- Vol. 51, № 29.- P. 7282-7286.

97. Sridharan, V. Advances in the Chemistry of Tetrahydroquinolines / V. Sridharan, P.A. Suryavanshi, J.C. Menéndez // Chem. Rev.- 2011.- Vol. 111, № 11.- P. 7157-7259.

98. Skerlj, R.T. Discovery of Novel Small Molecule Orally Bioavailable C−X−C Chemokine Receptor 4 Antagonists That Are Potent Inhibitors of T-Tropic (X4) HIV-1 Replication / R.T. Skerlj, G.J. Bridger, A. Kaller, E.J. McEachern, J.B. Crawford, Y. Zhou, B. Atsma, J. Langille, S. Nan, D. Veale, T. Wilson, C. Hartwig, S. Hatse, K. Princen, E. De Clercq, D. Schols // J. Med. Chem.- 2010.- Vol. 53, № 8.- P. 3376-3388.

99. Ramesh, E. Synthesis and antibacterial property of quinolines with potent DNA gyrase activity / E. Ramesh, R.D.R.S. Manian, R. Raghunathan, S. Sainath, M. Raghunathan // Bioorg. Med. Chem.- 2009.- Vol. 17, № 2.- P. 660-666.

100. Liou, J.-P. Discovery of 4-Amino and 4-Hydroxy-1-aroylindoles as Potent Tubulin Polymerization Inhibitors / J.-P. Liou, Z.-Y. Wu, C.-C. Kuo, C.-Y. Chang, P.-Y. Lu, C.-M. Chen, H.-P. Hsieh, J.-Y. Chang // J. Med. Chem.- 2008.- Vol. 51, № 14.- P. 4351-4355.

101. Urbina, J.M. Inhibitors of the fungal cell wall. Synthesis of 4-aryl-4-*N*-arylamine-1-butenes and related compounds with inhibitory activities on β(1–3) glucan and chitin synthases / J.M. Urbina, J.C.G. Cortés, A. Palma, S.N. López, S.A. Zacchino, R.D. Enriz, J.C. Ribas, V.V. Kouznetzov // Bioorg. Med. Chem.- 2000.- Vol. 8, № 4.- P. 691-698.

102. Ding, C.Z. 3-Imidazolylmethylaminophenylsulfonyltetrahydroquinolines, a novel series of farnesyltransferase inhibitors / C. Z. Ding, J. T. Hunt, C. Ricca, V. Manne, Bioorg. Med. Chem. Lett.- 2000.- Vol. 10, № 3.- P. 273-275.

103. Гранберг, И.И. Строение, физические свойства и синтез пиразольных колец / И.И. Гранберг, А.Н. Кост // Изв. ТСХА.- 1966.- № 5.- С. 210-236.

104. Coispeau, G. Recherchers dans la série des azoles. Action des hydrazines mono et disubstituées-1,2 sur les composes carbonyls α-acétyléniques / G. Coispeau, J. Elguero, R. Jacquier // Bull. Soc. Chim. France.- 1970.- № 2.- P. 689-696.

105. Ананченко, Г.С. О направлении присоединения фенилгидразина к *α*-ацетиленовым кетонам / Г.С. Ананченко, А.А. Петров, Б.А. Ершов // ЖОрХ.- 1999.- Т. 35, вып. 1.-С. 158-159.

106. Gais, H.-J. Acetylene mit elektronendonator-und elektronoakzeptorgruppen / H.-J. Gais, K. Hafner, M. Neuenschwander // Helvetica Chimica Acta.- 1969.- Vol. 52, № 8.- P. 2641-2657.

107. Dastrup, D.M. Synthesis of β-tosylethylhydrazine and its use in preparation of N-protected pyrazoles and 5-aminopyrazoles / D.M. Dastrup, A.H. Yap, S.M. Weinreb, J.R. Henry, A.J. Lechleiter // Tetrahedron.- 2004.- Vol. 60, № 4.- P. 901-906.

108. Cuadrado, P. Regiospecific synthesis of 5-silyl azoles / P. Cuadrado, A.M. Gonzales-Nogal, R. Valero // Tetrahedron.- 2002.- Vol. 58, № 24.- P. 4975-4980.

109. Нахманович, А.С. Синтез и некоторые превращения вторичных тиоацетиленовых спиртов и кетонов ряда тиофена / А.С. Нахманович, Э.Н. Дерягина // ХГС.- 1971.- № 1.- С. 33-36.

110. Нахманович, А.С. Ацетиленовые производные селенофена. Синтез и некоторые превращения селениенилацетиленовых спиртов и кетонов / А.С. Нахманович, В.Н. Елохина, Р.В. Карнаухова // ХГС.- 1971.- № 7.- С. 920-923.

111. Медведева, А.С. Циклоприсоединение этилендиамина к ацетиленовым *γ*-гидроксиальдегидам / А.С. Медведева, И.А. Новокшонова, А.В. Афонин, Л.П. Сафронова // ЖОрХ.- 2005.- Т. 41, вып. 11.- С. 1742-1743.

112. Андрейчиков, Ю.С. Химия сложных эфиров кетокислот ацетиленового ряда. 2-арил-4-карбалкоксибензо[b]диазепины-1,5 / Ю.С. Андрейчиков, Р.Ф. Сараева // ХГС.- 1972.- № 12.- С. 1702-1704.

113. Коршунов, С.П. О взаимодействии ацетиленовых кетонов с *орто*-фенилендиамином / С.П. Коршунов, В.М. Казанцева, Л.А. Вопилина, В.С. Писарева, Н.В. Утехина // ХГС.- 1973.- № 10.- С. 1421-1422.

114. Romanov, A.R. Synthesisoftrifluoromethylated [1,4]diazepinesform 1,1,1-trifluoroalk-3-yn-2-ones / A.R. Romanov, A.Yu. Rulev, I.A. Ushakov, V.M. Muzalevskiy, V.G. Nenajdenko // MendeleevCommun.– 2014.– Vol. 24, № 5.– P. 269-271.

115. Bowden, K. Researches on acetylenic compounds. Part IX. Heterocyclic compounds derived from ethynyl ketones / K. Bowden, R.H. Jones // J. Chem. Soc.- 1946.- P. 953-954.

116. Dora, E.K. Reaction of 1,3-diaryl-2,3-dibromo-1-propanones with urea in basic and acidic medium. Synthesis of pyrimidine, imidazoline and imidazolidine derivatives / E.K. Dora, B. Dash, C.S. Panda. // J. Heterocycl. Chem.- 1983.- Vol. 20, № 3.- P. 691-696.

117. Adamo, M.F.A. Practical routes to diacetylenic ketones and their application for the preparation of alkynyl substituted pyridines, pyrimidines and pyrazoles / M.F.A. Adamo, R.M. Adlington, J.E. Baldwin, G.J. Pritchard // Tetrahedron.- 2003.- Vol. 59, № 13.- P. 2197-2205.

118. Metler, T. Syntheses with diacetylenic ketones: 5-Membered rings by anti-michael addition / T. Metler, A. Uchida, S.I. Miller // Tetrahedron.- 1968.- Vol. 24, № 11.- P. 4285-4297.

119. Adlington, R.M. A versatile approach to pyrimidin-4-yl substituted α-amino acids from alkynyl ketones; the total synthesis of L- lathyrine / R.M. Adlington, J.E. Baldwin, D. Catterick, G.J. Pritchard // Chem. Commun.- 1997.- № 18.- P. 1757-1758.

120. Adlington, R.M. The synthesis of pyrimidin-4-yl substituted α-amino acids. A versatile approach to from alkynyl ketones / R.M. Adlington, J.E. Baldwin, D. Catterick, G.J. Pritchard // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.- 1999.- № 8.- P. 855-866.

121. Верещагин, Л.И. Ненасыщенные карбонилсодержащие соединения. Присоединение гидразинов, гидроксиламина и диазометана к α-этинилкетонам / Л.И. Верещагин, Л.Д. Гаврилов, Е.И. Титова, С.Р. Бузилова, Н.В. Бузилова, А.В. Максимова // ЖОрХ.- 1975.- Т. 11, вып. 1.- С. 47-52.

122. Johnston, K.M. The conversion of some *α*-acetylenic ketones and the related *α,β*-dibromoketones into 3,5-diarylisoxazoles / K.M. Johnston, R.G. Shotter // J. Chem. Soc.- 1968.- P. 1774-1777.

123. Waldo, J.P. Synthesis of Isoxazoles via Electrophilic Cyclization / J.P. Waldo, R.C. Larock // Org. Lett.- 2005.- Vol. 7, № 23.- P. 5203-5205.

124. Верещагин, Л.И. Фурилалкины. Синтез фурилзамещенных пиразолов и изоксазолов на основе производных фурилацетилена / Л.И. Верещагин, С.П. Коршунов, В.И. Скобликова, Т.В. Липович // ЖОрХ.- 1965.- Т. 1, вып. 6.- С. 1089-1094.

125. Верещагин, Л.И. Фурилалкины. Фурилдиацетиленовые кетоны / Л.И. Верещагин, С.П. Коршунов, Р.И. Каткевич, Т.В. Липович // ЖОрХ.- 1967.- Т. 3, вып. 5.- С. 932-936.

126. Birkofer, L. Silyl-Derivate von Pyrazol, Isoxazol und 1,2,3-Triazol / L. Birkofer, K. Richtzenhain // Chem. Ber.- 1979.- Vol 112, № 8.- P. 2829-2836.

127. Cao, H. One-Pot Regiospecific Synthesis of Imidazo[1,2-a]pyridines: A Novel, Metal-Free, Three-Component Reaction for the Formation of C−N, C−O, and C−S Bonds / H. Cao, X. Liu, L. Zhao, J. Cen, J. Lin, Q. Zhu, M. Fu // Org. Lett.- 2014.- Vol. 16, № 1.- P. 146-149.

128. Zhan, H. Microwave-assisted C-N and C-S Bond-Forming Reactions: An Efficient Three-component Domino Sequence for the Synthesis of Sulfoether-Decorated Imidazo[1,2-a]pyridines / H. Zhan, H. Cao, H. Qiu, N. Li, L. Chen, J. Liu, H. Cai, J. Tan // RSC Adv.- 2015.- Vol. 5, № 41.- P. 32205-32209.

129. Zhang, H. Microwave-assisted solvent-free synthesis of imidazo[1,2-a]pyridines via a three-component reaction / H. Zhang, L. Jiang // Tetrahedron Lett.- 2015.- Vol. 56, № 21.- P. 2777-2779.

130. Zhou, Q. An efficient one-pot synthesis of 1,4-disubstituted 3-amino-2-pyridone derivatives via three-component reactions of alkynyl aldehydes and amines with ethyl 2-((diphenylmethylene)amino)acetate / Q. Zhou, X. Chu, W. Tang, T. Lu // Tetrahedron.- 2012.- Vol. 68, № 22.- P. 4152-4158.

131. Dong, L.-J. One-Pot Formation of Chiral Polysubstituted 3,4-Dihydropyrans via a Novel Organocatalytic Domino Sequence Involving Alkynal Self-Condensation / L.-J. Dong, T.-T. Fan, C. Wang, J. Sun // Org. Lett.- 2013.- Vol. 15, № 1.- P. 204-207.

132. Мареев, А.В. Самосборка 3-[(2-пиридиламино(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. Ушакова, Г.В. Романенко, Е.В. Третьяков // ЖОрХ.- 2008.- Т. 44, вып. 11.- С. 1738-1740.

133. Ryan, S.J. Acyl anion free *N*-heterocyclic carbene organocatalysis / S.J. Ryan, L. Candish, D.W. Lupton // Chem. Soc. Rev.- 2013.- Vol. 42, № 12.- P. 4906-4917.

134. Izquierdo, J. A Continuum of Progress: Applications of *N*-Hetereocyclic Carbene Catalysis in Total Synthesis / J. Izquierdo, G.E. Hutson, D.T. Cohen, K.A. Scheidt // Angew. Chem. Int. Ed.- 2012.- Vol. 51, № 47.- P. 11686-11698.

135. Du, D. *N*-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Three-Component Domino Reaction of Alkynyl Aldehydes with Oxindoles / D. Du, Z. Hu, J. Jin, Y. Lu, W. Tang, B. Wang, T. Lu // Org. Lett.- 2012.- Vol. 14, № 5.- P. 1274-1277.

136. Lu, Y. *N*-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Annulations of Enals and Ynals with Indolin-3-ones: Synthesis of 3,4-Dihydropyrano[3,2-b]indol-2-ones / Y. Lu, W. Tang, Y. Zhang, D. Du, T. Lua // Adv. Synth. Catal.- 2013.- Vol. 355, № 2-3.- P. 321-326.

137. Zhang, Y. Cooperative *N*-heterocyclic carbene (NHC)–Lewis acid-mediated regioselective umpolung formal [3 + 2] annulations of alkynyl aldehydes with isatins / Y. Zhang, Y. Lu, W. Tang, T. Lu, D. Du // Org. Biomol. Chem.- 2014.- Vol. 12, № 19.- P. 3009-3015.

138. Han, R. *N*-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Formal [3+2] Annulation of Alkynyl Aldehydes with Nitrosobenzenes: A Highly Regioselective Umpolung Strategy / R. Han, J. Qi, J. Gu, D. Ma, X. Xie, X. She // ACS Catal.- 2013.- Vol. 3, № 12.- P. 2705-2709.

139. Qi, J. *N*-Heterocyclic Carbene (NHC)-Catalyzed/Lewis Acid Mediated Conjugate Umpolung of Alkynyl Aldehydes for the Synthesis of Butenolides: A Formal [3+2]

Annulation / J. Qi, X. Xie, R. Han, D. Ma, J. Yang, X. She // Chem. Eur. J.- 2013.- Vol. 19, № 13.- P. 4146-4150.

140. Zhu, Z.-Q. *N*-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Reaction of Alkynyl Aldehydes with 1,3-Keto Esters or 1,3-Diketones / Z.-Q. Zhu, J.-C. Xiao // Adv. Synth. Catal.- 2010.- Vol. 352, № 14-15.- P. 2455-2458.

141. Zhu, Z.-Q. Chiral *N*-heterocyclic carbene catalyzed annulation of a,b-unsaturated aldehydes with 1,3-dicarbonyls / Z.-Q. Zhu, X.-L. Zheng, N.-F. Jiang, X. Wan, J.-C. Xiao // Chem. Commun.- 2011.- Vol. 47, № 30.- P. 8670-8672.

142. Barancelli, D.A. Synthesis of Natural Polyacetylenes Bearing Furan Rings / D.A. Barancelli, A.C. Mantovani, C. Jesse, C.W. Nogueira, G. Zeni // J. Nat. Prod.- 2009.- Vol. 72, № 5.- P. 857-860.

143. Flynn, B.L. One-Pot Synthesis of Benzo[b]furan and Indole Inhibitors of Tubulin Polymerization / B.L. Flynn, E. Hamel, M.K. Jung // J. Med. Chem.- 2002.- Vol. 45, № 12.- P. 2670-2673.

144. Reichstein, A. Synthesis and Structure–Activity Relationships of Lapacho Analogues. 1. Suppression of Human Keratinocyte Hyperproliferation by 2-Substituted Naphtho[2,3-b]furan-4,9-diones, Activation by Enzymatic One- and Two-Electron Reduction, and Intracellular Generation of Superoxide / A. Reichstein, S. Vortherms, S. Bannwitz, J. Tentrop, H. Prinz, K. Müller // J. Med. Chem.- 2012.- Vol. 55, № 16.- P. 7273-7284.

145. Vicente, R. Catalytic Generation of Zinc Carbenes from Alkynes: Zinc-Catalyzed Cyclopropanation and Si-H Bond Insertion Reactions / R. Vicente, J. González, L. Riesgo, J. González, L.A. López // Angew. Chem. Int. Ed.- 2012.- Vol. 51, № 32.- P. 8063-8067.

146. Xia, Y. Palladium-Catalyzed Carbene Migratory Insertion Using Conjugated Ene−Yne−Ketones as Carbene Precursors / Y. Xia, S. Qu, Q. Xiao, Z.-X. Wang, P. Qu, L. Chen, Z. Liu, L. Tian, Z. Huang, Y. Zhang, J. Wang // J. Am. Chem. Soc.- 2013.- Vol. 135, № 36.- P. 13502-13511.

147. Xia, Y. Palladium-Catalyzed Oxidative Cross-Coupling of Conjugated Enynones with Organoboronic Acids / Y. Xia, R. Ge, L. Chen, Z. Liu, Q. Xiao, Y. Zhang, J. Wang // J. Org. Chem.- 2015.- Vol. 80, № 16.- P. 7856-7864.

148. Song, B. Zinc-Catalyzed [4+3] Cycloaddition with Concomitant Furan Annulation: Formation of Cyclohepta[b]Furans / B. Song, L.-H. Li, X.-R. Song, Y.-F. Qiu, M.-J. Zhong, P.-X. Zhou, Y.-M. Liang // Chem. Eur. J.- 2014.- Vol. 20, № 20.- P. 5910-5913.

149. Cao, H. Copper-Catalyzed C-O Bond Formation: An Efficient One-Pot Highly Regioselective Synthesis of Furans from (2-Furyl)Carbene Complexes / H. Cao, H. Zhan, J. Cen, J. Lin, Y. Lin, Q. Zhu, M. Fu, H. Jiang // Org. Lett.- 2013.- Vol. 15, № 5.- P. 1080-1083.

150. Zhan, H. Palladium-Catalyzed Formation of C=C Bonds: A Regioselective Strategy for the Synthesis of 2-Vinylfurans by 1,2-H Shift of Palladium–Carbene Complexes / H. Zhan, X. Lin, Y. Qiu, Z. Du, P. Li, Y. Li, H. Cao // Eur. J. Org. Chem.- 2013.- № 12.- P. 2284-2287.

151. Mikhaleva, A.I. In Selected methods for synthesis and modification of heterocycles / A.I. Mikhaleva, E.Yu. Schmidt, V.G. Kartsev.- Moscow: IBS Press, 2002.- Vol. 1.- P. 331.

152. Abele, E. Recent advances in the synthesis of heterocycles from oximes / E. Abele, E. Lukevics // Heterocycles.- 2000.- Vol. 53, № 10.-P. 2285-2336.

153. Vanderwal, C.D. Enantioselective formal hydration of a,b-unsaturated imides by Al-catalyzed conjugate addition of oxime nucleophiles / C.D. Vanderwal, E.N. Jacobsen // J. Am. Chem. Soc.- 2004.- Vol. 126, № 45.- P. 14724-14725.

154. Heaney, F. The influence of oxime stereochemistry in the generation of nitrones from w-alkenyloximes by cyclization or 1,2-prototropy / F. Heaney, C. O'Mahony // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.- 1998.- № 2.- P. 341-350.

155. Greene, B.B. The reaction of 2-acetylfuran oxime p-toluenesulphonate with methanol / B.B. Greene, K.G. Lewis // Tetrahedron Lett.- 1966.-Vol. 7, № 39.- P. 4759-4763.

156. Trofimov, B.A. In Advances of heterocyclic chemistry / B.A. Trofimov, A.R. Katritzky.- San Diego: Academic Press, 1990.- Vol. 51.- P. 177.

157. Большедворская, Р.Л. Успехи химии α-ацетиленовых кетонов / Р.Л. Большедворская, Л.И. Верещагин // Усп. Хим.- 1973.- Т. 42, вып. 3.- С. 511-546.

158. Конькова, Т.В. Синтез и строение элементсодержащих ацетиленовых оксимов / Т.В. Конькова, М.М. Демина, Л.И. Ларина, К.А. Чернышев, А.С. Медведева // Тезисы докладов в кн.: Материалы Всероссийской конференции «Техническая химия. Достижения и перспективы», (Пермь, 5-9 июня 2006 г.).- Пермь: ООО «ПС«Гармония», 2006.- Т. 1.- С. 114-116.

159. Medvedeva, A.S. Synthesis of 4-trialkylsilyl(germyl)-1H-1,2,3-triazolecarbaldehyde oximes / A.S. Medvedeva, M.M. Demina, T.V. Konkova, T.D. Vu, L.I. Larina // Chem. Heterocycl. Compd.- 2014.- Vol. 50, № 7.-P. 967-971.

160. Буланов, Д.А. Синтез 5-гидроксиалкил-изоксазолов и -пиразолов на основе γ-гидроксипропиналей / Д.А. Буланов, И.А. Новокшонова, Д.В. Павлов, А.С. Медведева // Тезисы докладов в кн.: Book of abstracts International Congress on Heterocyclic Chemistry "KOST-2015", Lomonosow Moscow State University, Moscow, Oktober 18-23, 2015.- P. 227.

161. Barber, G.N. A useful, regiospecific synthesis of isoxazoles / G.N. Barber, R.A. Olofson // J. Org. Chem.- 1978.- Vol. 43, № 15.- P. 3015-3021.

162. Claisen, L. Zur kenntniss des propargylaldehyds und des phenyl propargylaldehyds // Chem. Ber.- 1903.- Vol. 36, № 3.- P. 3664-3673.

163. Praveen, C. Gold(III)-catalyzed synthesis of isoxazoles by cycloisomerization of α,β-acetylenic oximes / C. Praveen, A. Kalyanasundaram, P.T. Perumal // Synlett.- 2010.- № 5.- P. 777-781.

164. Machetti, F. Isoxazoles and Isoxazolines by 1,3-Dipolar Cycloaddition: Base-Catalysed Condensation of Primary Nitro Compounds with Dipolarophiles / F. Machetti, L. Cecchi, E. Trogu, F. De Sarlo // Eur. J. Org. Chem.- 2007.- № 26.- P. 4352-4359.

165. Crossley, J.A. Cycloaddition of benzynes and nitrile oxides: synthesis of benzisoxazoles / J.A. Crossley, D.L. Browne // Tetrahedron Lett.- 2010.- Vol. 51, № 17.- P. 2271-2273.

166. Dubrovskiy, A. V. Solution-Phase Synthesis of a Diverse Library of Benzisoxazoles Utilizing the [3 + 2] Cycloaddition of in Situ-Generated Nitrile Oxides and Arynes / A.V. Dubrovskiy, P. Jain, F. Shi, G.H. Lushington, C. Santini, P. Porubsky, R.C. Larock // ACS Comb. Sci.- 2013.- Vol. 15.- № 4.- P. 193-201.

167. Waldo, J.P. Solution Phase Synthesis of a Diverse Library of Highly Substituted Isoxazoles / J.P. Waldo, S. Mehta, B. Neuenswander, G.H. Lushington, R.C. Larock // J. Comb. Chem.- 2008.- Vol. 10, № 5.- P. 658-663.

168. Dieter, R.K. Synthesis of isoxazoles and isothiazoles from α-oxo ketene dithioacetals / R.K. Dieter, H.J. Chang // J. Org. Chem.- 1989.- Vol. 54, № 5.- P. 1088-1092.

169. Johnson, L. A Reliable Synthesis of 3-Amino-5-Alkyl and 5-Amino-3-Alkyl Isoxazoles / L. Johnson, J. Powers, F. Ma, K. Jendza, B. Wang, E. Meredith, N. Mainolfi // Synthesis.- 2013.- Vol. 45, № 2.- P. 171–173.

170. Dou, G. Clean and Efficient Synthesis of Isoxazole Derivatives in Aqueous Media / G. Dou, P. Xu, Q. Li, Y. Xi, Z. Huang, D. Shi // Molecules.- 2013.- Vol. 18, № 11.- P. 13645-13653.

171. Rowley, M. 5-(4-Chlorophenyl)-4-methyl-3-(1-(2- phenylethyl)piperidin-4-yl)isoxazole: A Potent, Selective Antagonist at Human Cloned Dopamine D4 Receptors / M. Rowley, H.B. Broughton, I. Collins, R. Baker, F. Emms, R. Marwood, S. Patel, C.I. Ragan // J. Med. Chem.- 1996.- Vol. 39, № 10.- P. 1943-1945.

172. Frolund, B. Novel Class of Potent 4-Arylalkyl Substituted 3-Isoxazolol GABAA Antagonists: Synthesis, Pharmacology, and Molecular Modeling / B. Frolund, A.T. Jorgensen, L. Tagmose, T.B. Stensbol, H.T. Vestergaard, C. Engblom, U. Kristiansen, C. Sanchez, P. Krogsgaard-Larsen, T. Liljefors // J. Med. Chem.- 2002.- Vol. 45, № 12.- P. 2454-2468.

173. Waldo, J.P. The Synthesis of Highly Substituted Isoxazoles by Electrophilic Cyclization: An Efficient Synthesis of Valdecoxib / J.P. Waldo, R.C. Larock // J. Org. Chem.- 2007.- Vol. 72, № 25.- P. 9643-9647.

174. Daidone, G. Synthesis and Pharmacological Activities of Novel 3-(Isoxazol-3-yl)-quinazolin-4(3H)-one Derivatives / G. Daidone, D. Raffa, B. Maggio, F. Plescia, V.M.C. Cutuli, N.G. Mangano, A. Caruso // Arch. Pharm.- 1999.- Vol. 332, № 2.- P. 50-54.

175. Giovannoni, M.P. [(3-Chlorophenyl)piperazinylpropyl]pyridazinones and Analogues as Potent Antinociceptive Agents / M.P. Giovannoni, C. Vergelli, C. Ghelardini, N. Galeotti, A. Bartolini, V. Kal Piaz // J. Med. Chem.- 2003.- Vol. 46, № 6.- P. 1055-1059.

176. Li, W.-T. Synthesis and Biological Evaluation of N-Heterocyclic Indolyl Glyoxylamides as Orally Active Anticancer Agents / W.-T. Li, D.-R. Hwang, C.-P. Chen, C.-W. Shen, C.-L. Huang, T.-W. Chen, C.-H. Lin, Y.-L. Chang, Y.-Y. Chang, Y.-K. Lo, H.-Y. Tseng, C.-C. Lin, J.-S. Song, H.-C. Chen, S.-J. Chen, S.-H. Wu, C.-T. Chen // J. Med. Chem.- 2003.- Vol. 46, № 9.- P. 1706-1715.

177. Baraldi, P.G. Synthesis of Natural Products via Isoxazoles / P.G. Baraldi, A. Basco, S. Benetti, G.P. Pollini, D. Simoni // Synthesis.- 1987.- № 10.- P. 857–869.

178. Baumann, M. An overview of the key routes to the best selling 5-membered ring heterocyclic pharmaceuticals / M. Baumann, I.R. Baxendale, S.V. Ley, N. Nikbin // Beilstein J. Org. Chem.- 2011.- Vol. 7.- P. 442–495.

179. Kleinpeter, E. NMR Spectroscopic Study of Tautomerism in Solution and in the Solid State, In Tautomerism: Methods and Theories / E. Kleinpeter, ed. L. Antonov.- Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2013.- P. 103-143.

180. Manivannan, V. Synthesis of Reduced Transition-Metal Oxides with Hydroxylamine Hydrochloride / V. Manivannan, J.B. Goodenough // Inorg. Chem.- 1998.- Vol. 37, № 14.- P. 3448-3449.

181. Chavez, D. Preparation and explosive properties of azo- and azoxy-furazans / D. Chavez, L. Hill, M. Hiskey, S. Kinkead // J. Energ. Mater.- 2000.- Vol. 18, № 2-3.- P. 219-236.

182. Zhang, J. 3,3′-Dinitroamino-4,4′-azoxyfurazan and Its Derivatives: An Assembly of Diverse N−O Building Blocks for High-Performance Energetic Materials / J. Zhang, J.M. Shreeve // J. Am. Chem. Soc.- 2014.- Vol. 136, № 11.- P. 4437-4445.

183. Sorba, G. Potential Histamine H2-Receptor Antagonists: Synthesis and Pharmacological Activity of Derivatives Containing Acylamino-furazan Moieties / G. Sorba, R. Fruttero, A. Di Stilo, A. Gasco, M. Orsetti // Arch. Pharm.- 1992.- Vol. 325, № 3.- P. 151-155.

184. Aguirre, G. Benzo[1,2-c]1,2,5-oxadiazole N-oxide derivatives as potential antitrypanosomal drugs. Part 3: Substituents-clustering methodology in the search for new active compounds / G. Aguirre, L. Boiani, H. Cerecetto, R. Di Maio, M. González, W. Porcal, A. Denicola, M. Möller, L. Thomson, V. Tórtora // Bioorg. Med. Chem.- 2005.- Vol. 13, № 23.- P. 6324-6335.

185. Lolli, M.L. A New Class of Ibuprofen Derivatives with Reduced Gastrotoxicity / M.L. Lolli, C. Cena, C. Medana, L. Lazzarato, G. Morini, G. Coruzzi, S. Manarini, R. Fruttero, A. Gasco // J. Med. Chem.- 2001.- Vol. 44, № 22.- P. 3463-3468.

186. Li, W.-S. Synthesis and structure–activity relationships of novel furazan-3,4-diamide analogs as potent anti-cancer agents / W.-S. Li, S.V. More, C.-H. Wang, Y.C. Jen, C.-F. Yao, T.-F. Wang, C.-C. Hung, S.-C. Jao // Bioorg. Med. Chem. Lett.- 2010.- Vol. 20, № 3.- P. 1148-1152.

187. Beebe, X. Synthesis and SAR Evaluation of Oxadiazolopyrazines as Selective Haemophilus influenzae Antibacterial Agents / X. Beebe, A.M. Nilius, P.J. Merta, N.B. Soni, M.H. Bui, R. Wagner, B.A. Beutel // Bioorg. Med. Chem. Lett.- 2003.- Vol. 13, № 19.- P. 3133–3136.

188. Olofson, R.A. Furazans and Furazanium Salts / R.A. Olofson, J.S. Michelman // J. Am. Chem. Soc.- 1964.- Vol. 86.- № 9.- P. 1863-1865.

189. Olofson, R.A. Furazan / R.A. Olofson, J.S. Michelman // J. Org. Chem.- 1965.- Vol. 30, № 6.- P. 1854-1859.

190. Coburn, M.D. Picrylamino-substituted heterocycles. II. Furazans // J. Heterocycl. Chem.- 1968.- Vol. 5, № 1.- P. 83-87.

191. Gunasekaran, A. A convenient synthesis of diaminoglyoxime and diaminofurazan: Useful precursors for the synthesis of high density energetic materials / A. Gunasekaran, T. Jayachandran, J.H. Boyer, M.L. Trudell // J. Heterocycl. Chem.- 1995.- Vol. 32, № 4.- P. 1405-1407.

192. Zelenin, A.K. A two-step synthesis of diaminofurazan and synthesis of N-monoarylmethyl and N,N′-diarylmethyl derivatives / A.K. Zelenin, M.L. Trudell // J. Heterocycl. Chem.- 1997.- Vol. 34, № 3.- P. 1057-1060.

193. Fruttero, R. Unsymmetrically substituted furoxans. Part 11. Methylfuroxancarbaldehydes / R. Fruttero, B. Ferrarotti, A. Serafino, A. Di Stilo, A. Gasco // J. Heterocycl. Chem.- 1989.- Vol. 26, № 5.- P. 1345-1347.

194. Ghosh, P.B. Potential antileukemic and immunosuppressive drugs. Preparation and in vitro pharmacological acitivity of some benzo-2,1,3-oxadiazoles (benzofurazans) and their N-oxides (benzofuroxans) / P.B. Ghosh, M.W. Whitehouse // J Med. Chem.- 1968.- Vol. 11, № 2.- P. 305-311.

195. Cecchi, L. 1,2,5-Oxadiazole (Furazan) Derivatives from Benzoylnitromethane and Dipolarophiles in the Presence of DABCO: Structure and Intermediates / L. Cecchi, F. De Sarlo, C. Faggi, F. Machetti // Eur. J. Org. Chem.- 2006.- № 13.- P. 3016-3020.

196. Piccionello, A.P. Synthesis of fluorinated 1,2,4-oxadiazin-6-ones through ANRORC rearrangement of 1,2,4-oxadiazoles / A.P. Piccionello, A. Pace, S. Buscemi, N. Vivona, G. Giorgi // Tetrahedron Lett.- 2009.- Vol. 50, № 13.- P. 1472-1474.

197. Lan, R. Structure−Activity Relationships of Pyrazole Derivatives as Cannabinoid Receptor Antagonists / R. Lan, Q. Liu, P. Fan, S. Lin, S.R. Fernando, D. McCallion, R. Pertwee, A. Makriyannis // J. Med. Chem.- 1999.- Vol. 42, № 4.- P. 769-776.

198. Haque, T.S. Parallel Synthesis of Potent, Pyrazole-Based Inhibitors of Helicobacterpylori Dihydroorotate Dehydrogenase / T.S. Haque, S. Tadesse, J. Marcinkeviciene, M.J. Rogers, C. Sizemore, L.M. Kopcho, K. Amsler, L.D. Ecret, D.L. Zhan, F. Hobbs, A. Slee, G.L. Trainor, A.M. Stern, R.A. Copeland, A.P. Combs // J. Med. Chem.- 2002.- Vol. 45, № 21.- P. 4669-4678.

199. Finn, J. Discovery of a potent and selective series of pyrazole bacterial methionyl-tRNA synthetase inhibitors / J. Finn, K. Mattia, M. Morytko, S. Ram, Y. Yang, X. Wu, E. Mak, P. Gallant, D. Keith // Bioorg. Med. Chem. Lett.- 2003.- Vol. 13, № 13.- P. 2231-2234.

200. Penning, T.D. Synthesis and Biological Evaluation of the 1,5-Diarylpyrazole Class of Cyclooxygenase-2 Inhibitors: Identification of 4-[5-(4-Methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (SC-58635, Celecoxib) / T.D. Penning, J.J. Talley, S.R. Bertenshaw, J.S. Carter, P.W. Collins, S. Docter, M.J. Graneto, L.F. Lee, J.W. Malecha, J.M. Miyashiro, R.S. Rogers, D.J. Rogier, S.S. Yu, G.D. Anderson, E.G. Burton, J.N. Cogburn, S.A. Gregory, C.M. Koboldt, W.E. Perkins, K. Seibert, A.W. Veenhuizen, Y.Y. Zhang, P.C. Isakson // J. Med. Chem.- 1997.- Vol. 40, № 9.- P. 1347-1365.

201. Moore, K.W. 4-N-*linked*-heterocyclic piperidine derivatives with high affinity and selectivity for human dopamine D_4 receptors / K.W. Moore, K. Bonner, E.A. Jones, F. Emms, P.D. Leeson, R. Marwood, S. Patel, M. Rowley, S. Thomas, R.W. Carling // Bioorg. Med. Chem. Lett.- 1999.- Vol. 9, № 9.- P. 1285-1290.

202. Bekhit, A.A. Novel Pyrazole Derivatives as Potential Promising Anti-inflammatory Antimicrobial Agents / A.A. Bekhit, H.M.A. Ashour, A.A. Guemei // Arch. Pharm.- 2005.- Vol. 338, № 4.- P. 167-174.

203. Ouyang, G. Synthesis and Antiviral Activities of Pyrazole Derivatives Containing an Oxime Moiety / G. Ouyang, X.J. Cai, Z. Chen, B.A. Song, P.S. Bhadury, S. Yang, L.H. Jin, W. Xue, D.Y. Hu, S. Zeng // J. Agric. Food. Chem.- 2008.- Vol. 56, № 21.- P. 10160-10167.

204. Sliskovic, D.R. Inhibitors of cholesterol biosynthesis. 2. 1,3,5-Trisubstituted [2-(tetrahydro-4-hydroxy-2-oxopyran-6-yl)ethyl]pyrazoles / D.R. Sliskovic, B.D. Roth, M.W. Wilson, M.L. Hoefle, R.S. Newton // J. Med. Chem.- 1990.- Vol. 33, № 1.- P. 31-38.

205. Kees, K.L. New Potent Antihyperglycemic Agents in db/db Mice: Synthesis and Structure−Activity Relationship Studies of (4-Substituted benzyl)(trifluoromethyl)pyrazoles and -pyrazolones / K.L. Kees, J.J. Fitzgerald, K.E.

Steiner, J.F. Mattes, B. Mihan, T. Tosi, D. Mondoro, M.L. McCaleb // J. Med. Chem.- 1996.- Vol. 39, № 20.- P. 3920-3928.

206. Almansa, C. Synthesis and Structure−Activity Relationship of a New Series of Potent AT1 Selective Angiotensin II Receptor Antagonists: 5-(Biphenyl-4-ylmethyl)pyrazoles / C. Almansa, L.A. Gomez, F.L. Cavalcanti, A.F. Arriba, J.D. Rafanell, J.G. Form // J. Med. Chem.- 1997.- Vol. 40, № 4.- P. 547-558.

207. Penning, T.D. Synthesis of pyrazoles and isoxazoles as potent $\alpha_v\beta_3$ receptor antagonists / T.D. Penning, A. Khilevich, B.B. Chen, M.A. Russell, M.L. Boys, Y. Wang, T. Duffin, V.W. Engleman, M.B. Finn, S.K. Freeman, M.L. Hanneke, J.L. Keene, J.A. Klover, G.A. Nickols, M.A. Nickols, R.K. Rader, S.L. Settle, K.E. Shannon, C.N. Steininger, M.M. Westlin, W.F. Westlin // Bioorg. Med. Chem. Lett.- 2006.- Vol. 16, № 12.- P. 3156-3161.

208. Silvestri, R. Synthesis, cannabinoid receptor affinity, molecular modeling studies and in vivo pharmacological evaluation of new substituted 1-aryl-5-(1*H*-pyrrol-1-yl)-1*H*-pyrazole-3-carboxamides. 2. Effect of the 3-carboxamide substituent on the affinity and selectivity profile / R. Silvestri, A. Ligresti, G. La Regina, F. Piscitelli, V. Gatti, A. Brizzi, S. Pasquini, A. Lavecchia, M. Allara, N. Fantini, M.A.M. Carai, E. Novellino, G. Colombo, V. Di Marzo, F. Corelli // Bioorg. Med. Chem.- 2009.- Vol. 17, № 15.- P. 5549-5564.

209. Wu, C.H. Discovery of 2-[5-(4-Chloro-phenyl)-1-(2,4-dichloro-phenyl)-4-ethyl-1H-pyrazol-3-yl]-1,5,5-trimethyl-1,5-dihydro-imidazol-4-thione (BPR-890) via an Active Metabolite. A Novel, Potent and Selective Cannabinoid-1 Receptor Inverse Agonist with High Antiobesity Efficacy in DIO Mice / C.H. Wu, M.S. Hung, J.S. Song, T.K. Yeh, M.C. Chou, C.M. Chu, J.J. Jan, M.T. Hsieh, S.L. Tseng, C.P. Chang, W.P. Hsieh, Y. Lin, Y.N. Yeh, W.L. Chung, C.W. Kuo, C.Y. Lin, H.S. Shy, Y.S. Chao, K.S. Shia // J. Med. Chem.- 2009.- Vol. 52, № 14.- P. 4496-4510.

210. Terrett, N.K. Sildenafil (VIAGRA^{TM}), a potent and selective inhibitor of type 5 cGMP phosphodiesterase with utility for the treatment of male erectile dysfunction / N.K. Terrett, A.S. Bell, D. Brown, P. Ellis // Bioorg. Med. Chem. Lett.- 1996.- Vol. 6, № 15.- P. 1819-1824.

211. De Wald, H.A. Pyrazolodiazepines. III. 4-Aryl-1,6,7,8-tetrahydro-1,3-dialkylpyrazolo[3,4-e][1,4]diazepines as antidepressant agents / H.A. De Wald, S. Lobbestael, B.P.H. Poschel // J. Med. Chem.- 1981.- Vol. 24, № 8.- P. 982-987.

212. Marcic, D. Sublethal Effects of Tebufenpyrad on the Eggs and Immatures of Two-Spotted Spider Mite, *Tetranychus urticae* // Exp. Appl. Acarol.- 2005.- Vol. 36, № 3.- P. 177-185.

213. Aggarwal, V.K. A Novel One-Pot Method for the Preparation of Pyrazoles by 1,3-Dipolar Cycloadditions of Diazo Compounds Generated in Situ / V.K. Aggarwal, J. de Vicente, R.V. Bonnert // J. Org. Chem.- 2003.- Vol. 68, № 13.- P. 5381-5383.

214. Deng, X. Reaction of N-Monosubstituted Hydrazones with Nitroolefins: A Novel Regioselective Pyrazole Synthesis / X. Deng, N.S. Mani // Org. Lett.- 2006.- Vol. 8, № 16.- P. 3505-3508.

215. Heller, S.T. 1,3-Diketones from Acid Chlorides and Ketones: A Rapid and General One-Pot Synthesis of Pyrazoles / S.T. Heller, S.R. Natarajan // Org. Lett.- 2006.- Vol. 8, № 13.- P. 2675-2678.

216. L´evai, A. Synthesis of Pyrazoles by Treatment of 3-Benzylchromones, 3-Benzylflavones and Their 4-Thio Analogues with Hydrazine // A. L´evai, A.M.S. Silva, J.A.S. Cavaleiro, I. Alkorta J. Elguero, J. Jekõ // Eur. J. Org. Chem.- 2006.- № 12.- P. 2825-2832.

217. Touzot, A. Synthesis of trifluoromethylated pyrazoles from trifluoromethylenaminones and monosubstituted hydrazines / A. Touzot, M. Soufyane, H. Berber, L. Toupet, C. Mirand // J. Fluorine Chem.- 2004.- Vol. 125, № 9.- P. 1299-1304.

218. Bishop, B.C. Regioselective Synthesis of 1,3,5-Substituted Pyrazoles from Acetylenic Ketones and Hydrazines / B.C. Bishop, K.M.J. Brands, A.D. Gibb, D.J. Kennedy // Synthesis.- 2004.- № 1.- P. 43-52.

219. Qian, J. A Novel Synthesis of Fluorinated Pyrazoles via Gold(I)-Catalyzed Tandem Aminofluorination of Alkynes in the Presence of Selectfluor / J. Qian, Y. Liu, J. Zhu, B. Jiang, Z. Xu // Org. Lett.- 2011.- Vol. 13, № 16.- P. 4220-4223.

220. Kusakabe, T. Cyclization–carbonylation–cyclization coupling reaction of α,β-alkynic hydrazones with palladium(II)-bisoxazoline catalyst / T. Kusakabe, H. Sagae, K. Kato // Org. Biomol. Chem.- 2013.- № 11.- P. 4943-4948.

221. Bagley, M.C. Regioselective Microwave-Assisted Synthesis of Substituted Pyrazoles from Ethynyl Ketones / M.C. Bagley, M.C. Lubinu, C. Mason // Synlett.- 2007, № 5.- P. 704-708.

222. Zora, M. Synthesis of ferrocenyl pyrazoles by the reaction of 3-ferrocenylpropynal with hydrazinium salts / M. Zora, A.N. Pinar, M. Odabaşoğlu, O. Büyükgüngör, G. Turgut // J. Organomet. Chem.- 2008.- Vol. 693, № 1.- P. 145-154.

223. Peng, C. Combining Synchronous Transit and Quasi-Newton Methods to Find Transition States / C. Peng, H.B. Schlegel // Israel J. of Chem.- 1993.- Vol. 33, № 4.- P. 449-454.

224. Peng, C. Using Redundant Internal Coordinates to Optimize Equilibrium Geometries and Transition States / C. Peng, P.Y. Ayala, H.B. Schlegel, M.J. Frisch // J. Comp. Chem.- 1996.- Vol. 17, № 1.- P. 49-56.

225. Gaussian 09, Revision E.01, M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery, Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, Ö. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT.- 2009.

226. Пашкевич, К.И. Синтез и таутомерные превращения фторсодержащих 2,3-дигидро-1,4-диазепинов / К.И. Пашкевич, А.Я. Айзикович, И.Я. Постовский // Изв. АН СССР Сер. хим.- 1981.- № 2.- С. 455-459.

227. Wang, Q.F. Synthesis of 5-per(poly)fluoroalkyl-2,3-dihydro-1,4-diazepines / Q.F. Wang, B.-H. Luo, C.-M. Hu // Tetrahedron Lett.- 1998.- Vol. 39, № 16.- P. 2377-2380.

228. Sanger, D. Applications of behavioural pharmacology in drug discovery / D. Sanger, P. Willner, J. Bergman // Behav. Pharmacol.– 2003.- Vol. 14, № 5-6.- P. 363-367.

229. Meanwell, N.A. 1,4-Diazepines In Comprehensive Heterocyclic Chemistry III / N.A. Meanwell, M.A. Walker.- New York: Elsevier, 2008.- Vol. 13.- P. 183-235.

230. Fiakpui, C.Y. Synthesis and anticonvulsant activities of 5-(2-chlorophenyl)-7H-pyrido-[4,3-f]-1,2,4-triazolo-[4,3-a]-1,4-diazepines / C.Y. Fiakpui, O.A. Phillips, K.S.K. Murthy, E.E. Knaus // J. Heterocycl. Chem.− 1999.− Vol. 36, № 2.− P. 377-380.

231. Ramajayam, R. Synthesis, antileukemic and antiplatelet activities of 2,3-diaryl-6,7-dihydro-5H-1,4-diazepines / R. Ramajayam, R. Giridhar, M.R. Yadav, R. Balaraman, H. Djaballah, D. Shum, C. Radu // Eur. J. Med. Chem.− 2008.− Vol. 43, № 9.− P. 2004-2010.

232. Doyle, M.P. Catalytic Carbene Insertion into C−H Bonds / M.P. Doyle, R. Duffy, M. Ratnikov, L. Zhou // Chem. Rev.- 2010.- Vol. 110, № 2.- P. 704-724.

233. Reusch, W. Transformations of cyclopropanol intermediates. I. Synthesis of angularly substituted perhydroindan systems via a stereospecific cyclopropanol rearrangement / W. Reusch, P.S. Venkataramani, J.E. Karoglan // J. Am. Chem. Soc.- 1971.- Vol. 93, № 1.- P. 269-270.

234. Skotheim, T.A. Handbook of Conducting Polymers / T.A. Skotheim, J.R. Reynolds.- 2 Volume Set, 3d ed.– New York: Taylor and Francis Group, 2007.- 640 p.

235. Walsh, C.T. Biological formation of pyrroles: Nature's logic and enzymatic machinery / C.T. Walsh, S. Garneau-Tsodikova, A.R. Howard-Jones // Nat. Prod. Rep.- 2006.- Vol. 23, № 4.- P. 517-531.

236. Bellina, F. Synthesis and biological activity of pyrrole, pyrroline and pyrrolidine derivatives with two aryl groups on adjacent positions / F. Bellina, R. Rossi // Tetrahedron.- 2006.- Vol. 62, № 31.- P. 7213-7256.

237. Химия пиррола. Новые страницы / Б.А. Трофимов, А.И. Михалева, Е.Ю. Шмидт, Л.Н. Собенина, ред. Г.А. Толстикова.- Новосибирск: Наука, 2012.- 383 с.

238. Трофимов, Б.А. От кетонов к пирролам в две стадии / Б.А. Трофимов, А.И. Михалева // ЖОрХ.- 1996.- Т. 32, вып. 8.- С. 1127-1141.

239. Alonso, F. Transition-Metal-Catalyzed Addition of Heteroatom−Hydrogen Bonds to Alkynes / F. Alonso, I.P. Beletskaya, M. Yus // Chem. Rev.- 2004.- Vol. 104, № 6.- P. 3079-3160.

240. Farahi, M. Highly efficient syntheses of α-amino ketones and pentasubstituted pyrroles using reusable heterogeneous catalysts / M. Farahi, F. Tamaddon, B. Karami, S. Pasdar // Tetrahedron Lett.- 2015.- Vol. 56, № 14.- P. 1887-1890.

241. Attanasi, O.A. Zinc(II) Triflate-Catalyzed Divergent Synthesis of Polyfunctionalized Pyrroles / O.A. Attanasi, S. Berretta, L. De Crescentini, G. Favi, G. Giorgi, F. Mantellini, S. Nicolini // Adv. Synth. Catal.- 2011.- Vol. 353, № 4.- P. 595-605.

242. Meng, J. Construction of 1*H*-pyrrol-2-ylphosphonates via [3+2] cycloaddition of phosphate azomethine ylides with ynones / J. Meng, D. Wu, Y. Shi, X. Yu, W.-P. Deng // Tetrahedron.- 2015.- Vol. 71, № 7.- P. 1074-1079.

243. Trost, B.M. An Atom-Economic Synthesis of Nitrogen Heterocycles from Alkynes / B.M. Trost, J.-P. Lumb, J.M. Azzarelli // J. Am. Chem. Soc.- 2011.- Vol. 133, № 4.- P. 740-743.

244. Cacchi, S. N-Propargylic β-Enaminones: Common Intermediates for the Synthesis of Polysubstituted Pyrroles and Pyridines / S. Cacchi, G. Fabrizi, E. Filisti // Org. Lett.- 2008.- Vol. 10, № 13.- P. 2629-2632.

245. Binder, J.T. Synthesis of Highly Substituted Pyrroles via a Multimetal-Catalyzed Rearrangement−Condensation−Cyclization Domino Approach / J.T. Binder, S.F. Kirsch // Org. Lett.- 2006.- Vol. 8, № 10.- P. 2151-2153.

246. Debrouwer, W. Preparation of Tetrasubstituted 3-Phosphonopyrroles through Hydroamination: Scope and Limitations / W. Debrouwer, T.S.A. Heugebaert, C.V. Stevens // J. Org. Chem.- 2014.- Vol. 79, № 10.- P. 4322-4331.

247. Chen, W.-L. AgOTf-catalyzed cyclization of enynals or enynones with amines: an efficient synthesis of 1,2,4-trisubstituted pyrroles and 2,3,5-trisubstituted furans / W.-L. Chen, J. Li, Y.-H. Zhu, L.-T. Ye, W. Hu, W.-M. Mo // Arkivoc.- 2011.- № 9.- P. 381-392.

248. Dunford, D.G. An efficient copper-catalysed pyrrole synthesis / D.G. Dunford, D.W. Knight, R.C. Wheeler // Arkivoc.- 2012.- № 7.- P. 253-273.

249. Мареев, А.В. Неожиданная сборка замещенного пиррола из 3-триметилсилилпроп-2-иналя и этил 3-анилинобут-2-еноата / А.В. Мареев, Д.А. Буланов, И.А. Ушаков, А.С. Медведева, Т.Н. Бородина, В.И. Смирнов // ЖОрХ.- 2016.- Т. 52, вып. 3.- С. 452-455.

250. Saito, A. Synthesis of Pyrroles by Gold(I)-Catalyzed Amino−Claisen Rearrangement of N-Propargyl Enaminone Derivatives / A. Saito, T. Konishi, Y. Hanzawa // Org. Lett.- 2010.- Vol. 12, № 2.- P. 372-374.

251. Bagley, M.C. Synthesis of tetrasubstituted pyridines by the acid-catalysed Bohlmann–Rahtz reaction / M.C. Bagley, C. Brace, J.W. Dale, M. Ohnesorge, N.G. Phillips, X. Xiong, J. Bower. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.- 2002.- № 14.- P. 1663-1671.

252. Bell, R.P. The reversible hydration of carbonyl compounds / R.P. Bell // Adv. Phys. Org. Chem.– 1966.– Vol. 4.– P. 1-29.

253. Middleton, W.J. Hydrogen bonding in fluoro alcohols / W.J. Middleton, R.V. Lindsey // J. Am. Chem. Soc.– 1964.– Vol. 86, № 22.– P. 4948-4952.

254. Schmidt, A.K.C. TPAP-catalyzed direct oxidation of primary alcohols to carboxylic acids through stabilized aldehyde hydrates / A.K.C. Schmidt, C.B.W. Stark // Org. Lett.– 2011.– Vol. 13, № 16.– P. 4164-4167.

255. Медведева, А.С. Устойчивые полутиали триметилсилилпропиналя / А.С. Медведева, А.И. Борисова, Н.С. Вязанкин // ЖОХ.– 1981.– Т. 51, вып. 8.– С. 1920-1921.

256. Медведева, А.С. Полуаминали триметилсилилпропиналя / А.С. Медведева, А.И. Борисова, Н.С. Вязанкин // ЖОХ.– 1981.– Т. 51, вып. 12.– С. 2804-2805.

257. Сколдинов, А.П. Полуацетали пропаргилового альдегида и их превращения / А.П. Сколдинов, А.П. Арендарук, В.Г. Винокуров // ЖОрХ.- 1968.– Т. 4, вып. 11.– С. 2058.

258. Егорочкин, А.Н. Изучение относительной основности замещённых пропиналей методом ИК-спектроскопии / А.Н. Егорочкин, О.И. Маргорская, С.Е. Скобелева, А.С. Медведева, А.И. Борисова, Н.С. Вязанкин // Изв. АН СССР Сер. хим.– 1986.– № 8.– С. 1787-1793.

259. Медведева, А.С. Влияние природы заместителя на параметры ЯМР ^{13}C, ^{17}O, ИК и УФ спектров пропиналей / А.С. Медведева, О.И. Маргорская, Н.И. Голованова, Н.И. Шергина, И.Д. Калихман, Н.С. Вязанкин // Изв. АН СССР Сер. хим.– 1988.– № 2.– С. 321-325.

260. Медведева, А.С. Спонтанная гидратация карбонильной группы замещенныхпропиналей в водной среде / А.С. Медведева, И.В. Митрошина, А.В. Афонин, К.А. Чернышев, Д.А. Буланов, А.В. Мареев // ЖОрХ.– 2013.–Т. 49, вып. 6.– С. 845-848.

261. Медведева, А.С. Полуацетали триметилсилил(гермил)-пропиналей и их гетероаналоги / А.С. Медведева, А.И. Борисова, М.М. Демина, И.Д. Калихман, О.Б. Банникова, Н.С. Вязанкин // ЖОХ.– 1982.– Т. 52, вып. 11.– С. 2554-2559.

262. Corrochano, P. Spontaneous cyclo-trimerization of propionaldehyde in aqueous solution / P. Corrochano, L. Garcia-Rio, F.J. Poblete, P. Rodriguez-Dafonte // Tetrahedron Lett.– 2010.– Vol. 51, № 13.– P. 1761-1765.

263. Likar, M.D. The 3'-keto-diol equilibrium of trospectomycin sulfate bulk drug and freeze-dried formulation: solid-state carbon-13 cross-polarization magic angle spinning (CP/MAS) and high-resolution carbon-13 nuclear magnetic resonance

(NMR) spectroscopy studies / M.D. Likar, R.J. Taylor, P.E. Fagerness, Y. Hiyama, R.H. Robins // Pharm. Res.– 1993.– Vol. 10, № 1.– P. 75-79.

264. Lo Brutto, R. Kinetic analysis and subambient temperature on-line on-column derivatization of an active aldehyde / R. Lo Brutto, Y. Bereznitski, T.J. Novak, L. DiMichele, L. Pan, M. Journet, J. Kowal, N. Grinberg // J. Chromatogr. A.– 2003.– Vol. 995, № 1-2.– P. 67-78.

265. Мареев, А.В. Определение малондиальдегида – ключевого интермедиата тримеризации триметилсилилпропиналя в 4-триметилсилилэтинил-4Н-пиран-3,5-дикарбальдегид методом ЯМР ^{1}Н / А.В. Мареев, А.В. Хаташкеев, А.В. Афонин, И.А. Ушаков, А.С. Медведева // ЖОрХ.– 2008.– Т. 44, вып. 10.– С. 1572-1574.

266. Velázquez, S. Regiospecific Synthesis and Anti-Human Immunodeficiency Virus Activity of Novel 5-Substituted N-Alkylcarbamoyl and N,N-Dialkyl Carbamoyl 1,2,3-Triazole-TSAO Analogues / S. Velázquez, R. Alvarez, C. Perez, F. Gago, E. DeClercq, J. Alzarini, M.J. Camarasa // Antivir. Chem. Chemother.- 1998.- Vol. 9, № 6.- P. 481-489.

267. Palhagen, S. Rufinamide: a double-blind, placebo-controlled proof of principle trial in patients with epilepsy / S. Palhagen, R. Canger, O. Henriksen, J.A. van Parys, M.E. Riviere, M.A. Karolchyk // Epilepsy Res.- 2001.- Vol. 43, № 2.- P. 115-124.

268. Reck, F. Identification of 4-Substituted 1,2,3-Triazoles as Novel Oxazolidinone Antibacterial Agents with Reduced Activity against Monoamine Oxidase A / F. Reck, F. Zhou, M. Girardot, G. Kern, C.J. Eyermann, N.J. Hales, R.R. Ramsay, M.B. Gravestock // J. Med. Chem.- 2005.- Vol. 48, № 2.- P. 499-506.

269. Rostovtsev, V.V. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes / V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, K.B. Sharpless // Angew. Chem. Int. Ed.- 2002.- Vol. 41, № 14.- P. 2596-2599.

270. Li, C.J. Organic reactions in aqueous media with a focus on C-C bond formations: a decade update // Chem. Rev.– 2005.–Vol. 105.– P. 3095-3165.

271. Wang, Z.X. Regioselective synthesis of 1,2,3-triazole derivatives via 1,3-dipolar cycloaddition reactions in water / Z.X. Wang, H.L. Qin // Chem. Commun.– 2003.– Vol. 19.– P. 2450-2451.

272. Li, Z. 1,3-Dipolar cycloaddition of azides with electron-deficient alkynes under mild condition in water / Z. Li, T.S. Seo, J. Ju // Tetrahedron Lett.- 2004.– Vol. 45, № 15.- P. 3143-3146.

273. Artyushin, O.I. Water as a promoting media for 1,3-dipolar cycloaddition of phosphorylated azides to internal alkynes/ O.I. Artyushin, E.V. Matveeva, I.S. Bushmarinov, I.L. Odinets, // Arkivoc.- 2012.- № 4.- P. 252-263.

274. Sreedhar, B. Regioselective synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles via three-component coupling of secondary alcohols, $TMSN_3$ and alkynes / B. Sreedhar, P.S. Reddy, V.R. Krishna // Tetrahedron Lett.– 2007.– Vol. 48, № 33.- P. 5831-5834.

275. Kloss, F. Metal-Free 1,5-Regioselective Azide–Alkyne [3+2]-Cycloaddition / F. Kloss, U. Kohn, B.O. Jahn, M.D. Hager, H. Gorls, U.S. Schubert // Chem. Asian, J.- 2011. Vol. 6, № 10.- P. 2816-2824.

276. Демина, М.М. Высокоэффективный синтез 4-триалкилсилил(гермил)-1Н-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов в воде / М.М. Демина, Т.Л.Х. Нгуен, Н.С. Шаглаева, А.В. Мареев, А.С. Медведева // ЖОрХ.- 2012.- Т. 48, вып. 12.- С. 1611-1613.

277. Демина, М.М. 1,2-Диполярное циклоприсоединение триметилсилилазида к пропиналям и димеризация 1Н-1,2,3,-триазол-5-карбальдегидов в трициклические бис (гемиаминали) / М.М. Демина, П.С. Новопашин, Г.И. Сарапулова, Л.И. Ларина, А.С. Смолин, В.С. Фундаменский, А.А. Кашаев, А.С. Медведева // ЖОрХ.- 2004.- Т. 40, вып. 12.- С. 1852-1857.

278. Медведева, А.С. Определяющая роль воды в эффективном некатализируемом синтезе полифункциональных 1*Н*-1,2,3-триазолов на основе γ–гидроксипропиналей / А.С. Медведева, М.М. Демина, Т.Л.Х. Нгуен, Ч.З. Ву, Д.А. Буланов, В.В. Новокшонов // ЖОрХ.- 2013.- Т. 49, вып. 8.- С. 1236−1240.

279. Ву, Ч.З. Эффективный синтез 4-гидроксиалкил-1*H*-1,2,3-триазолов в воде / Ч.З. Ву, М.М. Демина, Т.Л.Х. Нгуен, Д.А. Буланов, Н.С. Шаглаева, А.С. Медведева // Тезисы докладов в кн.: Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2013» Санкт-Петербург, 17-21 июня.- Санкт-Петербург, «Сборка».- С. 337.

280. Banert, K. Extremely Simple but Long Overlooked: Generation of a-Azido Alcohols by Hydroazidation of Aldehydes / K. Banert, C. Berndt, S. Firdous, M. Hagedorn, Y.-H. Joo, T. Rffer, H. Lang // Angew. Chem. Int. Ed.- 2010.- Vol. 49, № 52.- P. 10206-10209.

281. Journet, M. Highly efficient and mild synthesis of variously 5-substituted-4-carbaldehyde-1,2,3-triazole derivatives / M. Journet, D. Cai, J.J. Kowal, R.D. Larsen // Tetrahedron Lett.– 2001.– Vol. 42, № 52.- P. 9117-9118.

282. Новокшонова, И.А. Необычное раскрытие 1,3-диоксоланового цикла в димерах ацетиленовых γ-гидроксиальдегидов под действием этилендиамина / И.А. Новокшонова, А.С. Медведева, Л.П. Сафронова, В.В. Новокшонов // ЖорХ.- 2008.- Т. 44, вып. 8.- С. 1260-1262.

283. Новокшонова, И.А. Необычная димеризация ацетиленовых γ-гидроксиальдегидов / И.А. Новокшонова, А.С. Медведева, А.В. Афонин, Л.П. Сафронова // ЖорХ.- 2004.- Т. 40, вып. 8.- С. 1261-1262.

284. Bulanov, D.A. Highly efficient microwave assisted synthesis of polyfunctional 1,3-dioxolanes from γ-hydroxypropynals / D.A. Bulanov, I.A. Novokshonova, L.P. Safronova, I.A. Ushakov, A.S. Medvedeva // Tetrahedron Lett.- 2016.-Vol. 57, № 2.- P. 172-176.

285. Aitken, R.A. Chapter Two – Recent Advances in the Chemistry of 1,3-Dioxoles and 1,3-Oxathioles: An Update / R.A. Aitken, L.A. Power // Adv. Heterocycl. Chem.- 2013.- Vol. 108.- P. 163-193.

286. Küçük, H.B. Synthesis and Biological Activity of New 1,3-Dioxolanes as Potential Antibacterial and Antifungal Compounds / H.B. Küçük, A. Yusufoglu, E. Mataracı, S. Dösler // Molecules.- 2011.- Vol. 16, № 8.- P. 6806-6815.

287. Trost B.M. Synthesis of a Ring-Expanded Bryostatin Analogue / B.M. Trost, H. Yang, O.R. Thiel, A.J. Frontier, C.S. Brindle // J. Am. Chem. Soc.- 2007.- Vol. 129, № 8.- P. 2206-2207.

288. Kudoh T. Concise Synthesis of Arylnaphthalene Lignans by Regioselective Intramolecular Anionic Diels–Alder Reactions of 1,7-Diaryl-1,6-diynes / T. Kudoh, A. Shishido, K. Ikeda, S. Saito, T. Ishikawa // Synlett.- 2013.- Vol. 24, № 12.- P. 1509-1512.

289. Teng X. One-pot preparation of 2-substituted and 2,3-disubstituted furans from 2-alkynal tetramethylethylene acetals and aldehydes using a divalent titanium reagent Ti(O-*i*-Pr)$_4$/2 *i*-PrMgX / X. Teng, T. Wada, S. Okamoto, F. Sato // Tetrahedron Lett.- 2001.- Vol. 42, № 32.- P. 5501-5503.

290. Hayakawa I. Synthesis of ustalic acid, an inhibitor of Na^+,K^+-ATPase / I. Hayakawa, H. Watanabe, H. Kigoshi // Tetrahedron.- 2008.- Vol. 64, № 25.- P. 5873-5877.

291. Georgiadis D. Natural Lactones and Lactams: Synthesis, Occurrence and Biological Activity / D. Georgiadis, Ed. T. Janecki.- Weinheim, Germany: Wiley-VCH GmbH & Co. KGaA, 2014.- 392 p.

292. Tejedor, D. Multicomponent Domino Processes Based on the Organocatalytic Generation of Conjugated Acetylides: Efficient Synthetic Manifolds for Diversity-Oriented Molecular Construction / D. Tejedor, D. González-Cruz, A. Santos-Exposito, J.J. Marrero-Tellado, P. de Armas, F. García-Tellado // Chem. Eur. J.- 2005. Vol. 11, № 12.- P. 3502-3510.

293. Osman S. Cyclic acetal formation between 2-pyridinecarboxyaldehyde and γ-hydroxy-α,β-acetylenic esters / S. Osman, K. Koide // Tetrahedron Lett.- 2008.- Vol. 49, № 46.- P. 6550-6552.

294. Saimoto, H. New Methods for the Synthesis of 3(2H)-Furanones and 2(5H)-Furanones / H. Saimoto, M. Shinoda, S. Matsubara, K. Oshima, T. Hiyama, H. Nozaki // Bull. Chem. Soc. Jpn.- 1983.- Vol. 56, № 10.- P. 3088-3092.

295. Kato, K. A facile access to spiro furanone skeleton based on Pd(II)-mediated cyclization–carbonylation of propargylic esters / K. Kato, H. Nouchi, K. Ishikura, S.

Takaishi, S. Motodate, H. Tanaka, K. Okudaira, T. Mochida, R. Nishigaki, K. Shigenobu, H. Akita // Tetrahedron.- 2006.- Vol. 62, № 11.- P. 2545-2554.

296. Aoki, S. Total Syntheses of Natural Pseurotins A, F_2, and Azaspirene / S. Aoki, T. Oi, K. Shimizu, R. Shiraki, K. Takao, K. Tadano // Bull. Chem. Soc. Jpn.- 2004.-Vol. 77, № 9.- P. 1703-1716.

297. Shin, S.S. In Vitro Structure−Activity Relationship and in Vivo Studies for a Novel Class of Cyclooxygenase-2 Inhibitors: 5-Aryl-2,2-dialkyl-4-phenyl-3(2H)furanone Derivatives / S.S. Shin, Y. Byun, K.M. Lim, J.K. Choi, K.-W. Lee, J.H. Moh, J.K. Kim, Y.S. Jeong, J.Y. Kim, Y.H. Choi, H.-J. Koh, Y.-H. Park, Y.I. Oh, M.-S. Noh, S. Chung // J. Med. Chem.- 2004.- Vol. 47, № 4.-P. 792-804.

298. Carotti, A. Natural and synthetic geiparvarins are strong and selective MAO-B inhibitors. synthesis and SAR studies / A. Carotti, A. Carrieri, S. Chimichi, M. Boccalini, B. Cosimelli, C. Gnerre, A. Carotti, P.-A. Carrupt, B. Testa // Bioorg. Med. Chem. Lett.- 2002.- Vol. 12, № 24.- P. 3551-3555.

299. Chimichi, S. New 5-(2-ethenylsubstituted)-3(2*H*)-furanones with in vitro antiproliferative activity / S. Chimichi, M. Boccalini, B. Cosimelli, F. Dall'Acqua, G. Viola // Tetrahedron.- 2003.- Vol. 59, № 28.- P. 5215-5223.

300. Mack, R.A. Drug-induced modifications of the immune response. 12. 4,5-Dihydro-4-oxo-2-(substituted amino)-3-furancarboxylic acids and derivatives as novel antiallergic agents / R.A. Mack, W.I. Zazulak, L.A. Radov, J.E. Baer, J.D. Stewart, P.H. Elzer, C.R. Kinsolving, V. St. Georgiev // J. Med. Chem.- 1988.- Vol. 31, № 10.- P. 1910-1918.

301. Sakaki, T. Synthesis of 4-Hydroxy-3(2H)-furanone Acyl Derivatives and Their Anti-cataract Effect on Spontaneous Cataract Rats (ICR/f) / T. Sakaki, J. Yamakoshi, M. Saito, K. Kasai, T. Matsudo, M. Kikuchi, T. Koga, K. Mori // Biosci., Biotechnol., Biochem.- 1998.- Vol. 62, № 11.- P. 2145-2154.

302. Sheldrick, G.M. A short history of SHELX // Acta Crystallogr.- 2008. Vol. A64.- P. 112-122.

303. Власов, В.М. Синтез ацетиленовых γ-гликолей / В.М. Власов, А.А. Васильева, Е.Ф. Семенова // ЖОрХ.- 1965.- Т. 2, вып. 4.- С. 595-597.

304. Dess, D.B. A useful 12-I-5 triacetoxyperiodinane (the Dess-Martin periodinane) for the selective oxidation of primary or secondary alcohols and a variety of related 12-I-5 species / D.B. Dess, J.C. Martin // J. Amer. Chem. Soc.- 1991.- Vol. 113, № 19.- P. 7277-7287.

305. Гордон, А. Спутник химика / А. Гордон, Р.Форд.- Москва: Мир, 1976.- 311 с.

306. Кейл, Б. Лабораторная техника органической химии: пер. с чешского / Б. Кейл.- Москва: Мир, 1966.- 752 с.

307. Медведева, А.С. Синтез ацетиленовых γ-оксиальдегидов и их взаимодействие с первичными аминами / А.С. Медведева, Л.П. Сафронова, Г.Г. Чичкарева, М.Г. Воронков // Изв. АН СССР Сер. хим.– 1976.– № 1.– С. 121-124.

308. Комаров, Н.В. Синтез и некоторые превращения α-кремнийацетиленовых альдегидов. / Н.В. Комаров, О.Г. Ярош, Л.Н. Астафьева // ЖОХ.– 1966.– Т. 36, вып. 4.– С. 907-909.