

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

На правах рукописи

**МИТРОШИНА**  
**Инесса Васильевна**

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

02.00.08 – химия элементоорганических соединений

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

**Научный руководитель:**  
**доктор химических наук,**  
**профессор Медведева**  
**Алевтина Сергеевна**

Иркутск – 2014

## СОДЕРЖАНИЕ

|  |    |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ.....  | 4  |
| ГЛАВА 1. КАТАЛИЗ ОРГАНИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ $\beta$ -ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ В ВОДНОЙ СРЕДЕ (Литературный обзор).....  | 12 |
| 1.1. Гидрирование.....   | 17 |
| 1.2. Окисление.....  | 21 |
| 1.3. Реакции гидролиза.....  | 24 |
| 1.4. Раскрытие гетерокольца.....   | 30 |
| 1.5. Присоединение нуклеофилов к кратной связи.....  | 34 |
| 1.5.1. Присоединение к двойной связи.....  | 34 |
| 1.5.2. Присоединение к тройной связи .....   | 36 |
| 1.5.3. Присоединение по карбонильной группе.....   | 37 |
| 1.6. Реакции циклоприсоединения .....  | 38 |
| 1.7. Мультикомпонентные реакции.....   | 48 |
| 1.8. Аллилирование альдегидов.....   | 55 |
| 1.9. Реакции замещения.....  | 56 |
| 1.10. Снятие защитных функций.....   | 57 |
| 1.11. Реакции олимеризации.....  | 59 |
| 1.12. Фотореакции.....   | 62 |
| 1.13. Другие реакции.....  | 65 |
| ГЛАВА 2. ЭЛЕМЕНТ- И КАРБОЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОПИНАЛИ: СЕЛЕКТИВНОСТЬ РЕАКЦИЙ С НЕКОТОРЫМИ N-НУКЛЕОФИЛАМИ, КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ С $\beta$ -ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ В ВОДНОЙ СРЕДЕ (Обсуждение результатов)..... | 69 |
| 2.1. Спонтанная гидратация карбонильной группы замещенных пропиналей (RC $\equiv$ CCHO, R = Me <sub>3</sub> Si, Et <sub>3</sub> Ge, Ph, Me <sub>3</sub> C, MeAlkylC(OH)) в водной среде.....   | 69 |
| 2.2. Синтез 1,3-азаенинов 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля в органической и водной средах.....   | 76 |

|  |     |
|--|-----|
| 2.2.1. Взаимодействие 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля с 4-аминоантипирином в воде.....  | 76  |
| 2.2.2. 1,2-Присоединение эфиров природных DL- $\alpha$ -аминокислот (Ala, Lys) к 3-триметилсилил-2-пропин-1-олю в бензоле или воде.....                          | 78  |
| 2.3. Каскадный синтез ацетиленового 1,4-дигидропиридина из 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля и метилового эфира DL-аланина в водной среде.....                      | 82  |
| 2.4. Изучение особенностей комплексообразования ацетиленовых соединений с $\beta$ -циклодекстрином в воде.....   | 91  |
| 2.4.1. Влияние структурных факторов на образование комплексов пропиналей $RC\equiv CCHO$ ( $R=Me_3Si, Et_3Ge, Ph$ ) с $\beta$ -циклодекстрином.....              | 93  |
| 2.4.2. Химические превращения ацетиленовых субстратов, катализируемые $\beta$ -циклодекстрином в процессе комплексообразования.....                              | 108 |
| 2.4.2.1. Димеризация 4-гидрокси-4-метил-2-пентин-1-оля.....  | 108 |
| 2.4.2.2. Si-C <sub>sp</sub> -Десилилирование кремнийацетиленовых амидов.....   | 111 |
| 2.5. Влияние строения пропиналя и условий реакции на направление реакций с 2-аминопиридином.....   | 120 |
| 2.5.1. Самосборка 3-[2-пиридиламино(фенил)метил]имидазо-[1,2-а]пиридина из 3-фенил-2-пропин-1-оля и 2-аминопиридина.....   | 120 |
| 2.5.2. Каскадный синтез имидазо-[1,2-а]пиридина из 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля и 2-аминопиридина, катализируемый $\beta$ -циклодекстрином....                 | 125 |
| 2.5.3. Катализируемая $\beta$ -циклодекстрином перегруппировка $\beta$ -аминоенала в $\beta$ -аминоенон в реакции 3-фенил-2-пропин-1-оля с 2-аминопиридином..... | 128 |
| 2.5.4. 1,2-Присоединение 2-аминопиридина к 3-триэтилгермил-2-пропин-1-олю в водной среде.....  | 133 |
| ВЫВОДЫ.....  | 136 |
| ГЛАВА 3. МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДРОБНОСТИ (Экспериментальная часть).   | 139 |
| ЛИТЕРАТУРА.....  | 161 |

## ВВЕДЕНИЕ

Ацетилены, имеющие активированную тройную связь, широко используются в синтетической органической химии, полном синтезе природных соединений, нашедших применение в фармацевтике, создании новых материалов, используемых в качестве сенсоров, органических полупроводников, оптоэлектронных устройств [1, 2, 3].

Важное место среди них занимают пропиналы – амбидентные 1,3-бизлектрофилы, имеющие стерически незатрудненную альдегидную группу, сопряженную с тройной связью. Интерес исследователей к химии пропиналей в значительной степени стимулируется выделением некоторых из них из растений [4], участием в протекании биохимических процессов, высокой биологической активностью. Так, пропиналы участвуют в метаболических процессах обратимого ингибирования некоторых энзимов, которое связывают с взаимодействием альдегида с нуклеофильными центрами ферментов [5-7]. Они нашли применение как строительные блоки в тонком органическом синтезе, использующиеся для получения оптически активных ацетиленовых спиртов [8],  $\beta$ -лактамов - структурных фрагментов природного антибиотика малинголида [9], этинилстероидов, антибиотиков с эффективным антибактериальным действием. Недавно пропиналь был обнаружен в межзвездном пространстве [10]. Эти данные обуславливают актуальность исследования реакций нуклеофильного присоединения к пропиналям как моделей биохимических превращений.

В развитие химии  $\alpha,\beta$ -ацетиленовых альдегидов значительный вклад вносят элементзамещенные пропиналы, имеющие определенные отличия в реакционной способности. Наличие гетероатомов кремния и германия в  $\alpha$ -положении к тройной связи пропиналя стабилизирует молекулы альдегидов и образующихся аддуктов, а в результате последующего демеаллирования в мягких условиях могут быть получены гетероциклические аналоги с терминальной тройной связью. Это преимущество триалкилсилилпропиналей

используется в синтезе природных цитостатиков, ингибитора агрегации тромбоцитов – ксемилофибана [11], форбоксазолов [12], а также бутадиинильных полисопряженных порфириновых ансамблей [13], перспективных для получения материалов, применяемых в качестве сенсоров, считывающих устройств, преобразователей фотохимической энергии, молекулярных магнетиков [14].

Следует отметить, что применение пропиналей в полном синтезе высокоэффективных природных антибиотиков, а также использование их в тонком органическом синтезе, преимущественно базируются на высокой реакционной способности карбонильной группы.

К настоящему времени в результате систематических исследований, выполненных в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (ИрИХ СО РАН), были разработаны эффективные методы синтеза замещенных пропиналей [15], определены основные закономерности хемо-, регио- и стереонаправленности реакций нуклеофильного присоединения к элементсодержащим пропиналям в отсутствие катализатора [16] и разработаны новые реакции каскадной сборки полифункциональных гетероциклических соединений при взаимодействии с некоторыми N- и O-нуклеофилами, катализируемые кислотами или основаниями, и полифункциональных линейных систем [17-23] Недавно обнаружена высокая эффективность использования воды как растворителя в синтезе элементсодержащих и гидроксильных-1*H*-1,2,3-карбальдегидов [24, 25] и оксимов кремний-, германийсодержащих 1*H*-1,2,3-триазолкарбальдегидов [26].

Однако хемо- и региоселективность реакций нуклеофильного присоединения элементсодержащих пропиналей в сравнении с углеродными аналогами, протекающих с участием одного или двух реакционных центров, изучена недостаточно.

До сих пор не были описаны реакции гидрофобных ацетиленовых альдегидов с нуклеофилами в водной среде, в том числе в присутствии

супрамолекулярных катализаторов, например, циклодекстринов, не изучены возможности образования комплексов пропиналей с циклодекстринами.

Работа выполнялась в лаборатории химии карбофункциональных соединений в соответствии с планом НИР ИрИХ СО РАН по теме: «Развитие направленного синтеза полифункциональных гетероциклических и непредельных систем на основе тандемных и мультикомпонентных реакций гетероатомных карбонилсодержащих алкинов и алкенов для создания перспективных мономеров, биологически активных соединений, флуоресцентных биомаркеров», № государственной регистрации 01201061741 и «Изучение тандемных и мультикомпонентных реакций активированных алкинов и алкенов с моно- и бинуклеофилами в условиях органического и супрамолекулярного катализа: разработка хемо-, регио- и стереоконтролируемых методов синтеза практически важных полифункциональных гетероциклов № государственной регистрации 01201281993. Часть исследований проводилась при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 10-03-01024-а).

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

**Научная новизна и практическая значимость работы.**

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

среды для реализации реакций элемент- и карбозамещенных пропиналей с нуклеофилами.

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

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

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

Впервые исследованы особенности образования молекулярных комплексов  $\beta$ -циклодекстрина с элемент- и карбосодержащими пропиналями и некоторыми другими ацетиленовыми субстратами типа «хозяин – гость» в водной среде при комнатной температуре. Обнаружено определяющее влияние природы заместителя при тройной связи на возможность образования комплексов включения. Выделенные комплексы охарактеризованы методами ЯМР ( $^1\text{H}$ , 2D ROESY), ИК, КР спектроскопии, состав подтвержден данными элементного анализа. Показано, что 3-триметилсилил-2-пропин-1-аль и 3-фенил-2-пропин-1-аль образуют комплексы включения, в то время как 3-триэтилгермил-2-пропин-1-аль, имеющий объемный заместитель, не способен формировать комплекс включения с  $\beta$ -циклодекстрином. 3-Фенокси-1-пропин, содержащий фенильный заместитель, также образует внутренний комплекс с  $\beta$ -циклодекстрином.

Обнаружен стабилизирующий эффект комплексообразования с  $\beta$ -циклодекстрином при длительном хранении легколетучих и склонных к полимеризации пропиналей.

Выявлены неожиданные химические превращения ацетиленовых субстратов, катализируемые  $\beta$ -циклодекстрином в процессе комплексообразования. Так, при изучении комплексообразования 4-гидрокси-4-метил-2-пентин-1-аля в аналогичных условиях выделен [2-(3-гидрокси-3-метил-1-бутинил)-5,5-диметил[1,3]диоксолан-4-илиден]ацетальдегид, являющийся продуктом димеризации исходного  $\gamma$ -гидроксиацетиленового альдегида. Ранее сотрудниками нашей лаборатории было установлено, что подобный процесс димеризации катализируется основаниями в органических растворителях.

Принципиально важные результаты получены также при сравнительном изучении комплексообразования с  $\beta$ -циклодекстрином амидов триметилсилилпропиоловой кислоты  $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CCONR}^1\text{R}^2$  ( $\text{R}^1=\text{H}$ ,  $\text{R}^2=\text{Ph}$ , Ad;  $\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{morpholyl}$ ,  $\text{piperidyl}$ ), содержащих два гидрофобных заместителя –

триметилсилильный и циклический фрагмент амидной группы. Обнаружен легко протекающий процесс  $\text{Si-C}_{\text{sp}}$  десилилирования триметилсилилпропинамидов в беспрецедентно мягких условиях - в водной среде при комнатной температуре, о чем свидетельствовало выделение комплексов включения  $\beta$ -циклодекстрина с терминальными пропинамидами. По-видимому,  $\text{Si-C}_{\text{sp}}$  десилилирование обусловлено селективным вовлечением в полость  $\beta$ -циклодекстрина гидрофобной части амидной группы субстрата, более соответствующей по форме и размерам в сравнении с триметилсилильной группой. Снижение основности аминогруппы в результате инкапсулирования циклического фрагмента силилпропинамидов в полость  $\beta$ -циклодекстрина, а также участие вторичной ОН-группы широкого обода циклодекстрина в водородном связывании с карбонильной группой исследуемых субстратов благоприятствуют повышению электроноакцепторных свойств амидной функции и способствуют гетеролизу связи  $\text{Si-C}_{\text{sp}}$ . Напротив, в случае 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля погружение группы  $\text{Me}_3\text{Si}$  в полость  $\beta$ -циклодекстрина стабилизирует связь  $\text{Si-C}_{\text{sp}}$ .

В результате реакции 3-фенил-2-пропин-1-оля с 2-аминопиридином в водной среде в присутствии  $\beta$ -циклодекстрина при комнатной температуре протекает неожиданная перегруппировка первоначально образующегося  $\beta$ -аминоенала в энергетически предпочтительный  $\beta$ -аминоенон - (Z)-1-фенил-3-(2-пиримидиламино)-2-пропен-1-он (по данным квантово-химических расчетов). В то же время в реакции 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля с 2-аминопиридином в аналогичных условиях вместо ожидаемого 1,2-ДГП образуются (Z,E)-3-(2-пиридиламино)акриальдегид и 3-(2-пиридиламинометил)имидазо[1,2-a]пиридин в результате каскадной сборки (подобно 3-фенил-2-пропин-1-олю). 3-Триэтилгермил-2-пропин-1-аль взаимодействует с 2-аминопиридином в водной среде в присутствии  $\beta$ -циклодекстрина селективно по альдегидной группе, образуя N-[(E)-3-

триэтилгермил-2-пропинилиден]-*N*-(2-пиридил)амин, что объясняется его низкой растворимостью в воде и стерическими препятствиями для образования комплекса включения с  $\beta$ -циклодекстрином.

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

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

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

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

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

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

# ГЛАВА 1. КАТАЛИЗ ОРГАНИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ β-ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ В ВОДНОЙ СРЕДЕ

## (Литературный обзор)

Циклодекстрины (CDs) – это циклические олигомеры с общей формулой  $(C_6H_{10}O_5)_n$ , структурной единицей которых является 1,4-связанная α-D-глюкоза в пиранозной форме [27], известные также как циклоамилозы, цикломальтозы и декстрины Шардингера [28]. Наибольший практический интерес представляют три первых гомолога циклодекстринового ряда с  $n = 6$  (α-CD), 7 (β-CD) и 8 (γ-CD). Среди гомологов циклодекстрина особое внимание уделяется наиболее коммерчески доступному β-CD, обладающему оптимальными параметрами гидрофобной полости для комплексообразования с большинством гостевых молекул (табл. 1).

Таблица 1. Свойства первых трех представителей циклодекстринового ряда

| Свойство  | α-циклодекстрин | β-циклодекстрин | γ-циклодекстрин |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|
| Число остатков глюкозы в макроцикле                         | 6               | 7               | 8               |
| Молекулярный вес, Да  | 972,85          | 1134,99         | 1297,14         |
| Внешний диаметр тора, Å                                     | 13,7            | 15,3            | 16,9            |
| Внутренний диаметр полости тора, Å                          | 5,2             | 6,8             | 8,4             |
| Высота тора, Å  | 7,9             | 7,9             | 7,9             |
| Объем внутренней полости, Å <sup>3</sup>                    | 174             | 262             | 472             |
| Физический объем полости в навеске 1г ЦД, мл:               | 0,1             | 0,14            | 0,2             |
| Частичный молярный объем в растворах, мл*моль <sup>-1</sup> | 611,4           | 703,8           | 801,2           |
| Растворимость в воде при 25 °С, г/100 мл                    | 14,5            | 1,85            | 23,2            |
| Температура разложения, °С                                  | 278             | 299             | 267             |

Получают CDs из крахмала под действием специфических ферментов микробного (*Bacillus macerans*) происхождения – циклодекстринглюканотрансфераз [27].

Циклодекстрины имеют форму тора: вторичные гидроксильные группы которых (при C<sub>2</sub> и C<sub>3</sub>) расположены на широком ободе кольца, первичные гидроксильные группы (при C<sub>6</sub>) – на узком, а аполярные атомы водорода при C<sub>3</sub> и при C<sub>5</sub> вместе с эфиropодобными атомами кислорода гликозидных остатков обращены внутрь полости (рис. 1). Таким образом, в молекуле

циклодекстрина имеется внешняя гидрофильная сторона, которая способствует растворению в воде, и внутренняя аполярная полость, которая обеспечивает гидрофобную матрицу для неполярной гостевой молекулы (либо ее неполярного фрагмента) [28].

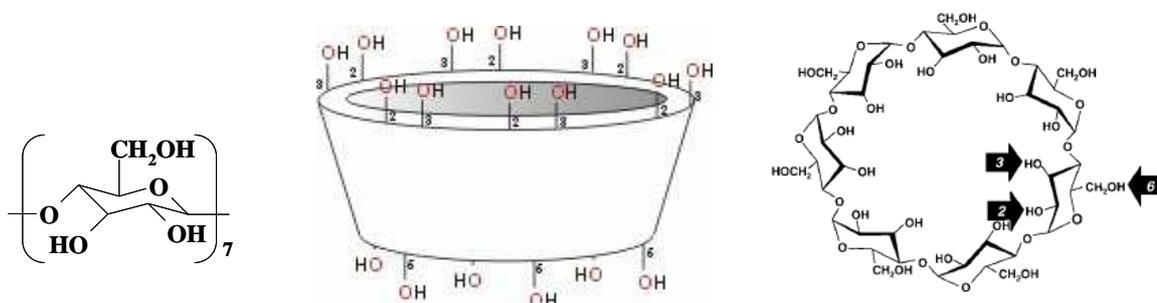


Рис. 1. Строение молекулы  $\beta$ -циклодекстрина

Благодаря такому строению, циклодекстрины способны посредством нековалентного взаимодействия обратимо связывать органические молекулы в комплексы по типу «гость-хозяин» и подобно ферментам катализировать химические реакции с высокой эффективностью и селективностью. Существенно важно, что они могут быть легко регенерированы и использоваться повторно без потери активности [29].

Широкое использование  $\beta$ -CD в химическом синтезе обусловлено следующими факторами:

- возможность осуществления реакций в водной среде без использования токсичных растворителей;
- реализация эффективных взаимодействий гидрофобных субстратов или реагентов в воде;
- возможность контроля процессов комплексообразования  $\beta$ -циклодекстрина с реагентами методом ЯМР  $^1\text{H}$ ;
- лёгкость контроля pH среды;
- обеспечение безопасной работы с токсичными и легколетучими реагентами;
- стабилизация неустойчивых субстратов и продуктов реакции;

Таким образом, уникальное свойство циклодекстринов, как молекулярных реакторов, заключается в возможном изменении результатов реакций, по сравнению с таковыми при проведении их в обычных растворителях [30]. В комбинации с водой, как реакционной средой, циклодекстрины имеют широкие перспективы в развитии новых методов, отвечающих требованиям «зеленой химии».

Понятие «зеленая химия» официально возникло в начале 1990-х годов по инициативе администрации Б. Клинтона в результате деятельности отдела по токсикологии и предотвращению загрязнений Агентства США по Охране окружающей среды (U.S. EPA Office of Pollution Prevention and Toxics), ознаменовав новый подход к химии, целью которого является переход от простой утилизации загрязнений к конструированию новых химических процессов, позволяющих снизить экологическую нагрузку на всех стадиях: от производства энергии до утилизации отходов [31]. Определение «зеленой» химии, принятое ИЮПАК (данное Кеном Седдоном - профессором университета Королевы в Белфасте) гласит следующее: «Зеленая химия – это открытие, разработка и применение химических продуктов и процессов, уменьшающих или исключаящих использование и образование вредных веществ». П.Т. Анастасом и Дж.К. Уорреном в книге “Зеленая Химия: Теория и Практика” [32] сформулировано двенадцать основных принципов зеленой химии, которые кратко отражают ее суть:

1. Лучше предотвращать образование выбросов и побочных продуктов, чем заниматься их утилизацией, очисткой и уничтожением.
2. Методы синтеза должны разрабатываться таким образом, чтобы в состав конечного продукта включалось как можно больше атомов применяемых исходных реагентов.
3. По возможности следует стремиться к использованию или синтезу веществ, нетоксичных или малотоксичных для человека и окружающей среды.

4. Технологии должны обеспечивать создание новых материалов, обладающих наилучшими функциональными характеристиками и наименьшей токсичностью.

5. Следует, по возможности, избегать использования в процессах синтеза вспомогательных реагентов (растворителей, экстрагентов и т.д.); если это невозможно, ключевым критерием является параметр токсичности.

6. Энергетические расходы должны быть пересмотрены с точки зрения их экономии и воздействия на окружающую среду и минимизированы. По возможности, химические процессы должны проводиться при низких температурах и давлениях.

7. Сырье для получения продукта должно быть возобновляемым, а не исчерпаемым, если это экономически целесообразно и технически возможно.

8. Следует минимизировать или вообще отказаться от промежуточных производных и стадий.

9. Каталитические системы и процессы (как можно более селективные) во всех случаях лучше, чем стехиометрические.

10. Следует стремиться к легкой биоразлагаемости исходных веществ и получаемых продуктов, чтобы по окончании их использования они не накапливались в окружающей среде, а разрушались до безвредных продуктов.

11. Вещества и их агрегатное состояние в химических процессах должны выбираться таким образом, чтобы минимизировать вероятность химических аварий, таких как выбросы ядовитых веществ, взрывы, пожары.

12. Для предотвращения образования опасных отходов следует использовать аналитические методы контроля в реальном режиме времени.

13. Е. С. Локтевой, В. В. Луниным был добавлен 13-ый принцип [31]: Если вы делаете все так, как привыкли, то и получите то, что обычно получаете.

Задачи, которые ставит перед собой зеленая химия [33,34] можно сгруппировать в четыре больших направления:

1. «Зеленые» пути синтеза химических веществ (включая каталитические).
2. Нетрадиционные и безопасные растворители (сверхкритические флюиды, ионные жидкости, вода, перфторан, сверхкритические жидкости реакции, без растворителей).
3. Химические продукты из возобновляемых источников.
4. Новые источники энергии (биотопливо,  $H_2$ , хим. источники тока, и др.).

Для оценки степени «зелености» процесса Р. Шелдон ввел количественные параметры: E-фактор (отношение массы всех побочных продуктов реакции к массе целевого продукта) и атомную эффективность (отношение молярной массы целевого продукта к сумме молярных масс всех остальных продуктов в стехиометрическом уравнении) [35]: чем меньше E-фактор, и чем ближе атомная эффективность к 100%, тем более «зелеными» являются реакция или процесс. В таблице 2 приведены средние показатели E-фактора для нефтехимических процессов, процессов основной химии и при производстве лекарств.

Таблица 2. Величины E-фактора для различных типов химических процессов

| E-фактор       | Химическая продукция   |
|----------------|--|
| 0,1            | Нефтехимические продукты                                       |
| 1-5            | Производство основного органического и неорганического синтеза |
| 5-50           | Производство тонкого органического синтеза (парфюмерия и др.)  |
| 25-100 и более | Лекарства  |

Как видно из табличных данных, особенно грязными являются процессы тонкого органического синтеза - это неудивительно: как правило, большинство стадий процесса проводится в органических растворителях, а

выходы не так высоки, как хотелось бы; к тому же современные лекарства – это не просто сложные химические вещества, а часто особо чистые изомеры (структурные, оптические и др.), в синтезе и выделении которых используется огромное количество дополнительных химических веществ, таких как растворители, экстрагенты, и др. Замена стехиометрических процессов каталитическими и использование «зеленых» растворителей являются главными направлениями снижения E-фактора в многостадийных процессах.

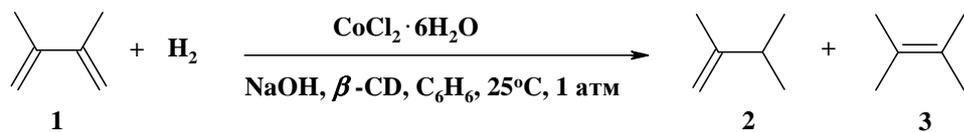
Возрастающие требования к экологической безопасности и эффективности химических процессов делают актуальным поиск новых экологически безопасных методов органического синтеза. Зеленая химия по своей природе и сути является более выгодной, чем традиционная: учитывая энергетическую и атомную эффективность, ликвидацию потерь, такой подход делает процессы максимально выгодными не только экологически, но и экономически.

Интерес к применению циклодекстринов в фармацевтике, пищевой и текстильной промышленности, сельском хозяйстве, очистке сточных вод, нефтехимии, в синтетической органической химии стремительно растет [28, 29, 36-40]. Целью настоящего литературного обзора является раскрытие богатых возможностей использования структурно немодифицированных циклодекстринов для эффективного катализа широкого ряда органических реакций в условиях, протекающих преимущественно в водной среде.

## 1.1. Гидрирование

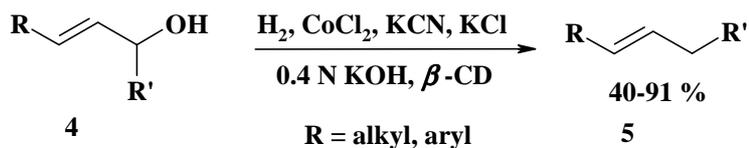
### 1.1.1. Восстановление алкенов

$\beta$ -CD является эффективным межфазным катализатором при гидрировании диенов [41]. Так, в случае сопряженного 2,3-диметил-1,3-бутадиена **1** в системе вода/бензол (0.55 ммоль  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , 2.85 ммоль KCN, 1.2 ммоль KCl, 3-х нормальный раствор NaOH) при 25°C образуются 2,3-диметил-1-бутен **2** и 2,3-диметил-2-бутен **3** с общим выходом 22%.



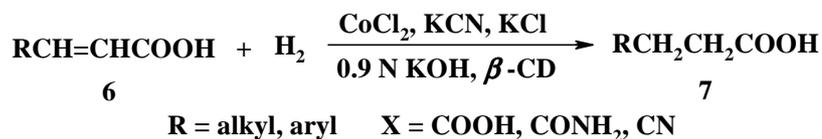
Однако, при добавлении в реакционную среду 0.55 ммоль  $\beta$ -CD выход моноолефинов увеличивается до 59% с преимущественным образованием *транс*-продукта **2** (9:1). Важно отметить, что реакция протекает преимущественно как 1,2-присоединение, что объясняется экранированием одной из двойных связей в полости  $\beta$ -CD вследствие комплексообразования.

При восстановлении аллильных спиртов **4** водородом до соответствующих олефинов **5** в каталитической системе, состоящей из водного раствора KOH и генерируемого *in situ* гидридопентацианокобальтат-аниона  $\text{HCo}(\text{CN})_5^{-3}$ , образуется смесь *цис*- и *транс*-продуктов, а в присутствии  $\beta$ -CD получаются лишь *транс*-алкены [42].



По мнению авторов, *транс*-селективность процесса определяется образованием комплекса включения по типу «гость-хозяин» между  $\beta$ -CD и анионом катализатора с последующей реакцией в полости  $\beta$ -CD.

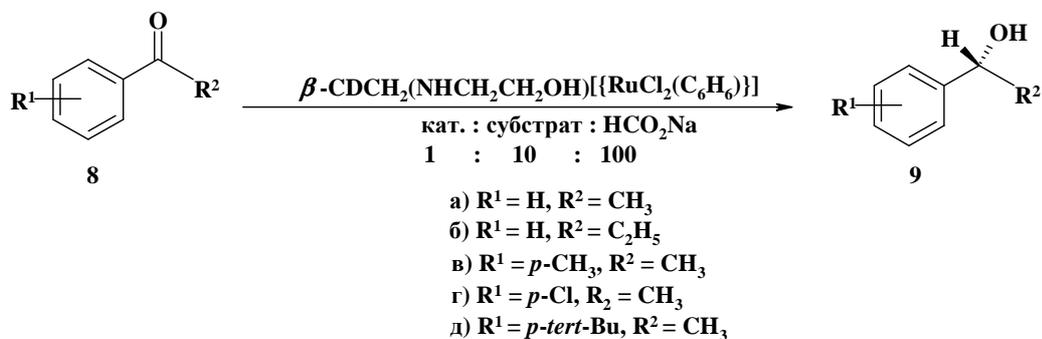
В случае  $\alpha,\beta$ -непредельных карбоновых кислот **6** при использовании той же каталитической системы, содержащей  $\beta$ -CD, гидрирование приводит к продуктам восстановления связи C=C **7** с выходом до 81%, тогда как в отсутствие  $\beta$ -CD в некоторых случаях выходы не превышают 16% [43].



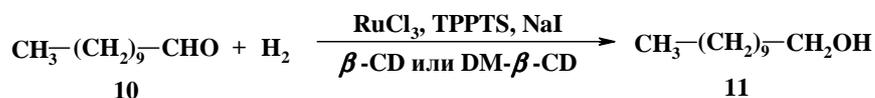
### 1.1.2. Гидрирование карбонильных соединений

Гидрирование алифатических и ароматических кетонов **8** протекает с высокой энантиоселективностью (*ee*, 77-97%) под действием растворимых в

воде хиральных комплексов рутения с  $\beta$ -циклодекстрином, модифицированным аминспиртом, в присутствии формиата натрия при комнатной температуре с выходом спиртов **9** 69-91% [44]. Высокий уровень энантиоселективности объясняется предорганизацией субстратов в гидрофобной полости  $\beta$ -CD.

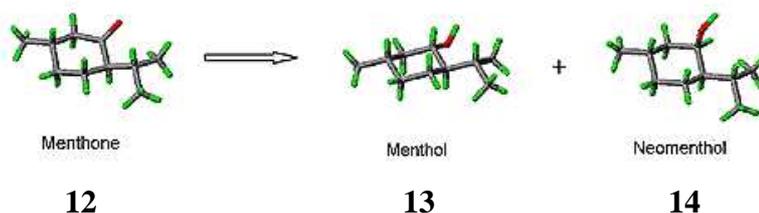


Монфлиэром с сотр. показана эффективность использования  $\beta$ -CD в рутений-катализируемом гидрировании нерастворимых в воде альдегидов **10** в водно-органической двухфазной системе в присутствии TPPTS (натриевая соль трифенилфосфин сульфоновой кислоты [P(*m*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>Na)<sub>3</sub>])) [45].



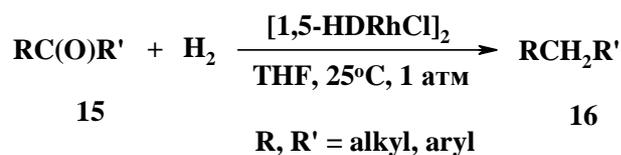
Найдено, что использование в воде  $\beta$ -CD или его метилированного аналога более эффективно, чем соразтворителя: скорость конверсии альдегида в реакции гидрирования в первом случае возрастает в 8-18 раз, во втором - в 2-3 раза. Без применения  $\beta$ -CD или соразтворителя выходы продуктов **11** составляют менее 4%.

$\beta$ -CD и его производные промотируют протекание мягкого, высоко стерео- и энантиоселективного процесса гидрирования (2*S*,5*R*)-(–)-ментона **12** до (1*R*,2*S*,5*R*)-ментола **13** в присутствии никеля Ренея [46].



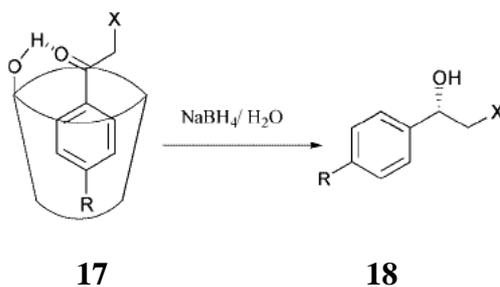
В данном процессе  $\beta$ -CD и его замещенный аналог, вероятно, посредством комплексообразования с молекулой гостя способствуют более тесному сближению субстрата с поверхностью никеля.

При гидрировании ароматических и алифатических альдегидов и кетонов **15** водородом в ТГФ в присутствии димера хлоро(1,5-гексадиен)родия(I) при комнатной температуре образуются соответствующие углеводороды **16** (16-40%) [47]. Использование  $\beta$ -CD (0.1 экв.) способствует эффективному увеличению селективности процесса: выходы углеводородов возрастают до 88%.



Известно, что арилзамещенные кетоны формируют комплексы состава 1:1 с  $\beta$ -CD. В таком комплексе ароматическое кольцо находится внутри полости, а карбонильная группа оказывается снаружи, и открыта для атаки генерируемого *in situ* интермедиата гидроксида родия.

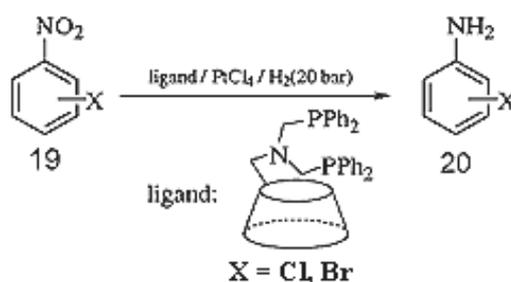
Осуществлено катализируемое  $\beta$ -CD асимметрическое гидрирование  $\alpha$ -азидоарилкетонов **17** в азидоспирты **18** в воде с использованием  $\text{NaBH}_4$  с выходом 84-96%, без применения органических растворителей, чувствительных к влаге катализаторов, дорогих и токсичных реагентов [48].



Хиральные вицинальные азидогидрины имеют большое значение в асимметрическом катализе, в химии карбоциклических нуклеозидов, а также являются прекурсорами в синтезе широкого ряда фармацевтических препаратов, таких как  $\beta$ -блокаторы и агонисты, применяемые при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, астмы и глаукомы.

### 1.1.3. Гидрирование нитросоединений

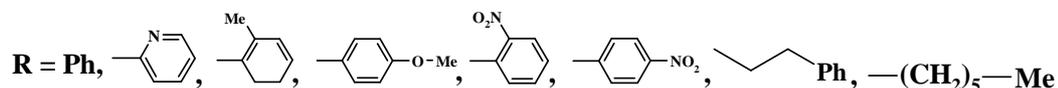
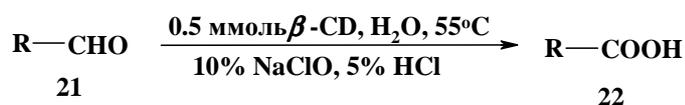
Хемоселективное гидрирование галогенсодержащих нитросоединений **19** в соответствующие амины **20** с выходом до 99% осуществлено в бифазной системе (вода/органический растворитель) при нагревании (80-100°C) под действием металлокомплексных катализаторов [Pd(OAc)<sub>2</sub>, (COD)PtCl<sub>2</sub>, Ni(COD)<sub>2</sub>, Ir(COD)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>, [Rh(COD)]<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>], содержащих в качестве лиганда модифицированный β-CD с ковалентно связанным аминофосфиновым фрагментом [49]. Наилучшие результаты были достигнуты в случае дихлоро(циклоокта-1,5-диен)платины(II) (COD)PtCl<sub>2</sub>.



## 1.2. Окисление

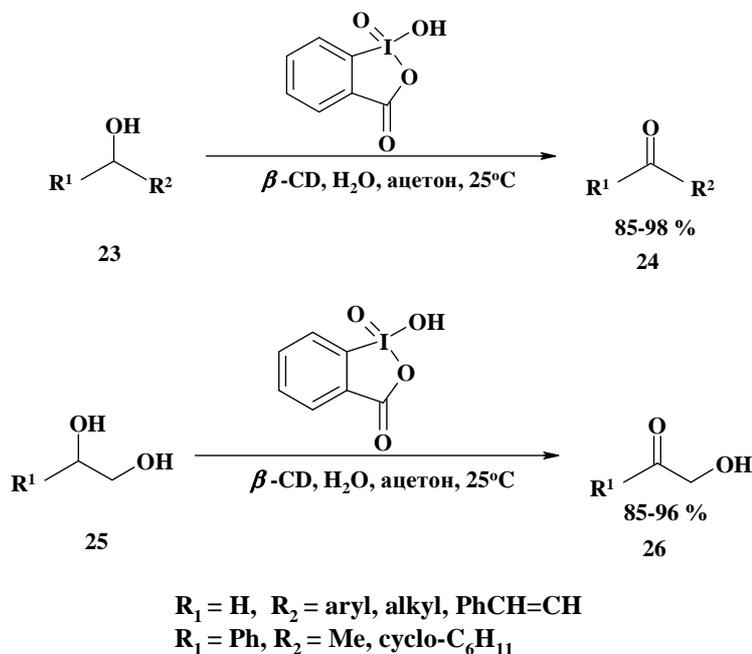
### 1.2.1. Окисление альдегидов

Окисление альдегидов до карбоновых кислот является одной из важнейших реакций в органическом синтезе. Было открыто множество успешных методов в этой области, однако, все они имеют ряд ограничений, связанных с использованием катализа, в том числе металлокатализа, и органических растворителей. Авторами работы [50] развит новый, экологически безопасный, селективный путь получения кислот **22** из соответствующих альдегидов **21** в воде (β-CD, NaClO) с выходом 70-98 %.



### 1.2.2. Окисление спиртов

Выполнено элегантное окисление спиртов **23** и диолов **25**, катализируемое  $\beta$ -CD, в смеси вода/ацетон (25°C, *o*-йодоксибензойной кислоты (IBX)) с выходом карбонильных соединений **24**, **26** 85-98%, без переокисления до кислот в случае альдегидов [51].



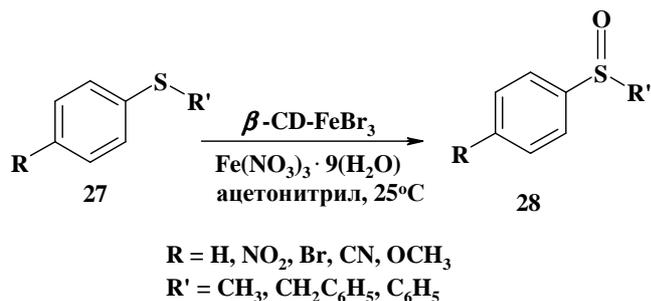
Роль  $\beta$ -CD в данной реакции заключается в повышении растворимости IBX посредством комплексообразования, поскольку IBX мало растворима в большинстве растворителей, в том числе и в воде.

Данная методология применима и для ароматических спиртов и диолов, имеющих функциональные группы в ароматическом ядре (метокси-, метилendioкси-, нитро-, гидроксигруппы или двойные связи). Реакция высоко селективна по отношению к вицинальным диолам, в которых окислению подвергается лишь гидроксигруппа в  $\alpha$ -положении к бензольному кольцу. Авторы отмечают, что в отсутствие  $\beta$ -CD эта реакция не протекает.

### 1.2.3. Окисление сульфидов

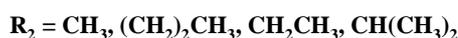
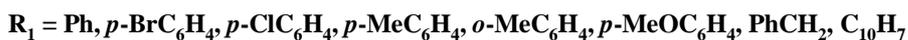
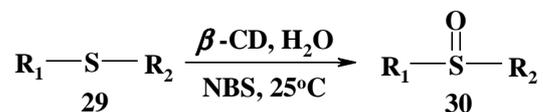
Селективное окисление органических сульфидов до сульфоксидов без переокисления до сульфонов является одной из главных задач синтетической

органической химии, обусловленной ценностью сульфоксидов как интермедиатов для получения биологически активных и химически важных соединений. Авторами [52] получены комплексы  $\text{FeBr}_3$  с  $\alpha$ -CD ( $\alpha$ -CD-Fe), гидроксипропил- $\beta$ -CD (HPCD-Fe) и  $\gamma$ -CD ( $\gamma$ -CD-Fe) в присутствии каталитических количеств  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ . Эти комплексы были использованы в роли катализаторов, позволяющих получать сульфоксиды **28** из сульфидов **27** с выходом 80-85% с высокой хемоселективностью.



Важно отметить, что комплексы  $\text{FeBr}_3$  с CDс устойчивы к окислению и гидролизу в отличие от гигроскопичного и нетермостойкого  $\text{FeBr}_3$ .

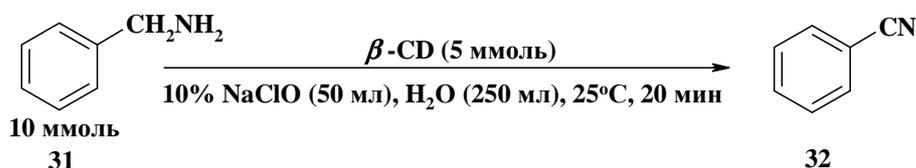
Другим методом высокоселективного окисления сульфидов **29** до сульфоксидов **30** является окисление с участием *N*-бромсукцинимида (NBS), катализируемое  $\beta$ -CD ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $25^\circ\text{C}$ ) [53]. Известные ранее методы с применением соединений гипервалентного иода,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , церий-аммоний нитрата,  $\text{MnO}_2\text{-H}_2\text{SO}_4/\text{SiO}_2$ ,  $\text{MnO}_2\text{-HCl}$ , солей металлов и др. имеют ограничения: использование сильных кислот или оснований, повышенных температур, длительного времени реакции, опасных органических растворителей и реагентов.



В отсутствие циклодекстрина окисление не протекает вообще. Эта методология применима и при наличии в молекуле субстрата функциональных групп (хлора, брома, метокси- и изопропокси-содержащих заместителей).

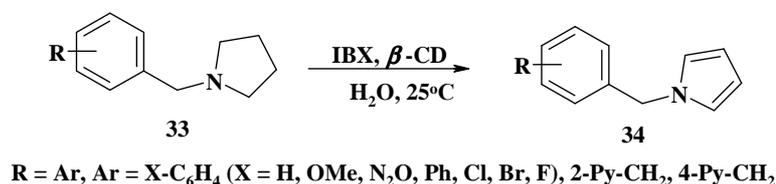
### 1.2.4. Окисление первичных аминов

Окисление первичных аминов до нитрилов является одной из важных реакций в органическом синтезе. Впервые найден легкий, селективный, без использования металлокомплексного катализа метод окисления первичных аминов **31** до нитрилов **32** в воде (25°C,  $\beta$ -CD, NaClO) с выходом 90-97% [54].



### 1.2.5. Дегидрирование пиперидинов

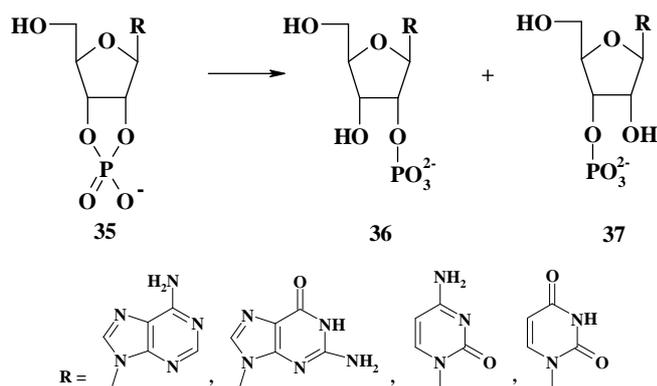
Открыт новый синтез *N*-бензилпирролов **34** из соответствующих пиперидинов **33** окислением IBX в воде с участием  $\beta$ -CD при 25°C с выходом 70-89% без образования побочных продуктов [55]. Пиррольный фрагмент входит в состав широко распространенных природных и синтетических соединений, например, порфиринов, пигментов желчи, коферментов и алкалоидов. В отсутствие  $\beta$ -CD выходы продуктов реакции очень низкие.



## 1.3. Реакции гидролиза

### 1.3.1. Гидролиз монофосфатов рибонуклеозидов

2',3'-Циклические монофосфаты аденозина, гуанозина, цитидина и уридина **35** региоселективно расщепляются до соответствующих 2'-монофосфатов **36**, **37** в результате основного гидролиза  $\beta$ - и  $\gamma$ -CDs [56].



В случае  $\alpha$ -CD протекает конкурентное расщепление P-O(2') связи (pH = 11.08, 20°C) [57]. Региоселективный катализ CDs осуществляется в результате нуклеофильной атаки гидроксид-иона или воды (pH = 11.0, 30°C) на атомы фосфора, и обусловлен типом комплексообразования с соответствующими рибонуклеозидами. Нуклеозиды формируют с  $\gamma$ - и  $\beta$ -CDs внутренние комплексы, облегчающие расщепление связи P-O(3') (рис. 2). Расщепление связи P-O(2') энергетически невыгодно из-за водородного связывания атомов O(2') вторичными OH-группами широкого обода CD.

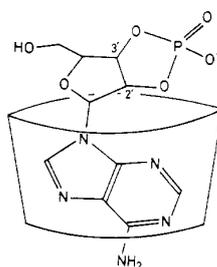


Рис. 2. Структура комплекса включения аденина с  $\gamma$ - и  $\beta$ -CDs

В противоположность  $\beta$ - и  $\gamma$ -CDs, рибонуклеозиды с  $\alpha$ -CD образуют внешний комплекс, при этом атом O(3') участвует в водородном связывании со вторичными OH-группами широкого обода молекулы-хозяина, способствуя селективному расщеплению связи P-O(2') (рис. 3).

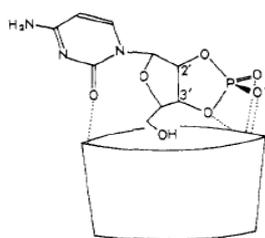
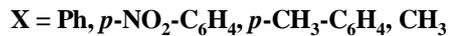
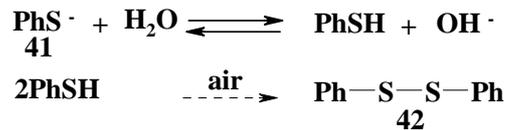
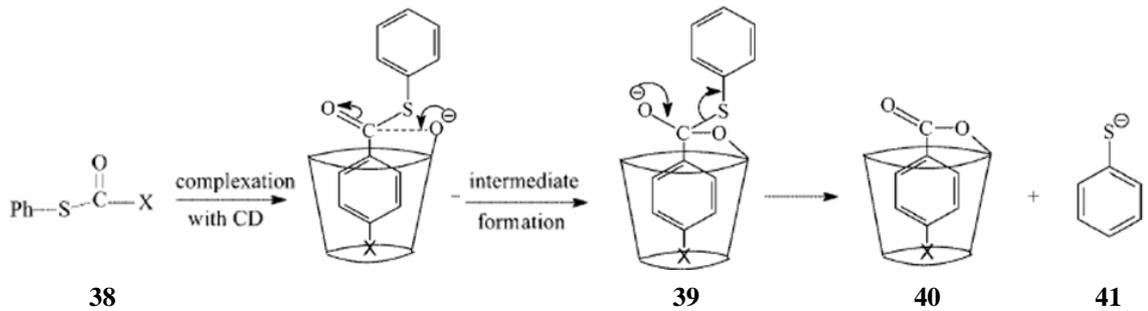


Рис. 3. Структура комплекса аденина с  $\alpha$ -CD

### 1.3.2. Гидролиз тиоэфиров

Гидролиз диарилзамещенных тиоэфиров **38** в щелочных условиях (буфер карбонат натрия/гидрокарбонат, pH = 9.4) в смеси ацетонитрил/вода (1:1) значительно ускоряется в присутствии  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -CDs [58].



Наилучший результат был получен при гидролизе *S*-фенилтиобензоата **38** под действием  $\beta$ -CD в соотношении 1:2 в течение 12 ч с количественным выходом дисульфида **42** без образования побочного продукта – тиола. При эквимольном количестве  $\beta$ -CD конверсия субстрата составила лишь 51%. В отсутствие  $\beta$ -CD даже в течение 24 ч конверсия в целевые продукты составляет менее 5%. В случае  $\gamma$ - и  $\alpha$ -CDs конверсия *S*-фенилтиобензоата составила 73.4% и 4.7% соответственно.

Важно отметить, что в результате реакции не были обнаружены бензойные кислоты, но с помощью УФ-спектров зарегистрированы тиолы **41** и бензоилированные CDс **40**. Образование интермедиата **40** свидетельствует о протекании гидролиза диарилзамещенных тиоэфиров **38** по типу ковалентного катализа. Процесс начинается с ионизации вторичных OH-групп в основной среде с последующим образованием гидроксид-анионов, участвующих далее в нуклеофильной атаке карбонильного углерода тиобензоатов. Образующиеся тиолы **41** могут окисляться кислородом воздуха в соответствующие дисульфиды **42**.

Гидролиз тиоэфиров играет важную роль во многих биохимических процессах, например, в энзиматических реакциях цистеин протеаз и коэнзима А, реагирующего с карбоновыми кислотами с образованием тиоэфиров. В результате выполненного исследования установлен важный

аспект химии CDs, а именно их способность к ковалентному катализу, что позволяет глубже понять использование CDs как моделей энзимов.

### 1.3.3. Гидролиз пирофосфатов

Симметричные диэфиры пирофосфата с фенолами **43** являются очень устойчивыми в нейтральном и щелочном растворах [59]. Однако, при использовании двухвалентных ионов металлов они медленно расщепляются до **44** [60, 61]. Авторами [62] обнаружено, что данный процесс ( $\text{Ca}^{2+}$ , pH=12, 40°C) в значительной степени ускоряется под действием  $\beta$ -CD ( $\alpha$ -CD обладает наихудшим каталитическим действием, а  $\gamma$ -CD занимает промежуточную позицию). Наиболее сильный каталитический эффект наблюдался в случае 4-хлорофенилфосфата, поскольку известно, что галогензамещенные фенильные соединения очень легко включаются в полость циклодекстрина [63, 64].

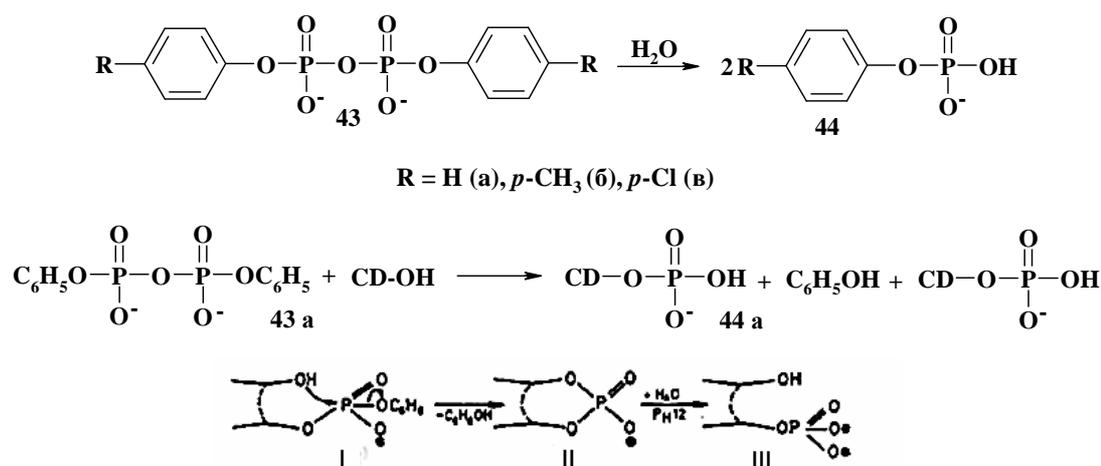


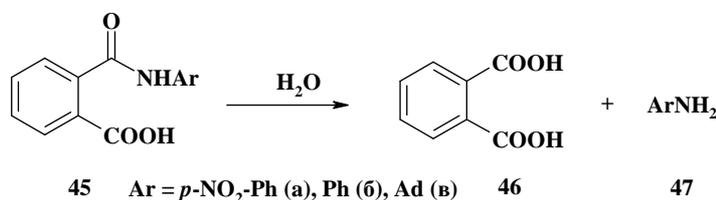
Рис. 4. Механизм гидролиза диэфиров пирофосфата в присутствии  $\beta$ -CD

Механизм гидролиза с участием  $\beta$ -CD включает формирование на начальной стадии эфира монофенилфосфорной кислоты с CD (I), который затем в результате отщепления фенола превращается в циклофосфат (II), мгновенно гидролизующийся в простой фосфат (III) (рис. 4).

Наряду с тем, что CDs способны посредством внутримолекулярного катализа ускорять реакции гидролиза, имеются также данные об ингибирующей роли CDs в данных процессах.

### 1.3.4. Гидролиз амидов

Гидролиз моноамидов ароматических *o*-дикарбоновых кислот **45** (рН = 1-4) значительно замедляется в присутствии как гидроксипропил- $\beta$ -CD (HP- $\beta$ -CD), так и нативного  $\beta$ -CD [65].

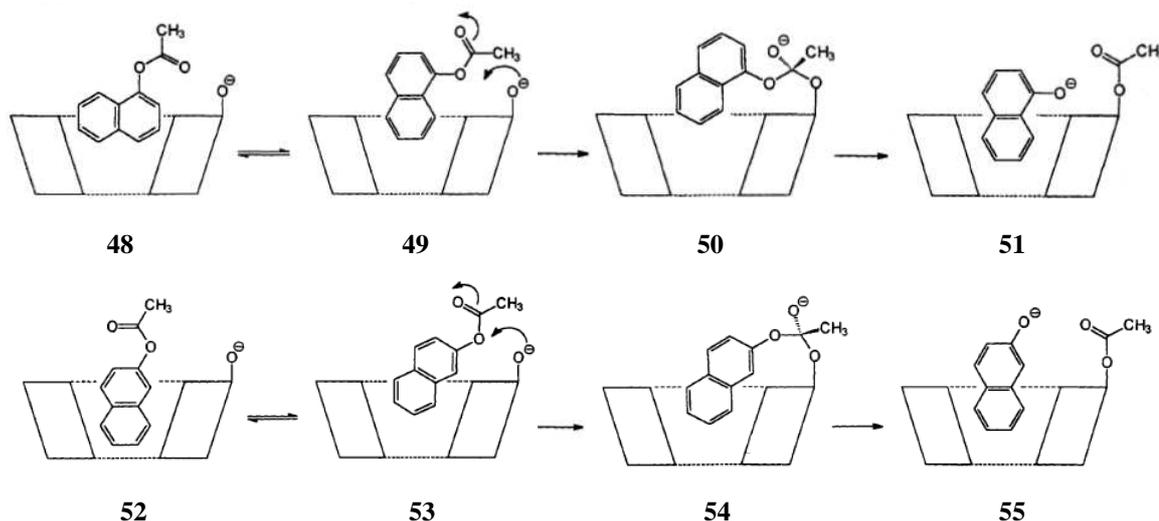


Интересно отметить, что с участием гидроксипропил- $\beta$ -CD в случае **45 а** и **45 б** процесс гидролиза замедляется в 10-30 раз, тогда как в случае **45 в** лишь в 4.6 раза. Незначительное снижение скорости гидролиза в случае **45 в** можно объяснить наличием фрагмента молекулы адамантана, как наиболее подходящей по размеру для вхождения в полость  $\beta$ -CD с формированием очень прочного комплекса включения [66]. Остальная часть молекулы **45 в** остается свободной для протекания реакции гидролиза.

Изученные реакции амидов можно рассматривать как простую модель для неконкурентного ингибирования ферментативного катализа.

### 1.3.5. Гидролиз нафтилацетатов

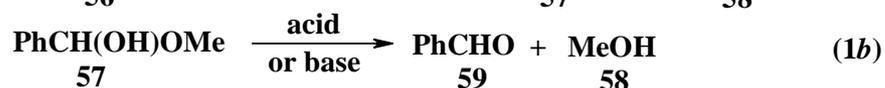
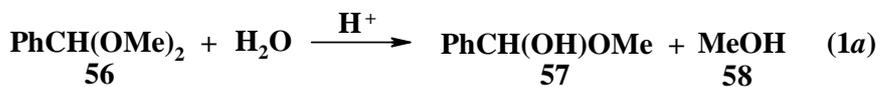
Расщепление 1- и 2-нафтилацетатов **48**, **52** в присутствии CDs четырех различных типов ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - и HP- $\beta$ -CD) протекает в водном фосфатном буфере (рН = 11.5) [67].



Для обоих нафтилацетатов сила связывания нафталинового кольца гостевой молекулы с CDs изменяется в последовательности: HP- $\beta$ -CD >  $\beta$ -CD >  $\gamma$ -CD >  $\alpha$ -CD. Следует отметить, что ускорение гидролиза, наблюдаемое в случае HP- $\beta$ -CD, в 4-6 раз меньше, чем в случае нативного  $\beta$ -CD, поскольку гидроксипропильные группы формируют водородные связи с карбоксильной группой субстрата, вследствие чего нафталиновое кольцо эфира недостаточно глубоко погружено в полость CD. 2-Нафтилацетат **52** связывается во всех случаях наиболее прочно по сравнению с 1-нафтилацетатом **48**, поскольку его нафталиновая часть ориентирована внутри полости CD ‘аксиально’ **53**, а в случае аналога – ‘экваториально’ **49**. Эффективному ‘аксиальному’ связыванию **48** препятствует заместитель в положении «1», мешающий глубокому погружению нафталинового кольца в полость CD.

### 1.3.6. Гидролиз ацеталей

Еще одним примером ингибирования процесса гидролиза CDs является гидролиз диметилацетала бензальдегида **56**. Под действием  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - и HP- $\beta$ -CDs и 0.2 М HCl в воде реакция существенно замедляется в последовательности:  $\alpha$ -CD <  $\beta$ -CD $\approx$ HP- $\beta$ -CD >  $\gamma$ -CD [68], хотя без использования CDs в водной кислой среде процесс протекает очень быстро. Значения константы устойчивости комплексов субстрата с  $\beta$ -CD и HP- $\beta$ -CD примерно в 20 раз превышают таковую для  $\alpha$ -CD, что объясняет полную дезактивацию ацетала в их присутствии. В случае  $\gamma$ -CD в реакционную смесь была добавлена третья гостевая молекула (спирт), которая, по мнению авторов, должна была связывать свободный  $\gamma$ -CD, и способствовать увеличению скорости гидролиза. Однако, наблюдалось образование тройного комплекса, и ускорения гидролиза не происходило.



## 1.4. Раскрытие гетерокольца

### 1.4.1. Расщепление оксиранов

Оксираны являются известными углеродными электрофилами, широко используемыми в реакциях региоселективного раскрытия кольца при взаимодействии с различным нуклеофилами. Впервые Рао с соавт. [69] показано, что  $\beta$ -гидрокситиоэфиры **61** могут быть получены с высокой региоселективностью из легкодоступных оксиранов **60** и недорогих тиокислот в воде в присутствии  $\beta$ -CD (25°C, 8 ч) с выходом 86-94 %.

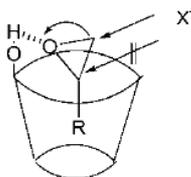
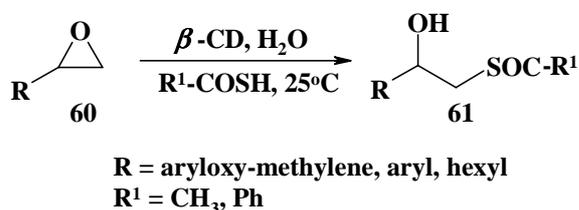
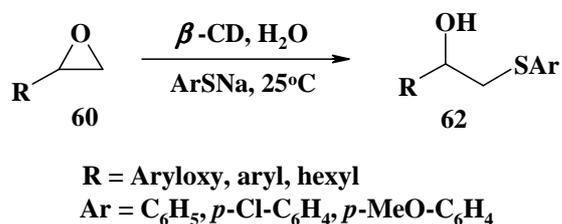


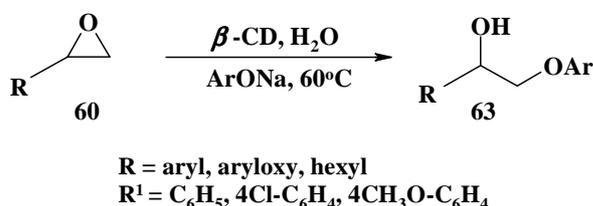
Рис. 5. Комплекс включения оксирана с  $\beta$ -CD

Роль  $\beta$ -CD в данном случае проявляется не только в активировании самих оксиранов, но и в промотировании региоселективного раскрытия кольца. В результате формирования комплекса включения оксиранов с  $\beta$ -CD  $\alpha$ -положение эпоксидного кольца оказывается блокированным, и атака тиокислот направлена в  $\beta$ -положение (см. рис. 5).

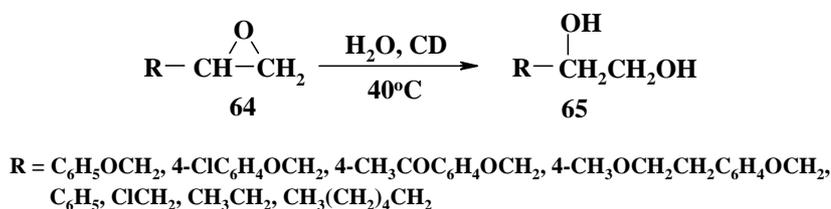
Под действием  $\beta$ -CD в воде выполнено также раскрытие эпоксидного цикла **60** различными тиофенолятами, протекающее региоселективно, с высоким выходом  $\beta$ -гидроксисульфидов **62** (79-93%) [70].



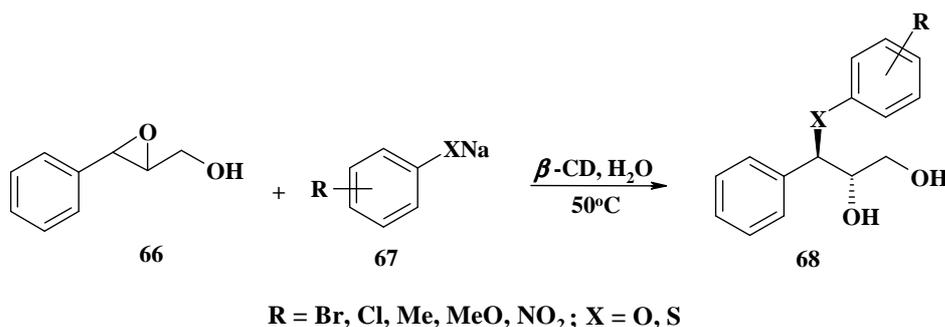
Аналогично при использовании фенолятов натрия наблюдается высокая региоселективность раскрытия оксиранового цикла **60** с образованием  $\beta$ -гидроксиэфиров **63** ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\beta$ -CD,  $60^\circ\text{C}$ , 8 ч). При комнатной температуре для завершения реакции требуется 18-24 ч [71].



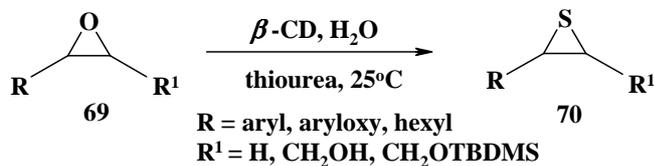
Авторами [72] предложен новый путь синтеза 1,2-диолов **65** из эпоксидов **64** в воде с использованием  $\alpha$ -CD и  $\beta$ -CDs с количественным выходом. 1,2-Диолы имеют большое значение в фармацевтике благодаря использованию в синтезе бактериостатических агентов,  $\beta$ -блокаторов, а также в парфюмерной промышленности и получении полимеров. Однако существующие ранее методы получения 1,2-диолов из оксиранов требовали жестких условий: использование кислот или оснований, непригодных в случае субстратов с лабильными заместителями. Без участия CDs реакция не протекает.



Впервые (арилокси)- и (арилтио)- $\beta$ -диола **68** получены в результате региоселективного раскрытия ароматических 2,3-эпоксиспиртов **66** под действием феноксида **67** в воде в присутствии  $\beta$ -CD с выходом 82-92% [73].

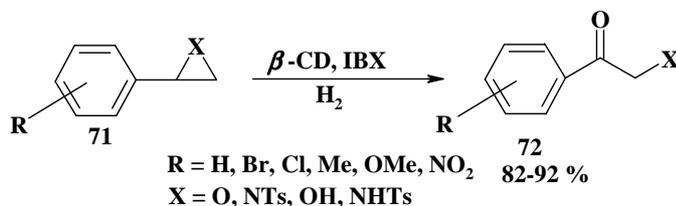


Обнаружено также, что оксираны **69** легко реагируют с тиомочевинной в присутствии  $\beta$ -CD ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $25^\circ\text{C}$ ,  $\text{pH} = 7$ ) с образованием соответствующих тиранов **70** с выходом 80-96%. Без участия  $\beta$ -CD реакция не протекает [74].

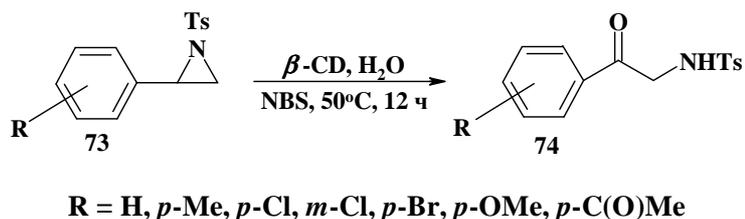


#### 1.4.2. Расщепление тиранов

Реакция IBX с 2-арилазиридинами и 2-арилэпоксидами **71** в воде ( $25^\circ\text{C}$ ,  $\beta$ -CD, 12 ч) приводит к  $\alpha$ -амино- и  $\alpha$ -гидроксиацетофенонам **72** с выходом 84-92% [75].



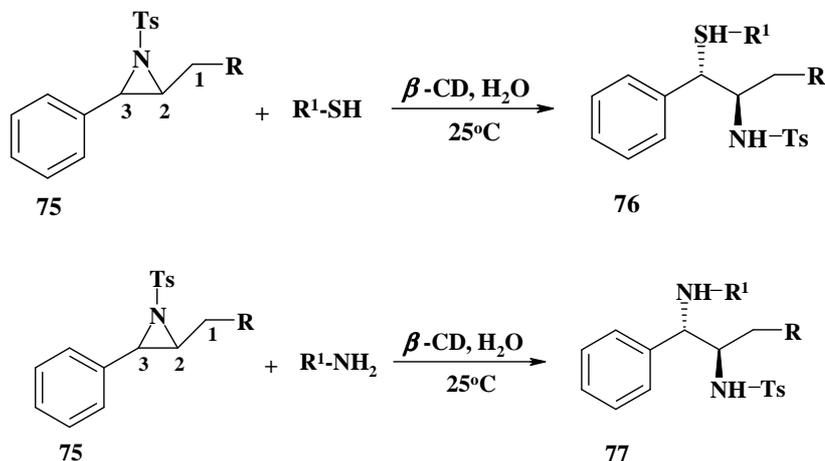
Авторами [76] осуществлено окислительное расщепление арилазиридинов **73** до соответствующих  $\alpha$ -аминокетонов **74** NBS в воде в присутствии  $\beta$ -CD с выходом 80-90%.



В результате образования комплекса  $\beta$ -CD с азиридином или оксираном атака водой осуществляется региоселективно в  $\alpha$ -положение гетероцикла с образованием  $\beta$ -гидроксиамина, который далее окисляется до  $\alpha$ -аминокетона.

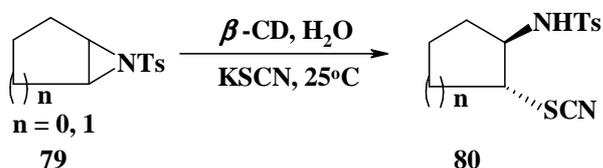
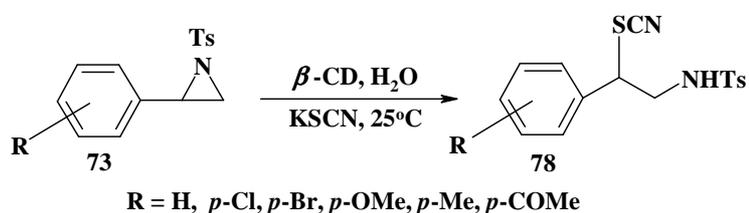
Известно всего лишь несколько методов раскрытия кольца 2,3-азиридиноспиртов при взаимодействии их с нулефилами. Мягкий и

эффективный способ С-3 селективного раскрытия кольца 2,3-азиридинкарбинолов **75** при взаимодействии с нуклеофилами в присутствии  $\beta$ -CD (25 °C, H<sub>2</sub>O) без использования кислоты или основания предложен Рао с сотр. [77].  $\beta$ -Аминосульфиды и диамины **76** образуются с выходом 86-94%.



Аминосульфиды и диамины являются биологически и синтетически важными классами соединений, используемых в фармацевтической промышленности.

Выполнено региоселективное расщепление азиридинов **73**, **79** до соответствующих  $\beta$ -тозилтиоцианатов **78**, **80** в водной среде под действием  $\beta$ -CD и KSCN с высоким выходом 78-90% [78].

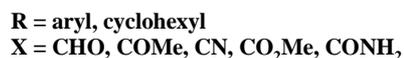
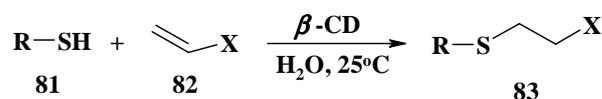


## 1.5. Присоединение нуклеофилов к кратной связи

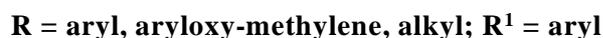
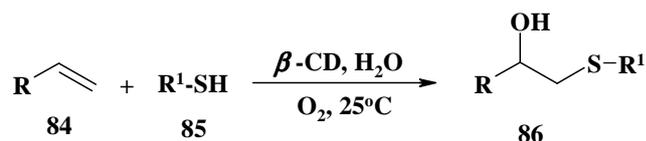
### 1.5.1. Присоединение к двойной связи

#### 1.5.1.1. Присоединение тиолов и тиофенолов

Одной из наиважнейших реакций в органической химии является реакция Михаэля, открытая в 1889 г., а сопряженное присоединение тиолов к электронодефицитным олефинам с образованием связи C-S является ключевой реакцией в биосинтезе и органическом синтезе. Рао с соавт. показали [79], что присоединение тиолов **81** по Михаэлю к различным сопряженным алкенам **82** легко протекает при комнатной температуре в воде с участием  $\beta$ -CD, без необходимости использования каких-либо кислотных или основных катализаторов. Реакция завершается без образования побочных продуктов, почти с количественным выходом, и отличается большей селективностью по сравнению с обычными методами синтеза.



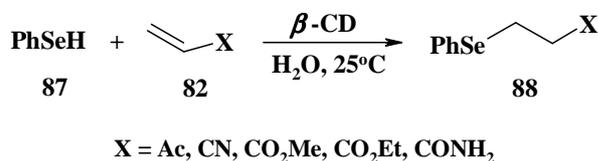
Разработан высокоэффективный, экологичный одностадийный метод синтеза  $\beta$ -гидроксисульфидов **86** из алкенов **84** и тиофенолов **85** в присутствии кислорода воздуха в нейтральных условиях, в водной среде. Использование  $\beta$ -CD позволяет исключить применение кислотного или основного катализа [80].



$\beta$ -Гидроксисульфиды являются важными строительными блоками для синтеза полифункциональных органических молекул, имеют большое значение в синтезе лекарств и лейкотриенов.

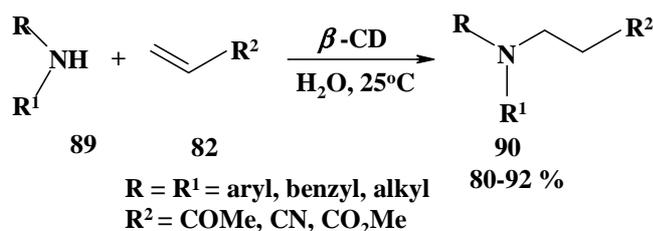
### 1.5.1.2. Присоединение селенолов

Впервые осуществлено присоединение бензолселенола **87** к различным сопряженным алкенам **82** в воде в присутствии  $\beta$ -CD (25°C, 20-45 мин) без использования токсичных растворителей с высоким выходом (80-88%) [81].

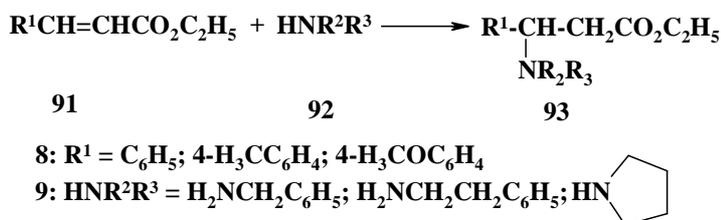


### 1.5.1.3. Присоединение аминов

Присоединение аминов **89** к  $\alpha,\beta$ -электронодефицитным алкенам **82** катализируется  $\beta$ -CD в воде с образованием  $\beta$ -аминокарбонильных производных или аминонитрилов **90** с выходом 80-92% [82].



Оптически активные эфиры  $\beta$ -аминокислот являются компонентами пептидных антибиотиков и прекурсорами  $\beta$ -лактамов. При биокаталитическом присоединении различных аминов **92** к двойной связи  $\alpha,\beta$ -неасыщенных эфиров **91** в течение 47 ч при 37°C в присутствии пекарских дрожжей и фосфатного буфера (pH = 7.2) были синтезированы эфиры  $\beta$ -аминокислот **93** [83].

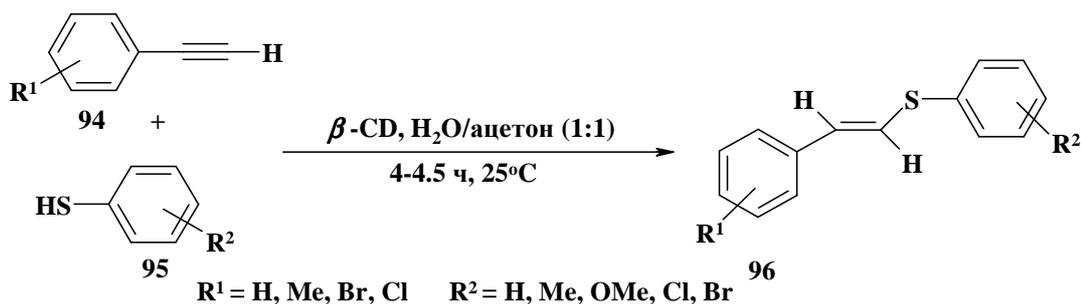


Наибольшая энантиоселективность (60%) наблюдалась в случае эфира аминокислоты, полученного из этилциннамата и 2-фенилэтиламина. Добавление  $\beta$ -CD повышает энантиоселективность процесса до 72%.

## 1.5.2. Присоединение к тройной связи

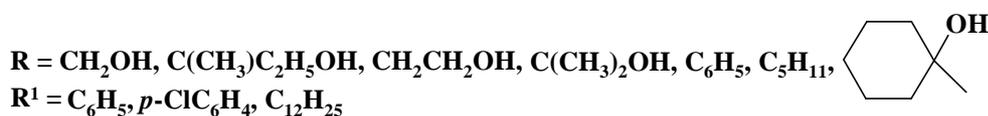
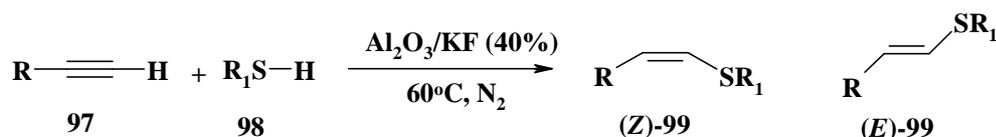
### 1.5.2.1. Присоединение тиолов

Первым примером стереоселективного синтеза *E*-винилсульфидов **96** в воде является гидротиирование ароматических алкинов **94** тиофенолами **95** в результате *анти*-Марковниковского присоединения под действием  $\beta$ -CD (25°C, 4-4.5 ч) [84]. Реакция протекает без дополнительного катализатора и образования побочных продуктов с количественным выходом.



Винилсульфиды являются интермедиатами в различных синтетических преобразованиях природных продуктов и биологически активных соединений, содержащих винилсульфидные группы. Они также применяются в качестве эквивалентов енолят-ионов и акцепторов Михаэля.

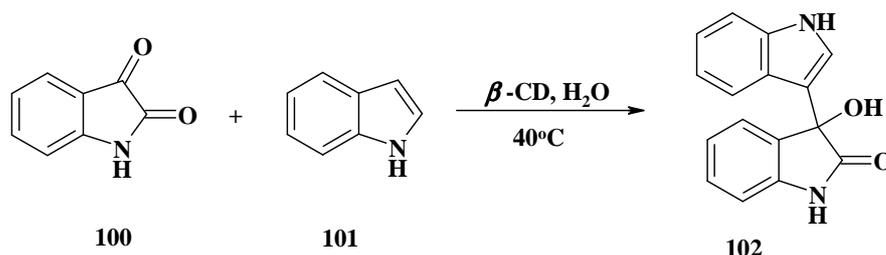
Альтернативным методом каталитического присоединения тиолов **98** к тройной связи алкинов **97** является твердофазное гидротиирование алкинов, катализируемое  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ , протекающее также по *анти*-Марковниковскому типу с образованием винилсульфидов **99** с высоким выходом [85]. Преимуществом метода синтеза винилсульфидов с участием  $\beta$ -CD являются: водная среда, регенерация катализатора ( $\beta$ -CD), отказ от инертной атмосферы.



### 1.5.3. Присоединение по карбонильной группе

#### 1.5.3.1. Присоединение индолов

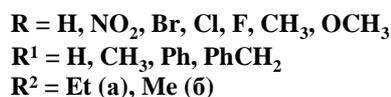
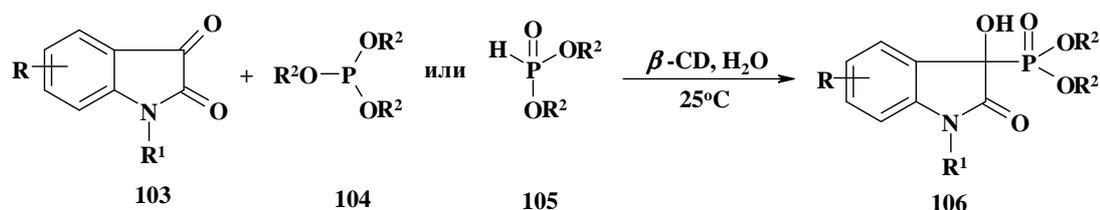
Известно, что монозамещенные 3-индолил-3-гидроксиоксиндолы **102** получают по реакции Фриделя–Крафтса при кислотнокатализируемом взаимодействии индолов **101** с электрондефицитными карбонильными соединениями **100**, такими как изатины. Данная реакция успешно осуществлена в воде при использовании  $\beta$ -CD с выходом 84-94% [86].



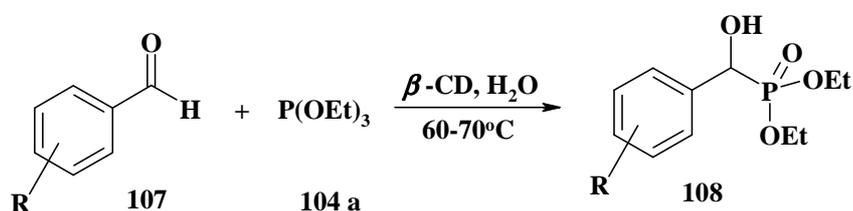
В отсутствие  $\beta$ -CD при комнатной температуре реакция протекает очень медленно, с низким выходом целевых продуктов (более 50 ч, 15-20%). Оксиндолы применяются как антибактериальные, противовоспалительные, слабительные средства, а также как стимуляторы секреции гормона роста.

#### 1.5.3.2. Присоединение фосфитов

$\alpha$ -Гидроксифосфонаты являются важным классом биологически активных веществ, которые широко используются в фармацевтической промышленности в качестве ингибиторов фермента ренина, EPSP синтазы и ВИЧ протеазы, а также обладают противовирусным, антибактериальным и противоопухолевым действием. Существующие методы получения  $\alpha$ -гидроксифосфонатов **106** включают использование металлокомплексных катализаторов, кислот и токсичных растворителей. Развита новый подход к синтезу этих соединений, основанный на взаимодействии изатинов **103** и ди- или триалкил фосфитов **104**, **105** в воде, в нейтральных условиях под действием  $\beta$ -CD с выходом 81-92 % [87].



Авторами [88] предложен безопасный для окружающей среды метод синтеза  $\alpha$ -гидроксифосфонатов **108** из ароматических альдегидов **107** с триэтилфосфитом **104 a** в воде с участием  $\beta$ -CD с выходом 81-93%.



Найденная реакция исключает использование огнеопасных и летучих органических растворителей, чувствительных к влаге и дорогих катализаторов, высоких температур.

Производные  $\alpha$ -гидроксифосфонатов являются важными фосфорорганическими соединениями, имеющими высокую биологическую активность: противовирусную, антибактериальную и противоопухолевую.

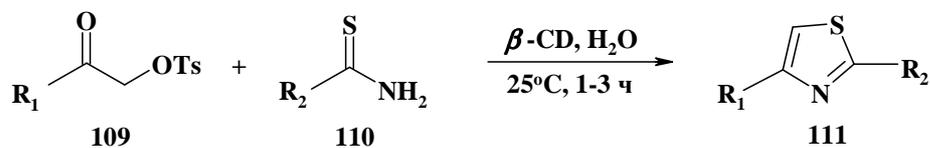
## 1.6. Реакции циклоприсоединения

### 1.6.1. Взаимодействие карбонильных соединений с 1,3-бинуклеофилами

#### 1.6.1.1. Синтез тиазолов

Как известно, тиазолы широко применяются в производстве лекарственных препаратов, использующихся в терапии болезни Паркинсона, как гипертензивные, противовоспалительные, антиоксидантные средства. Индийскими учеными [89] осуществлен супрамолекулярный синтез тиазолов/аминотиазолов **111** из  $\beta$ -кетотозилатов **109** и

тиоамида/тиомочевины **110** в воде под действием  $\beta$ -CD (25°C, 1-3 ч) с выходом 81-93%. В отсутствие  $\beta$ -CD в течение 16 ч выходы аддутов не превышают 10%.

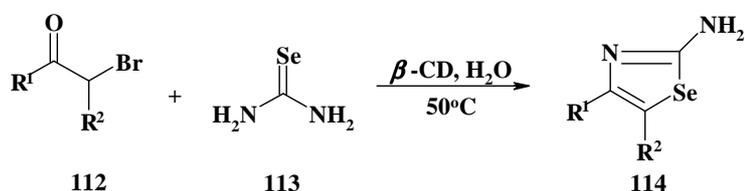


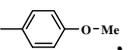
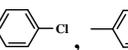
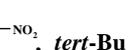
R = alkyl, aryl; R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub> (а), Ph (б), NH<sub>2</sub> (в)

Каталитическое действие  $\beta$ -CD авторы объясняют образованием водородной связи его OH-группы с тозилльной группой, что облегчает атаку нуклеофила.

### 1.6.1.2. Синтез селеноазолов

При взаимодействии  $\alpha$ -бромкетонов **112** и селеномочевины **113** в воде ( $\beta$ -CD, 50°C) были синтезированы селеноазолы **114** с выходом 86-95% без использования оснований, безводных растворителей, инертной атмосферы [90]. Это позволило сократить время реакции и увеличить выход продуктов.



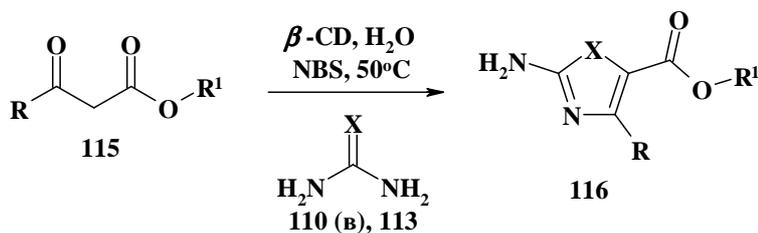
а) R<sup>1</sup> = Ph, , , , *tert*-Bu; R<sup>2</sup> = H  
 б) R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Ph в) R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = COOEt

1,3-Селеноазолы имеют важное фармакологическое значение, т.к. обладают антибиотическим и противоопухолевым действием.

### 1.6.1.3. Взаимодействие $\beta$ -дикарбонильных производных с тио- или селеномочевинной

Новый метод получения тиазолов и их аналогов - селеноазолов **116** разработан на примере 2-амино-4-алкил- и 2-амино-4-арилтиазол-5-карбоксилатов посредством  $\alpha$ -галогенирования  $\beta$ -кетозэфиров **115** NBS с

последующей циклизацией с тио- или селеномочевинной **110 в**, **113** (50 °С, H<sub>2</sub>O,  $\beta$ -CD, 1.2-1.5 ч) с выходом 89-94% [91].



**115 а-в:** R = Me (а), *i*-Pr (б), Ph (в); R<sup>1</sup> = Et

**115 г:** R = *i*-Pr; R<sup>1</sup> = Bn

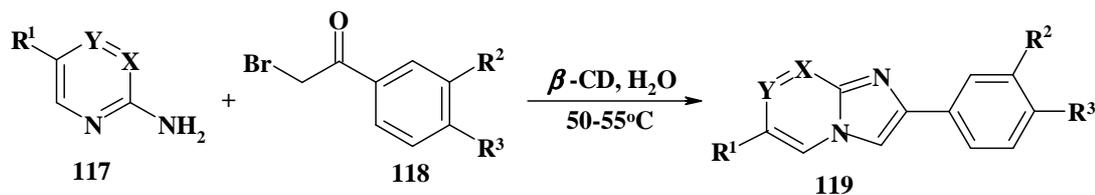
**115 д:** R = *tert*-Bu; R<sup>1</sup> = Me

X = S, Se

В отсутствие  $\beta$ -CD реакция протекает медленно (12 ч) с образованием смеси продуктов с невысоким выходом 15 %.

#### 1.6.1.4. Синтез азагетероциклов

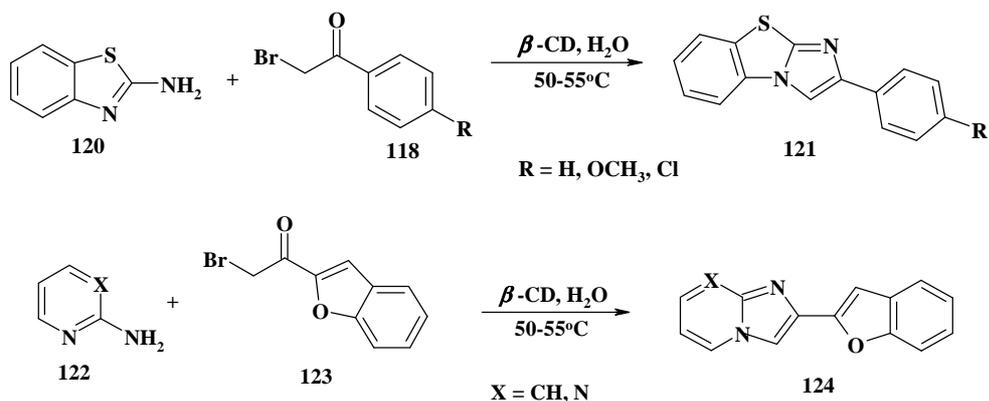
Имидазо[1,2-а]пиридин, имидазо[1,2-а]пиримидин и имидазо[1,2-а]пиразин являются важными структурными единицами множества природных и синтетических биоактивных молекул, широко применяющихся в фармакологии в качестве гипотонических, противоязвенных, противоастматических, цитопротекторных, антибактериальных средств. Несмотря на существование различных методов синтеза конденсированных имидазолов, многие из них имеют существенные недостатки: продолжительное время реакции, низкие выходы продуктов, применение дорогих и опасных реактивов. Авторами [92] был разработан метод получения азагетероциклов **119**, **121**, **124** из  $\alpha$ -бромкетонов **118**, **123** и 2-аминопиридина, 2-аминопиримидина, 2-аминопиразина и их производных, 2-аминобензотиазола в водной среде под действием  $\beta$ -CD с выходом 63-82%.



а) X = Y = CH; R<sup>1</sup> = H, Cl, CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = H, Cl; R<sup>3</sup> = H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, Cl, Br

б) X = N, Y = CH; R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = H, OCH<sub>3</sub>, Cl; R<sup>3</sup> = H, OCH<sub>3</sub>, Cl, Br

с) X = CH, Y = N, R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = H, Cl; R<sup>3</sup> = H, Cl, Br



## 1.6.2. Взаимодействие карбонильных соединений с 1,2-бинуклефилами

### 1.6.2.1. Синтез бензимидазолов

Бензимидазолы – важные интермедиаты для органической и фармацевтической химии. Существует множество методов синтеза бензимидазолов, недостатками которых являются: применение комплексов переходных металлов, опасных органических растворителей или реагентов, протекание побочных процессов, низкие выходы. Авторами [93] развит экологически безопасный путь синтеза 2-фенилбензимидазола **128** из *o*-фенилендиамина **125** и бензальдегида **126** в воде, с использованием 1 экв.  $\beta$ -CD и воздуха как окислителя (4 ч, 60 °C) с выходом до 99% без образования побочного продукта - 1,2-дизамещенного имидазола. В отсутствие  $\beta$ -CD выход продукта составил 62%.

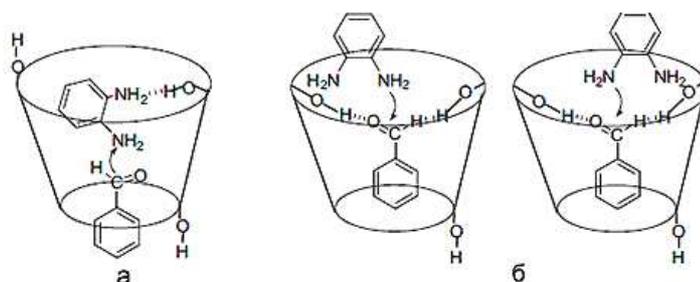
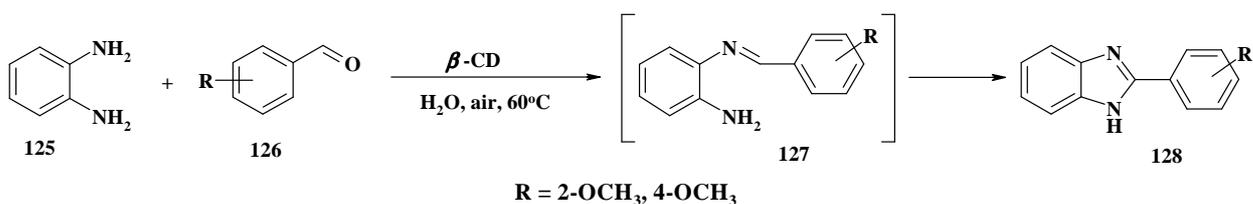
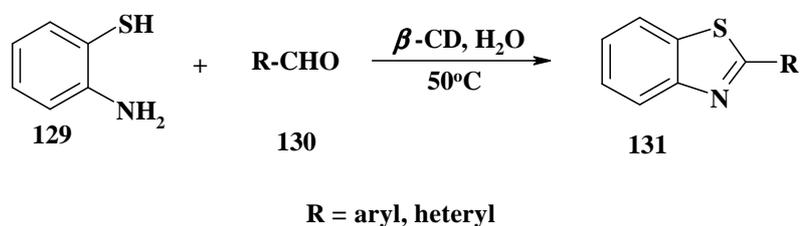


Рис. 6. Пути синтеза 2-фенилбензимидазола из *o*-фенилендиамина и бензальдегида в присутствии 1 экв.  $\beta$ -CD

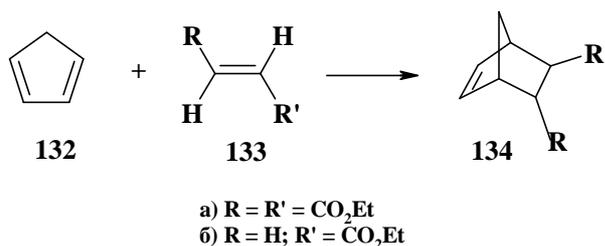
### 1.6.2.2. Синтез бензотиазолов

Бензотиазолы и их производные принадлежат к классу биологически ценных гетероциклических систем, поскольку обладают мощной противоопухолевой активностью, широко применяются при лечении аутоиммунных и воспалительных процессов, эпилепсии, рака и туберкулеза. Кроме того, они используются в промышленности в качестве антиоксидантов и ускорителей вулканизации резины. В воде осуществлена циклоконденсация 2-аминотиофенола **129** и арил/гетерил альдегидов **130** под действием  $\beta$ -CD (50°C, 1.5 ч) с образованием 2-арил/гетерил бензотиазолов **131** с выходом до 92% [94].

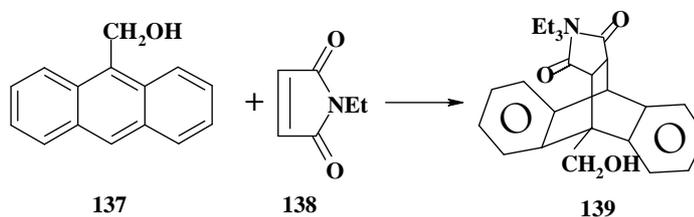
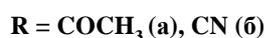
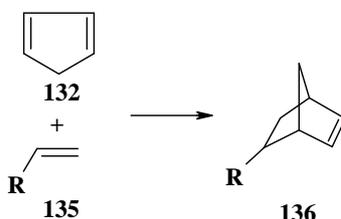


### 1.6.3. Реакции Дильса-Альдера

Реакция Дильса-Альдера - один из важнейших синтетических методов в органической химии, позволяющий осуществлять эффективный синтез новых  $\sigma$ -связей посредством меж- или внутримолекулярного связывания. CDs с подходящим размером полости могут действовать как катализаторы этой реакции. Например, скорость реакции между этилакрилатом **133** и циклопентадиеном **132** с участием  $\beta$ -CD в воде увеличивается в 70 раз в результате одновременного включения в полость  $\beta$ -CD двух молекул: диена и диенофила, т.е. благодаря образованию тройного комплекса включения [95, 96].

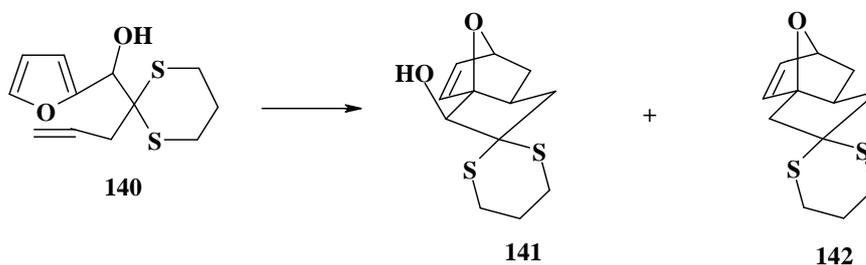


Ускорение реакции наблюдается также при взаимодействии цикlopentадиена **132** с бутеном **135 а** (10 ммоль  $\beta$ -CD, 20°C) в 10900 раз, акрилонитрилом **135 б** в 537 раз (10 ммоль  $\beta$ -CD, 30°C), антрацен-9-карбинола **137** с имидом *N*-этилмалеиновой кислоты **138** (10 ммоль  $\beta$ -CD, 45 °C) до 13800 раз [97].



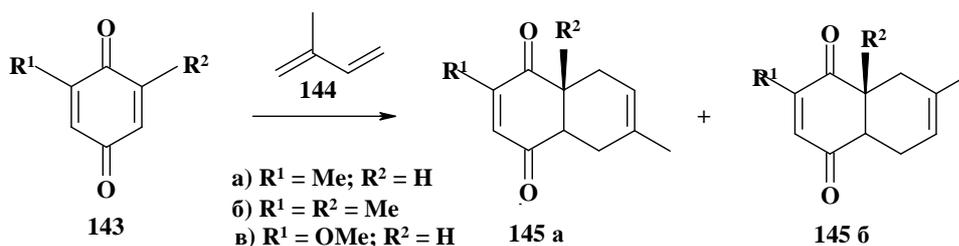
С другой стороны, использование  $\alpha$ -CD понижает скорость реакции, что объясняется относительно меньшей полостью  $\alpha$ -CD, которая может связывать только цикlopentадиен, не оставляя места для диенофила.

Каталитическое действие  $\beta$ -CD обнаружено также в реализации внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера фурановых спиртов **140**, в которых диен и диенофил разделены тремя углеродными атомами [98].



В воде (89°C, 6 ч) без применения каких-либо катализаторов циклизация протекает лишь с 20%-ным выходом, в то время как в присутствии 1 экв.  $\beta$ -CD соответствующий 1,3-дитиациклогексан выделен с выходом 91%. В случае  $\alpha$ -CD значимого изменения реакционной способности не наблюдается.

Известно, что CDc не только ускоряют реакции Дильса-Альдера, увеличивают эндо/экзо стереоселективность, но и используются для контроля региоселективности. Авторами [99] сообщается, что при взаимодействии 1,4-бензохинона **143** с пента-1,3-диеном **144** в воде в присутствии  $\beta$ -CD наблюдается преимущественно орто-стереоселективность **145 а** (99:1), в случае изопрена – мета-стереоселективность **145 б** (12:88), тогда как в органических растворителях в присутствии кислот Льюиса образуется мета-аддукт **145 а**.

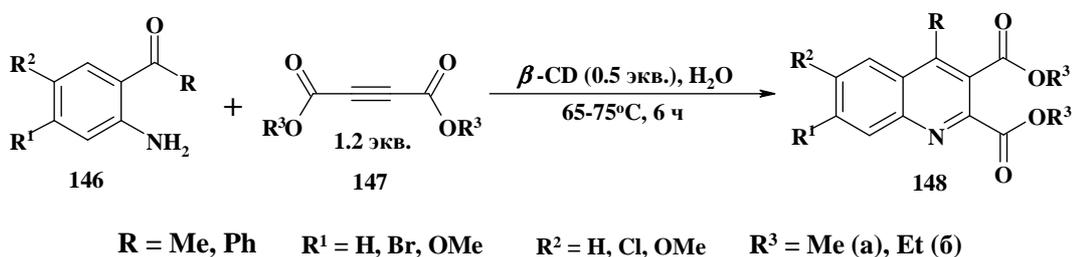


Важно также отметить, что выходы продуктов реакции существенно выше в присутствии  $\beta$ -CD (80-86%) по сравнению с обычной водой (21-30%) или в присутствии кислот Льюиса (52%) в органических растворителях.

Реализация контролируемой региоселективности под действием  $\beta$ -CD имеет важное значение, т.к. использование кислотного катализа в среде органических растворителей сопровождается полимеризацией диенов и диенофилов.

#### 1.6.4. Циклоприсоединение к $\alpha$ -оксоалкинам

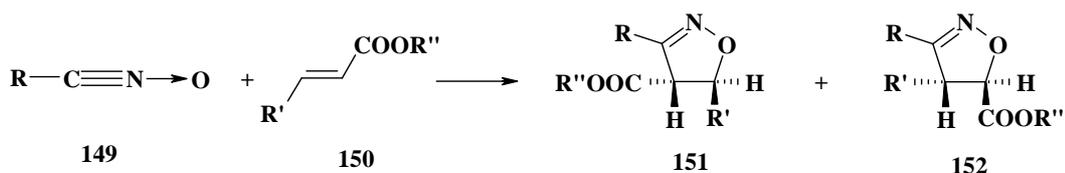
Осуществлен элегантный, простой и экологически безопасный *one-pot* синтез производных хинолина **148** в воде при взаимодействии *o*-фениламинокетонов **146** с пропиолатами **147**, катализируемый  $\beta$ -CD с выходом до 85% без образования побочных продуктов [100]. Без использования  $\beta$ -CD реакция не протекает.



## 1.6.5. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения

### 1.6.5.1. Синтез изоксазолинов

Впервые осуществлено биокаталитическое, региоселективное, асимметрическое циклоприсоединение арилнитрилоксидов **149** к эфирам коричной кислоты **150** ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $37^\circ\text{C}$ , 30 ч, фосфатный буфер ( $\text{pH} = 7.2$ )) [101]. Обнаружено, что регио- и стереоселективность данного процесса повышается с использованием  $\beta$ -CD благодаря хиральному распознаванию. Так, пекарские дрожжи (*Saccharomyces cerevisiae*) катализируют процесс циклоприсоединения в случае **150 в** с образованием исключительно региоизомера **151**, в случае алкенов **150 а, б** образуется смесь изоксазолинов **151** и **152** с преобладанием **151**, а изомер **152** не удалось выделить в чистом виде ни в одном из случаев.



- а:  $\text{R} = 2,6\text{-dichlorophenyl}$ ;  $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$ ;  $\text{R}'' = \text{C}_2\text{H}_5$   
 б:  $\text{R} = 2,4,6\text{-trimethylphenyl}$ ;  $\text{R}' = 4\text{-H}_3\text{CC}_6\text{H}_4$ ;  $\text{R}'' = \text{C}_2\text{H}_5$   
 в:  $\text{R} = 2,4,6\text{-trimethoxyphenyl}$ ;  $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$ ;  $\text{R}'' = \text{C}(\text{CH}_3)_3$

Добавление в реакционную смесь  $\beta$ -CD повысило региоселективность процесса: образовался единственный изомер **152** независимо от природы заместителей. По мнению авторов, регио- и энантиоселективность процесса обусловлена фиксацией геометрии диполя в полости природного фермента, а диполярфила - в полости  $\beta$ -CD с образованием комплекса включения 1:1, в котором сложноэфирная функция дополнительно связана с ОН-группой  $\beta$ -CD.

Увеличение стереоселективности в присутствии  $\beta$ -CD наблюдается также в случае 1,3-диполярного циклоприсоединения арилзамещенных нитрилоксидов **149** к активированной связи  $\text{C}=\text{C}$  2- и 4-винилпиридинов **153** [102]. Показано, что наличие двух молекул-хозяев, имеющих гидрофобные полости, – природного фермента (пекарские дрожжи) и искусственного ( $\beta$ -CD)

существенно повышает стереоселективность процесса циклоприсоединения (рис. 7). Авторами отмечается региоселективное формирование 5-пиридил 2-изоксазолинов **154** с энантиоселективностью до 64 % по сравнению с 25% в отсутствие  $\beta$ -CD.

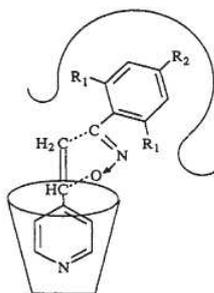
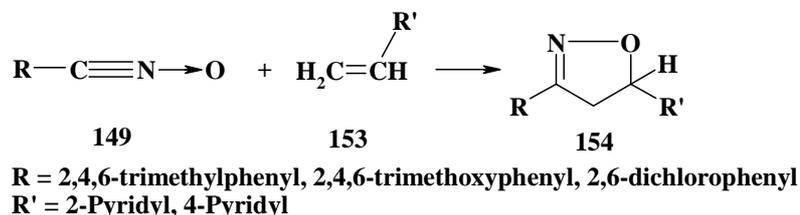
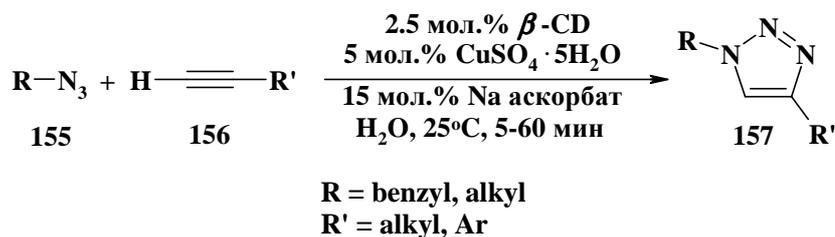


Рис. 7. Ориентация диполя в полости природного энзима и диполярфила - в полости  $\beta$ -CD

Таким образом, контролирование региоселективности биокаталитических реакций циклоприсоединения с помощью  $\beta$ -CD, как искусственного фермента, может найти широкое применение в различных стереоконтролируемых синтезах.

### 1.6.5.2. Синтез 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов

Высокая эффективность  $\beta$ -CD показана в реакции “click chemistry” терминальных алкинов **156** с азидами **155** в водной среде (25°C,  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  аскорбат натрия), приводящей к образованию 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов **157** с выходом 90-99% [103]. Использование  $\beta$ -CD позволило сократить время реакции в большинстве случаев до нескольких минут.



### 1.6.6. Синтез бензофуран-*N*-оксидов

Бензофуран-*N*-оксиды являются одними из важных интермедиатов для получения лекарственных средств, а также широко используются в аналитической химии, сельском хозяйстве, биологии, оборонной промышленности. Главным недостатком наиболее распространенного метода синтеза бензофуран-*N*-оксидов окислением соответствующего *o*-дифенола являются низкие выходы, использование сильно основной среды, повышенной температуры, длительного времени реакции и токсичных органических растворителей. Применение  $\beta$ - и  $\gamma$ -CD позволило разработать простой и практичный способ получения бензофуран-*N*-оксидов **159** из *o*-нитроанилинов **158** в водной среде (25°C, 20 мин) с высоким выходом ( $\alpha$ -CD 56%,  $\beta$ -CD 85%,  $\gamma$ -CD 93%) [104]. В отсутствие CD выходы продукта реакции не превышают 20 %.

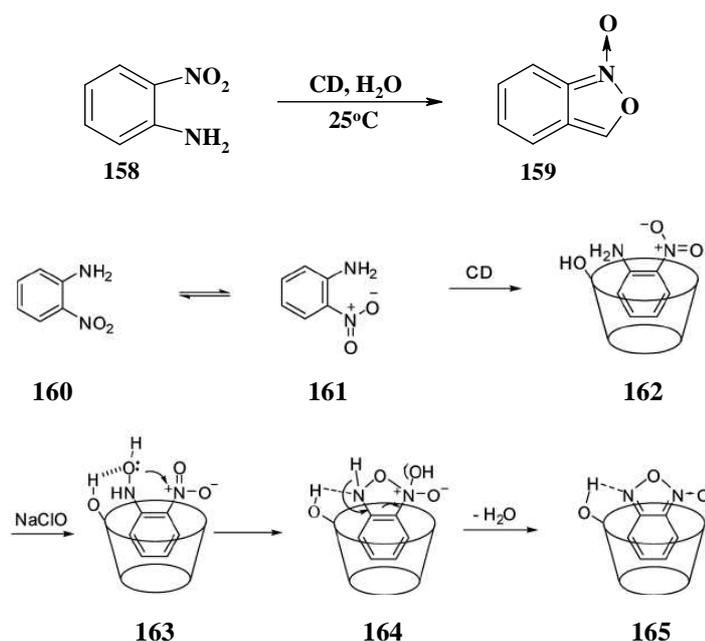


Рис. 8. Механизм образования бензофуран-*N*-оксидов из *o*-нитроанилинов в присутствии циклодекстрина

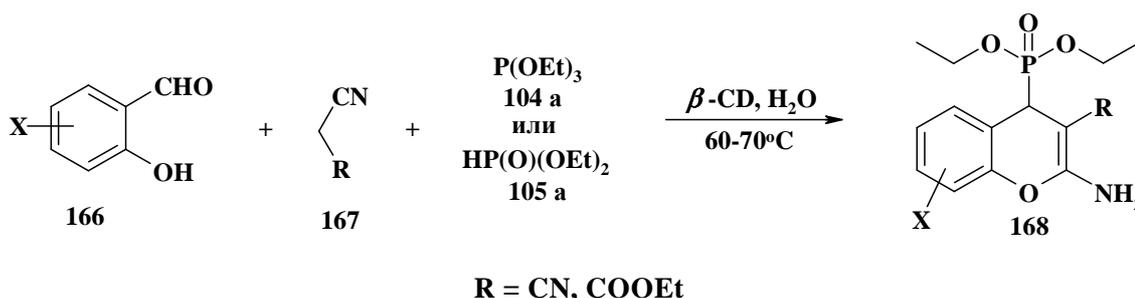
Определяющая роль CD объясняется образованием комплекса включения с *o*-нитроанилином, препятствующего образованию побочного продукта (рис. 8).

## 1.7. Мультикомпонентные реакции

### 1.7.1. Трехкомпонентные реакции гетероциклизации

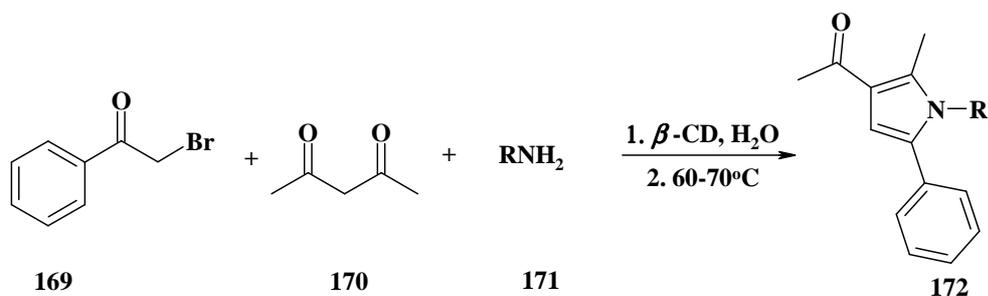
#### 1.7.1.1. Синтез 2-амино-4*H*-хроменов

2-Амино-4*H*-хромены – важный класс соединений, являющихся структурным фрагментом многих природных продуктов, а также веществ, используемых в косметике и агрохимии. Недавно авторами [105] разработан эффективный путь синтеза 2-амино-4*H*-хромен-4-илфосфонатов **168** с выходом 76-88% в результате мультикомпонентной конденсации салицилальдегида **166**, малонитрила или этилцианоацетата **167** и ди- или триэтилфосфита **104 а**, **105 а** в нейтральных условиях ( $H_2O$ ,  $\beta$ -CD). Без участия  $\beta$ -CD целевой продукт не образуется.



#### 1.7.1.2. Синтез пирролов

Пиррольное кольцо содержится в структуре многих природных и биологически важных молекул, таких как порфирины, коэнзимы, и алкалоиды. Несмотря на существование разнообразных путей синтеза пирролов, большинство из них включают многошаговые синтетические операции, что приводит к снижению выходов продуктов реакций. Авторами [106] впервые осуществлен мультикомпонентный синтез пирролов **172** в воде с использованием легкодоступных строительных блоков (фенацилбромида **169**,  $\beta$ -дикетона **170** и аминов **171**) и  $\beta$ -CD с выходом 79–89%. Без участия  $\beta$ -CD реакция не протекает.



R = Ph; 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 3,4-Me<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-n-Bu-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; benzyl; 3-bromo benzyl; 3-methoxy benzyl; 2,6-diethyl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Роль  $\beta$ -CD проявляется в активировании феноцилбромида посредством комплексообразования (рис. 9) и последующем взаимодействии комплекса с пентан-2,4-дионом, а затем – с соответствующим амином.

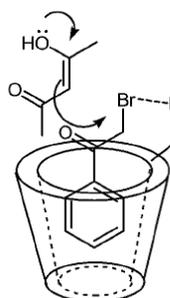
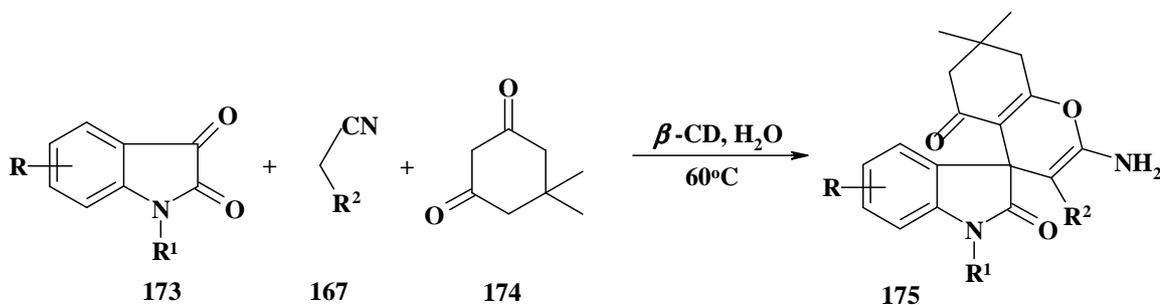


Рис. 9. Активирование феноцилбромида комплексообразованием с  $\beta$ -CD

### 1.7.1.3. Синтез спирооксиндолов

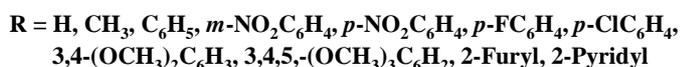
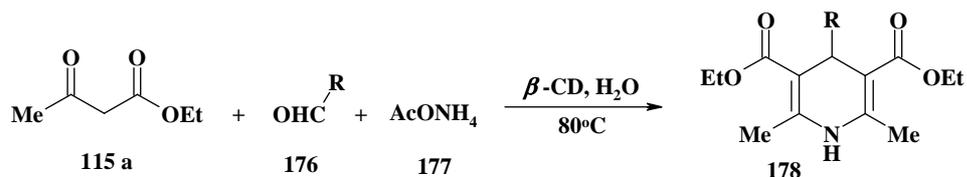
Открыт прямой, экологически безопасный трехкомпонентный *one-pot* синтез спирооксиндолов **175** из изатина **173**, малонитрила **167** и 1,3-дикарбонильных соединений **174** в воде в присутствии  $\beta$ -CD с выходом (84-91%) [107].



R = H, 4-Br, 6-Br, 5-CH<sub>3</sub>, 5-NO<sub>2</sub>  
R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ph  
R<sup>2</sup> = CN, COOMe

### 1.7.1.4. Синтез 1,4-дигидропиридинов

Недавно развит твердофазный трехкомпонентный *one-pot* синтез 1,4-дигидропиридинов (1,4-ДГП) **178** с выходом 86-95% из алифатических, ароматических и гетероциклических альдегидов **176**, этилацетоацетата **115 a,e** и ацетата аммония **177** под действием  $\beta$ -CD (0.1 ммоль) ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 10 мин - 2.5 ч) [108].



При проведении реакции Ганча в аналогичных условиях в отсутствие  $\beta$ -CD 1,4-ДГП образуются с выходом 68% в течение 8 ч. Механизм реакции предполагает, что  $\beta$ -CD может благоприятствовать конденсации Кневенагеля посредством активации карбонильной группы инкапсулированного в полость  $\beta$ -CD альдегида **180** дополнительно через водородное связывание со вторичными группами  $\beta$ -CD. Аналогичная активация карбонильной группы этилацетоацетата **183** способствует образованию енаминоэфира **184** в реакции с аммиаком **182**. Внутримолекулярная конденсация промежуточного продукта **185** приводит к соответствующему 1,4-ДГП **186** (рис. 10).

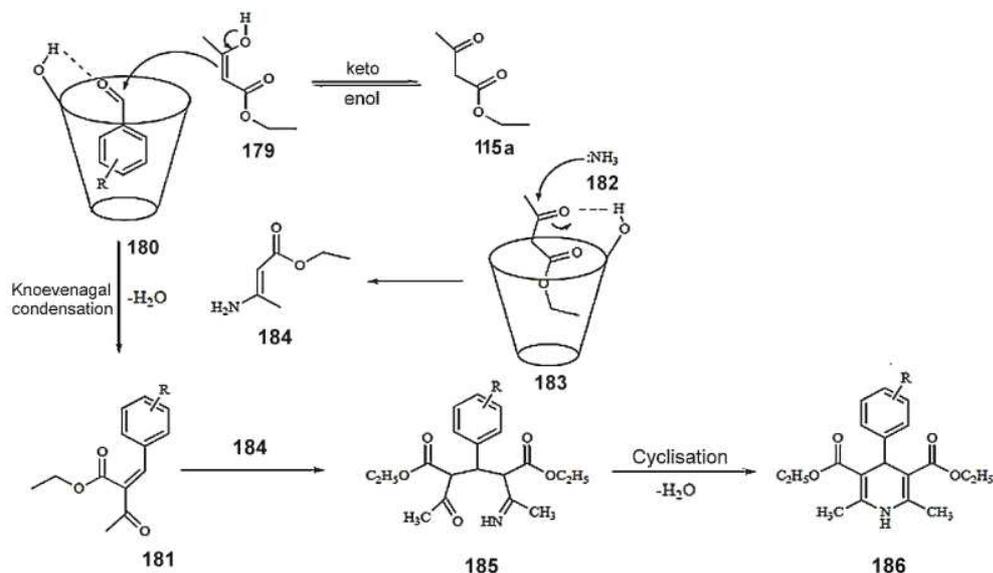
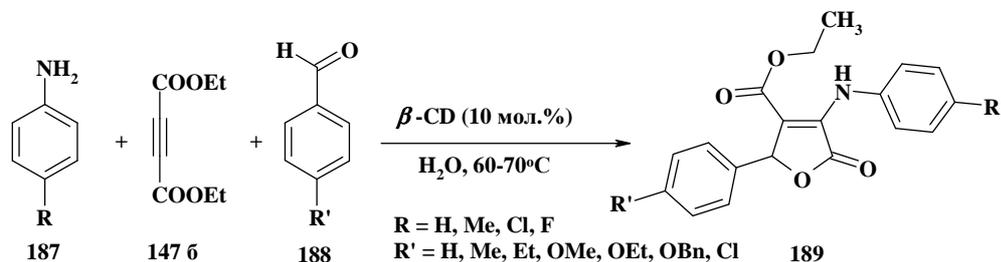


Рис. 10. Образование 1,4-ДГП в присутствии  $\beta$ -CD

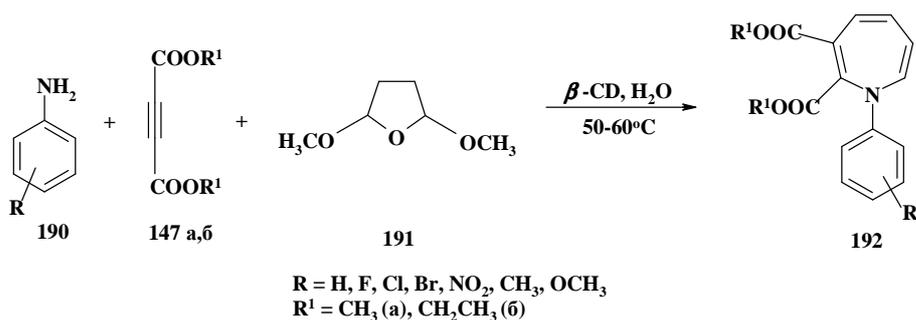
1,4-Дигидропиридины широко используются при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, в качестве антидепрессантов, болеутоляющих, противоопухолевых, гипнотических, противовоспалительных средств.

### 1.7.1.5. Мультикомпонентные реакции гетероциклизации на основе эфиров ацетилендикарбоновой кислоты

Фуран-2(5*H*)-оны являются ценным классом соединений ввиду наличия их структурного фрагмента в более чем 13000 природных продуктах, обладающих широким диапазоном биологического действия: антибактериального, противогрибкового, противовоспалительного, противоракового и противовирусного (анти-ВИЧ). Разработан эффективный мультикомпонентный метод синтеза 3,4,5-замещенных фуран-2(5*H*)-онов **189** из анилинов **187**, этилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты **147 б** и бензальдегидов **188** с выходом 78-88% при использовании  $\beta$ -CD (10 мол.%) в водной среде (60–70°C, 12 ч) [109].



Впервые синтезированы *N*-замещенные азепины **192** в результате трехкомпонентной реакции ароматических аминов **190**, эфиров ацетилендикарбоновой кислоты **147а,б** и 2,5-диметокситетрагидрофурана **191** в воде ( $\beta$ -CD, 50-60 °C) с выходом 80-96% [110].

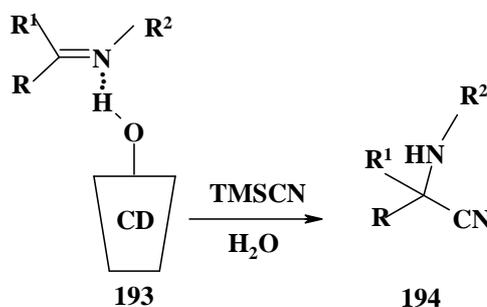


Азепины и их аналоги обладают широким спектром биологической активности, включая антигистаминное, спазмолитическое, противорвотное, противовоспалительное и фунгицидное действия.

## 1.7.2. Другие трехкомпонентные реакции

### 1.7.2.1. Реакция Штреккера

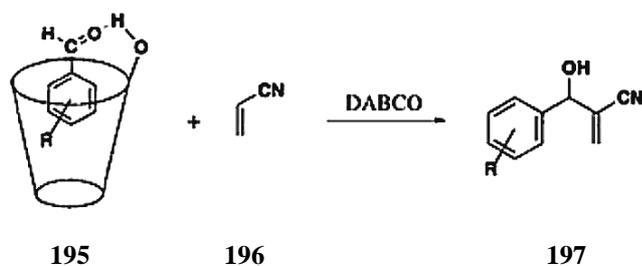
Реакция Штреккера - один из самых эффективных и простых методов синтеза  $\alpha$ -аминонитрилов, которые являются важными прекурсорами для синтеза  $\alpha$ -аминокислот и различных азотсодержащих гетероциклов, таких как триадазолы, имидазолы и т.д. Однако, большая часть известных ранее методов включает использование сильных кислот, дорогих реагентов, значительной продолжительности реакции, кропотливого выделения целевых продуктов и сопровождается образованием токсичных побочных продуктов. Открытие экологически безопасного метода нуклеофильного присоединения триметилсилилцианида к имидам **193** в водной среде (0.1 экв.  $\beta$ -CD, 25°C) позволяет получать  $\alpha$ -аминонитрилы **194** с количественным выходом в течение 1-2 ч [111].



R = aryl, naphthyl; R<sup>1</sup> = H, CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = aryl, benzyl, tosyl

### 1.7.2.2. Реакция Бэйлиса-Хиллмана

В результате реакции Бэйлиса-Хиллмана могут быть получены высокофункционализованные винильные системы, используемые в органическом синтезе и конструировании некоторых природных соединений [112]. Однако, главным недостатком данной реакции является ее медленное протекание, требующее нескольких дней.

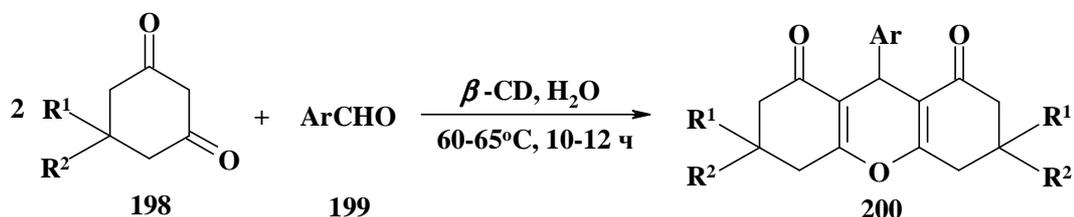


R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4,5-(MeO)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH=CH, 1-Naphtyl, 2-Naphtyl

При взаимодействии растворенного в воде комплекса альдегида с  $\beta$ -CD **195** и акрилонитрила **196** (DABCO, 25°C, 8 ч) ускорение реакции не наблюдалось, выходы аддукта не превышали 25%, по-видимому, из-за подвижности гостевой молекулы в растворе. Однако, при проведении реакции в твердом состоянии (растирание вручную смеси CD и реагентов в ступке в течение 45-60 мин) подвижность гостевой молекулы ограничена, что приводит к драматическому сокращению времени реакции и повышению выхода продуктов **197** до 60-72%.

### 1.7.2.3. Синтез 1,8-диоксооктагидроксантенов

1,8-Диоксооктагидроксантены **200** образуются в результате присоединения по Михаэлю 1,3-циклогексадиона/5,5-диметил-1,3-циклогександиона **198** к различным альдегидам **199** в воде в присутствии  $\beta$ -CD с выходом 70-94% [113].



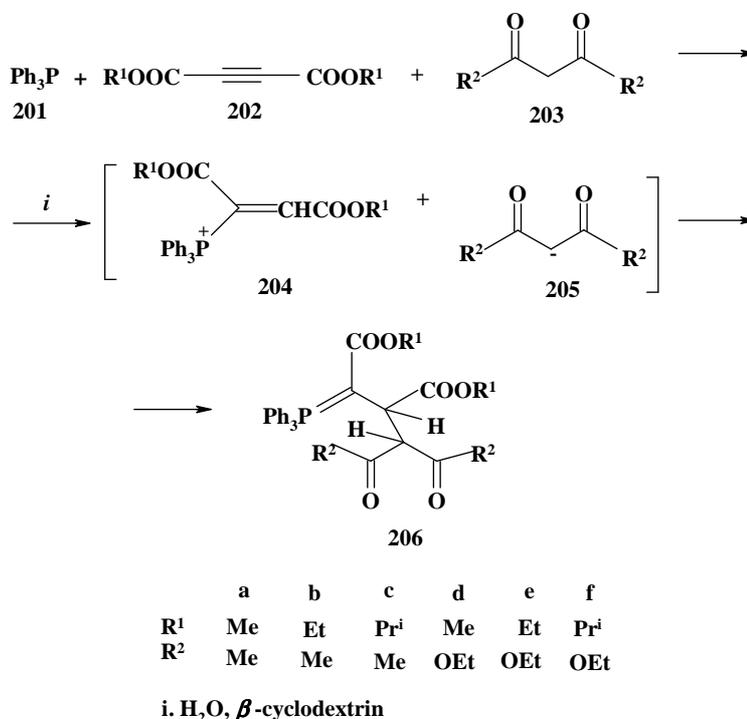
R<sup>1</sup> = H, CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = H, CH<sub>3</sub>; Ar = Ph, *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *m*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *p*-ONC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *p*-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *m*-ONC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *p*-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH=CH

Ксантены и бензоксантены являются фрагментом многочисленных биологически активных молекул и обладают противобактерицидным, противовирусным действием. Ксантендионы используются в качестве

красителей, флуоресцентных материалов для визуализации биомолекул в лазерных технологиях, благодаря своим спектроскопическим свойствам.

#### 1.7.2.4. Синтез илидов фосфора

Предложен одностадийный, трехкомпонентный метод синтеза илидов фосфора **206** конденсацией трифенилфосфина **201** с диалкилацетилендикарбоксилатами **202** и СН-кислотами **203**, такими как пента-2,4-дион или диэтилпропан-1,3-диоат, под действием  $\beta$ -CD без использования токсичных растворителей [114].



Роль  $\beta$ -CD в данной реакции заключается в повышении растворимости реагирующих соединений в воде.

#### 1.7.2.5. *One-pot* синтез $\alpha$ -аминофосфоновых эфиров

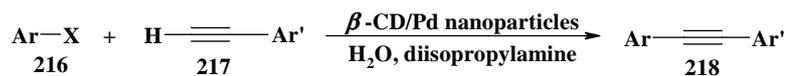
В работе [115] описан простой, мягкий и эффективный *one-pot* синтез  $\alpha$ -аминофосфоновых эфиров **209** из диэтилфосфита **105 a**, альдегидов **207** и аминов **208** в водной среде в присутствии  $\beta$ -CD. Выход целевых продуктов достигает 82%.



## 1.9. Реакции замещения

### 1.9.1. Реакция Соногаширы

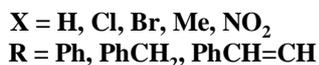
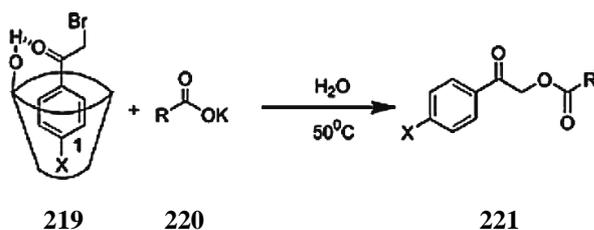
Реакция Соногаширы эффективно катализируется наночастицами палладия (10 мол.%) на подложке пер-тиолированного  $\beta$ -CD ( $\beta$ -CD/Pd) в водной среде при 25°C с выходом бисарилацетиленов **218** 52-92% без использования трифенилфосфина или CuI, обычно применяемых в данной реакции [118].



В изучаемой реакции  $\beta$ -CD не только предотвращает агрегацию Pd-частиц, но и является межфазным катализатором, доставляющим гидрофобные субстраты в водную среду. Каталитический процесс в целом облегчается сближением реакционных центров молекул и поверхности Pd.

### 1.9.2. Синтез фенацилэфиров

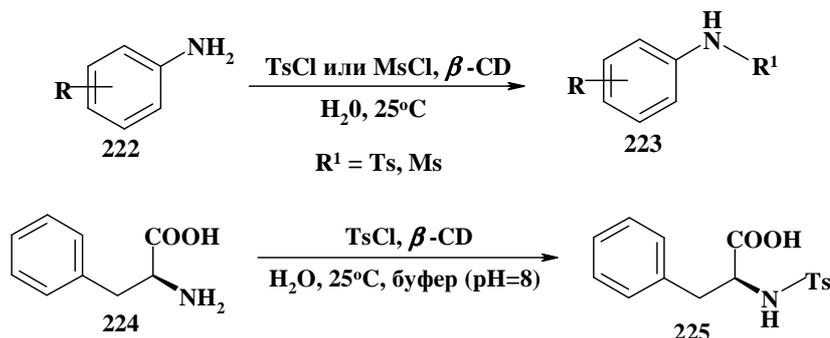
Найден простой метод синтеза фенацилэфиров **221** реакцией фенацилбромида **219** с калиевыми солями ароматических кислот **220** в воде с участием  $\beta$ -CD [119]. В отсутствие  $\beta$ -CD данный процесс не протекает.



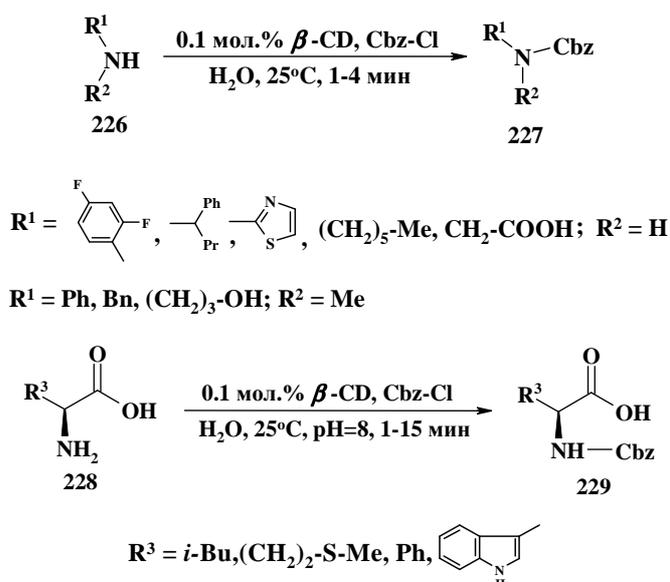
### 1.9.3. Защита аминогруппы

Разработан мягкий метод моносульфонилирования аминов **222** и аминокислот **224** (0.1 М карбонатный буфер, pH = 8) в воде (0.1 мол.%  $\beta$ -CD 25°C, 25-60 мин) с образованием сульфаниламидов **223**, **225** с высоким выходом [120]. Сульфаниламиды широко применяются в фармакологии в

качестве противоопухолевых, антибактериальных, противосудорожных, ВИЧ-ингибирующих средств.



Найден простой и селективный метод защиты аминогруппы аминокислот **226**, **228** в водной среде ( $25^\circ\text{C}$ , 0.1 мол.%  $\beta\text{-CD}$ ,  $\text{Cbz-Cl}$ ) без образования побочных продуктов [121].



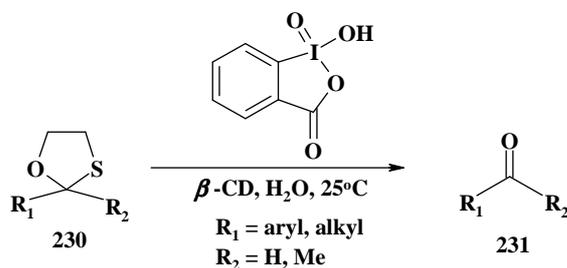
Эффективность данного процесса существенно зависит от pH среды: в кислой среде реакция не протекает вообще, в основной среде (pH=8) выходы продуктов достигают 84-97%.

## 1.10. Снятие защитных функций

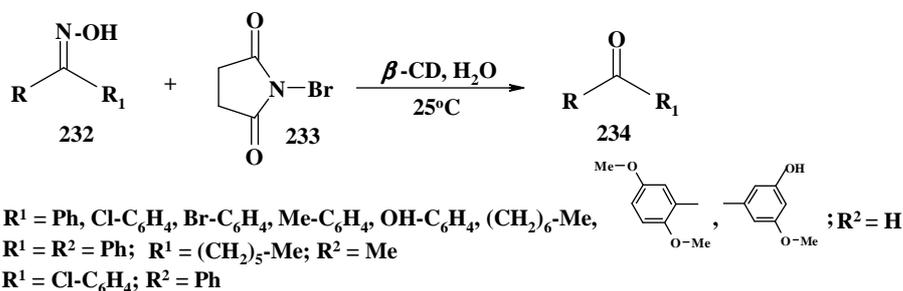
### 1.10.1. Окислительное расщепление 1,3-оксатиолоанов и оксимов

$\beta\text{-CD}$  служит эффективным катализатором для снятия 1,3-оксатиолоановой защиты в воде ( $25^\circ\text{C}$ , ИВХ, 0.1 ммоль  $\beta\text{-CD}$ , 5-25 мин). Соответствующие карбонильные соединения **231** образуются с выходом 85-90% [122]. В

отсутствие  $\beta$ -CD реакция протекает медленно (6 ч), выход продукта не превышает 20 %. Используемые ранее методы требовали стехиометрического количества окислителей: хлорамина-T, NCS-AgNO<sub>3</sub> и I<sub>2</sub>-AgNO<sub>2</sub>.

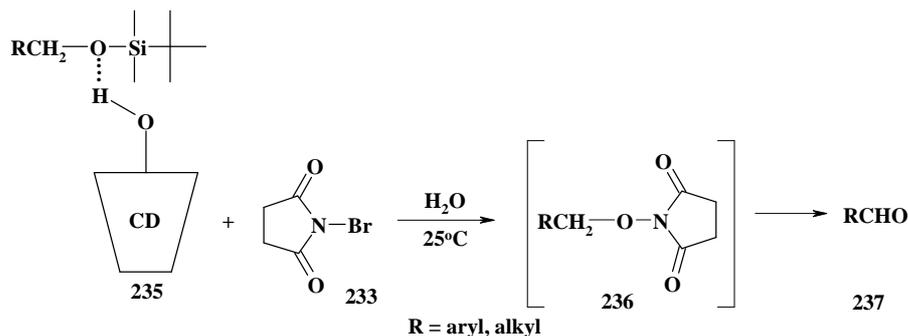


Регенерация карбонильных соединений из оксимов имеет большое значение в синтетической органической химии. Существующие методы требуют кислотно-катализируемого, восстановительного, окислительного, микроволнового, фотохимического снятия защиты. Авторами [123] осуществлено окислительное расщепления оксимов **232** в соответствующие карбонильные соединения **234** в водной среде (25°C,  $\beta$ -CD, NBS) с выходом 80-90 %. Без участия CD реакция не протекает.



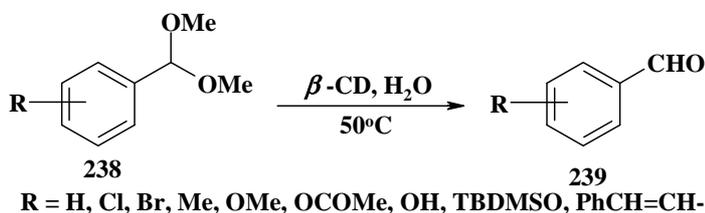
### 1.10.2. Тандемный процесс десилилирование/окисление спиртов

NBS может быть использован для расщепления *трет*-бутилдиметилсилиловых эфиров **235** в воде ( $\beta$ -CD, 25°C) с последующим окислением спиртов до альдегидов **237** с выходом 60-87% [124].



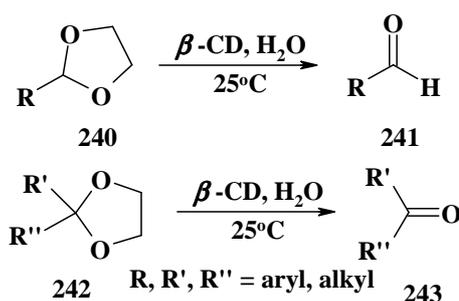
### 1.10.3. Гидролиз ацеталей и 1,3-диоксоланов

В водной среде в присутствии  $\beta$ -CD успешно осуществлено превращение ацеталей ароматических альдегидов **238** в карбонильные соединения **239** без применения кислотных реагентов [125].



Данная реакция применима для широкого ряда ацеталей, имеющих различные алкоксигруппы, а также сопряженную двойную связь (PhCH=CH). Важно отметить, что этот процесс не протекает без использования  $\beta$ -CD.

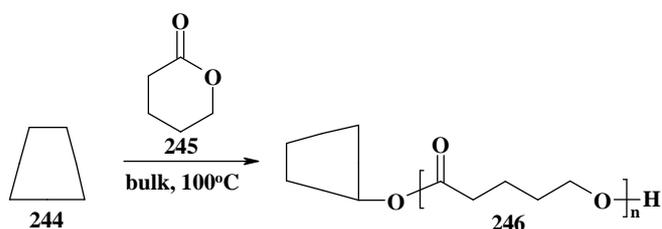
Снятие 1,3-диоксолановой защиты карбонильных групп **240**, **242** легко протекает в воде под действием  $\beta$ -CD при 25°C [126].



## 1.11. Реакции полимеризации

### 1.11.1. Полимеризация лактонов

$\beta$ -CD **244** эффективно и селективно инициирует полимеризацию лактонов **245** с раскрытием кольца, сопровождающуюся образованием псевдополиротаксанов **246** – соответствующих полиэфиров с циклодекстриновым кольцом на конце полимерной цепи. Процесс протекает без использования сокатализаторов и растворителей [127].



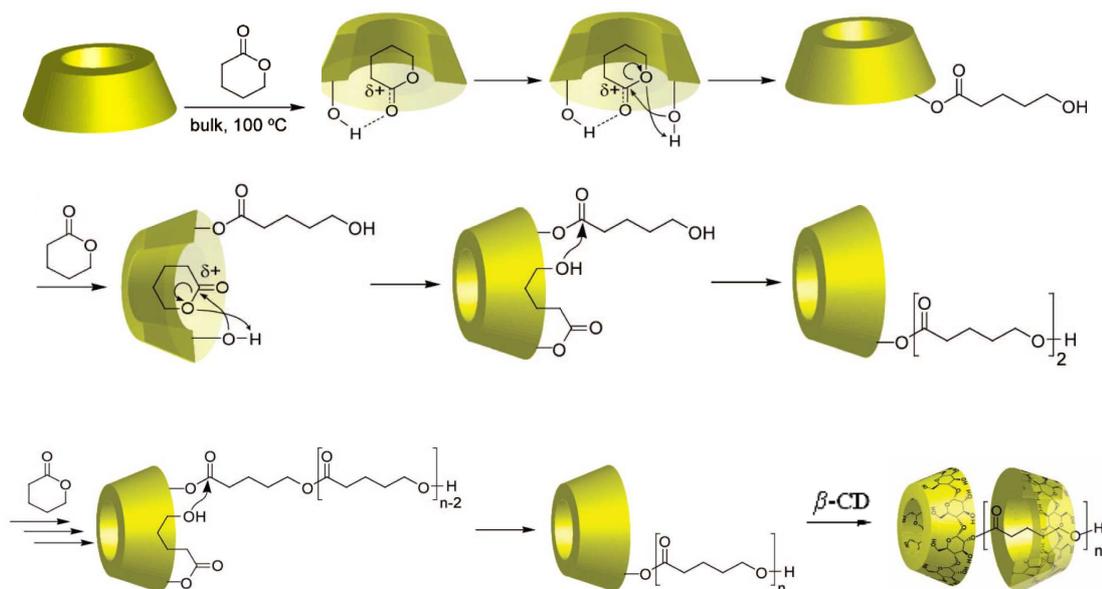


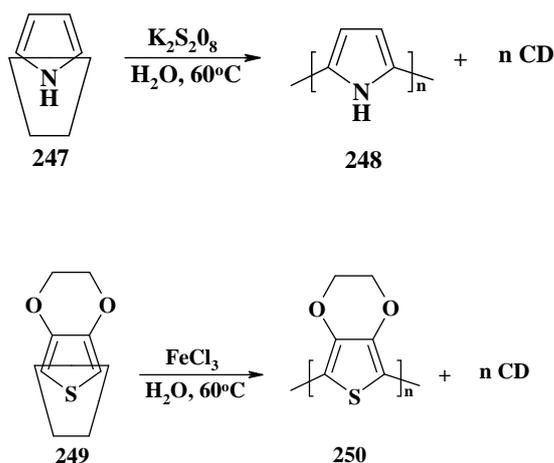
Рис. 11. Механизм полимеризации лактона и образование ротаксана в присутствии  $\beta$ -CD

По мнению авторов полимеризация лактона в присутствии  $\beta$ -CD протекает в результате последовательных стадий: формирования комплекса включения лактон/ $\beta$ -CD 1:1, активации C=O связи **245** посредством водородного связывания с OH группой  $\beta$ -CD широкого обода, нуклеофильной атаки второй OH группы  $\beta$ -CD при C2 по активированному атому углерода карбонильной группы субстрата, разрыва связи C=O и образования эфирной связи (рис. 11). При инкапсулировании следующей молекулы лактона в **246** происходит удлинение цепи в результате атаки свободной OH группы комплекса лактон/ $\beta$ -CD углеродного атома карбонильной группы **245**. Ротаксаны образуются при добавлении к **246** молекулы  $\beta$ -CD.

В данной работе показано, как CDs могут имитировать работу ферментов при формировании полимеров в живых системах, поскольку субстраты связаны нековалентно и образующиеся продукты высвобождаются в ходе реакции. Следует также отметить, что данная реакция является одновременно примером ковалентного катализа  $\beta$ -CD.

### 1.11.2. Полимеризация гетероароматических соединений

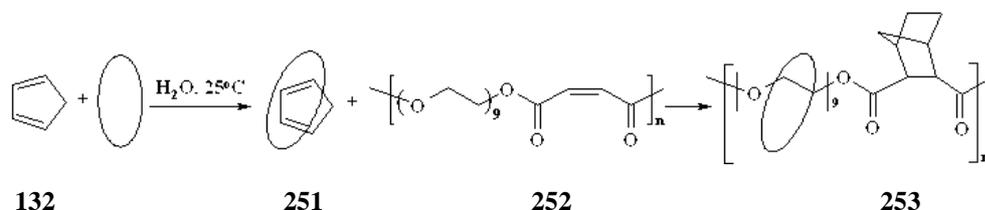
Сторсбергом и сотр. была осуществлена окислительная полимеризация гидрофобных гетероароматических соединений **248**, **250** в воде с участием CDs ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) без использования органических растворителей [128]. Мономеры – пиррол и 3,4-этилендиокситиофен – образуют с CDs комплексы **247**, **249**, устойчивые при комнатной температуре в течение нескольких недель, в то время как исходные мономеры легко окисляются и изменяют цвет. Бесцветные, кристаллические комплексы мономер/CD **247**, **249**, растворимые в воде при комнатной температуре, были заполимеризованы при  $60 \pm 70^\circ\text{C}$  в окислительных условиях под действием персульфата калия или хлорида железа (III). Осажденные из раствора полимеры **248**, **250** по данным ИК спектроскопии не содержали циклодекстрина и не формировали структур ротаксанового типа. Электропроводность  $\pi$ -сопряженных полимеров пиррола и 3,4-этилендиокситиофена аналогична таковой для полимеров, полученных стандартными методами, например, при электрохимической полимеризации с использованием  $\text{LiClO}_4$  как электролита [129, 130].



Важно отметить, что использование CDs позволяет понизить давление насыщенного пара мономеров при комплексообразовании, маскируя неприятные и токсичные запахи пиррола и 3,4-этилендиокситиофена.

### 1.11.3. Синтез полипсевдоротаКСанов

КомплекС включения циклопентадиен/метилованный  $\beta$ -CD **251** успешно использовался в реакции Дильса-Альдера с водорастворимым ненасыщенным полиэфиром **252** в водной среде для синтеза *in situ* полипсевдоротаКСанов **253** нового типа [131].

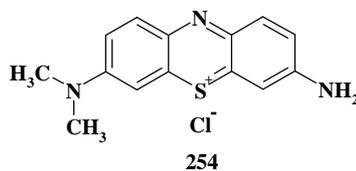


В данной реакции свободные молекулы  $\beta$ -CD включают внутрь полости полимерную цепь, формируя комплексы включения псевдоротаКСанового типа. Подобные архитектурные ансамбли используются в создании молекулярных нанотрубок и электронных устройств.

### 1.12. Фотореакции

Известно, что комплексообразование субстратов с CDs изменяет фотофизические и/или фотохимические свойства гостевых молекул, а также влияет на направление многих фотореакций в водной среде.

Так, например, интенсивность флуоресценции в присутствии  $\beta$ -CD в случае красителя Азур А **254** возрастает в три раза [132], а в случае диклофенака это свойство используется для определения его в фармацевтических образцах [133].



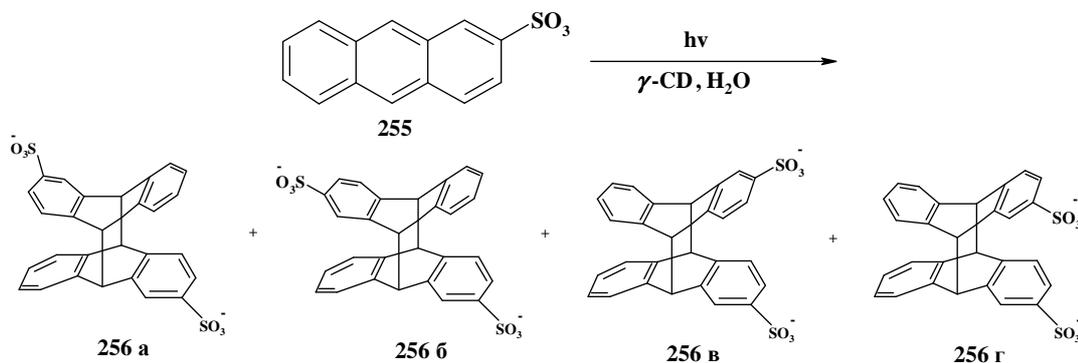
Azure A

Важно отметить, что  $\beta$ -CD и его производные увеличивают фотостабильность некоторых лекарств, таких как никардипин (в случае  $\alpha$ -CD наблюдается фотодеградация, а  $\gamma$ -CD не оказывает влияния на его

фотостабильность) [134], ацитретин [135] нифедипин [136], диклофенак [137]. Комплексообразование может оказывать и обратное действие: например, в случае мидазолама, фуросемида, прохлорперазина [137] происходит ускорение фотодеградациии, а в случае пироксикама – изменение фотостабильности не наблюдается вообще. Такие различия в поведении объясняются погружением в полость CD именно той части молекулы, которая подвержена фотовоздействию.

### 1.12.1. Фотодимеризация 2-антраценсульфоната

Фотодимеризация 2-антраценсульфоната **255** ускоряется в воде с участием CD, но селективность процесса зависит от типа последнего [138]. Так, в случае  $\beta$ -CD образуется один из изомеров **256 а**, в то время как в случае  $\gamma$ -CD или в отсутствие CD вообще образуется смесь 4-х изомеров **256 а-г**.



Влияние природы молекулы хозяина объясняется формированием комплексов 1:1 ( $\beta$ -CD) или 2:1 ( $\gamma$ -CD) соответственно (рис. 12).

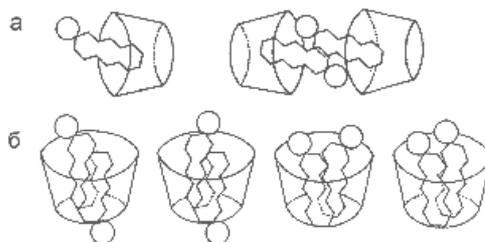
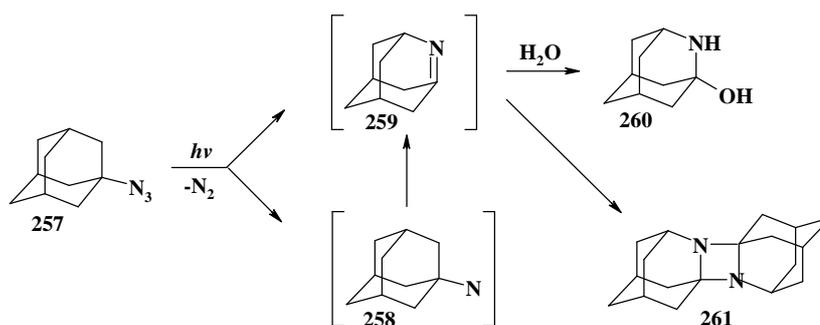


Рис. 12. Модели комплексов включения 2-антраценсульфоната: а) с  $\beta$ -CD, б) с  $\gamma$ -CD

### 1.12.2. Фотолиз 1-азидоадамантана

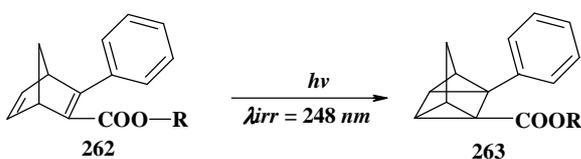
Фотолиз 1-азидоадамантана **257** в отсутствие растворителя или в щелочном растворе приводит к димерному продукту **261**. Однако при добавлении в реакционную смесь  $\alpha$ -CD или  $\beta$ -CD образуется единственный продукт - аминспирт **260** с выходом 94 и 91% соответственно [139].



Такое изменение направления реакции объясняется тем, что интермедиат **259**, формирующийся в полости CD, оказывается связанным последним и не может димеризоваться в продукт **261**, а взаимодействует с инкапсулированными в полости молекулами воды с образованием продукта **260**.

### 1.12.3. Фотоизомеризация норборнадиена

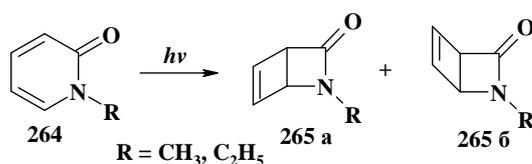
Фотоизомеризация норборнадиена и его производных в органических растворителях изучена очень хорошо, а в водной среде – ограничено из-за нерастворимости субстрата в воде [140]. Благодаря комплексообразованию с  $\beta$ -CD (1:1) авторам [141] удалось осуществить фотоизомеризацию четырех производных ароматических норборнадиенов **262** в 0.01M растворе вода/этанол (99/1) и существенно повысить флуоресценцию гостевой молекулы относительно свободного субстрата.



Изучение фотоизомеризации в чистом этаноле показало, что интенсивность процесса в 1.6-3 раза ниже, чем в смеси вода/этанол (99/1) в присутствии  $\beta$ -CD.

#### 1.12.4. Фотолиз *N*-алкилпиридонов

Облучение ахиральных *N*-алкилпиридонов **264**, включенных в полость  $\beta$ -CD, позволяет получить хиральные продукты фотоциклизации - 2-азабицикло[2.2.0]-гекс-5-ен-3-оны **265 а**, **б** с 60%-ной энантиоселективностью [142]. Интересно отметить, что данная энантиоселективность получена лишь в случае, когда комплексы включения были приготовлены при механическом смешивании молекул хозяина и гостя в ступке. В водном растворе получалась рацемическая смесь и энантиоселективность не превышала 5 %.

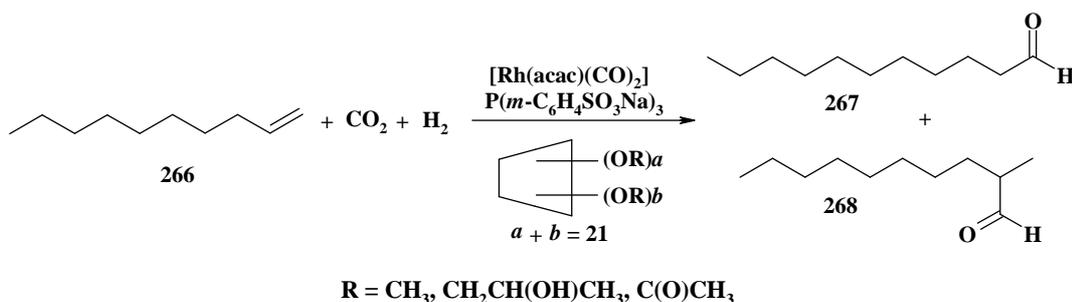


Таким образом, можно сделать вывод о том, что  $\beta$ -CD имеет большой потенциал в качестве хирального хозяина, благодаря его способности включать разнообразные органические молекулы как в растворе, так и в твердом состоянии.

### 1.13. Другие реакции

#### 1.13.1. Гидроформилирование олефинов

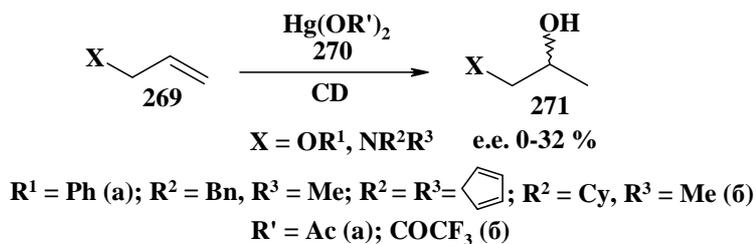
Известно, что гидроформилирование длинноцепочечных олефинов может быть эффективно осуществлено в органических растворителях, однако в двухфазной системе этот процесс обычно протекает медленно и с низкой селективностью. Авторами [143] было реализовано родий-катализируемое гидроформилирование дец-1-ена **266** в водной двухфазной среде в присутствии алкилированного  $\beta$ -CD с количественным выходом целевого продукта **267**, **268** и региоселективностью до 95 %.



Эффективность химически модифицированного  $\beta$ -CD обусловлена его амфифильностью, позволяющей ему выполнять роль межфазного катализатора. При участии нативного  $\beta$ -CD данный процесс протекает с низкой конверсией, наилучший результат достигнут в случае диметил- $\beta$ -CD.

### 1.13.2. Оксимеркурирование алкенов

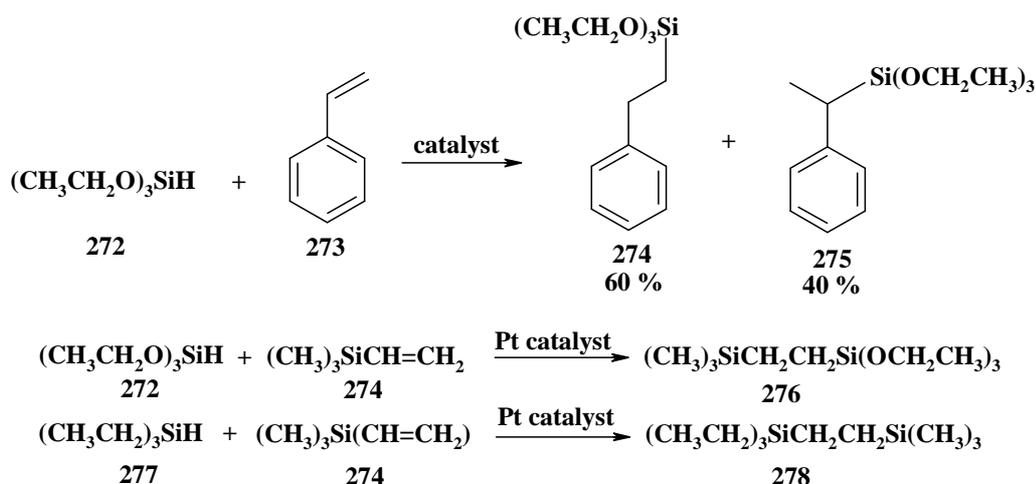
Оксимеркурирование и последующее демеркурирование является мягким альтернативным методом обычной кислотно-катализируемой гидратации алкенов. Так, была осуществлена энантиоселективная гидратация двойной связи **269** по Марковникову методом оксимеркурирования/деммеркурирования с использованием  $\alpha$ -CD и  $\beta$ -CD в роли катализаторов [144].



Данная реакция является примером использования межфазного катализа, когда липофильный реагент (аллиловый эфир или амин) транспортируется в водную фазу, в которой реализуется процесс оксимеркурирования с участием растворимого в воде  $\text{Hg}(\text{OCOCF}_3)_2$  **270**. Последующее демеркурирование интермедиата  $\text{NaBH}_4$  приводит к образованию продукта гидратации **271** с выходом до 32% и 14–60% в случае аллиламинов и защищенных спиртов.

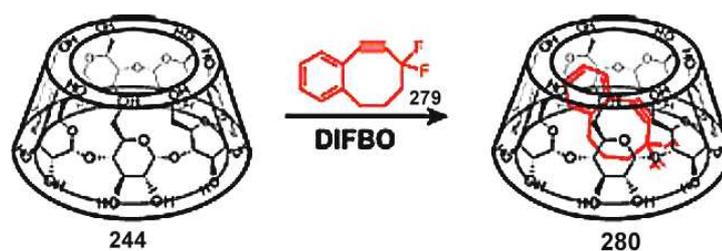
### 1.13.3. Гидросилилирование

Еще одним примером увеличения выхода целевых продуктов при использовании  $\beta$ -CD является гидросилилирование алкенов **273**, **274** в присутствии Pt-содержащих катализаторов [145]. Так скорость гидросилилирования стирола **273** и триметилвинилсиланов **274** триэтоксисиланом **272** с участием  $\beta$ -CD возрастает в 2-3 раза.



### 1.13.4. Применение комплексообразования с циклодекстринами для стабилизации высокореакционных субстратов

Известно, что высоко реакционноспособные циклооктины являются субстратами для реакций циклоприсоединения с азидами, в отсутствие медных катализаторов в биологических системах. Однако, например, дифторбензоциклооктин **279** является настолько реакционноспособным, что самопроизвольно тримеризуется с образованием соответствующих производных бензола. Применение  $\beta$ -CD **244** позволяет предотвратить олигомеризацию циклооктина путем формирования устойчивого комплекса включения в водной среде **280** [146].



Полученный комплекс может храниться в виде лиофилизованного порошка и при необходимости гостевая молекула может быть извлечена из полости молекулы-хозяина подходящим органическим растворителем. Таким образом, комплексообразование соединений, обладающих высокой реакционной способностью, с  $\beta$ -CD является перспективнейшим подходом для их стабилизации.

В данном обзоре раскрыт широкий спектр каталитической активности  $\beta$ -циклодекстрина в различных типах реакций, а также его способность стабилизировать высокореакционные, легколетучие и склонные к окислению соединения, поглощать их неприятные, токсичные запахи. Однако, анализ литературных данных показал, что реакции ацетиленовых соединений, катализируемые  $\beta$ -CD, мало изучены. Поскольку каталитические процессы с участием циклодекстринов протекают через стадию комплексообразования, то одной из поставленных нами задач явилось изучение структурных закономерностей процесса комплексообразования ацетиленовых субстратов с  $\beta$ -CD в водной среде с целью расширения их синтетического потенциала.

## ГЛАВА 2. ЭЛЕМЕНТ- И КАРБОЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОПИНАЛИ: СЕЛЕКТИВНОСТЬ РЕАКЦИЙ С НЕКОТОРЫМИ *N*- НУКЛЕОФИЛАМИ, КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ С $\beta$ - ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ В ВОДНОЙ СРЕДЕ

(Обсуждение результатов)

### 2.1. Спонтанная гидратация карбонильной группы замещенных пропиналей ( $\text{RC}\equiv\text{CCHO}$ , $\text{R} = \text{Me}_3\text{Si}$ , $\text{Et}_3\text{Ge}$ , $\text{Ph}$ , $\text{Me}_3\text{C}$ , $\text{MeAlkylC(OH)}$ ) в водной среде

Обратимая гидратация карбонильной группы альдегидов и кетонов с образованием *гем*-диолов является простейшим примером присоединения нуклеофилов к связи  $\text{C}=\text{O}$  [147]. В отсутствие какой-либо стабилизирующей силы равновесие между карбонильным соединением и его гидратированной формой значительно смещено влево. Стабилизация достигается обычно наличием сильных электроноакцепторных групп, например, тригалометильных, связанных непосредственно с карбонильным центром [148], а также водородным связыванием с органическими основаниями [149]. Высокая электрофильность альдегидной группы замещенных пропиналей, обусловленная электроноакцепторными свойствами тройной связи, предполагает их способность к гидратации. Исследование влияния структурных особенностей ацетиленовых альдегидов ( $\text{RC}\equiv\text{CCHO}$ ,  $\text{R} = \text{Me}_3\text{Si}$ ,  $\text{Et}_3\text{Ge}$ ,  $\text{Ph}$ ,  $\text{Me}_3\text{C}$ ,  $\text{MeAlkylC(OH)}$ ) на образование гидратной формы, способствующей их растворению в воде, позволит изучать реакционную способность гидрофобных кремний-, германийсодержащих пропиналей и их углеродного аналога - фенилпропиналя с *N*-нуклеофилами в водной среде как экологически чистом растворителе.

Ранее нами было показано, что кремний-, германийсодержащие пропинали и их углеродные аналоги ( $\text{RC}\equiv\text{CCHO}$ ,  $\text{R} = \text{Me}_3\text{Si}$ ,  $\text{Et}_3\text{Ge}$ ,  $\text{Me}_3\text{C}$ ,

MeAlkylC(OH)) образуют ковалентно связанные аналоги гидратов альдегидов в результате 1,2-присоединения *O*-, *S*-, *N*-нуклеофилов общей формулы  $RC\equiv CCH(OH)Nu$  ( $Nu = OR, HNR, NRR', SR$ ) с количественным выходом в отсутствие растворителя и катализатора при комнатной температуре [150, 151]. Изучение электронодонорной способности альдегидной группы в пропиналях методом ИК спектроскопии при образовании Н-комплексов с фенолом выявило значительное влияние природы заместителя R на основность карбонильной группы. Электронная плотность на атоме кислорода альдегидной группы уменьшается в последовательности  $t\text{-Bu} \approx \text{Bu} > \text{Ph} > \text{Et}_3\text{Ge} > \text{Me}_3\text{Si}$  [152]. Эти изменения при образовании комплексов фенола с альдегидами находятся в соответствии со спектральными данными ЯМР  $^{17}\text{O}$  [153].

Нами изучено влияние природы заместителя при тройной связи альдегидов **1a-d** на эффективность процесса гидратации карбонильной группы на основании спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  в  $\text{D}_2\text{O}$  (схема 1) [154].

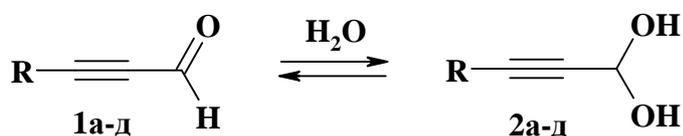


Схема 1

Обнаружено, что сигнал в области 5.6 м.д., принадлежащий метиновому протону, достаточно интенсивен в большинстве спектров ЯМР  $^1\text{H}$  водных растворов изученных пропиналей **1a-d**. Это свидетельствует о значительной конверсии альдегидов в *гем*-диолы. Значения химических сдвигов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  ацетиленовых альдегидов **1a-d** и соответствующих им *гем*-диолов **2a-d** приведены в таблице 1.

Таблица 1. Химические сдвиги пропиналей  $\text{RC}\equiv\text{CCHO}$  **1а-д** и соответствующих *гем*-диолов  $\text{RC}\equiv\text{CCH}(\text{OH})_2$  **2а-д** в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ).

| Номер соединения | R                                | Химические сдвиги, $\delta$ (м.д.) |                    |
|------------------|----------------------------------|------------------------------------|--------------------|
|                  |                                  | CH                                 | R                  |
| <b>1а</b>        | $\text{Me}_3\text{Si}$           | 9.12 (с)                           | 0.31 (с)           |
| <b>1б</b>        | $\text{Et}_3\text{Ge}$           | 9.17 (с)                           | 0.99 (м); 1.12 (м) |
| <b>1в</b>        | <i>t</i> -Bu                     | 9.12 (с)                           | 1.29 (с)           |
| <b>1г</b>        | Ph                               | 9.37 (с)                           | 7.48–7.76 (м)      |
| <b>1д</b>        | $\text{Me}_2\text{C}(\text{OH})$ | 9.18 (с)                           | 1.58 (с)           |
| <b>2а</b>        | $\text{Me}_3\text{Si}$           | 5.61 (с)                           | 0.24 (с)           |
| <b>2б</b>        | $\text{Et}_3\text{Ge}$           | 5.62 (с)                           | 0.99 (м); 1.12 (м) |
| <b>2в</b>        | <i>t</i> -Bu                     | 5.60 (с)                           | 1.25 (с)           |
| <b>2г</b>        | Ph                               | 5.90 (с)                           | 7.48–7.76 (м)      |
| <b>2д</b>        | $\text{Me}_2\text{C}(\text{OH})$ | 5.63 (с)                           | 1.51 (с)           |

Ранее сотрудниками нашей лаборатории было показано, что гемиацеталю фенилпропиналя  $\text{PhC}\equiv\text{CCH}(\text{OH})\text{OMe}$ , образующемуся в среде метанола или  $\text{CDCl}_3$ , соответствует сигнал метинового протона при 5.62 м.д. [155].

По данным ЯМР  $^1\text{H}$  найдено, что процентное содержание образующихся *гем*-диолов **2а-д** зависит от природы заместителя при тройной связи пропиналя. В таблице 2 указано относительное процентное содержание *гем*-диолов **2а-д**, оцененное на основании интегральной интенсивности сигнала метиновых протонов группы  $\text{CH}(\text{OH})_2$ . Наибольшее содержание *гем*-диола характерно для 3-триметилсилил-2-пропин-1-аля **1а** (59%) и 4-гидрокси-4-метил-2-пентин-1-аля **1д** (54%). В этих случаях альдегид и *гем*-диол находятся примерно в эквимольных соотношениях. Доля *гем*-диола снижается в последовательности  $\text{Me}_3\text{Si} > \text{Me}_2\text{COH} > t\text{-Bu} > \text{Ph} > \text{Et}_3\text{Ge}$ . Наименьшее содержание *гем*-диола, не превышающее 3% обнаружено в случае 3-триэтигермил-2-пропин-1-аля **1б**.

Указанная последовательность влияния природы заместителя в пропиналях на эффективность гидратации карбонильной группы отличается

местоположением триэтилгермильной группы в сравнении с рядом относительной основности замещенных пропинолов, построенного на основании данных ИК спектроскопии ( $\text{Me}_3\text{Si} > \text{Et}_3\text{Ge} > t\text{-Bu}$ ) [152]. Возможно, низкая склонность 3-триэтилгермил-2-пропин-1-оля к образованию геминальных диолов объясняется его плохой растворимостью в  $\text{D}_2\text{O}$ .

Нами было выполнено кинетическое изучение процесса превращения  $\alpha$ -ацетиленовых альдегидов **1а-д** в соответствующие *гем*-диолы **2а-д**. Регистрация спектров, полученных при нагревании образцов до  $60^\circ\text{C}$  в ампуле ЯМР, показала, что во всех случаях повышение температуры приводит к дестабилизации *гем*-диолов. Изменение относительного содержания *гем*-диолов **2а-д** при нагревании приводится в таблице 2. В случае 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1а** и ацетиленового  $\gamma$ -гидроксиальдегида **1д** процентное содержание *гем*-диолов **2а**, **2д** снизилось более, чем в два раза (рис. 1). В аналогичных условиях наблюдается почти полное исчезновение сигнала при 5.62 м.д., характерного для 3-триэтилгермил-2-пропин-1-оля **1б**, что свидетельствует о крайне низком содержании соответствующего *гем*-диола **2б** при  $60^\circ\text{C}$ .

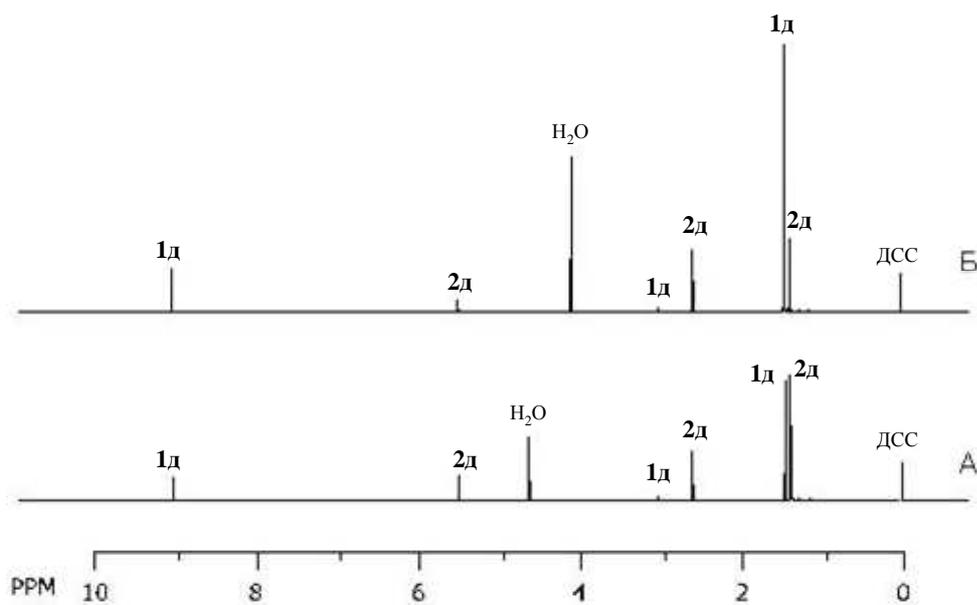


Рис. 1. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  смеси альдегида **1д** и *гем*-диола **2д** в  $\text{D}_2\text{O}$  (400 МГц), внутренний стандарт – ДСС: А – при  $25^\circ\text{C}$ , Б – при  $60^\circ\text{C}$ .

В результате последующего охлаждения образцов до комнатной температуры процентное содержание *гем*-диолов **2а-д** восстанавливается до исходного уровня, предшествовавшего нагреванию растворов. Это свидетельствует о термодинамической обратимости равновесия альдегид  $\rightleftharpoons$  *гем*-диол.

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

| Номер соединения | R                   | Содержание <i>гем</i> -диола <b>2а-д</b> , % |      |
|------------------|---------------------|--|------|
|                  |                     | 25°C   | 60°C |
| <b>2а</b>        | Me <sub>3</sub> Si  | 59   | 23   |
| <b>2д</b>        | Me <sub>2</sub> COH | 54   | 23   |
| <b>2в</b>        | <i>t</i> -Bu        | 22   | 8    |
| <b>2г</b>        | Ph                  | 14   | 8    |
| <b>2б</b>        | Et <sub>3</sub> Ge  | <3   | <3   |

\* при перемешивании в течение 60 мин

Низкая растворимость в воде не позволила исследовать спектры ЯМР <sup>13</sup>C изученных  $\alpha$ -ацетиленовых альдегидов, за исключением  $\gamma$ -гидроксиальдегида **1д**. В спектре ЯМР <sup>13</sup>C **1д** помимо сигналов, принадлежащих собственно пропиналю [32.51 ( $\underline{C}H_3$ )<sub>2</sub>C(OH); 68.35 C(OH); 82.60, 103.86 C $\equiv$ C; 183.40 (CHO)], появляются дополнительные сигналы тройной связи при 83.9 и 90.8 м.д., сигнал метиновой группы CH(OH)<sub>2</sub> при 82.6 м.д., а также сигнал метильной группы 31.8 м.д., соответствующие *гем*-диолу **2д**. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C смеси альдегида **1д** и *гем*-диола **2д** приведен на рис. 2. В случае альдегидов **1д** и **1а** наблюдается эквимолярная смесь с соответствующими *гем*-диолами **2д**, **2а**. Следует отметить отсутствие в спектре ЯМР <sup>13</sup>C сигнала метинового протона в области ~100 м.д., характерного для 1,3,5-триоксанов. Таким образом, спонтанная циклотримеризация, описанная недавно для пропионового альдегида [156], в изученных условиях не протекает, несмотря на значительное количество *гем*-диола.

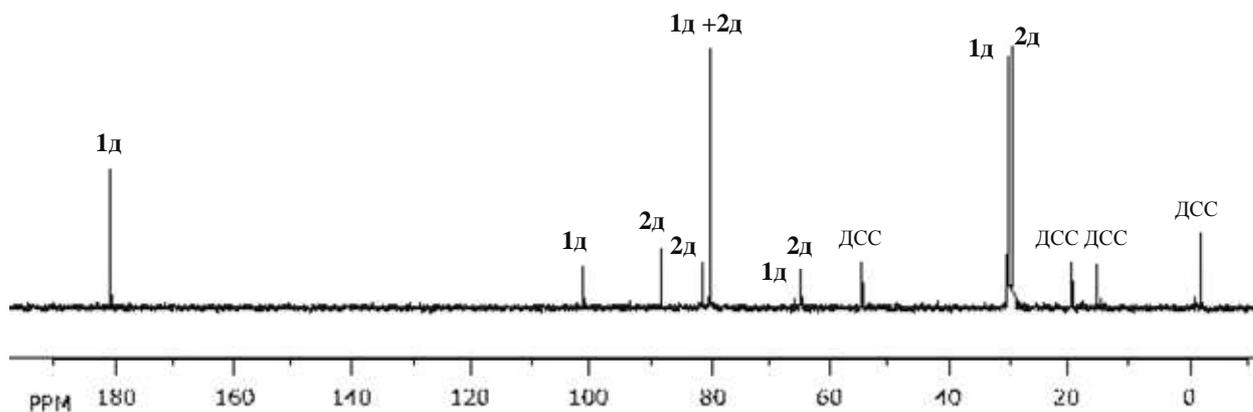


Рис. 2. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  смеси альдегида **1д** и *гем*-диола **2д** (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $25^\circ\text{C}$ ), внутренний стандарт – ДСС.

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 [157], 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, 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 [158]. Мукогалоидные кислоты в водной среде существуют в двух таутомерных формах: открыто-цепной альдегидокислоты и циклической *гем*-диольной, находящихся в равновесии. Изучение кинетики реакции гидратации мукохлорной кислоты выявило образование значительных концентраций

гем-диольных форм альдегидов при умеренно основных значениях pH [159], что снижает алкилирующую способность мукогалоидных кислот. Способность эффективно присоединять воду с образованием гем-диолов особо актуальна в фармацевтике при создании лекарственных форм карбонильных субстанций [160].

В литературе практически отсутствуют сведения о гем-диолах амбидентных  $\alpha$ -ацетиленовых альдегидов. Найдены лишь данные об образовании в условиях кислотного или основного катализа гем-диола 2-бутин-1-оля, замещенного в положении «4» функционализированным морфолином, – ингредиента в синтезе фармацевтической субстанции (при определении альдегида в реакционной смеси методом ВЭЖХ) [161]. Также недавно на примере 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля нами показана легкость протекания основно-катализируемой *анти*-Марковниковской гидратации тройной связи с образованием ключевого интермедиата – малондиальдегида. Под действием 5 мол% 1,4-диазабипиролооктана в среде органического растворителя реализуется тримеризация альдегида в 4-триметилсилилэтинил-4*H*-пирол-3,5-дикарбальдегид с высоким выходом при комнатной температуре [162, 163] или микроволновом содействии [164].

Таким образом, нами показано протекание некатализируемого 1,2-присоединения воды к амбидентным замещенным пропиналям в водной среде и установлено влияние природы заместителя при тройной связи на эффективность данного процесса. Процентное содержание гем-диолов определяется электроноакцепторными свойствами заместителя  $RC\equiv C$ , способствующими повышению электрофильности карбонильного центра. Склонность гидрофобных ацетиленовых альдегидов *in situ* к гидратации связи  $C=O$  в водной среде способствует повышению их растворимости и может существенно влиять на направление и эффективность присоединения нуклеофильных реагентов в биомиметических условиях. Сказанное выше должно приниматься во внимание для более глубокого понимания процессов, происходящих с участием пропиналей в живой клетке, а также при

использовании супрамолекулярного катализа циклодекстринами. Возможность образования геминальных диолов необходимо учитывать при количественном определении пропинолов методом ВЭЖХ.

## 2.2. Синтез 1,3-азаенинов 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля в органической и водной средах

### 2.2.1. Взаимодействие 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля с 4-аминоантипирином в воде

Ранее в нашей лаборатории было показано, что при взаимодействии 4-амино-2,3-диметил-1-фенил-3-пиразолин-5-она (4-аминоантипирина) **3** с 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1a** в результате тандемного процесса окисление/аминирование 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля в присутствии  $MnO_2/SiO_2$  при МВ облучении в течение 3-4 мин ( $P = 700$  Вт) образуется соответствующий азометин - 1,5-диметил-2-фенил-[(*E*)-2-(триметилсилил)-2-пропинилиденамино]-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-он **4** - с выходом 96% (схема 2) [165].

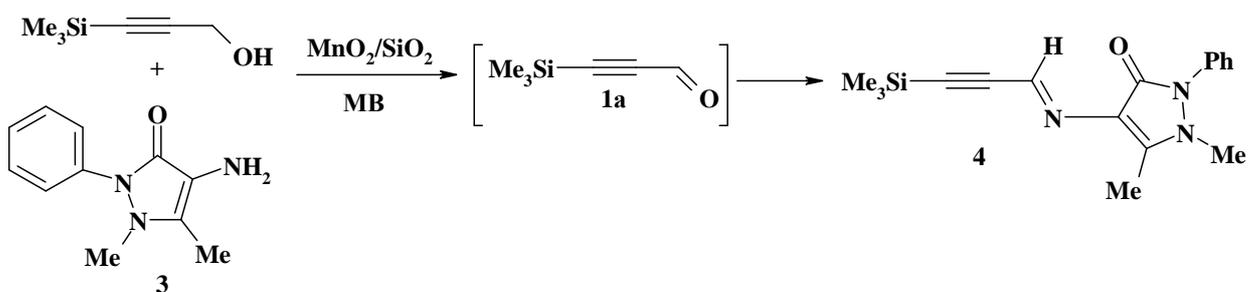


Схема 2

Было показано, что пиразолон **4** обладает противовоспалительной активностью [166].

Нами неожиданно было обнаружено, что в водной среде реакция 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1a** с 4-аминоантипирином **3** протекает

экзотермично с образованием целевого азометина **4** с выходом 91% в течение 30 мин (схема 3).

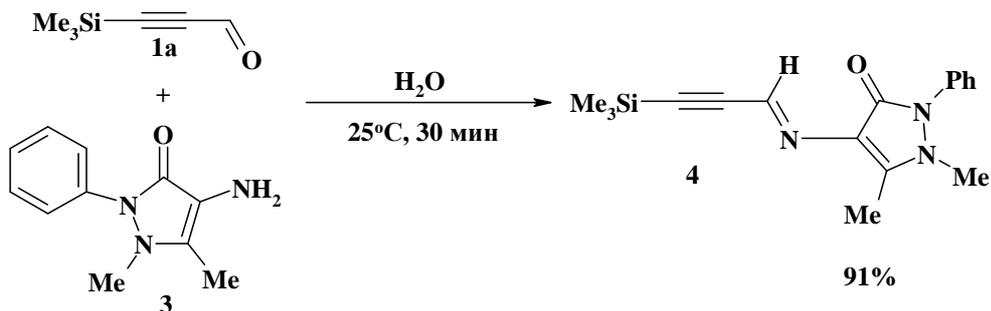


Схема 3

1,5-Диметил-2-фенил-[(*E*)-2-(триметилсилил)-2-пропинилиденамино]-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-он **4** выпадает из реакционной среды в виде осадка и не требует хроматографической очистки. Его строение подтверждено методами ИК и ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, состав - элементным анализом.

По-нашему мнению, способность гидрофобного 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1a** существовать в воде в гидратированной форме **2a** благоприятствует его растворению в данной среде и эффективному 1,2-присоединению нуклеофила.

Как правило, азометины образуются в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров, соотношение *E/Z* зависит от природы альдегида и амина. Следует отметить, что альдимин **4** получен лишь в форме *E*-изомера, стабилизированного, вероятно, внутримолекулярной водородной связью между азометиновым атомом водорода и карбонильным кислородом (рис. 3). Это косвенно подтверждается слабопольным сдвигом сигнала азометинового протона на 1.5 м.д. по сравнению с аналогами [167], не способными к образованию такой связи ( $\delta_{\text{CH=N}} = 8.89$ ).

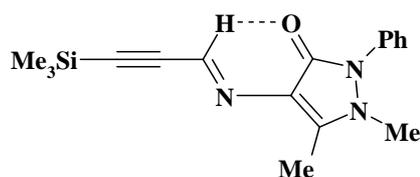


Рис. 3. Образование внутримолекулярной водородной связи в азометине **4**

4-Аминоантипирин является эффективным жаропонижающим средством, и его производные – пирамидон, анальгин – известные болеутоляющие препараты [168]. Азометиновые производные 4-аминоантипирина обладают противоотечным, противовоспалительным [169], и антиоксидантным [170] действием.

### **2.2.2. 1,2-Присоединение эфиров природных DL- $\alpha$ -аминокислот (Ala, Lys) к 3-триметилсилил-2-пропин-1-олю в бензоле или воде**

Несмотря на имеющиеся литературные данные об использовании в органическом синтезе элементзамещенных 1,3-азаенинов, функционализация эфиров природных  $\alpha$ -аминокислот при взаимодействии с  $\alpha,\beta$ -ацетиленовыми альдегидами и кетонами изучена очень мало. Известны одностадийный, катализируемый индием, метод синтеза аллилпропаргиламина из триметилсилилпропиналя, метилового эфира L-валина и аллилбромиды [171] и образование енаминов в результате сопряженного присоединения  $\varepsilon$ -аминогруппы боковой цепи метилового эфира N-карбобензилоксилизина к тройной связи алкинонов в условиях основного катализа [172]. В литературе отсутствуют примеры реакций пропиналей с аланином и лизином или их эфирами.

Нами изучено нуклеофильное присоединение метиловых эфиров природных аминокислот (DL- $\alpha$ -аланина, лизина), являющихся составной частью биополимеров – белков, имеющих важное значение в функционировании живого организма, к триметилсилилпропиналю **1a** в органической и водной средах.

Условия нуклеофильного присоединения аминокислот в виде метиловых эфиров оптимизировали на примере легкодоступного бензальдегида **5**.

Показано, что реакция бензальдегида **5** с метиловыми эфирами DL-аланина и DL-лизина, генерируемыми *in situ* в присутствии триэтиламина из соответствующих гидрохлоридов **6** и **7**, в среде бензола при комнатной

температуре в течение 4 ч приводит к образованию неизвестных ранее метиловых эфиров *N*-бензилиден-DL-аланина **8** с выходом 62% и *N*<sup>2</sup>,*N*<sup>6</sup>-добензилиден-DL-лизина **9** с выходом 57% (схема 4). Выделенные альдимины **8** и **9** представляли собой масла светло-желтого цвета.

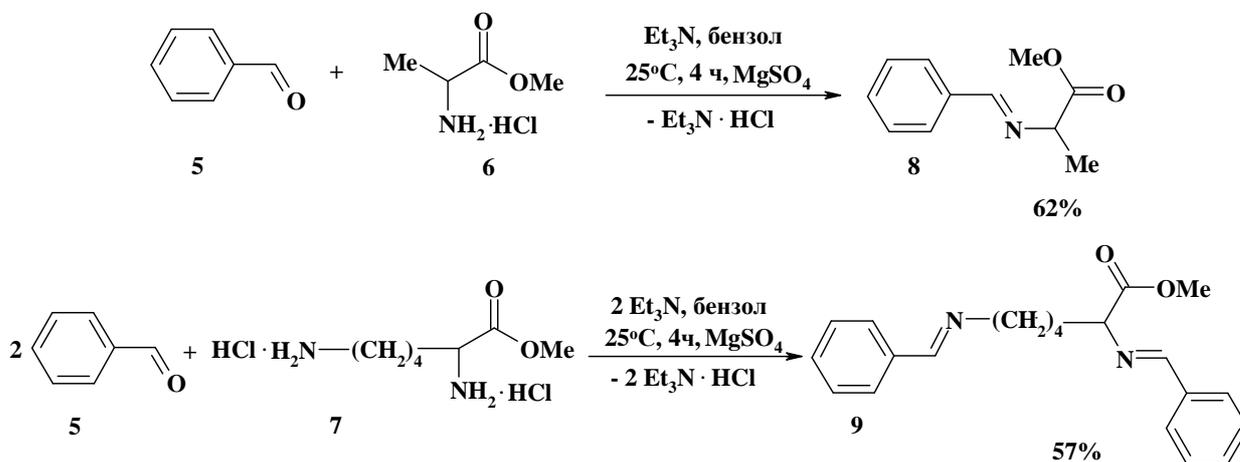


Схема 4

При взаимодействии 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1a** с метиловыми эфирами аланина и лизина в тех же условиях были выделены неизвестные ранее метиловые эфиры *N*-[3-(триметилсилил)-2-пропин-1-илиден]-DL-аланина **10** и *N*<sup>2</sup>,*N*<sup>6</sup>-бис[3-(триметилсилил)-2-пропин-1-илиден]-DL-лизина **11** с выходом 69% и 83% соответственно (схема 5). Соединения **10** и **11** представляют собой вязкие масла красного цвета, характерного для ацетиленовых азометинов [173, 174].

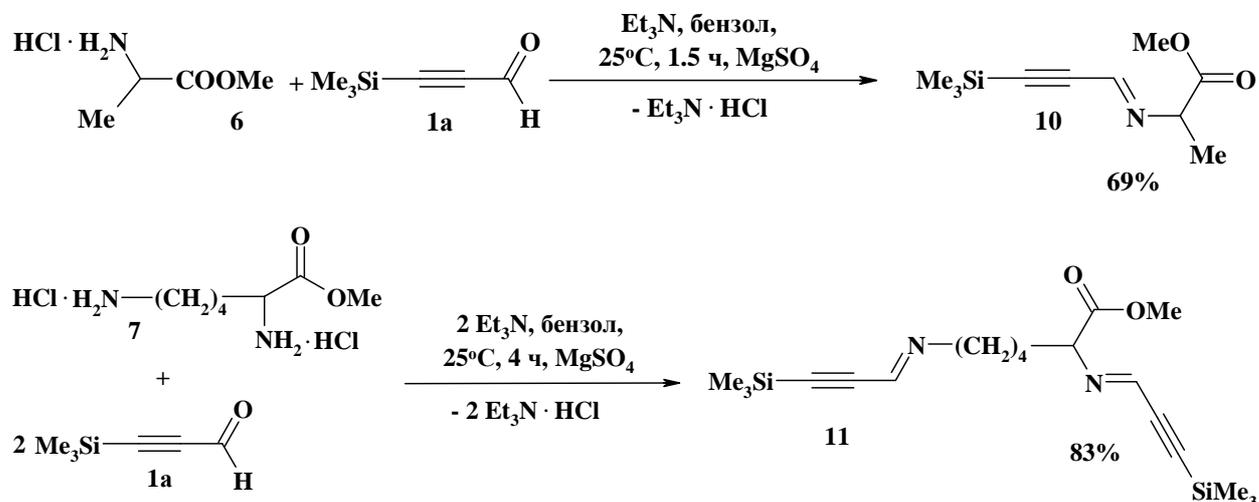


Схема 5

Строение адьдиминов **8**, **9**, **10**, **11** доказано методами ИК и ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{29}\text{Si}$  спектроскопии, состав подтвержден элементным анализом.

Следует отметить, что реакция бензальдегида **5** в отличие от 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1a** с метиловыми эфирами аланина и лизина протекает стереоспецифично с образованием азометинов **8**, **9** только в одной, предположительно, *E*-конфигурации в соответствии с литературными данными [175]. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  ацетиленовых иминов **10**, **11** присутствуют два (для аланинового продукта **10**) и четыре сигнала (для лизинового продукта **11**) протонов связи  $\text{CH}=\text{N}$ , а в случае бензальдегида **5** – соответственно один для **8** и два сигнала для **9**. Бензальдегид **5** и 3-триметилсилилпропиналь **1a** с метиловым эфиром лизина образуют бис-азометины **9**, **11** даже при использовании одного эквивалента альдегида.

Обнаружена высокая эффективность реакции конденсации 3-триметилсилилпропиналя **1a** с метиловым эфиром DL-лизина, генерируемого *in situ* в присутствии триэтиламина из соответствующего гидрохлорида **7**, в водной среде.  $N^2, N^6$ -бис[3-(триметилсилил)-2-пропин-1-илиден]-DL-лизин **11** образуется с количественным выходом в течение 15 мин (схема б).

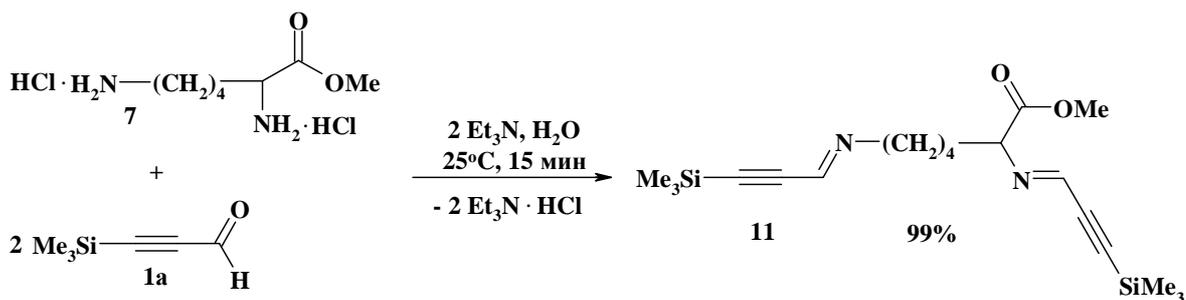


Схема б

Метиловый эфир *N*-[3-(триметилсилил)-2-пропин-1-илиден]-DL-аланина **10** выделен с выходом 50 % при проведении реакции в течение 30 мин (схема 7).

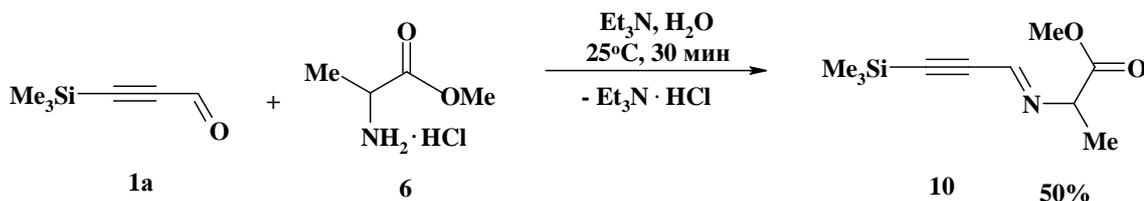


Схема 7

Стоит отметить, что увеличение продолжительности реакции не способствовало повышению выхода кремнийацетиленового азометина **10**, наоборот, наблюдалось снижение выхода альдимины **10** (табл. 3).

Таблица 3. Влияние продолжительности процесса на выход метилового эфира *N*-[3-(триметилсилил)-2-пропин-1-илиден]-DL-аланина **10** (H<sub>2</sub>O<sub>дист.</sub>, 25°C)

| Время реакции, мин | Выход продукта, % |
|--------------------|-------------------|
| 1                  | 7                 |
| 5                  | 19                |
| 30                 | 50                |
| 90                 | 23                |
| 180                | 23                |

Некоторое снижение выхода в случае метилового эфира *N*-[3-(триметилсилил)-2-пропин-1-илиден]-DL-аланина **10** в водной среде по сравнению с бензолом, и при увеличении времени контакта реагентов в воде, по-видимому, объясняется гидролизом связи C=N. В случае лизинового аналога **11** связи C=N могут быть стабилизированы электронодонорным эффектом тетраметиленовой группы.

Основания Шиффа (азометины), впервые открытые Хуго Шиффом в 1864 г [176], представляют собой уникальный класс соединений благодаря наличию в своей структуре иминной связи, обратимая природа которой широко используется в динамической ковалентной [177] и аналитической [178] химии. Азометины служат субстратами в синтезе пирролидинов [179], полимеров [180], ксантенов [181], азиридинов, и многих других азотсодержащих гетероциклических соединений [182], составляют важный класс лигандов в координационной химии [183]. Ацетиленовые кремнийсодержащие альдимины успешно используются в роли ключевых соединений в синтезе природных антибиотиков - тиеномицинов [184], широкого ряда азолов - бензоимидазотиазинолов [185], азолсодержащих

аллиламинов [186], пуриновых диаминов [187], тетразолилакролеинов [188], а также пропаргиламиноэтанола [189]. Известными лекарственными препаратами, содержащими азометиновый фрагмент, являются: а) антибактериальные (нитрофуранового ряда – фурацилин, фуразолидон, фурадонин, нифуроксазид); б) противоязвенный (фамотидин), в) противотуберкулезные (фтивазид, салюзид, тиацетозон) [168, 190]. Особо стоит отметить роль иминной связи в биохимических процессах: азометины являются интермедиатами в процессах катаболизма аминокислот, дезаминирования, трансминирования, рацемизации, гликирования [191].

Таким образом, нами найден новый экологичный метод синтеза ацетиленовых 1,3-азаенинов в условиях, приближенных к физиологическим (вода, 25°C, pH=7), без использования катализаторов, абсолютированных растворителей, дегидратирующих реагентов, азеотропной отгонки выделяющейся в процессе реакции воды и дополнительных источников энергии. Такой подход удовлетворяет современным требованиям экологической безопасности и концепции «зеленой химии». Полученные нами кремнийацетиленовые азометины являются легко модифицируемыми полифункциональными аналогами природных соединений, содержащими несколько фармакофорных групп. В литературе отсутствуют примеры реакций ацетиленовых карбонильных соединений с первичными аминами в водной среде.

### **2.3. Каскадный синтез ацетиленового 1,4-дигидропиридина из 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля и метилового эфира DL-аланина в водной среде**

Неожиданно в ходе оптимизации условий получения 1,3-азаенина **10** из 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1a** и метилового эфира DL-аланина в водной среде (pH=7, 25°C, 7 сут) по данным ЯМР <sup>1</sup>H наряду с ожидаемым азометином **10** был зарегистрирован неизвестный ранее 1,4-дигидропиридин

(1,4-ДГП) - 4-этинил-1-(3-метокси-1-метил-2-оксопропил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбальдегид **12** в соотношении 2:1 соответственно. После хроматографического разделения продуктов на колонке (силикагель, элюент - хлороформ) была выделена смесь 1,4-ДГП **12** и соответствующей ему кислоты **13** в соотношении 2:1 (ЯМР  $^1\text{H}$ ) (схема 8).

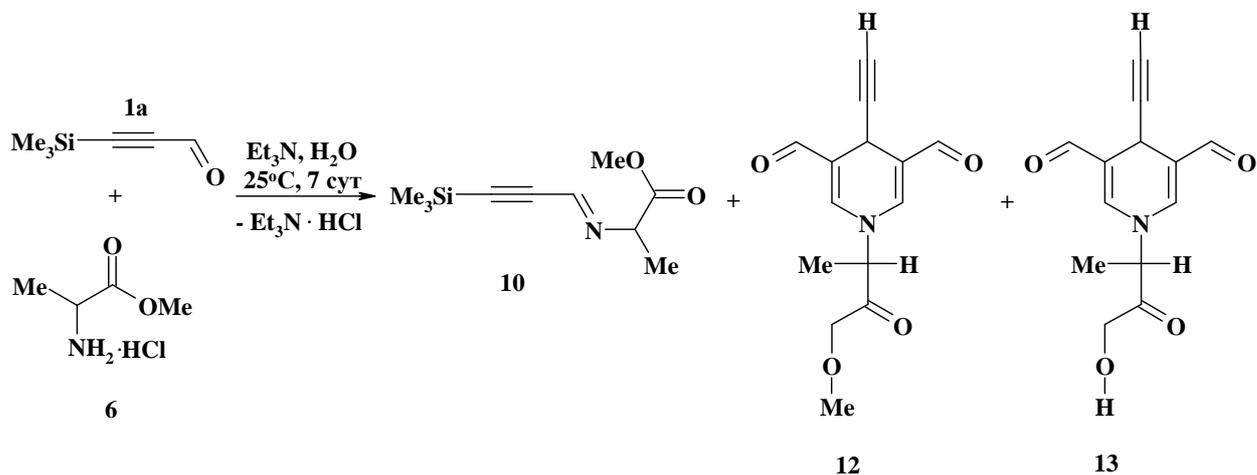


Схема 8

При варьировании условий реакции (табл. 4) образования 4-этинил-1-(3-метокси-1-метил-2-оксопропил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбальдегида **12** наиболее оптимальным оказалось использование 2-кратного избытка пропиналя **1a**, нагревание реакционной смеси в термостате при  $70^\circ\text{C}$  в течение 48 ч в среде вода/метанол (1:6) (схема 9).

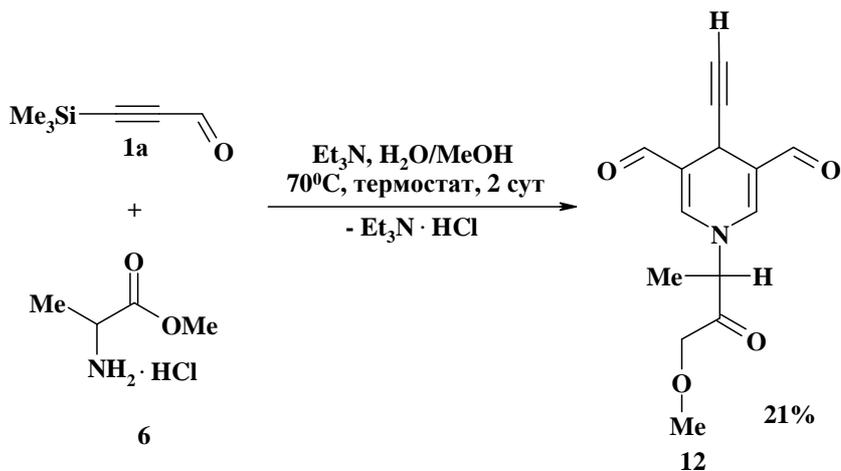


Схема 9

Целевой 1,4-ДГП **12** был выделен из реакционной смеси в виде желтого масла с выходом 21%. Его строение подтверждено методом ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, состав – элементным анализом.

Таблица 4. Синтез 4-этинил-1-(3-метокси-1-метил-2-оксопропил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбальдегида **12** в различных условиях

| Условия реакции  | Соотношение альдегид/эфир/аминокислоты | Время реакции, ч | Выход 1,4-ДГП*, % |
|--|--|------------------|-------------------|
| $\text{H}_2\text{O}$ , 25°C                            | 1:1                                    | 168              | 2 <sup>a</sup>    |
| $\text{H}_2\text{O}$ , МВ (40°C)                       | 6:1                                    | 3                | 15 <sup>a</sup>   |
| $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (1:2) термостат, 70°C | 6:1                                    | 48               | 21 <sup>b</sup>   |

\* – после хроматографирования на колонке

<sup>a</sup> – смесь продуктов **12** и **13**

<sup>b</sup> – продукт **12**

Образование 1,4-ДГП **12** является классическим примером мультикомпонентного синтеза Ганча (циклоконденсации двух эквивалентов  $\beta$ -дикарбонильного соединения, одного эквивалента альдегида и аммиака) [192].

Наблюдаемый нами процесс образования 1,4-ДГП **12** может быть объяснен генерированием в условиях реакции малондиальдегида (МДА) **14** - высокорекреационного синтетического эквивалента триметилсилилпропиналя **1a** и  $\beta$ -аминоенала, поскольку в структуре полученного гетероцикла прослеживается фрагмент МДА **14** (рис. 4).

Ранее был экспериментально подтвержден факт его образования в реакции тримеризации 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1a** в 4-(триметилсилилэтинил)-4*H*-пиран-3,5-дикарбальдегид **15**, катализируемой 1,4-дiazобикакло[2.2.2]октаном (DABCO), методом динамического ЯМР  $^1\text{H}$  [163]. Фрагмент МДА **14** в енольной форме  $\text{HO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$

прослеживается и в структуре *N*-(2-пиридинил)-2-(триметилсилилэтинил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбальдегида (1,2-ДГП) **16**, синтезированного в нашей лаборатории в результате кислотно-катализируемой реакции 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1a** с 2-аминопиридином **17** (рис. 4) [20].

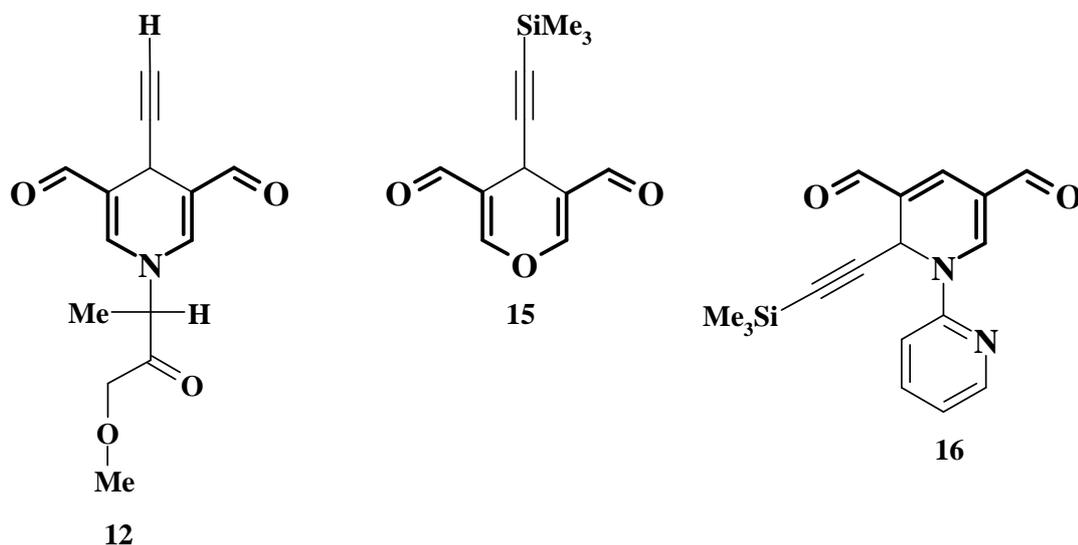


Рис. 4. Фрагмент молекулы малондиальдегида в структуре гетероциклов **12**, **15**, **16**

К тому же известно, что в физиологических условиях (рН = 4.2-4.6 или рН = 7) МДА **14** формирует с аминокислотами, ацетальдегидом и азотистыми основаниями нуклеиновых кислот гетероциклические 3,5-диформил-1,4-дигидропиридины (1,4-ДГП) [193]. Более того, описан синтез в водной среде (ацетатный буфер, рН=4.2, 60°C) 4-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксиальдегидов из натриевой соли МДА (NaМДА), гидрохлоридов метиловых эфиров глицина, аланина, серина, гидрохлорида  $\alpha$ -*N*-ацетил метилового эфира лизина и насыщенных альдегидов с выходом 8-54%. [194].

Можно проследить определенную взаимосвязь биологической активности МДА **14** и пропиналя **1a**. Известно образование пропиналя **1a** *in vivo* [195] и его участие в метаболических процессах обратимого ингибирования некоторых ферментов, которое объясняют взаимодействием альдегида с нуклеофильными центрами ферментов. Показано, что он обладает высокой мутагенностью [196] в сравнении с немутагенными пропиолонитрилом и этилпропиолатом. Вероятно, мутагенность пропиналя **1a** и МДА **14** имеют

общую природу, т.к. пропиональ **1a** может превращаться в МДА **14** *in vivo* в результате гидратации, катализируемой основаниями нуклеиновых кислот.

Малондиальдегид **14** - простейший 1,3-диальдегид, являющийся одним из основных и наиболее изученных высокорекреационных, мутагенных продуктов пероксидного окисления полиненасыщенных жирных кислот (в основном, липидов - главных компонентов биомембран) и биосинтеза простагландинов [197]. Данный природный метаболит присутствует в тканях млекопитающих и человека, продуктах питания [198]. При взаимодействии с нуклеофильными центрами МДА **14** способен модифицировать протеины, нуклеиновые кислоты [199], ферменты [200], что согласуется с его мутагенностью к бактериям и клеткам млекопитающих. С протеинами, содержащими аминокислотные остатки, МДА **14** ведет себя как высокоактивный кросс-линкер. Например, при взаимодействии с протеином, в структуре которого имеется лизиновый фрагмент, МДА **14** образует такие аддукты, как 4-метил-1,4-ДГП, 4-пиридил-1,4-ДГП и превалирующий *N*- $\alpha$ -ацетил- $\epsilon$ -(2-пропеналь)лизин, превращающийся в более стабильный 1-амино-3-иминопропен [201]. С азотистыми основаниями нуклеиновых кислот и аминокислотами МДА образует линейные (*бета*-аминоакролеины) и гетероциклические аддукты [194, 202]. Протеиновые и нуклеозидные аддукты МДА рассматриваются как биомаркеры в диагностировании дегенеративных процессов в организме человека, вызванных рядом заболеваний, включающих гепатотоксичность, старение клеток, мутагенез и атеросклероз [203]. Флуоресцентный 1,4-ДГП, представляющий собой аддукт МДА **14** с лизиновым фрагментом протеинов, является маркером липофусцина - «пигмента старения» [193]. Установление строения гетероциклических аддуктов, образующихся в результате подобных процессов кросс-сочетания, является одним из актуальнейших направлений современных биохимических исследований, т.к. позволяет раскрыть механизмы деструктивных изменений, происходящих в живом организме с

участием МДА [204]. Изучение химии МДА принципиально важно для разработки стратегии создания новых лекарств.

Мы рассматриваем две альтернативных схемы каскадной сборки ацетиленового 1,4-дигидропиридина **12** из трех молекул пропинала **1a** и одной молекулы аминоксифира DL-аланина, генерируемого *in situ* в присутствии триэтиламина из соответствующего гидрохлорида **6**.

Интермедиатом данной реакции может быть малондиальдегид **14**, существующий в реакционной смеси в енольной форме в равновесии с  $\beta$ -аминоеналем **B** – продуктом нуклеофильного замещения енольной группы. Генерирование МДА **14** может быть обусловлено присоединением воды к тройной связи триметилсилилпропинала **1a**, катализируемым основанием и последующим Si-C<sub>sp2</sub> десилилированием. Далее следует образование аминоксифиала **B** в результате нуклеофильного замещения енольной группы МДА **14** при взаимодействии с аминоксифиром DL-аланина; присоединение аминоксифиала **B** как C-нуклеофила к альдегидной группе триметилсилилпропинала **1a** с образованием альдольного интермедиата **Г**; взаимодействие интермедиата **Г** с МДА **14** как C-нуклеофилом, сопровождаемое внутримолекулярной дегидратацией и Si-C<sub>sp</sub> десилилированием кремнийацетиленового 1,4-ДГП, с выделением 1,4-ДГП **12** (Схема 10).

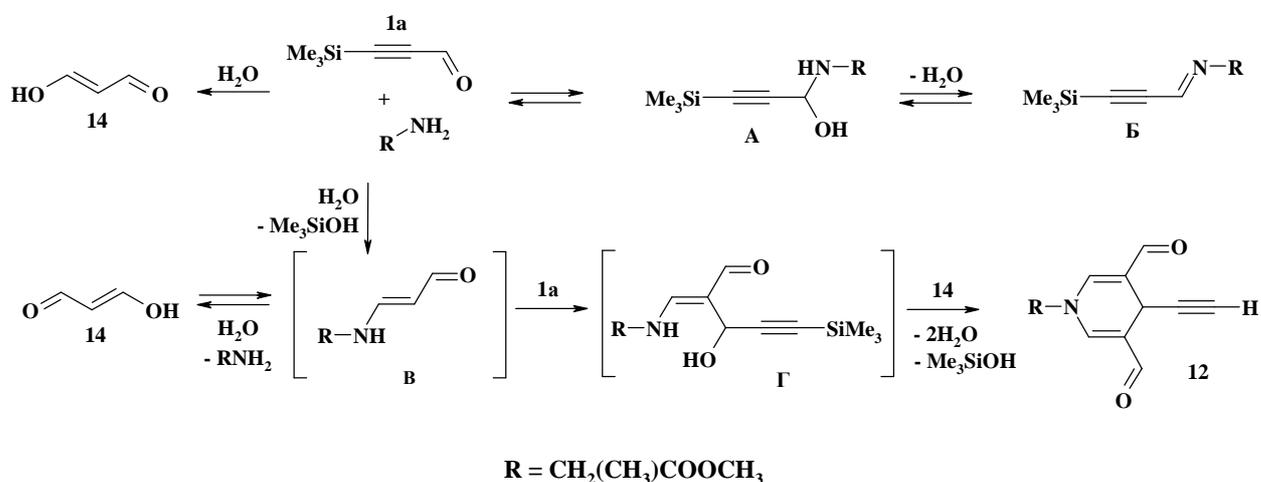


Схема 10

Литературные данные свидетельствуют, что на образование 3,5-диформил-1,4-дигидропиридинов из МДА **14**, первичных аминов, алифатического или ароматического альдегида большое влияние оказывает рН среды и температура. В физиологических условиях (рН = 7.4) малондиальдегид **14** присутствует в виде енолят-аниона и проявляет низкую химическую активность. С понижением рН до 4.2-4.6 реакционная способность МДА **14** резко повышается, поскольку становится активной его высоко электрофильная  $\beta$ -акролеиновая форма [199]. Поэтому, обычно реакции проводятся при рН = 4.0-4.6 с использованием фосфатного буфера или HCl при повышенных температурах (70-80°C) [205]. Приведенные факты объясняют недостаточно высокие выходы полученного нами 4-этинил-1-(3-метокси-1-метил-2-оксопропил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбальдегида **12** в условиях, приближенных к биомиметическим. Также следует обратить внимание на повышенную склонность 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1a** к полимеризации с увеличением температуры.

Другая механизмическая схема синтеза 1,4-дигидропиридина **12** представляет собой каскадный процесс, включающий следующие стадии (схема 11):

- нуклеофильное присоединение аминоэфира к  $\beta$ -углеродному атому тройной связи триметилсилилпропиналя с последующим десилилированием аддукта **A** и образованием  $\beta$ -аминоенала **B**;
- присоединение амбидентного  $\beta$ -аминоенала **B** к альдегидному центру триметилсилилпропиналя с образованием аддукта **B**;
- взаимодействие аддукта **B** со второй молекулой  $\beta$ -аминоенала **B** с образованием интермедиата **Г**;
- внутримолекулярную гетероциклизацию интермедиата **Г** в промежуточный дигидропиридин **Д** с элиминированием аминоэфира;
- Si-Csp десилилирование дигидропиридина **Д** с выделением 1,4-ДГП **12**

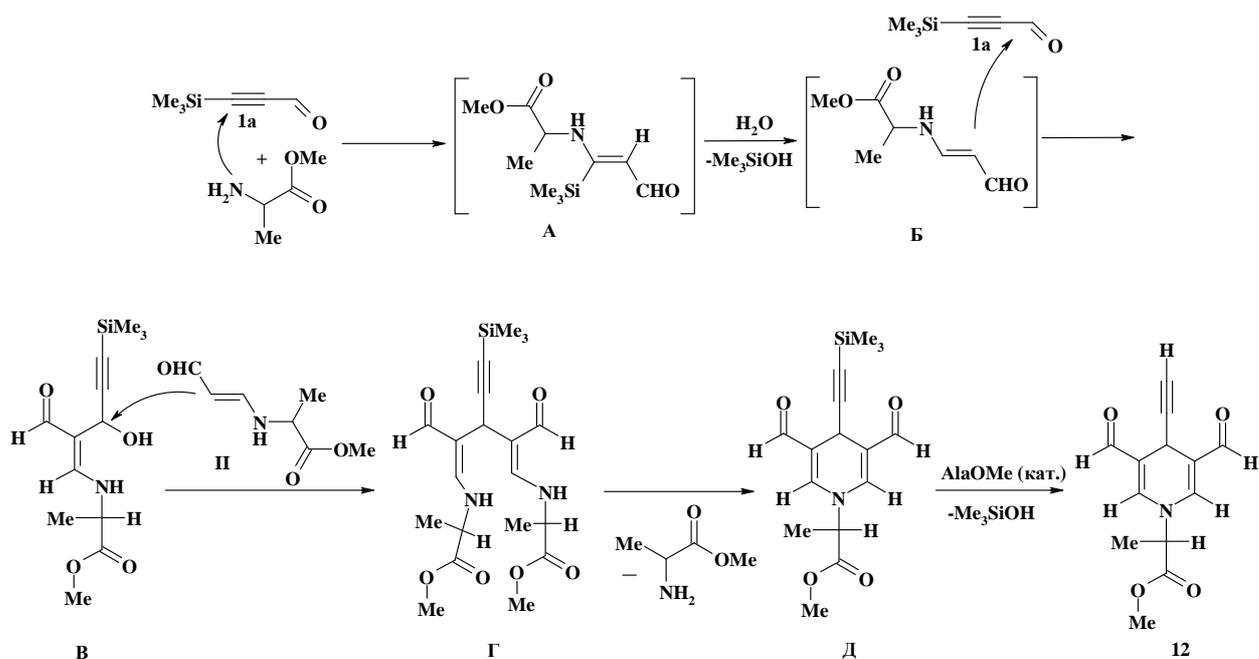


Схема 11

Ранее в нашей лаборатории реакцией 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1a** с 2-аминопиридином **17** в кислотно-катализируемых условиях был синтезирован *N*-(2-пиридирил)-2-(триметилсилилэтинил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбальдегид (1,2-ДГП) **16** (МВ облучение, 700 Вт, 6 мин, *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O, 5 мол. % *p*-TsOH или 25°C, MeCN/H<sub>2</sub>O, 5 мол. % HCl, 5-10 сут) [20].

Различное протекание реакции триметилсилилпропиналя **1a** с *N*-нуклеофилами, по нашему мнению, состоит в выборе электрофильного центра триметилсилилпропиналя **1a** для атаки промежуточным аминоеналем **A**, как *C*-нуклеофилом. По-видимому, в случае образования 1,2-ДГП **16** наличие кислоты катализирует присоединение аминоенала **A** к тройной связи триметилсилилпропиналя по Михаэлю [167]. В реакции Ганча осуществляется 1,2-присоединение к карбонильной группе, которое протекает в отсутствие кислотного катализа.

Было также отмечено [167], что десилилированию аминокеналей типа **A** способствуют следующие факторы: наличие воды и основания в реакционной смеси; полярность среды; ослабление взаимодействия d-орбиталей атома кремния с  $\pi$ -электронами двойной связи из-за характерного для  $\beta$ -аминокеналей прямого полярного сопряжения в цепи  $N-C=C-C=O$  [206]; стерический эффект триметилсилильной группы. В молекуле кремнийсодержащего аминокенала **A** прямое полярное сопряжение в пентаде  $N-C=C-C=O$  и (p-d) $\pi$  взаимодействие атома кремния и двойной связи [207] противоположно направлены. Протеканию процесса  $Si-C_{sp}$  десилилирования кремнийацетиленового дигидропиридина **D** способствует катализ аминокэфиром, выделившимся в процессе гетероциклизации, и воды как полярной реакционной среды. Имеющиеся в литературе данные подтверждают, что полярная среда способствует десилилированию кремнийацетиленовых производных [208].

Реакция метилового эфира DL-аланина, генерируемого *in situ* в присутствии триэтиламина из соответствующего гидрохлорида **6**, с 3-триметилсилил-2-пропин-1-алем **1a** в водной среде является примером двух-реагентного *псевдо*-четырёх-компонентного синтеза 1,4-дигидропиридинов. Следует отметить, что образование 1,4-дигидропиридинов при взаимодействии триметилсилилпропиналя **1a** с аминами предполагалось нами и ранее, однако получить его в результате описанной выше реакции удалось впервые.

Представленные в литературе методы синтеза 1,4-ДГП в водной среде можно условно разделить на: а) требующие нагревания до 60-80°C [209, 210], б) наличия катализатора, например,  $NaClO_4$  [211],  $Mg_3N_2$  [212],  $\beta$ -CD [108]. Примеры синтеза ацетиленовых симметричных дигидропиридинов из аминокислот или их эфиров и пропиналей в водной среде не известны.

Пиридины, дигидропиридины и их производные являются биологически активными веществами, широко используемыми в фармакологии [213]. Из наиболее часто применяемых современных медицинских препаратов свыше

10% содержат пиридиновый или гидрированный пиридиновый цикл. Значительным фактором, стимулирующим развитие химии функционально замещенных пиридинов в течение последнего десятилетия, явилось обнаружение среди них высокоактивных ингибиторов ВИЧ-1 [214]. Кроме того 1,4-дигидропиридины, обладая церебропротективными свойствами, являются одними из лучших антагонистов ионов кальция (АК) [215.]. Синтез новых дигидропиридиновых АК является одним из актуальнейших направлений современных биохимических исследований. Не менее плодотворно развивается новое направление поиска селективных лекарственных средств, подавляющих токсичность ненасыщенных альдегидов, образующихся в результате липидного окисления, основанное на улавливании карбонильных соединений нуклеофилами с образованием нетоксичных стабильных аддуктов [216]. Примером таких ловушек являются 1,4-ДГП [217]. Выделенный нами 1,4-ДГП **12**, возможно, также обладает ценными свойствами и может представлять интерес с медицинской точки зрения. Полифункциональные дигидропиридины являются также перспективными, легко модифицируемыми строительными блоками для органического синтеза.

#### **2.4. Изучение особенностей комплексообразования ацетиленовых соединений с $\beta$ -циклодекстрином в воде**

Раскрытая в литературном обзоре высокая эффективность использования  $\beta$ -циклодекстрина в роли катализатора органических реакций, протекающих в водной среде, побудила нас к изучению реакций пропиналей с *N*-нуклеофилами в воде в присутствии супрамолекулярного катализатора.

Поскольку все реакции с участием циклодекстринов протекают через образование комплексов, было исследовано влияние структурных особенностей ацетиленовых альдегидов на комплексообразование с  $\beta$ -CD.

Известные в литературе данные о комплексообразовании ацетиленовых субстратов с CDс довольно ограничены. Наиболее ярким из них, на наш взгляд, является открытая в 2010 г К. Р. Бертоцци и сотр. стабилизация высокореакционного, спонтанно тримеризующегося дифторбензоциклооктина формированием комплекса включения с  $\beta$ -CD [146]. Это позволило существенно расширить границы его синтетического потенциала (см. стр. 67)

В качестве других примеров следует отметить:

- Комплексообразование природного пестицида фалькаринола ((3*S*,9*Z*)-гептадека-1,9-диен-4,6-диин-3-ола) с  $\beta$ -CD, препятствующее термо- и фотодеградации, обусловленной наличием сопряженной диацетиленовой системы в его структуре [218].
- Комплексообразование даназола (рис. 5) - антиовулярного препарата - с  $\beta$ -CD, позволяющее снизить дозировку лекарства в 8 раз [219].

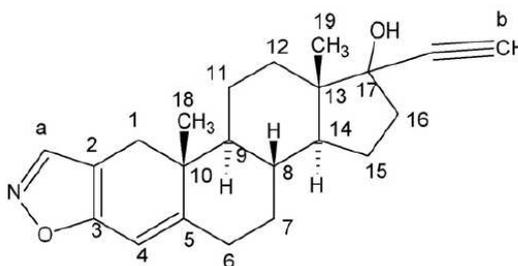


Рис. 5. Структура даназола

- Формирование стабильных комплексов включения амфифильных три- и дикатионных фениленэтиленовых флуорофоров (рис. 6) [220] и 9,10-бис(фенилэтинил)антраценов [221] с  $\gamma$ -CD, являющихся высокоэффективными сенсорами. Последние успешно используются для определения нитроароматических и неароматических классов взрывчатых веществ.

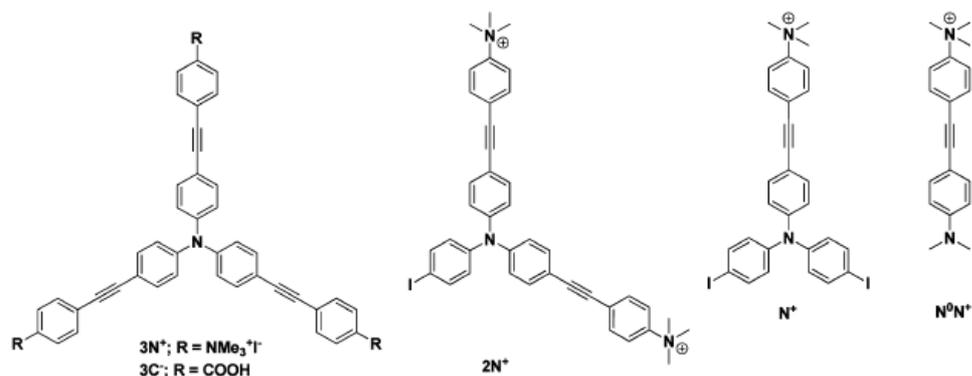


Рис. 6. Структуры три- и дикатионных фениленэтиниленовых флуорофоров

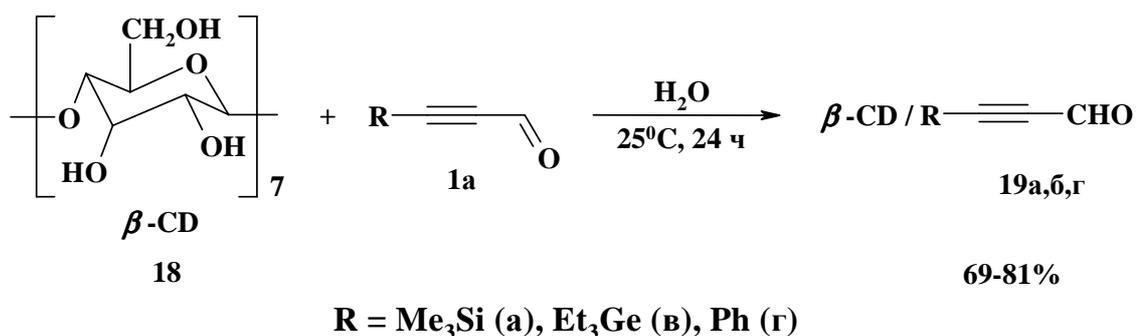
- Получение ротаксанов в результате окислительного сочетания терминальных триинов в присутствии  $\alpha$ -CD, представляющих собой более стабильную форму олигокарбинов. Подобные ротаксаны являются уникальным функциональным материалом для нелинейной оптики [222].

- Синтез новых [2]ротаксанов на основе  $\alpha$ -CD и его модифицированных аналогов с диаминодифенилацетиленовой осевой молекулой, содержащей в качестве стопора тринитробензольные группы. Данные ротаксаны могут служить молекулярными роторами [223].

#### 2.4.1. Влияние структурных факторов на образование комплексов пропиналей $RC\equiv CCHO$ ( $R=Me_3Si, Et_3Ge, Ph$ ) с $\beta$ -циклодекстрином

Нами впервые изучена способность к комплексообразованию с  $\beta$ -циклодекстрином **18** высокореакционных, гидрофобных пропиналей  $RC\equiv CCHO$  ( $R = Me_3Si, Et_3Ge, Ph$ ) **1a,б,г** и показано существенное влияние природы заместителя при тройной связи на возможность образования комплексов включения в водной среде [224, 225].

Комплексы включения **19a,б,г** на основе  $\beta$ -CD **18** исследуемых ацетиленовых субстратов **1a,б,г**, взятых в эквимольном соотношении, были получены в дистиллированной воде при комнатной температуре и интенсивном перемешивании в течение 24 ч с выходом 69-81% (схема 12).



### Схема 12

Строение выделенных **19а,б,г** комплексов включения подтверждено методами ИК, КР, ЯМР ( $^1\text{H}$ , 2D ROESY) спектроскопии, состав - данными элементного анализа.

Несмотря на существование множества методов исследования комплексов включений с CDс [226], одним из наиболее чувствительных является спектроскопия ЯМР  $^1\text{H}$ . Данный метод позволяет определять полноту инкапсулирования гостевой молекулы, стехиометрию и структуру комплекса. Индикатором комплексообразования данного типа служат характеристические сильнополюсные смещения сигналов Н-3 и Н-5 протонов, расположенных внутри полости  $\beta$ -CD [36].

В результате анализа спектров ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) комплексов  $\beta$ -CD/3-триметилсилил-2-пропин-1-аль **19а** и  $\beta$ -CD/3-фенил-2-пропин-1-аль **19г** в области 3.20–3.65 м.д. были зафиксированы характерные сдвиги протонов Н-3 и Н-5  $\beta$ -CD **18** (рис. 7), что явилось неоспоримым доказательством образования комплексов включения.

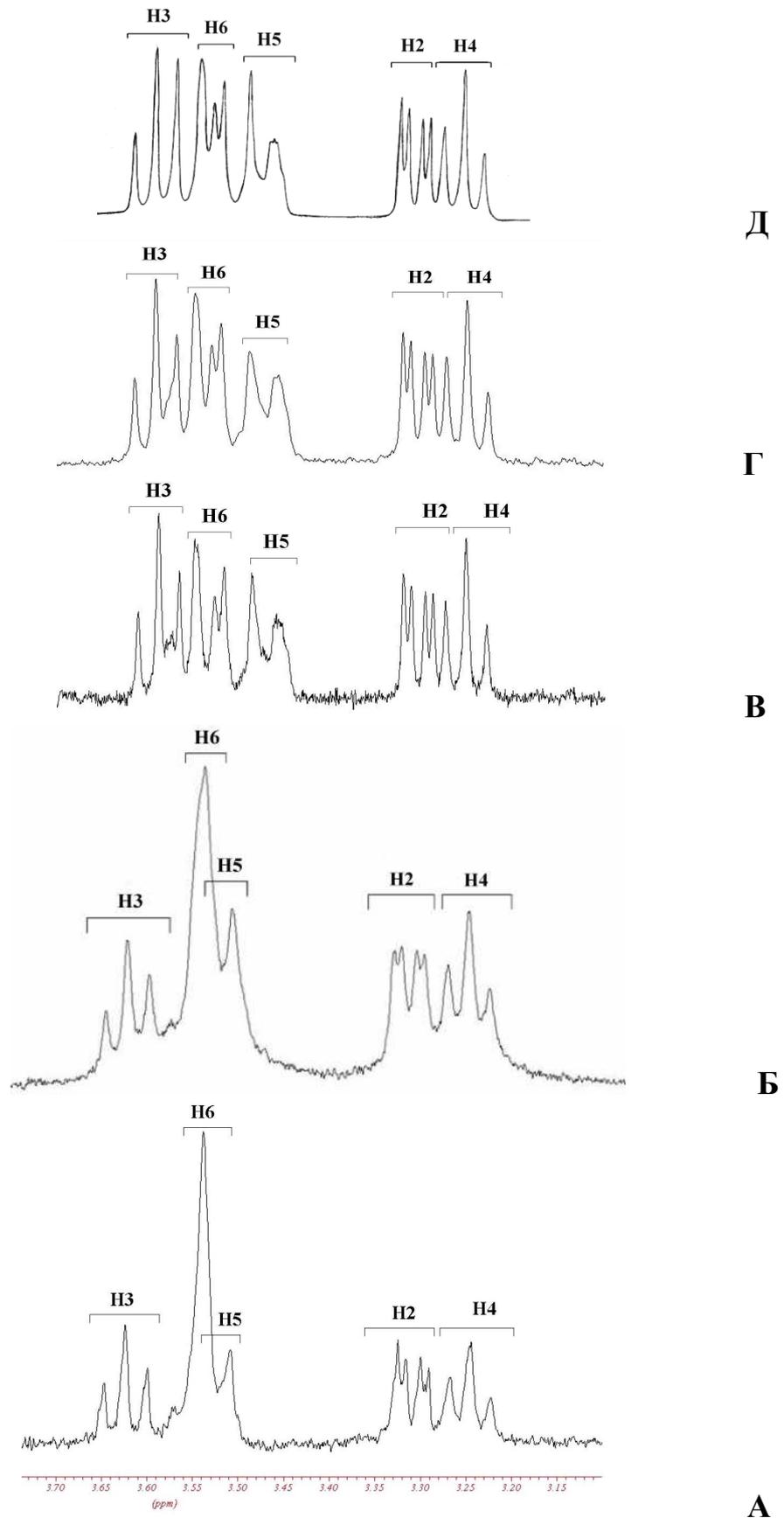


Рис. 7. Часть спектра ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ): (А)  $\beta$ -CD, (Б) комплекс  $\beta$ -CD/ $\text{Et}_3\text{GeC}\equiv\text{CCHO}$ , (В) комплекс  $\beta$ -CD/ $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CCHO}$ , (Г) комплекс  $\beta$ -CD/ $\text{PhC}\equiv\text{CCHO}$ , (Д) комплекс  $\beta$ -CD/ $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{OPh}$ .

В зависимости от структуры пропиналя изменения химических сдвигов протонов Н-3 и Н-5  $\beta$ -CD **18** в комплексах включения **19а,г** имеют следующие значения:  $\beta$ -CD/3-триметилсилил-2-пропин-1-аль **19а** ( $H^3$ ,  $\Delta\delta = -0.04$ ;  $H^5$ ,  $\Delta\delta = -0.06$ ),  $\beta$ -CD/3-фенил-2-пропин-1-аль **19г** ( $H^3$ ,  $\Delta\delta = -0.06$ ;  $H^5$ ,  $\Delta\delta = -0.08$ ) (табл. 5)

Таблица 5. Изменения химических сдвигов ( $\Delta\delta$ ) протонов  $\beta$ -CD в спектрах ЯМР  $^1H$ , обусловленные образованием комплексов включения **19а,б,г, 20** с ацетиленовыми субстратами **1а,б,г, 20** в  $D_2O$  при  $25^\circ C$ , м.д\*.

| Протон | $\beta$ -CD, $\delta$ | $\beta$ -CD/<br>HC $\equiv$ CCH $_2$ OPh | $\beta$ -CD/<br>C $_6$ H $_5$ C $\equiv$ CCCHO | $\beta$ -CD/<br>Me $_3$ SiC $\equiv$ CCHO | $\beta$ -CD/<br>Et $_3$ GeC $\equiv$ CCHO |
|--------|-----------------------|--|--|---|---|
| Н-1    | 5.05                  | 5.05 (0.00)                              | 5.05 (0.00)                                    | 5.05 (0.00)                               | 5.05 (0.00)                               |
| Н-2    | 3.63                  | 3.63 (0.00)                              | 3.59 (-0.04) <sup>a</sup>                      | 3.62 (-0.01)                              | 3.63 (0.00)                               |
| Н-3    | 3.95                  | 3.93 (-0.02)                             | 3.89 (-0.06)                                   | 3.91 (-0.04)                              | 3.95 (0.00)                               |
| Н-4    | 3.57                  | 3.58 (0.01)                              | 3.54 (-0.03)                                   | 3.56 (-0.01)                              | 3.57 (0.00)                               |
| Н-5    | 3.85                  | 3.81 (-0.04)                             | 3.77 (-0.08)                                   | 3.79 (-0.06)                              | 3.85 (0.00)                               |
| Н-6    | 3.85                  | 3.85 (0.00)                              | 3.83 (-0.02)                                   | 3.86 (0.01)                               | 3.85 (0.00)                               |
|        | 3.87                  | 3.89 (0.02)                              | 3.85 (-0.02)                                   | 3.89 (0.02)                               | 3.87 (0.00)                               |

<sup>a</sup> в скобках указаны величины сдвига за счет комплексообразования (знак минус соответствует сдвигу в сильное поле)

Наибольшие изменения химических сдвигов протонов Н-3 и Н-5 комплекса включения  $\beta$ -CD/PhC $\equiv$ CCHO **19г** в сравнении с комплексом включения  $\beta$ -CD/3-триметилсилил-2-пропин-1-аль **19а** можно объяснить известным фактом, что фенильная группа является наиболее благоприятной для инкапсулирования в полость  $\beta$ -CD **18** по причине наибольшего соответствия геометрических параметров внутреннему объему полости  $\beta$ -CD **18** [227].

\*Работа выполнена совместно с д.х.н., профессором Афоным А.В.

При анализе спектра ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) комплекса  $\beta\text{-CD}/3\text{-триэтилгермил-2-пропин-1-аль}$  **196** не наблюдалось сильнополюных смещений химических сдвигов Н-3 и Н-5 протонов полости  $\beta\text{-CD}$  **18** (табл. 5). Это послужило доказательством отсутствия комплекса включения между 3-триэтилгермил-2-пропин-1-алем **16** и молекулой-хозяином **18**.

Однако, если 3-триэтилгермил-2-пропин-1аль **26** не способен формировать комплекс включения с  $\beta\text{-CD}$  **18**, то наличие в его структуре высоко электрофильной альдегидной группы, способной к водородному связыванию со свободной ОН группой при шестом атоме углерода молекулы-хозяина **18**, приводит к образованию внешнего комплекса **196**. Об этом свидетельствует значительное понижение интенсивности и уширение сигнала ОН-6 группы  $\beta\text{-CD}$  **18** в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) (рис. 8), изменение химического сдвига протона которой составляет 0.23 м.д (табл. 6).

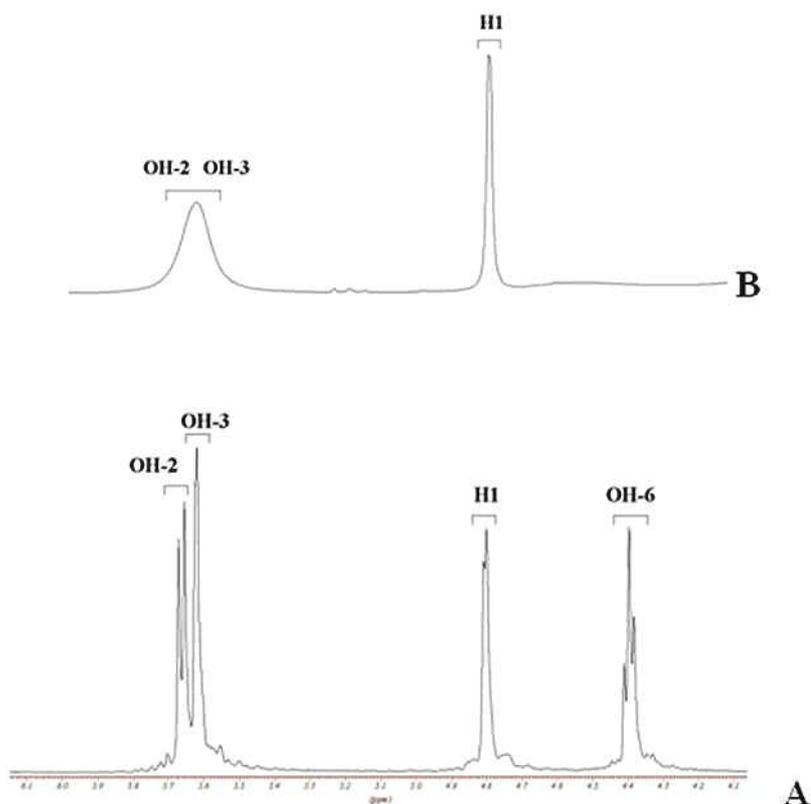


Рис. 8. Часть ЯМР  $^1\text{H}$  спектра (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): (А)  $\beta\text{-CD}$ , (В) внешний комплекс  $\beta\text{-CD}/3\text{-триэтилгермил-2-пропин-1-аль}$  **196**

Таблица 6. Изменения химических сдвигов ( $\Delta\delta$ ) протонов  $\beta$ -CD **18** в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ , обусловленные образованием внешнего комплекса с 3-триэтилгермил-2-пропин-1-алем **16** в  $\text{D}_2\text{O}$  при  $25^\circ\text{C}$

| Протон | $\beta$ -CD (своб.), $\delta$ , м.д.                 | $\beta$ -CD/ $\text{Et}_3\text{GeC}\equiv\text{CCHO}$ , $\Delta\delta$ , м.д. |
|--------|--|---|
| ОН-2   | 5.69<br>(д., $^3J_{\text{OH-H2}} = 6.8 \text{ Hz}$ ) | 5.76 (0.07)<br>(уш.с., $\Delta\nu_{1/2} \approx 60 \text{ Гц}$ )              |
| ОН-3   | 5.64   | 5.76 (0.12)<br>(уш.с., $\Delta\nu_{1/2} \approx 60 \text{ Гц}$ )              |
| ОН-6   | 4.42<br>(т., $^3J_{\text{OH-H6}} = 5.2 \text{ Hz}$ ) | 4.65 (0.23)<br>(уш.с., $\Delta\nu_{1/2} \approx 250 \text{ Гц}$ )             |

<sup>a</sup> в скобках указаны величины сдвига за счет комплексообразования

Для сравнительного анализа влияния структурных факторов ацетиленового субстрата на комплексообразование с  $\beta$ -CD **18** представляло интерес изучить в качестве гостевой молекулы 3-фенокси-1-пропин **20** - терминальный ацетилен, содержащий в своей структуре гидрофобную феноксигруппу. По данным спектра ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) в случае 3-фенокси-1-пропина **20** образуется внутренний комплекс **20a** ( $\text{H}^3$ ,  $\Delta\delta = -0.02$ ;  $\text{H}^5$ ,  $\Delta\delta = -0.04$ ). В сравнении с комплексом включения  $\beta$ -CD/3-фенил-2-пропин-1-аль **19г** изменения химических сдвигов  $\text{H}^3$  и  $\text{H}^5$  протонов комплекса  $\beta$ -CD/3-фенокси-1-пропин **20a** имеют меньшие значения (табл. 1).

Различное поведение ацетиленовых субстратов в условиях супрамолекулярного инкапсулирования хорошо объясняется особенностями их геометрических параметров в соответствии с принципом структурной комплементарности.

Согласно значениям диаметров широкого ( $6.8 \text{ \AA}$ ) и узкого ( $7.8 \text{ \AA}$ ) ободов торообразной молекулы  $\beta$ -CD **18** и гидрофобной части гостевой молекулы (рис. 5) триметилсилильная ( $7.35 \text{ \AA}$ ) и фенильная группы пропиналей **1a**, **1г** могут погружаться в полость  $\beta$ -CD **18**, тогда как триэтилгермил-2-пропин-1-аль **16**, имеющая заметно больший диаметр ( $9 \text{ \AA}$ ), не способна к инкапсулированию в полость молекулы-хозяина **18** (рис. 9). В случае фенилпропаргилового эфира **20** в сравнении с 3-фенил-2-пропин-1-

алем **1г** меньшие изменения химических сдвигов протонов H-5 и H-3 комплекса **20а** можно объяснить нелинейной геометрией гостевой молекулы **20**, ограничивающей ее погружение (до 5.76 Å) внутрь полости  $\beta$ -CD **18** (7.9 Å) (рис. 9).

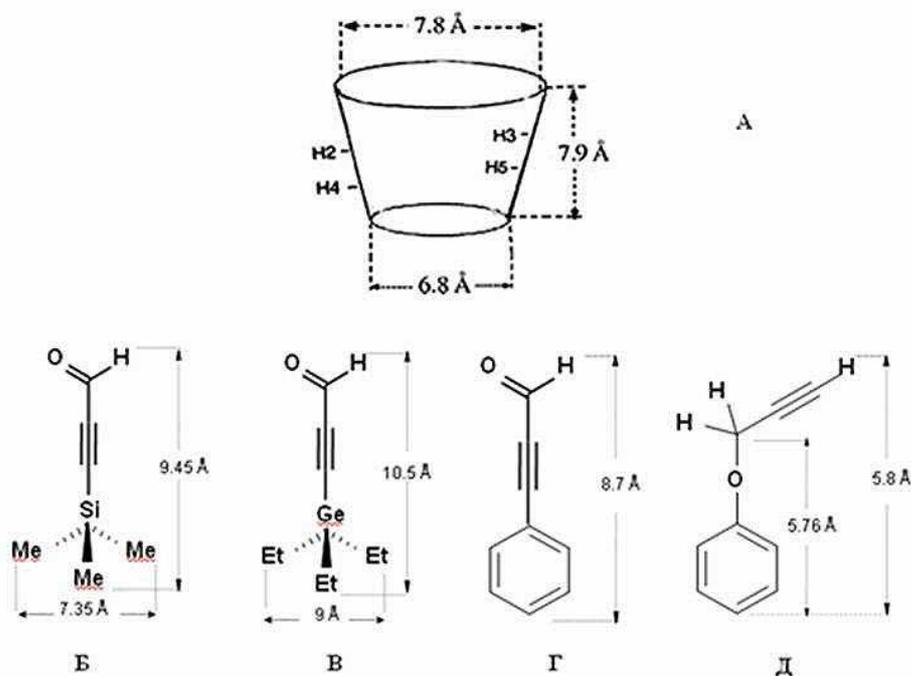


Рис. 9. Геометрические параметры ацетиленовых субстратов **1а,б,г, 20** на основе неэмпирического квантово-химического расчета в приближении Хартри-Фока с использованием минимального базиса STO – 3G.

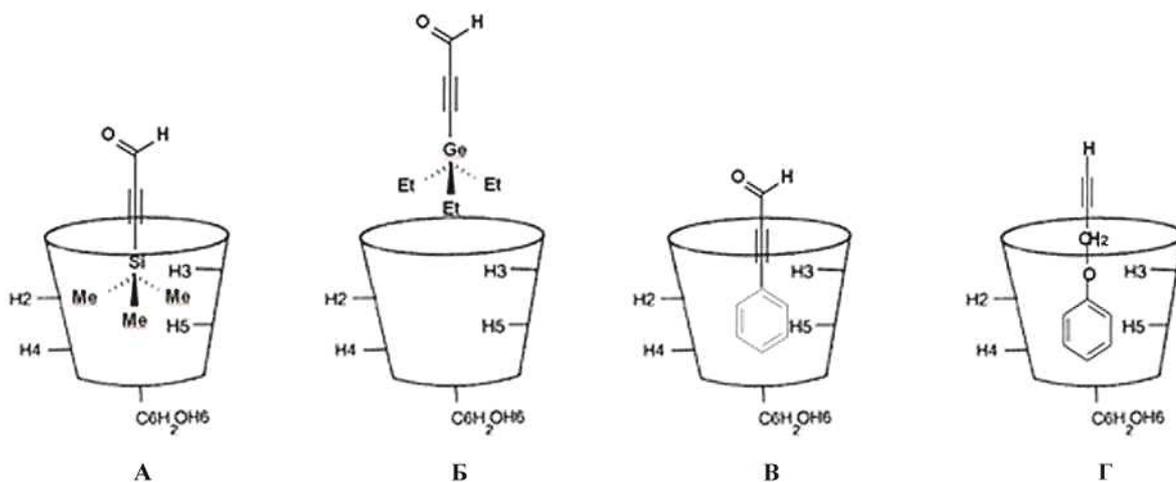


Рис. 10. Расположение ацетиленовых субстратов **1а,б,г, 20** в полости  $\beta$ -CD в зависимости от геометрических параметров

Оценка геометрических параметров изучаемых гостевых молекул **1а,б,г, 20** получена на основе неэмпирического квантово-химического расчета в приближении Хартри-Фока с использованием минимального базиса STO – 3G.

Критерием, определяющим глубину погружения гостевой молекулы в полость  $\beta$ -CD, является большее значение химического сдвига протона Н-5 по сравнению с Н-3 супрамолекулы [40].

Проведенный расчет длин связей исследуемых гостевых молекул **1а,б,г, 20** и изменения значений химических сдвигов протонов Н-3, Н-5  $\beta$ -CD **18** ( $\Delta\delta$ ) в интервале 3.20–3.65 м.д. спектров ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ) свидетельствуют о достаточно глубоком погружении 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1а**, 3-фенил-2-пропин-1-оля **1г** и 3-фенокси-1-пропина **20** в полость  $\beta$ -CD **18** (рис. 9, 10). В зависимости от природы заместителя при тройной связи алкинов **1а,г, 20** значения  $\Delta\delta$  убывают в следующей последовательности: Ph >  $\text{Me}_3\text{Si}$  > PhO (табл. 5).

2D ROESY спектроскопия является еще одним важным доказательным методом исследования комплексов включения. Наличие в спектре 2D ROESY\* комплекса включения  $\beta$ -CD/3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **19а** кросс-пиков протонов триметилсилильной группы с протонами Н-3 и Н-5 молекулы  $\beta$ -CD **18** подтверждает инкапсулирование триалкилсилильной группы в полость молекулы-хозяина (рис. 11).

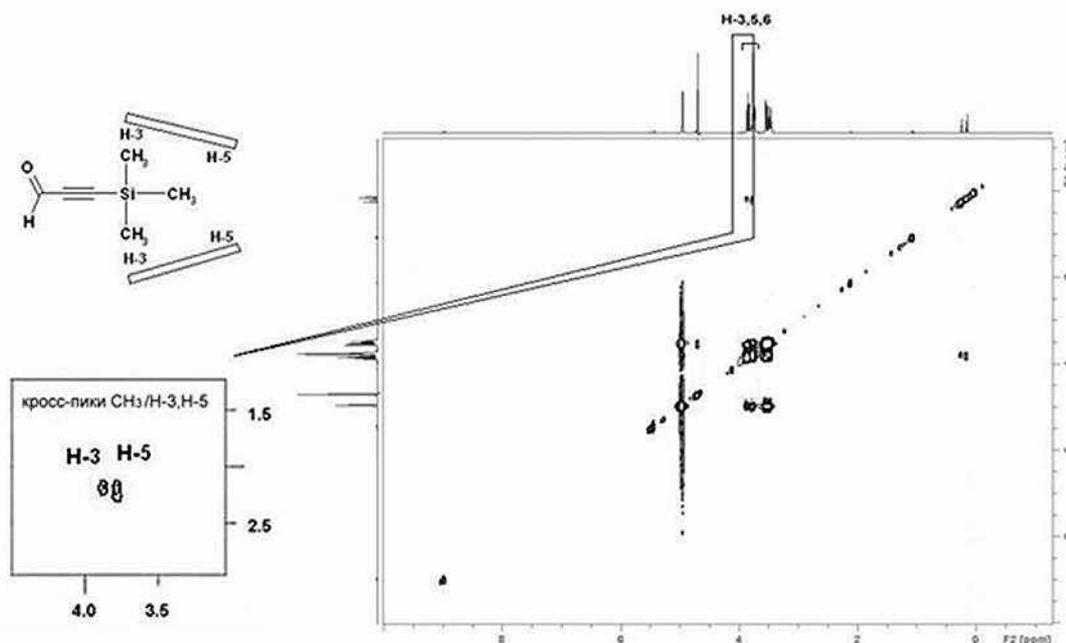


Рис. 11. Спектр 2D ROESY комплекса включения  $\beta$ -CD/3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **19а** в  $\text{D}_2\text{O}$  при 25°C

\*Работа выполнена совместно с к.х.н. Чернышевым К.А.

В литературе отсутствуют сведения о комплексообразовании немодифицированных циклодекстринов с соединениями, содержащими триметилсилильную группу. Однако, известны данные об особенностях поведения гостевых молекул, содержащих триметилсилильные производные с относительно короткой алкильной цепью, а именно – 3-триметилсиллил-1-пропанола, 3-триметилсиллилпропионовой и триметилсиллилуксусной кислот, при комплексообразовании с конъюгатом  $\beta$ -CD-поли( $\epsilon$ -лизин) в водных растворах [228]. Согласно данным 2D ROESY ЯМР, H-3 протоны  $\beta$ -CD **18** наиболее чувствительны к процессу комплексообразования с триметилсиллилсодержащими гостевыми молекулами, в то время как в случае аналогов с *трет.*-бутильной группой наблюдались более сильные сигналы NOE с H-5 протонами  $\beta$ -CD **18** наряду с кросс-пиками с H-3 атомом, что свидетельствовало о более глубоком погружении в полость  $\beta$ -CD **18** этих соединений в сравнении с триметилсилильными аналогами. Авторы предполагают, что объемная триметилсилильная группа действует как стопор (ограничитель), препятствующий глубокому погружению при образовании комплекса с  $\beta$ -CD **18**, так как длина связи Si-C (1.87 Å) больше, чем связи C-C (1.42 Å), так же как атомный радиус кремния (1.17 Å) больше, чем углерода (0.77 Å). Полученные нами результаты при изучении комплексообразования  $\beta$ -CD **18** с 3-триметилсиллил-2-пропин-1-алем **1a**, свидетельствующие по данным ЯМР ( $^1\text{H}$ , 2D ROESY) об участии не только H-3, но также и H-5 протонов  $\beta$ -CD **18**, позволяют сделать вывод о том, что особенности структуры 3-триметилсиллил-2-пропин-1-аля **1a** ([наличие более коротких связей Si-C<sub>sp</sub> (1.85 Å) по сравнению с Si-C<sub>sp</sub><sup>3</sup>, связи C $\equiv$ C (1.22 Å) по сравнению с C-C], сопряжение тройной связи с альдегидной группой) благоприятствуют более глубокому проникновению триметилсилильной группы в полость  $\beta$ -CD **18** в отличие, например, от 3-триметилсиллил-1-пропанола, изученного авторами данной работы [228].

Наличие в спектре 2D ROESY комплекса включения  $\beta$ -CD/3-фенил-2-пропин-1-аль **19г** кросс-пиков протонов ароматического кольца с протонами H-3 и H-5 полости  $\beta$ -CD **18** свидетельствует об инкапсулировании фенильного фрагмента в полость  $\beta$ -CD **18** (рис. 12).

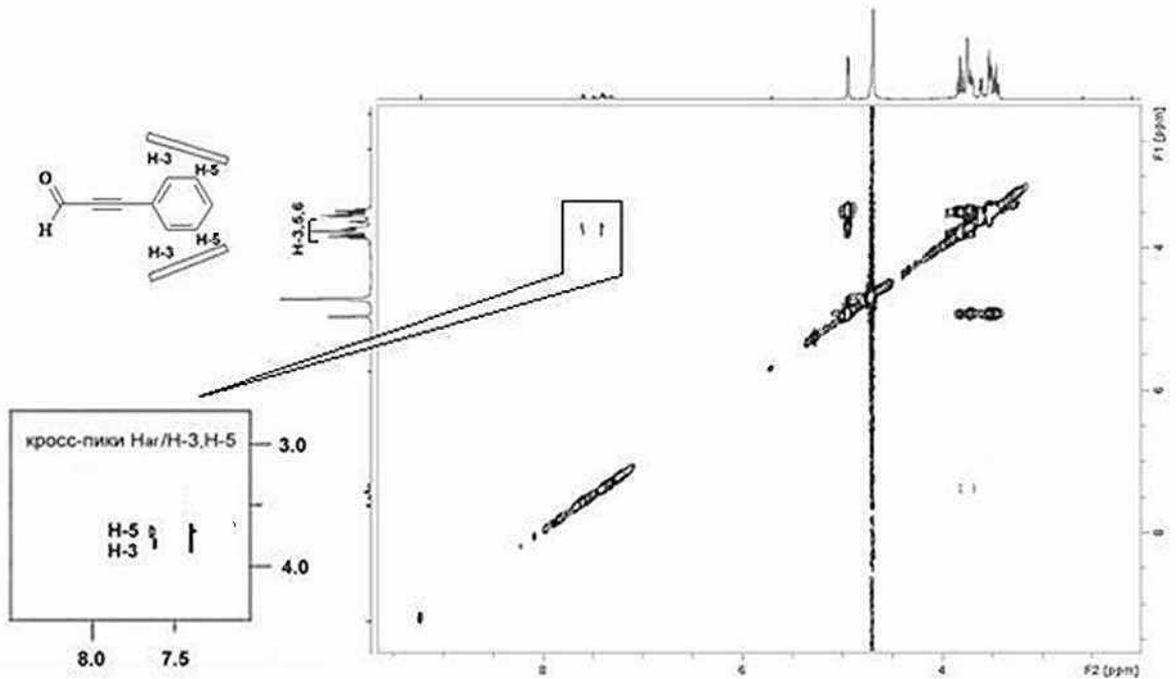


Рис. 12. Спектр 2D ROESY комплекса включения  $\beta$ -CD/3-фенил-2-пропин-1-аль **19г** в D<sub>2</sub>O при 25°C

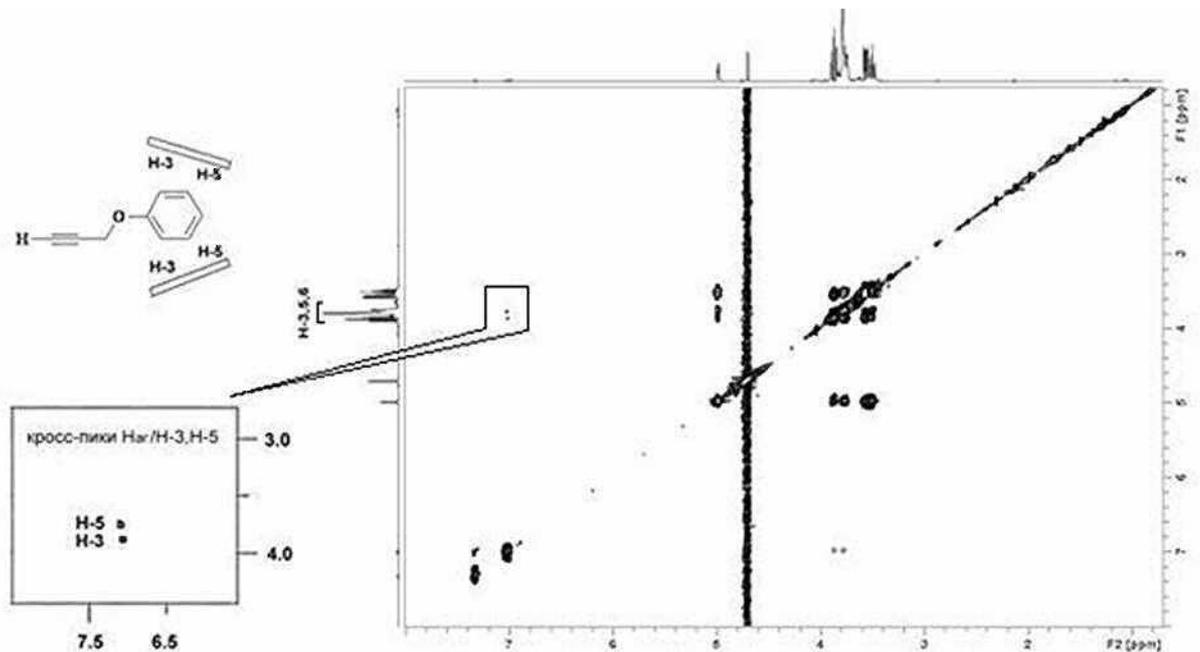


Рис. 13. Спектр 2D ROESY комплекса включения  $\beta$ -CD/3-фенокси-1-пропин **20а** в D<sub>2</sub>O при 25°C

В спектре 2D ROESY комплекса включения  $\beta$ -CD/3-фенокси-1-пропин **20a** также наблюдаются кросс-пики протонов фенильного фрагмента с протонами Н-3 и Н-5 полости  $\beta$ -CD **18**, как и в случае комплекса включения  $\beta$ -CD/3-фенил-2-пропин-1-аль **19г** (рис. 13).

Для исследования комплексов с CDс в твердом состоянии широко используется ИК и Раман спектроскопия. Данные методы являются взаимодополняющими, поскольку Раман спектроскопия позволяет с высокой точностью идентифицировать полосы, проявляющиеся с малой интенсивностью в ИК спектре. Это особенно важно при изучении комплексов включения производных ацетилена с  $\beta$ -CD **18**, поскольку в ИК спектрах полосы поглощения тройной связи малоинтенсивны, в то время как в Раман спектрах они регистрируются в виде сильных полос. Следует отметить, что в ИК и Раман спектрах существенными признаками комплексообразования наряду со смещениями частот являются также изменение интенсивности и формы сигналов как гостевой молекулы, так и молекулы-хозяина [226].

Так, например, в ИК спектре комплекса включения  $\beta$ -CD/3-триметилсилил-2-пропин-1-аль **19a** (рис.14) наблюдается заметное сужение и понижение амплитуды полосы поглощения валентных колебаний ОН связи  $\text{CH}_2\text{OH}$  и  $\text{CHOH}$  групп  $\beta$ -CD **18** с максимумом при  $3378\text{ см}^{-1}$  со смещением в низкочастотную область на  $43\text{ см}^{-1}$ . Частота деформационных колебаний ОН связи  $\text{CH}_2\text{OH}$  и  $\text{CHOH}$  групп  $\beta$ -CD **18** при  $1638\text{ см}^{-1}$  повышается на  $4\text{ см}^{-1}$ . Валентные колебания связей С-О в составе С-О-С и С-ОН групп  $\beta$ -CD **18** проявляются при  $1157, 1080, 1029\text{ см}^{-1}$  без существенного смещения частот (на  $1\text{ см}^{-1}$ ), но с увеличением амплитуды сигналов. Полосы валентных колебаний связи С=О при  $1666\text{ см}^{-1}$  и связи С $\equiv$ С при  $2153\text{ см}^{-1}$  субстрата **1a** смещаются в низкочастотную область на  $3$  и  $2\text{ см}^{-1}$  соответственно с резким понижением амплитуды сигналов. Область валентных колебаний  $\text{Me}_3\text{Si}$  группы ацетиленового альдегида **1a** совпадает с областью деформационных

колебаний СН групп  $\beta$ -CD **18** с максимумами при 1254, 850, 760  $\text{см}^{-1}$ , со смещением частот на 7 и 3  $\text{см}^{-1}$  и понижением амплитуды сигналов.

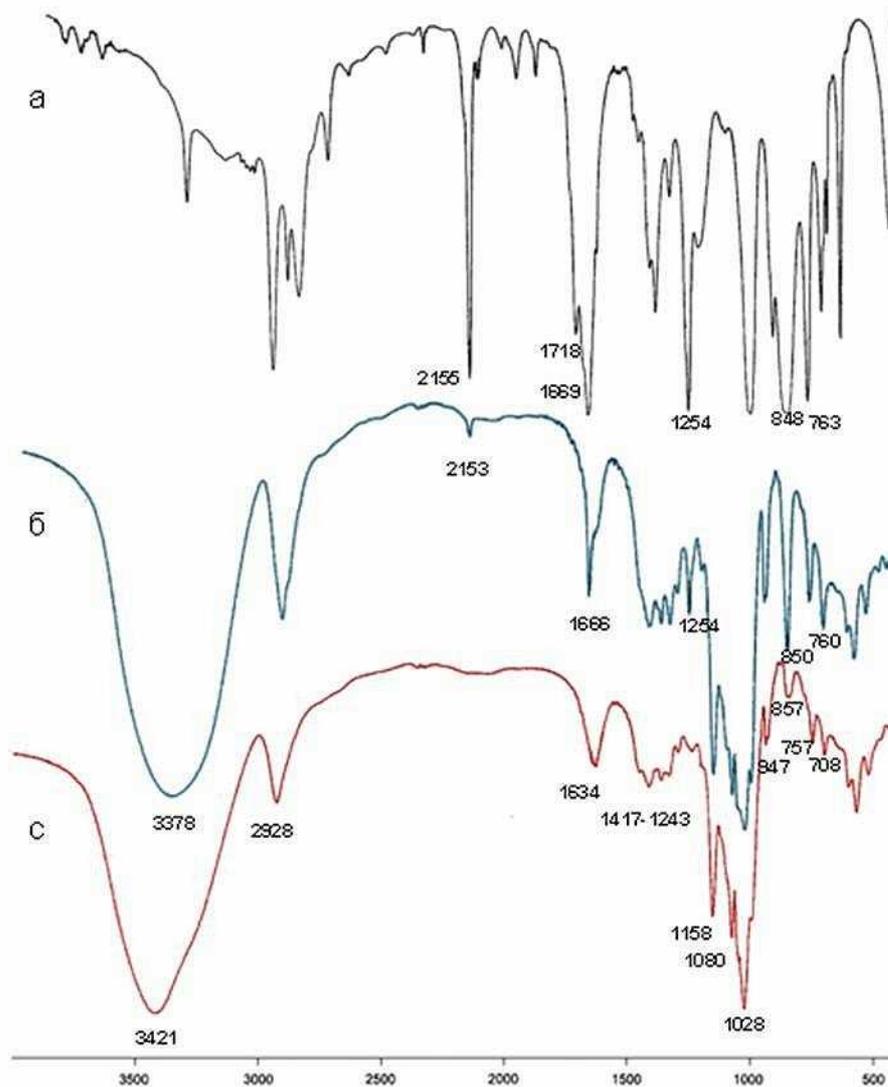


Рис. 14. ИК спектры (KBr,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): (а) 3-триметилсилил-2-пропин-1-аль **1a**; (б) комплекс включения  $\beta$ -CD/3-триметилсилил-2-пропин-1-аль **19a**; (с)  $\beta$ -CD **18**

Таким образом, смещение частот валентных колебаний С-О связей в составе С-О-С и С-ОН групп  $\beta$ -CD **18**, перекрывание полос валентных колебаний  $\text{Me}_3\text{Si}$  группы субстрата **1a** и деформационных колебаний С-Н связей  $\beta$ -CD **18** со смещением их частот, вызванным слабыми гидрофобными и ван-дер-ваальсовыми взаимодействиями между инкапсулированной частью гостевой молекулы и внутренней полостью молекулы-хозяина, а также

изменение амплитуды и формы сигналов как молекулы-«гостя», так и молекулы-«хозяина» подтверждают инкапсулирование 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1a** в гидрофобную полость  $\beta$ -CD **18**. Одновременное смещение частот валентных колебаний OH связи  $\text{CH}_2\text{OH}$  и  $\text{CHOH}$  групп  $\beta$ -CD **18** и  $\text{C}=\text{O}$  связи в **1a** свидетельствует об их участии в водородном связывании, что способствует стабилизации комплекса в целом.

Подобные изменения наблюдаются в ИК спектрах комплексов включения **19г** (рис. 15) и **20a** (рис. 16).

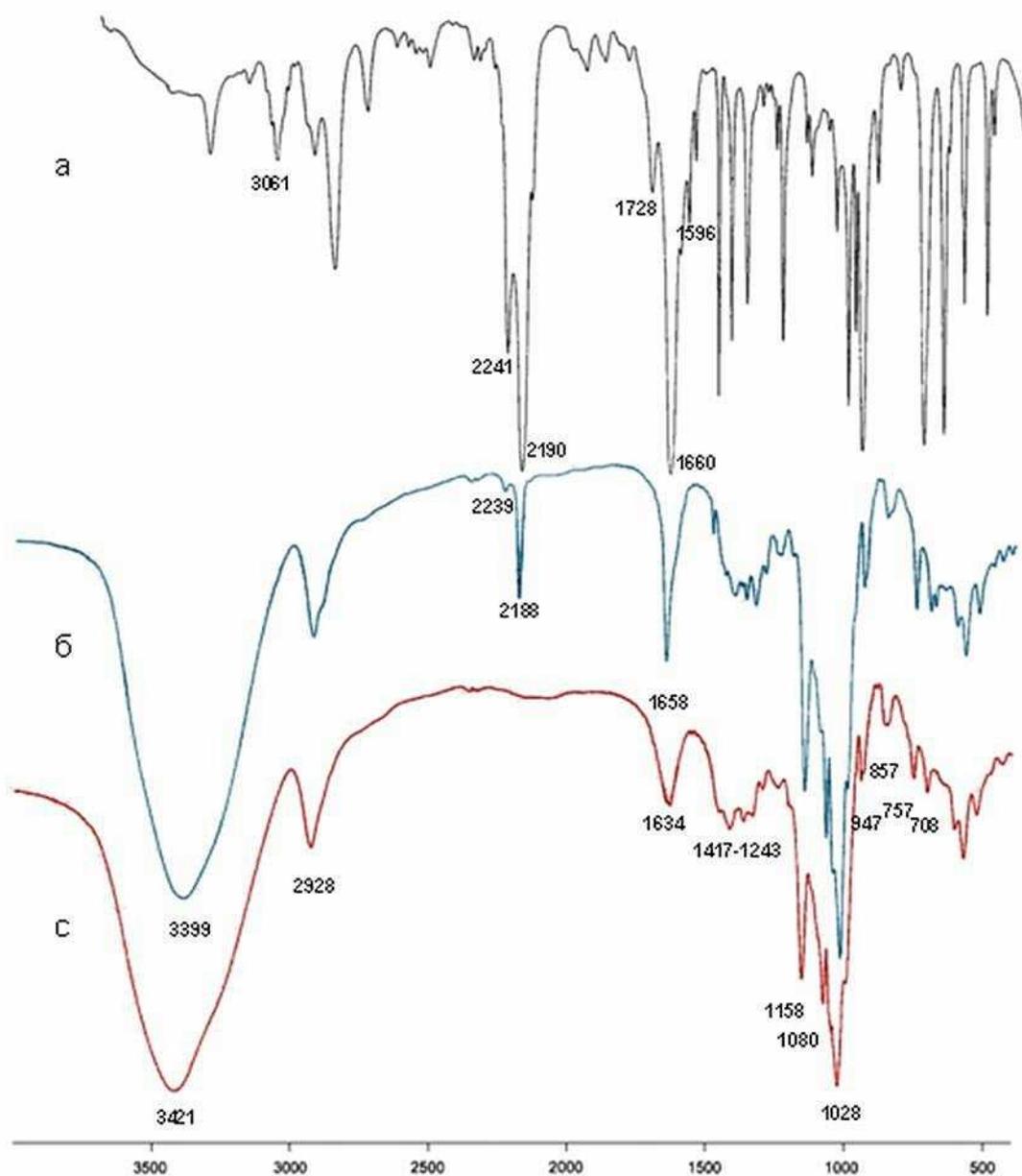


Рис. 15. ИК спектры (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): (а) 3-фенил-2-пропин-1-оль **1г**; (б) комплекс включения  $\beta$ -CD/3-фенил-2-пропин-1-оль **19г**; (с)  $\beta$ -CD **18**

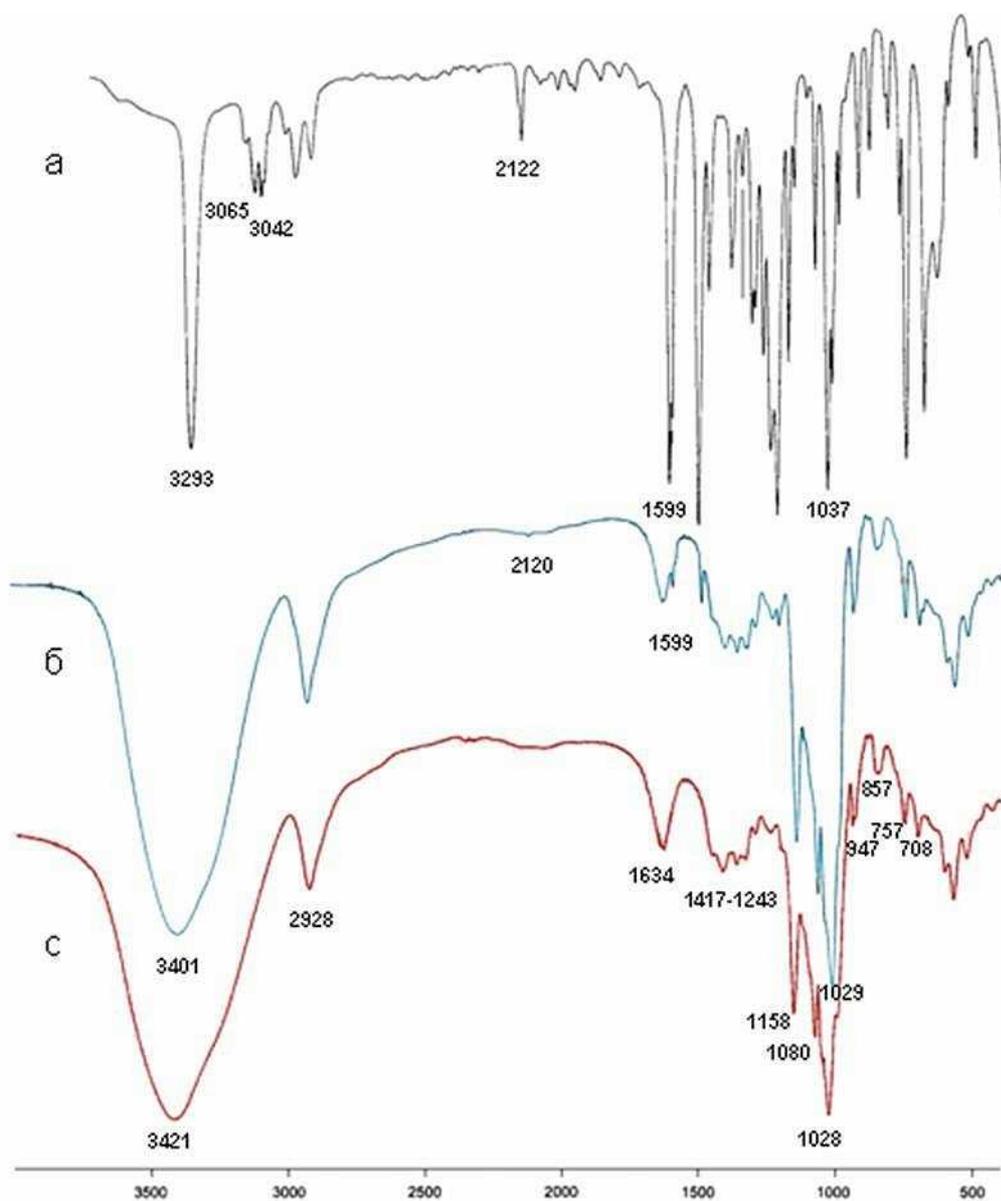


Рис. 16. ИК спектры (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): (а) 3-фенокси-1-пропин **20**; (б) комплекс включения  $\beta$ -CD/3-фенокси-1-пропин **20а**; (с)  $\beta$ -CD **18**

При анализе ИК спектра внешнего комплекса  $\beta$ -CD/3-триэтилгермил-2-пропин-1-аль **196** (рис. 17) следует обратить внимание на уширение полосы поглощения валентных колебаний O-H связи  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CHOH}$  групп  $\beta$ -CD **18** с максимумом при  $3392 \text{ cm}^{-1}$ , усиление ее интенсивности и смещение в низкочастотную область на  $29 \text{ cm}^{-1}$ . Увеличение амплитуды сигнала также наблюдается для валентных колебаний C-H связей CH,  $\text{CH}_2$  групп  $\beta$ -CD **18**. Одновременно наблюдается перекрывание полос деформационных колебаний OH связи  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CHOH}$  групп  $\beta$ -CD **18** и валентных колебаний

C=O связи ацетиленового альдегида **16**, регистрируемое при  $1661\text{ см}^{-1}$  в виде уширенного пика с понижением частоты на  $7\text{ см}^{-1}$ . Это свидетельствует об участии первичной OH группы  $\beta$ -CD **18** при C-6 в водородном связывании с C=O группой пропиналя **16**. Полоса валентных колебаний связи C $\equiv$ C пропиналя **16** смещается в низкочастотную область на  $2\text{ см}^{-1}$ . В случае остальных групп  $\beta$ -CD **18**, входящих в состав комплекса **196**, наблюдаются незначительные смещения частот, и в целом ИК спектр комплекса  $\beta$ -CD/3-триэтилгермил-2-пропин-1-аль **196** в диапазоне  $1700\text{-}400\text{ см}^{-1}$  не имеет отличий от ИК спектра свободного  $\beta$ -CD **18**. Сказанное выше является доказательством образования внешнего комплекса **196** между 3-триэтилгермил-2-пропин-1-алем **16** и  $\beta$ -CD **18**.

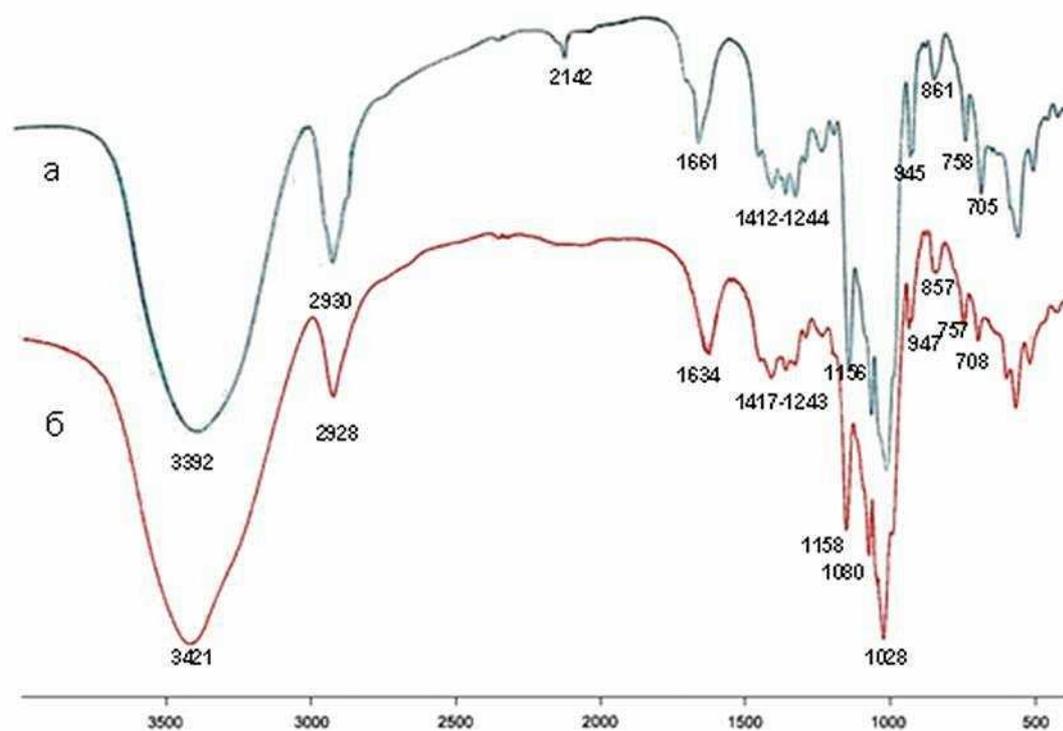


Рис. 17. ИК спектры (KBr,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): (а) комплекс  $\beta$ -CD/3-триэтилгермил-2-пропин-1-аль **196**; (б)  $\beta$ -CD **18**

Результаты исследований комплексов включения ацетиленовых субстратов **1а,б,г, 20** с  $\beta$ -CD **18** методами ИК и Раман спектроскопии хорошо согласуются с данными ЯМР  $^1\text{H}$  спектров.

Следует отметить, что полученные нами комплексы **19а,б,г**, **20а** по данным ЯМР  $^1\text{H}$ , ИК спектроскопии при хранении в течение двух лет при  $4^\circ\text{C}$  сохраняли свою первоначальную структуру, не имели изменения цвета и запаха. Это свидетельствует о том, что  $\beta$ -CD **18** может выполнять роль супрамолекулярной капсулы для хранения легко летучих, токсичных и полимеризующихся ацетиленовых субстратов.

Таким образом, нами впервые изучено комплексообразование кремний-, германийсодержащих пропиналей, их углеродного аналога - 3-фенил-2-пропин-1-оля, а также 3-фенокси-1-пропина с  $\beta$ -CD в водной среде. На основе анализа полученных экспериментальных данных выявлены закономерности влияния строения ацетиленовых субстратов на возможность образования комплексов с  $\beta$ -CD: с участием гидрофобной полости супрамолекулы или его гидрофильной внешней поверхности. Полученные результаты способствуют расширению синтетического потенциала пропиналей в реакциях в водной среде, катализируемых циклодекстринами. 3-Триэтилгермил-2-пропин-1-оль может использоваться в сборке циклодекстриновых ротаксанов, в которых объемистая триэтилгермилная группа будет выполнять роль замка [229].

## **2.4.2. Химические превращения ацетиленовых субстратов, катализируемые $\beta$ -циклодекстрином в процессе комплексообразования**

### **2.4.2.1. Димеризация 4-гидрокси-4-метил-2-пентин-1-оля**

При исследовании влияния природы заместителя ацетиленовых альдегидов на особенности комплексообразования с  $\beta$ -CD **18** была изучена также возможность формирования комплексов с пропиналями, содержащими гидроксильную группу, на примере 4-гидрокси-4-метил-2-пентин-1-оля **21** в аналогичных условиях ( $\text{H}_2\text{O}_{\text{дист.}}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 24 ч).

Однако, при попытке получения комплекса включения 4-гидрокси-4-метил-2-пентин-1-оля **21** с  $\beta$ -CD **18** нами неожиданно был выделен продукт его димеризации - [2-(3-гидрокси-3-метил-1-бутинил)-5,5-диметил[1,3]диоксолан-4-илиден]ацетальдегид **22** в виде светло-желтого масла с выходом 72% (схема 13). Его строение подтверждено спектрами ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ . Анализ спектра ЯМР  $^1\text{H}$  показал, что 1,3-диоксолан **22** существует в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров в равном соотношении. Ожидаемый комплекс включения выделить не удалось.

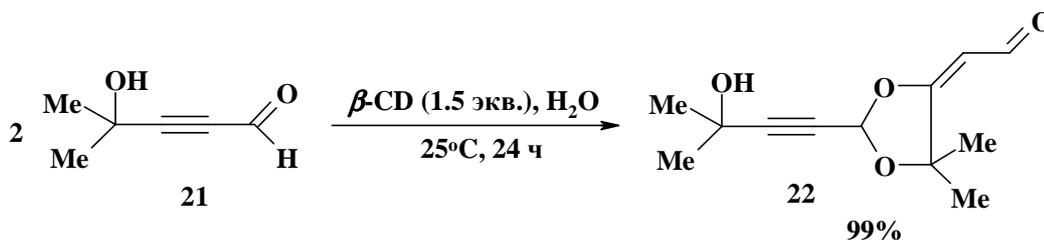


Схема 13

Ранее в нашей лаборатории было показано, что  $\gamma$ -гидроксипропинали димеризуются в соответствующие 1,3-диоксоланы в среде органического растворителя в присутствии каталитического количества основания [230].

При варьировании количества  $\beta$ -CD **18** (H<sub>2</sub>O, 25°C) нами установлено, что наиболее эффективно процесс димеризации 4-гидрокси-4-метил-2-пентин-1-оля **21** протекает при использовании 1.5 экв.  $\beta$ -CD **18**. При уменьшении количества  $\beta$ -CD **18** выход 1,3-диоксолана **22** снижается в 1.5-3 раза. Следует особо отметить, что в отсутствие  $\beta$ -CD **18** в аналогичных условиях процесс димеризации  $\gamma$ -гидроксипропиналя **21** не наблюдается.

По-нашему мнению, образование [2-(3-гидрокси-3-метил-1-бутинил)-5,5-диметил[1,3]диоксолан-4-илиден]ацетальдегида **22** в водной среде в присутствии  $\beta$ -CD **18** протекает через формирование внешнего комплекса (рис. 18), поскольку инкапсулированию  $\gamma$ -гидроксиальдегида **21** в полость молекулы-хозяина препятствует наличие объемного гидроксиалкильного заместителя Me<sub>2</sub>C(OH), содержащего также полярную OH группу.

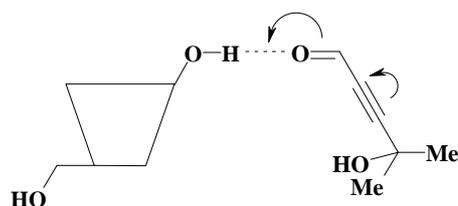


Рис. 18. Образование водородной связи при взаимодействии  $\gamma$ -гидроксиальдегида **21** с  $\beta$ -CD **18**

Предполагаемая нами схема сборки [2-(3-гидрокси-3-метил-1-бутинил)-5,5-диметил[1,3]диоксолан-4-илиден]ацетальдегида **22** включает следующие стадии: активацию связи C=O пропиналя **21** в результате образования межмолекулярной водородной связи с участием вторичной гидроксильной группы  $\beta$ -CD **18** (I), присоединение OH-группы исходного альдегида **21** по связи C=O второй молекулы пропиналя **21** с образованием гемиацетала (II), внутримолекулярную циклизацию гемиацетала в соответствующий 1,3-диоксолан **22** (III) (схема 14):

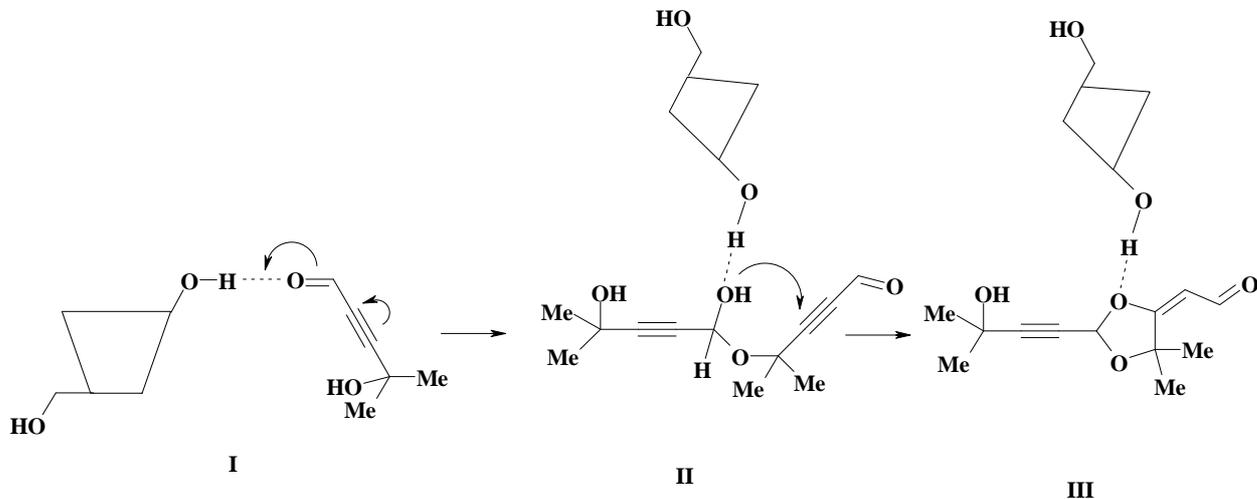


Схема 14

Интересно отметить, что в литературе описаны примеры катализа  $\beta$ -CD **18** в водной среде обратного процесса - расщепления 1,3-диоксоланов ароматических и алифатических альдегидов [126]. Гидрофобный фрагмент, находящийся в положении «2» данных диоксоланов способен к погружению в полость  $\beta$ -CD **18**, способствуя гидролизу связей C-O диоксоланового

фрагмента за счет водородного связывания со вторичными группами  $\beta$ -CD **18**. В структуре выделенного нами [2-(3-гидрокси-3-метил-1-бутирил)-5,5-диметил[1,3]диоксолан-4-илиден]ацетальдегида **22** в положении «2» находится электроноакцепторный гидроксиэтильный заместитель, препятствующий инкапсулированию диоксоланового фрагмента в полость супрамолекулы **18**.

В литературе известны примеры синтеза непредельных 1,3-диоксоланов, содержащих тройную связь в положении «2» кольца [231], в положении «4» кольца [232], а также с двойной связью в положении «4» гетероцикла [233]. Образование полифункциональных 1,3-диоксоланов, содержащих тройную связь и «пуш-пульный» фрагмент O-C=CH-CHO, в водной среде до сих пор не было описано.

1,3-Диоксоланы применяются в качестве анестетиков и препаратов седативного действия [234], а также служат мономерами для синтеза практически важных полимеров, например, при изготовлении контактных линз [235]. Функционализированные 1,3-диоксоланы находят применение в тонком органическом синтезе для модификации в более сложные гетероциклические структуры, для защиты карбонильной группы и в качестве биологически активных веществ с ценными свойствами [236]. 1,3-Диоксоланы, содержащие перфторалкильные группы, проявляют нелинейно-оптические свойства [233].

Таким образом, на примерах замещенных пропионалей и феноксипропина нами выявлены закономерности влияния строения ацетиленовых субстратов на возможность образования комплексов с  $\beta$ -CD: с участием гидрофобной полости супрамолекулы или ее гидрофильной внешней поверхности.

#### 2.4.2.2. Si-C<sub>sp</sub>-Десилилирование кремнийацетиленовых амидов

В продолжение наших исследований процесса комплексообразования кремнийацетиленовых субстратов с  $\beta$ -CD **18** в зависимости от их

структурных особенностей нами изучены 3-триметилсилил-2-пропинамиды общей формулы  $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CCONRR}'$  **23a-г** ( $\text{R} = \text{H}$ ,  $\text{R}' = \text{Ph}$  (а), Ad (б);  $\text{NRR}' = \text{morpholyl}$  (в), piperidyl (г)), содержащие в своей структуре два гидрофобных фрагмента – триметилсилильную и ароматическую или гетероциклическую аминогруппы\*.

По данным ЯМР<sup>1</sup>H, 2D ROESY, ИК и Раман спектроскопии неожиданно было обнаружено, что выделенные комплексы включения **24a-г** в качестве гостевых молекул содержат терминальные пропинамиды (схема 15).

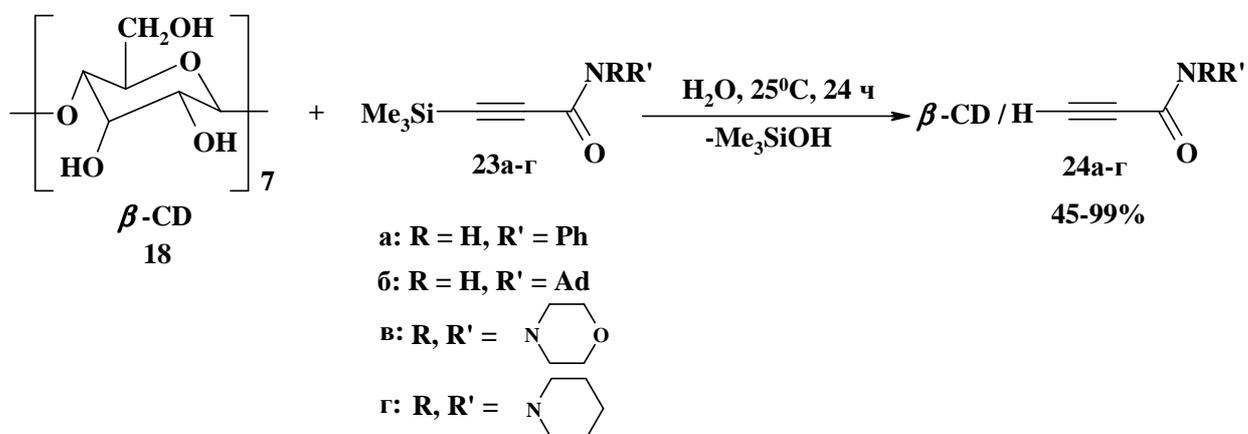


Схема 15

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) **24a-г** были отмечены сигналы в области 2.78-2.86 м.д., характерные для протонов Н-С≡ группы, в то время как сигнал, соответствующий группе Me<sub>3</sub>Si в диапазоне 0.0-0.5 м.д. отсутствует.

В области 3.20–3.65 м.д. были зафиксированы характерные сдвиги протонов Н-3 и Н-5 β-CD **18** (рис. 19), что свидетельствует об образовании внутренних комплексов с терминальными амидами **24a-г**.

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

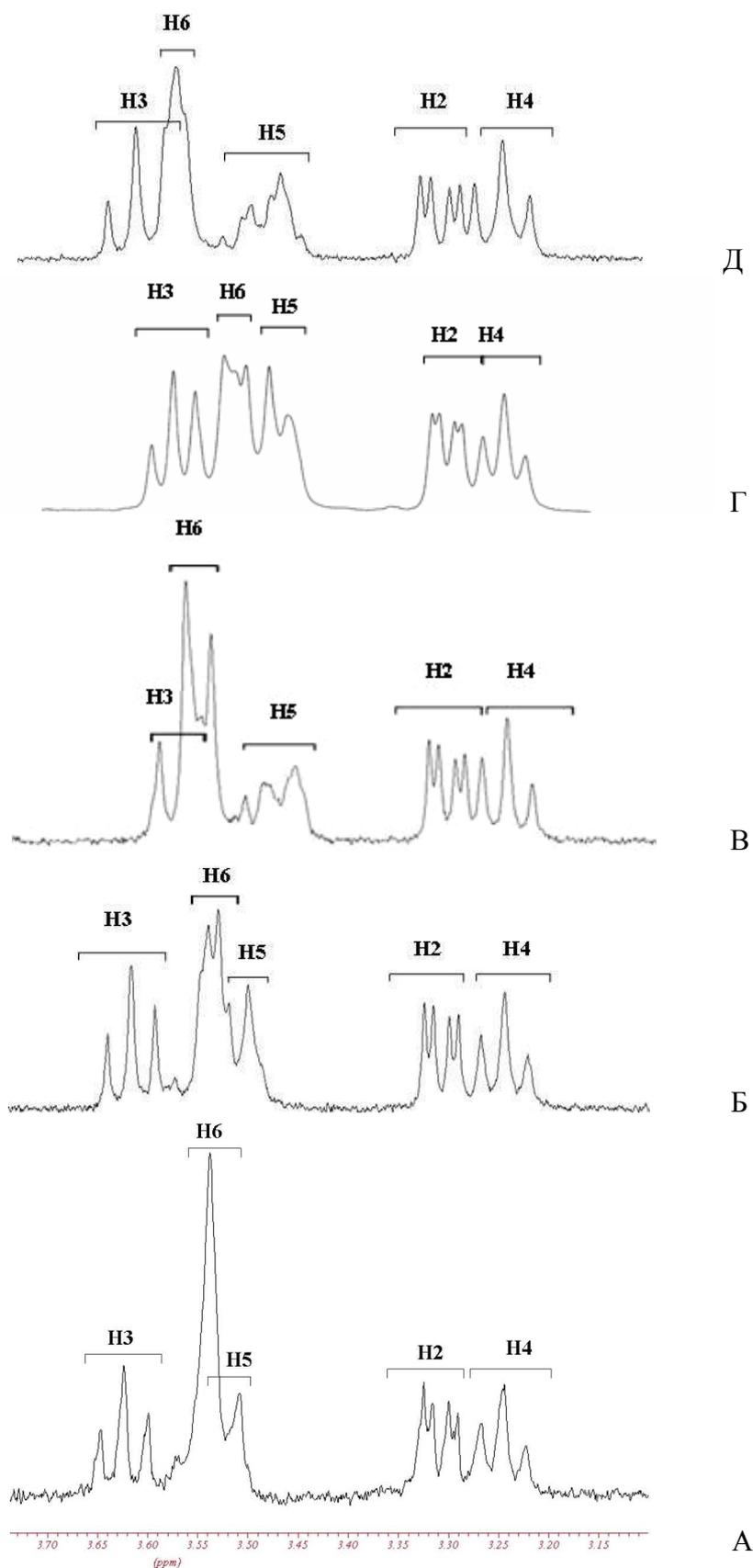


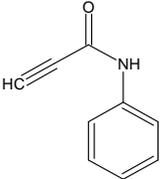
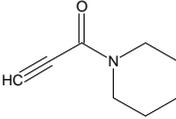
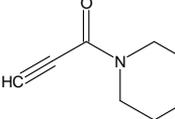
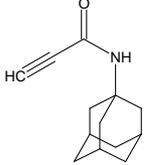
Рис. 19. Часть спектра ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ): (А)  $\beta$ -CD **18**, (Б) комплекс  $\beta$ -CD/*N*-фенилпроп-2-инамид **24а**, (В) комплекс  $\beta$ -CD/*N*-1-адамантилпроп-2-инамид **24б**, (Г) комплекс  $\beta$ -CD/4-пропиолоилморфолин **24в**, (Д) комплекс  $\beta$ -CD/1-пропиолоилпиперидин **24г**.

Различное поведение ацетиленовых субстратов **23а-г** в условиях супрамолекулярного инкапсулирования хорошо объясняется особенностями их геометрических параметров.

Наибольшие изменения химических сдвигов протонов H-3 и H-5  $\beta$ -CD **18** наблюдаются для комплекса  $\beta$ -CD/*N*-1-адамантилпроп-2-инамид **24б** (H<sup>3</sup>,  $\Delta\delta = -0.07$ ; H<sup>5</sup>,  $\Delta\delta = -0.05$ ) (табл. 7). Известно, что геометрические параметры адамантимальной группы наиболее благоприятны для погружения в полость  $\beta$ -CD **18** в соответствии с принципом структурной комплементарности [227]. Заметные смещения H-3 и H-5 протонов  $\beta$ -CD **18** наблюдаются также в случае комплекса  $\beta$ -CD/1-пропиолоилпиперидин **24г** (H<sup>3</sup>,  $\Delta\delta = -0.06$ ; H<sup>5</sup>,  $\Delta\delta = -0.05$ ). Комплекс включения  $\beta$ -CD/4-пропиолоилморфолин **24в** характеризуется меньшими значениями изменений химических сдвигов H-3 и H-5 протонов  $\beta$ -CD **18** (H<sup>3</sup>,  $\Delta\delta = -0.02$ ; H<sup>5</sup>,  $\Delta\delta = -0.04$ ) по сравнению с комплексом включения  $\beta$ -CD/1-пропиолоилпиперидин **24г**. По-видимому, наличие в гидрофобном фрагменте 4-пропиолоилморфолина атома кислорода, несущего неподеленную электронную пару, препятствует его глубокому инкапсулированию в полость  $\beta$ -CD **18**.

Наименьшие изменения химических сдвигов H-3 и H-5 протонов  $\beta$ -CD **18** характерны для комплекса включения  $\beta$ -CD/*N*-фенилпроп-2-инамид **24а** (H<sup>3</sup>,  $\Delta\delta = -0.01$ ; H<sup>5</sup>,  $\Delta\delta = -0.01$ ). Несмотря на литературные данные о легкости инкапсулирования фенильного кольца в полость  $\beta$ -CD **18** [227], в случае *N*-фенилпроп-2-инамида глубокому погружению в полость супрамолекулы может препятствовать наличие в его структуре NH- группы, способной к образованию водородной связи с OH группами  $\beta$ -CD **18**.

Таблица 7. Изменения химических сдвигов ( $\Delta\delta$ ) протонов  $\beta$ -CD **18** в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ , обусловленные образованием комплексов включения с пропинамидами **23a-г** в  $\text{D}_2\text{O}$  при  $25^\circ\text{C}$ , м.д\*.

| №              | $\beta$ -CD | $\beta$ -CD/<br> | $\beta$ -CD/<br> | $\beta$ -CD/<br> | $\beta$ -CD/<br> |
|----------------|-------------|---|---|--|---|
| H <sub>1</sub> | 5.05        | 5.05 (0.00)   | 5.05 (0.00)   | 5.05 (0.00)  | 5.05 (0.00)   |
| H <sub>2</sub> | 3.63        | 3.63 (0.00)   | 3.63 (0.00)   | 3.63 (0.00)  | 3.63 (0.00)   |
| H <sub>3</sub> | 3.95        | 3.94 (-0.01) <sup>a</sup>   | 3.89 (-0.06)  | 3.94 (-0.02)   | 3.88 (-0.07)  |
| H <sub>4</sub> | 3.57        | 3.57 (0.00)   | 3.58 (0.01)   | 3.57 (0.00)  | 3.58 (0.01)   |
| H <sub>5</sub> | 3.85        | 3.84 (-0.01)  | 3.80 (-0.05)  | 3.85 (-0.04)   | 3.80 (-0.05)  |
| H <sub>6</sub> | 3.85        | 3.85 (0.00)   | 3.84 (-0.01)  | 3.85 (0.01)  | 3.85 (0.00)   |
|                | 3.87        | 3.87 (0.00)   | 3.87 (0.00)   | 3.87 (0.02)  | 3.89 (0.02)   |

<sup>a</sup> в скобках указаны величины сдвига за счет комплексообразования (знак минус соответствует сдвигу в сильное поле)

Изучение спектров 2D ROESY комплексов включения **24a-г** показало наличие кросс-пиков между сигналами протонов =CH- и -CH<sub>2</sub>- групп пропинамидов и сигналами H-3 и H-5 протонов полости  $\beta$ -CD **18**, что является подтверждением инкапсулирования циклического фрагмента терминальных пропинамидов в полость  $\beta$ -CD **18**. На рис. 20 в качестве примера представлен 2D ROESY спектр комплекса включения  $\beta$ -CD/N-(1-адамантил)-3-(триметилсилил)-2-пропинамид **24б**.

\*Работа выполнена совместно с д.х.н., профессором Афоным А. В.

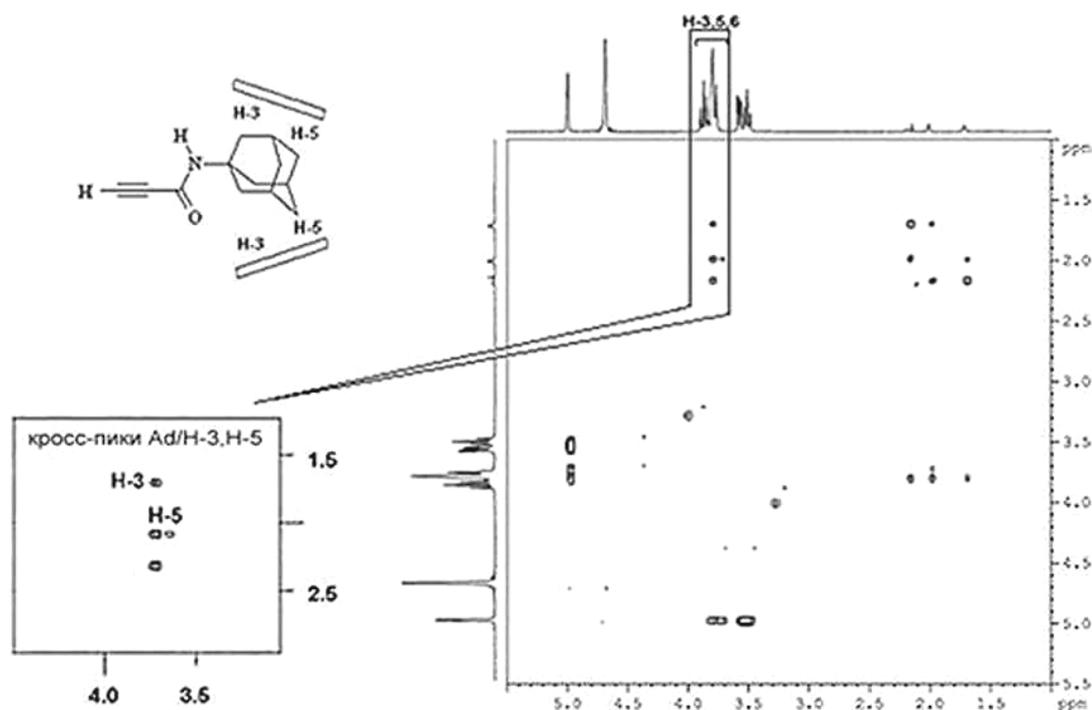


Рис. 20. Спектр 2D-ROESY комплекса включения  $\beta$ -CD/*N*-1-адамантилпроп-2-инамид **246** в D<sub>2</sub>O при 25°C\*

Анализ ИК спектров выделенных комплексов **24а-г** включения также подтверждает наличие в них терминальной тройной связи, о чем свидетельствует присутствие полосы поглощения в области 2106-2108 см<sup>-1</sup>. Полоса валентных колебаний Me<sub>3</sub>SiC≡C группы в диапазоне 2155-2170 см<sup>-1</sup> не наблюдается.

На рис. 21 в качестве примера представлен ИК спектр комплекса включения *N*-(1-адамантил)-3-(триметилсилил)-2-пропинамида с  $\beta$ -CD **246**, в котором отмечается наличие полосы валентных колебаний HC≡C связи при 2106 см<sup>-1</sup>. Полосы валентных колебаний OH связей CH<sub>2</sub>OH, CНОН групп  $\beta$ -CD **18** и N-H связи субстрата **236** перекрываются и регистрируется в виде уширенной полосы с максимумом при 3415 см<sup>-1</sup> с понижением частоты на 6 см<sup>-1</sup>. Полоса валентных колебаний C=O связи субстрата **236** перекрывается полосой деформационных колебаний OH связи CH<sub>2</sub>OH и CНОН групп  $\beta$ -CD **18**

\*Работа выполнена совместно с к.х.н. Ушаковым И. А.

и регистрируется в виде уширенной полосы с максимумом при  $1641\text{ см}^{-1}$  с повышением частоты на  $7\text{ см}^{-1}$ . Полоса деформационных колебаний связи NH субстрата **236** проявляется при  $1544\text{ см}^{-1}$  с понижением частоты на  $7\text{ см}^{-1}$  и существенным уменьшением амплитуды сигнала. Частота валентных колебаний C-O связей C-O-C и C-OH групп  $\beta$ -CD **18** ( $1158, 1080, 1028\text{ см}^{-1}$ ) изменяется на  $1-2\text{ см}^{-1}$ . Частоты деформационных колебаний CH связей цикла  $\beta$ -CD **18** ( $939, 851, 759, 704\text{ см}^{-1}$ ) изменяются на  $2-8\text{ см}^{-1}$ .

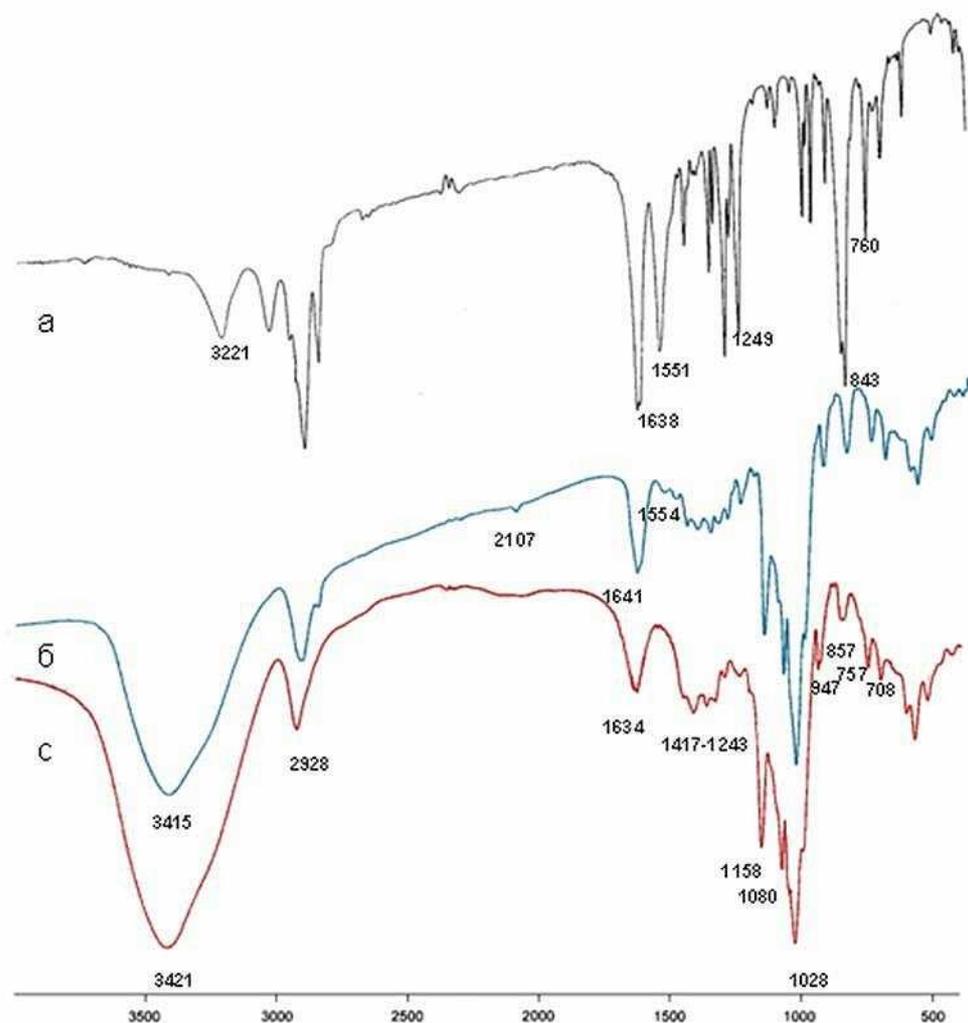


Рис. 21. ИК спектры (KBr,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): (а) *N*-(1-адамантил)-3-(триметилсилил)-2-пропинамид **236**; (б) комплекс включения  $\beta$ -CD/*N*-(1-адамантил)-2-пропинамид **246**; (с)  $\beta$ -CD **18**

Подобные изменения частот валентных и деформационных колебаний характеристичных групп субстрата и молекулы-хозяина, формы и интенсивности сигналов в ИК спектрах, наблюдались и в случае других комплексов включения ацетиленовых амидов с  $\beta$ -CD **24а,в,г**.

Раман спектр комплекса включения  $\beta$ -CD/*N*-(1-адамантил)-3-(триметилсилил)-2-пропинамид **24б** (рис. 22), как и в случае других комплексов включения ацетиленовых амидов **24а,в,г**, содержит интенсивную полосу поглощения валентных колебаний связи  $\text{HC}\equiv\text{C}$  ( $2105\text{ см}^{-1}$ ) при отсутствии полосы валентных колебаний  $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{C}$  связи. Также отмечаются смещения частот валентных и деформационных колебаний характеристичных групп субстрата и молекулы-хозяина (рис. 23).

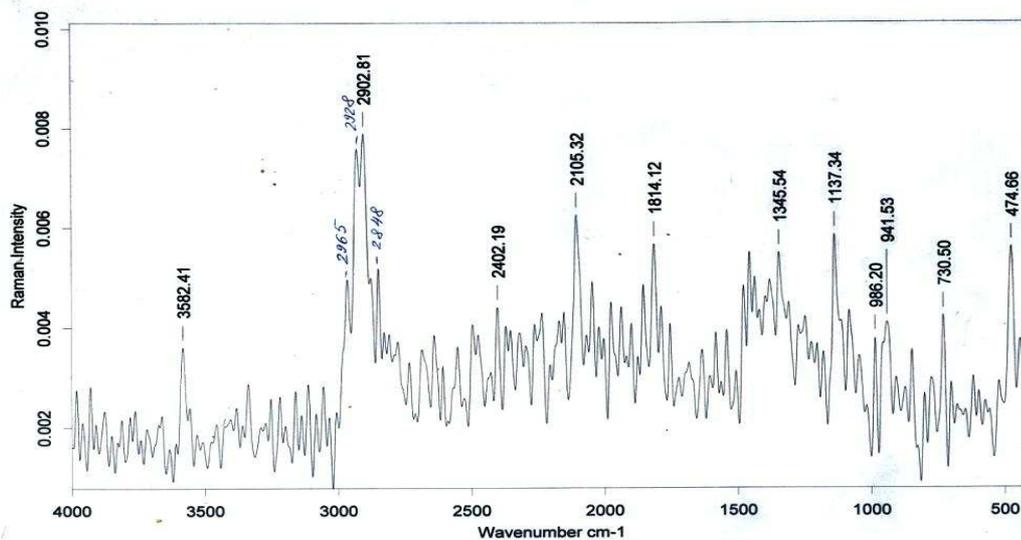


Рис. 22. Раман спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ) комплекса включения  $\beta$ -CD/*N*-(1-адамантил)-2-пропинамид **24б**

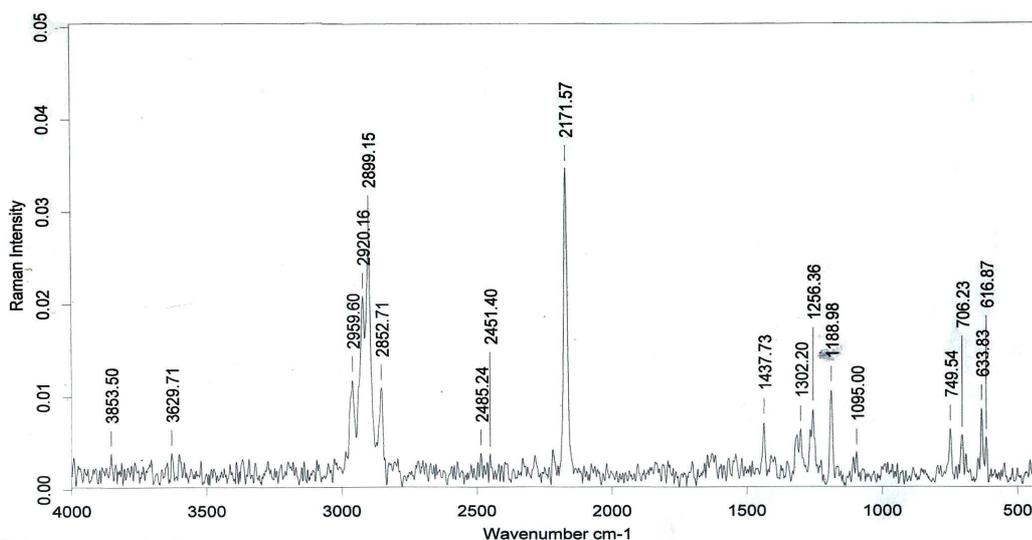


Рис. 23. Раман спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ) *N*-(1-адамантил)-3-(триметилсилил)-2-пропинамида **23б**

Таким образом, приведенные данные ЯМР<sup>1</sup>H, 2D ROESY, ИК и Раман спектроскопии убедительно доказывают протекание Si-C<sub>sp</sub>-десилилирования кремнийацетиленовых амидов **23а-г** в процессе комплексообразования с β-CD **18** в водной среде при комнатной температуре и формирование комплексов включения β-CD с терминальными пропинамидами **24а-г**.

Обнаруженный нами процесс гетеролиза связи Si-C<sub>sp</sub> кремнийацетиленовых амидов **23а-г** в водной среде, катализируемый β-CD **18**, можно объяснить снижением основности аминогруппы и повышением электроноакцепторных свойств амидной функции в результате инкапсулирования циклического фрагмента амида в полость β-CD **18**. Напротив, в случае триметилсилилпропиналя **1а** погружение группы Me<sub>3</sub>Si в полость β-CD **18** стабилизирует связь Si-C<sub>sp</sub>.

Легкость протекания процесса десилилирования кремнийацетиленовых амидов **23а-г** в водной среде в отсутствие основания также может быть объяснена повышением их растворимости за счет селективного вовлечения в полость β-CD **18** гидрофобного циклического фрагмента амида и образованием водородной связи C=O...OH с участием гидроксильных групп широкого обода β-CD (рис. 24).

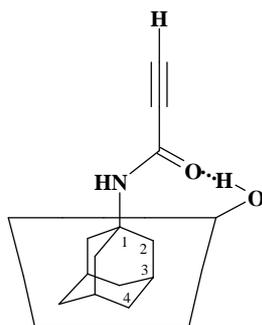


Рис. 24. Образование водородной связи в комплексе β-CD/ацетиленовый пропинамид на примере комплекса включения β-CD/*N*-1-адамантилпроп-2-инамид **24б**.

Ранее в нашей лаборатории был разработан метод десилилирования 3-триметилсилил-2-пропинамидов в метаноле в присутствии 5 мол% KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (25°C, MeOH, 20 мин) [237]. Десилилирование кремнийацетиленовых

соединений с активированной тройной связью в присутствии супрамолекулярного катализатора в водной среде до сих пор описано не было.

Синтетическая концепция силилирование/десилилирование тройной связи широко используется в тонком органическом синтезе, в частности, в полном синтезе высокоэффективных антибиотиков природного происхождения [238-240]. Терминальные пропинамиды широко применяются в синтезе разнообразных гетероциклических соединений, обладающих широким спектром биологической активности [241-243]. Таким образом, актуальность обнаруженного нами процесса Si-C<sub>sp</sub>-десилилирования в беспрецедентно мягких условиях несомненна, поскольку открывает новые возможности для расширения синтетического потенциала кремнийсодержащих пропинамидов и их терминальных аналогов в условиях, отвечающих требованиям «зеленой химии».

## 2.5. Влияние строения пропиналя и условий реакции на направление реакций с 2-аминопиридином

### 2.5.1. Самосборка 3-[2-пиридиламино(фенил)метил]имидазо-[1,2-*a*]пиридина из 3-фенил-2-пропин-1-оля и 2-аминопиридина

В продолжение наших исследований реакций пропиналей с *N*-нуклеофилами, мы решили изучить взаимодействие ацетиленовых альдегидов RC≡CCHO (R = Me<sub>3</sub>Si, Et<sub>3</sub>Ge, Ph) **1a,б,г** с 2-аминопиридином **17** в органической и водной средах, а также выявить влияние супрамолекулярного катализа β-циклодекстрином **18** на направление реакций.

Ранее было показано, что тройная связь в элементсодержащих пропиналях R<sub>3</sub>MC≡CCHO (M = Si, Ge) **1a,б** в некатализируемых условиях инертна по отношению к легко поляризуемым *N,N*- и *N,S*-бис(гетеронуклеофилам), имеющим первичную аминогруппу [16, 244, 245], что объясняется, по-видимому, ее малой полярностью, обусловленной противоположно направленными –M-эффектом альдегидной группы и (p-d)π взаимодействием тройной связи с гетероатомом. В отсутствие катализаторов

элементсодержащие  $\alpha$ -ацетиленовые альдегиды присоединяют первичные амины хемоселективно по альдегидной группе с образованием ацетиленовых азометинов почти с количественным выходом [246]. Фенилпропиналь **1г**, являясь амбидентным электрофилом, может взаимодействовать с нуклеофилами с участием обоих реакционных центров. Однако, преимущественно реализуется присоединение по карбонильной группе с образованием соответствующих дитианов [247], ацеталей [248], дипиррометанов [249], аддуктов Бейлиса-Гилмана [250] и 1,3-енинов по Хорнеру-Эммонсу [251]. Вторичные амины селективно присоединяются к  $\beta$  углеродному атому тройной связи, приводя к аминоеналам [252].

Ранее в кислотно-катализируемых условиях (МВ облучение, 700 Вт, 6 мин, *трет.*-BuOH/H<sub>2</sub>O, 5 мол. % *p*-TsOH или 25°C, MeCN/H<sub>2</sub>O, 5 мол. % HCl, 5-10 сут) реакцией 3-триметилсилил-2-пропин-1-аля **1а** с 2-аминопиридином **17** был синтезирован *N*-(2-пиридил)-2-(триметилсилилэтинил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбальдегид (1,2-ДГП) **16**. [20].

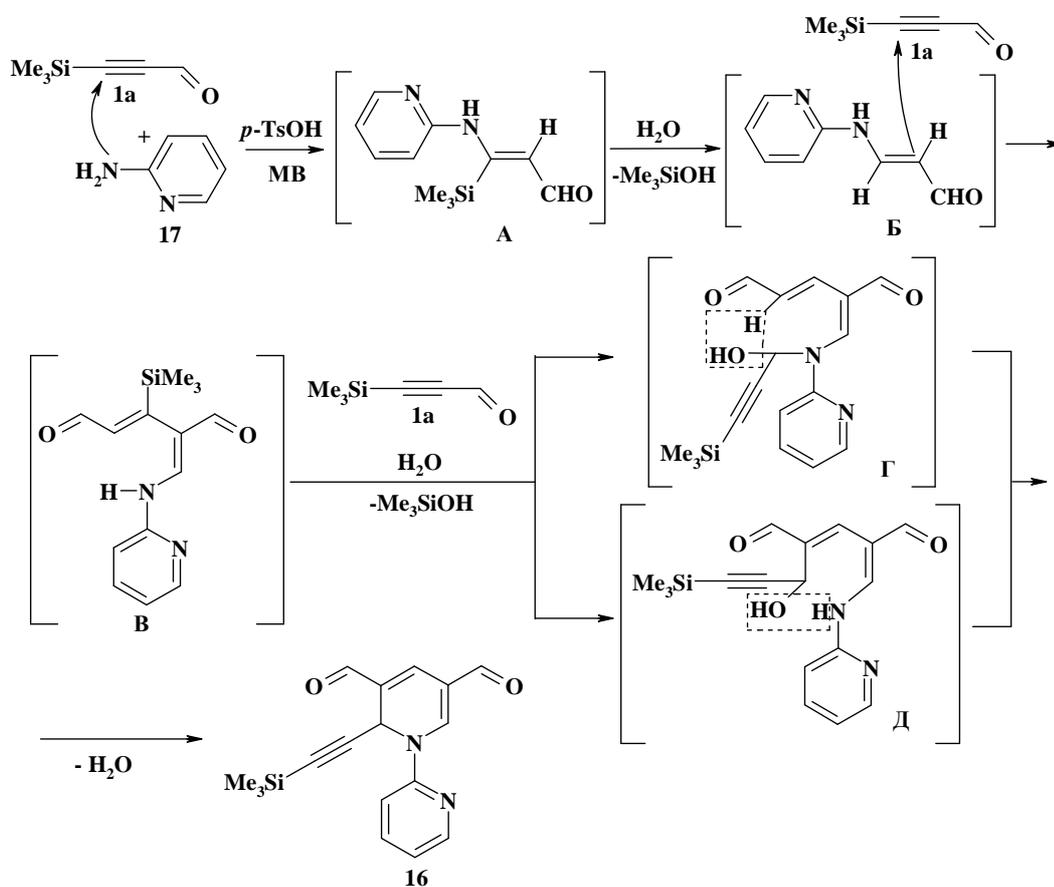


Схема 16

Каскадная сборка 1,2-ДГП **16** протекает с участием трех молекул 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1a** и одной молекулы амина **17** в результате двух-реагентной *псевдо*-четырёхкомпонентной реакции. Процесс осуществляется в результате последовательных стадий: нуклеофильного присоединения амина **17** к  $\beta$ -углеродному атому тройной связи триметилсилилпропиналя **1a** с последующим десилилированием аддукта **A** и образованием  $\beta$ -аминоеналея **B**; его присоединения как C-нуклеофила к тройной связи второй молекулы пропиналя **1a** по Михаэлю с образованием аддукта **B**; присоединения промежуточного енаминокарбонильного аддукта Михаэля **B** к альдегидному центру триметилсилилпропиналя **1a** (с участием C- или N-нуклеофильных центров) с образованием соответствующих гемиаминаля **Г** или альдоля **Д** и последующей циклодегидратации в 1,2-дигидропиридин **16** (схема 16) [17].

Неожиданно нами было обнаружено, что в условиях, аналогичных образованию 1,2-ДГП **16** из 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1a** и 2-аминопиридина **17** (MeCN, 25°C, 5 мол% HCl), в случае 3-фенил-2-пропин-1-оля **1г** реализуется самосборка неизвестного ранее 3-[2-пиридиламино(фенил)метил]имидазо-[1,2-*a*]пиридина **25** с выходом 61% (в расчете на 2-аминопиридин) (схема 17) [253-257]. Выделенный имидазопиридин **25** представляет собой кристаллическое вещество розовато-кремового цвета с т. пл. 198-199°C.

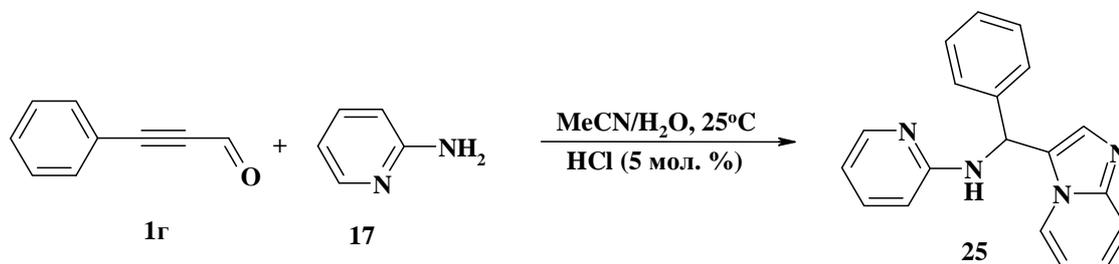


Схема 17

По нашему мнению, каскадная сборка имидазопиридина **25** осуществляется в результате последовательных стадий 1,4-нуклеофильного присоединения амина **17** к фенилпропиналю **1г**; замещения енольного

гидроксила в алленовом интермедиате (А) на аминогруппу второй молекулы 2-аминопиридина **17**; енамино-иминной таутомерии фрагмента ( $\beta$ ) в интермедиате (Б) и циклизации аллена (В) (схема 18).

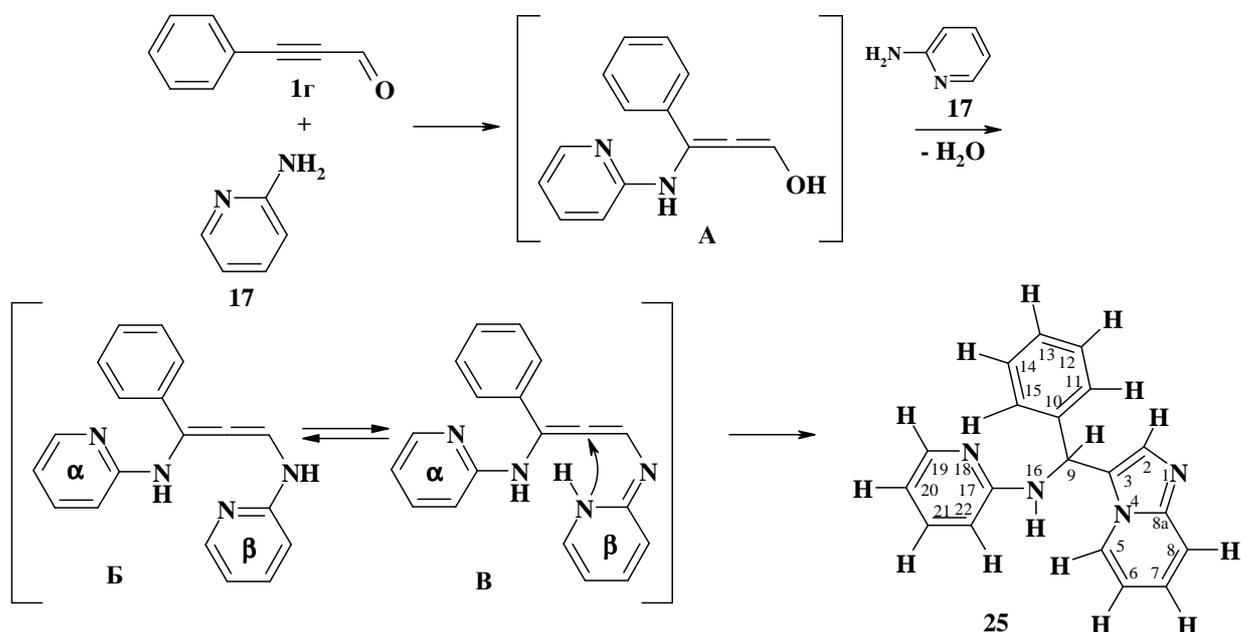


Схема 18

Реализуемая последовательность стадий в корне отличается от таковой в реакции триметилсилилпропиналя **1a** и 2-аминопиридина **17**, что свидетельствует о существенном влиянии природы заместителя при тройной связи  $\alpha$ -ацетиленовых альдегидов на направление гетероциклизации в реакции с 2-аминопиридином **17** в условиях кислотного катализа. Конструирование полифункционального имидазопиридина **25** осуществляется в результате двух-реагентной *псевдо*-трехкомпонентной реакции (из 2-х молекул амина **17** и одной молекулы альдегида **1g**), протекающей по каскадному типу, с образованием шести новых связей: трех С-С и трех С-Н связей. При этом оба электрофильных центра пропиналя **1g** (тройная связь и карбонильная группа) участвуют в формировании гетероцикла.

Строение полученного имидазопиридина **25** подтверждено методами ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, рентгеноструктурным исследованием, состав – элементным анализом.

Согласно данным ЯМР имидазопиридин **25** выделен в виде рацемической смеси двух энантиомеров. Полученный рацемат при кристаллизации из смеси  $\text{CHCl}_3$  с гексаном подвергался «самопроизвольному» расщеплению. Об этом свидетельствовало рентгеноструктурное исследование одного из монокристаллов, показавшее, что он образован упаковкой молекул *R*-энантиомера, содержащегося в исходной рацемической смеси. В молекуле *R*-имидазо[1,2-*a*]пиридина **25** (рис. 25а) имидазо[1,2-*a*]пиридиновый бицикл плоский и расположен под углами  $71.1(1)^\circ$  и  $61.2(1)^\circ$  к плоскостям фенильного и пиридинового циклов. В твердой фазе молекулы **25** связаны в цепочки водородными связями (рис. 25б) типа N–H...N (N–H 0.93(5) Å; H...N 2.11(5) Å; N...N 3.043(5) Å;  $\angle\text{NHN}$   $174(4)^\circ$ ).

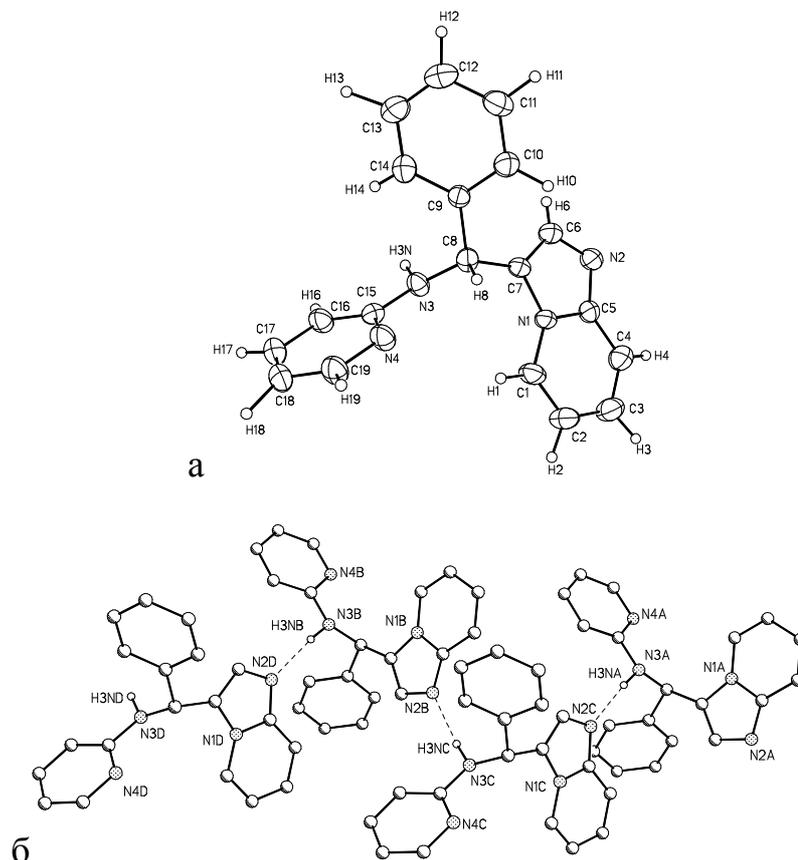


Рис. 25. Строение молекулы (а) и способ образования цепочек посредством водородных связей, (б) в твердой фазе *R*-2,3-дигидро-2-фенилметил-3-(2-пиридил)аминоимидазо-[1,2-*a*]пиридина **25**.

В литературном обзоре нами показана эффективность использования  $\beta$ -циклодекстрина в органических реакциях в водной среде.

Супрамолекулярный катализ осуществляется посредством комплексообразования по типу «хозяин-гость» и может способствовать не только повышению скорости процесса, но и изменению направления реакций. Более того, действуя по типу межфазного катализа,  $\beta$ -CD позволяет проводить реакции с гидрофобными гостевыми молекулами в воде, в условиях «зеленой» химии. На основании полученных нами данных о влиянии структуры пропиналей на молекулярное распознавание  $\beta$ -циклодекстрином при образовании комплексов следовало ожидать возможных изменений их реакционной способности в условиях супрамолекулярного катализа. С этой точки зрения представляло интерес изучить реакцию 2-аминопиридина с гидрофобными, высокореакционными кремний-, германийсодержащими ацетиленовыми альдегидами и их углеродным аналогом – фенилпропиналем в водной среде с участием  $\beta$ -CD.

### 2.5.2. Каскадный синтез имидазо-[1,2-а]пиридина из 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля и 2-аминопиридина, катализируемый $\beta$ -циклодекстрином

Так, при изучении реакции 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1a** с 2-аминопиридином **17** в водной среде в присутствии 1 ммоль  $\beta$ -CD **18**, (25°C, 3 сут) найдено, что вместо ожидаемого 1,2-ДГП **16** согласно данным ЯМР  $^1\text{H}$  наряду с  $\beta$ -аминоеналем **26** образуется неизвестный ранее 3-(2-пиридиламинометил)имидазо[1,2-а]пиридин **27** (20% и 35% соответственно) (схема 19) [258]. Соотношение Z/E изомеров  $\beta$ -аминоенала **26** составило 2:1.

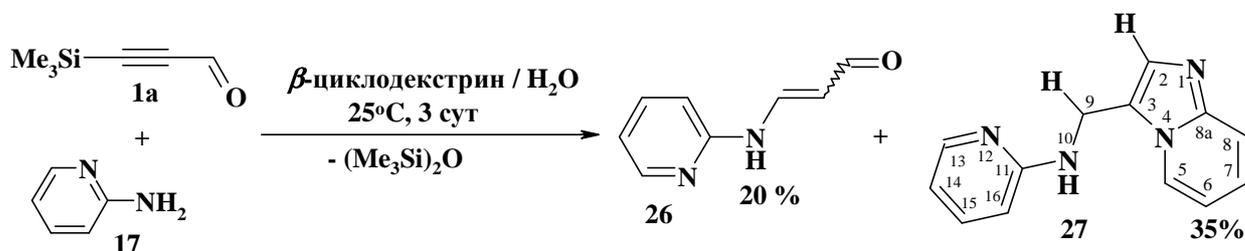


Схема 19

Относительно невысокий выход продуктов реакции можно объяснить постепенным осмолением реакционной смеси, обусловленным, по-видимому, олигомеризацией аминоенала **26**.

Установлено, что в отсутствие  $\beta$ -CD **18** сборка гетероцикла **27** в водной среде не наблюдается. Присоединение 2-аминопиридина **17** по тройной связи под действием  $\beta$ -CD **18** можно объяснить образованием комплекса включения с гидрофобной молекулой 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1a**, способствующим ее растворению в воде. В этой реакции супрамолекулярный катализ, возможно, осуществляется по типу межфазного катализа. В литературе известны примеры межфазного катализа в присутствии  $\beta$ -CD **18**, например, в реакциях гидрирования альдегидов [45], гидратации алкенов [144] и др.

По нашему мнению, каскадная сборка имидазопиридина **27** осуществляется подобно реакции 2-аминопиридина **17** с 3-фенил-2-пропин-1-олем **1г** в результате последовательных стадий 1,4-нуклеофильного присоединения амина **17** к пропиналю **1a**; замещения енольного гидроксила в алленовом интермедиате (А) на аминогруппу второй молекулы 2-аминопиридина **17**; енамино-иминной таутомерии фрагмента ( $\beta$ ) в интермедиате (Б) и циклизации аллена (В) (схема 20).

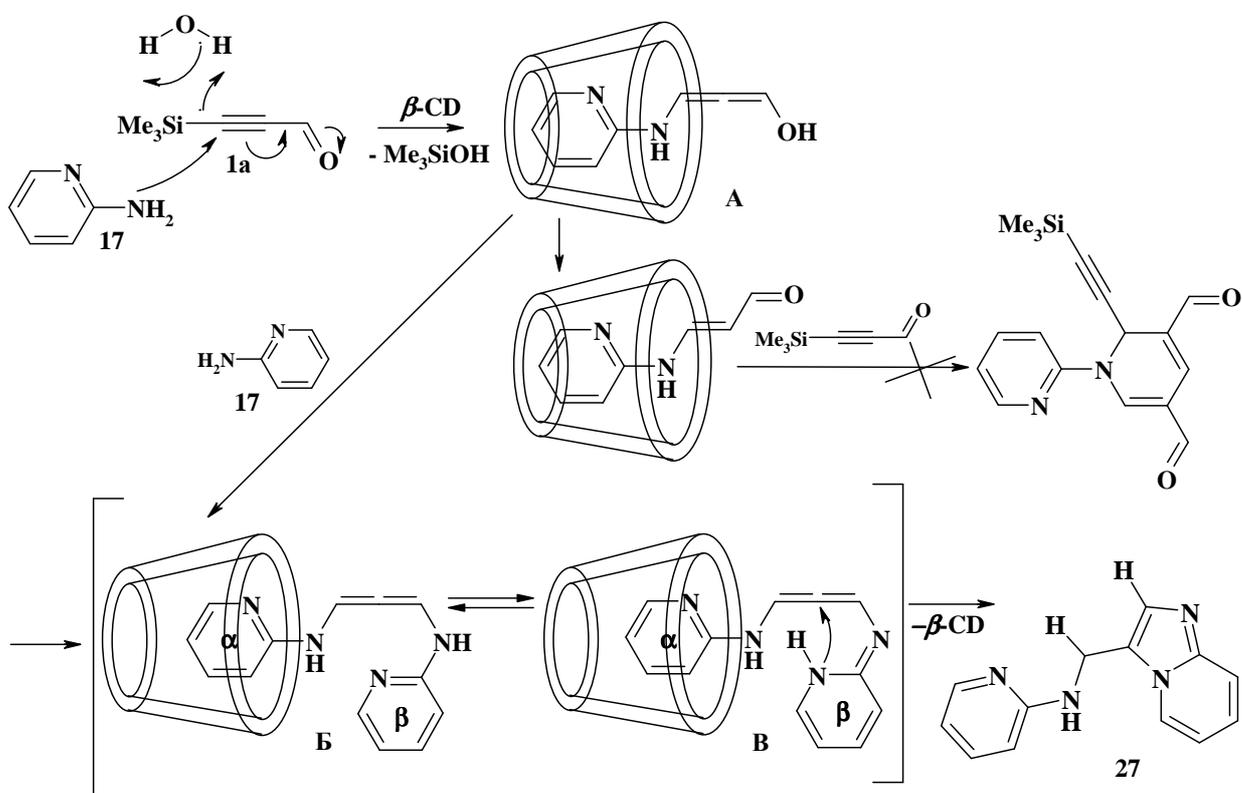


Схема 20

Данная реакция является примером двух-реагентного *псевдо*-трехкомпонентного синтеза аминокимидазопиридинов. По-видимому, роль  $\beta$ -CD **18** в протекании каскадного процесса объясняется стабилизацией короткоживущего высокорекреационного алленового интермедиата - продукта нуклеофильного 1,4-присоединения 2-аминопиридина к  $\beta$ -углеродному атому тройной связи 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1a**, в результате образования комплекса включения.

После хроматографического разделения реакционной смеси на колонке (силикагель, элюент этилацет/гексан 2:1) были выделены аминокенал **26** в виде красного масла и имидазопиридин **27** в виде светло-желтых кристаллов с выходом 14 % с т.пл. 112-114°C. Строение продуктов **26**, **27** подтверждено методами ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  спектроскопии, состав – элементным анализом.

Варьирование условий реакции, включающее увеличение продолжительности процесса ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\beta$ -CD, 25°C, 7 сут) или использование кислотного катализа ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\beta$ -CD, 25°C, 5мол% HCl), не привело к увеличению выхода имидазопиридина **27**.

Имидазо[1,2-а]пиридины впервые были синтезированы А.Е. Чичибабиным в начале 20 века реакцией 2-аминопиридина с  $\alpha$ -галогенкарбонильными соединениями [259], после чего началась эра исследования их биологических свойств наряду с непрекращающимся поиском разнообразных способов получения. Имидазо[1,2-а]пиридины обладают широкой биологической активностью: противовирусной, антимицобактериальной, антигельминтной, противораковой, противогрибковой [260] и т.д. Лекарственными препаратами, содержащими имидазо[1,2-а]пиридиновый фрагмент, являются: золпидем (снотворное, противосудорожное) [261], алпидем (анксиолитик) [262], золимидин (противоязвенное) [263].

Широкая востребованность имидазо[1,2-а]пиридинов, прежде всего, в фармацевтике, стимулирует развитие различных методов синтеза этого класса соединений. Среди них следует отметить подходы, отвечающие

требованиям «зеленой химии», например: трехкомпонентный синтез 3-аминоимидазо[1,2-*a*]пиридинов взаимодействием бензальдегида с 2-аминопиридином и алкил(арил)изоцианидами в присутствии твердой кремний-серной суперкислоты (25°C, MeOH, 3 ч, 77-99%) [264] или в условиях микроволнового облучения в отсутствие растворителя (монтмориллонит К-10, 3-3.5 мин, 56-88%) [265], реакцией 1,3-*N,N'*-бинуклеофилов (2-аминопиридина, 2-аминопиримидина и др.) с  $\alpha$ -бромкетонами в водной среде (60°C, 20 мин, 63%) [266] или в присутствии  $\beta$ -CD (55°C, 15-30 мин, 63-80%) [92].

Однако формирование имидазопиридинов в реакции пропионалей с 2-аминопиридином мало изучено. Единственным примером синтеза имидазо[1,2-*a*]пиридинов из пропионалей, выполненных ранее, является твердофазный одностадийный метод синтеза имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбальдегидов из ацетиленовых спиртов (3-триметилсилил(триэтилгермил)-2-пропин-1-ола) и 2-аминопиридина под действием  $MnO_2/SiO_2$  при микроволновом содействии, разработанный в нашей лаборатории [267].

Возможность синтеза имидазопиридинов из 3-триметилсилилпропиналя и 2-аминопиридина в водной среде в присутствии  $\beta$ -CD не была изучена.

### 2.5.3. Катализируемая $\beta$ -циклодекстрином перегруппировка $\beta$ -аминоеналя в $\beta$ -аминоенон в реакции 3-фенил-2-пропин-1-оля с 2-аминопиридином

При исследовании взаимодействия 3-фенил-2-пропин-1-оля **1г** с 2-аминопиридином **17** в водной среде, катализируемого  $\beta$ -CD **18** (1 экв.), нами впервые обнаружена неожиданная перегруппировка первоначально образующегося  $\beta$ -аминоеналя **28** в  $\beta$ -аминоенон - (*Z*)-1-фенил-3-(2-пиримидиламино)-2-пропен-1-он **29** в результате тандемного процесса 1,4-нуклеофильное присоединение/изомеризация (25°C, 7 сут). (Схема 21).

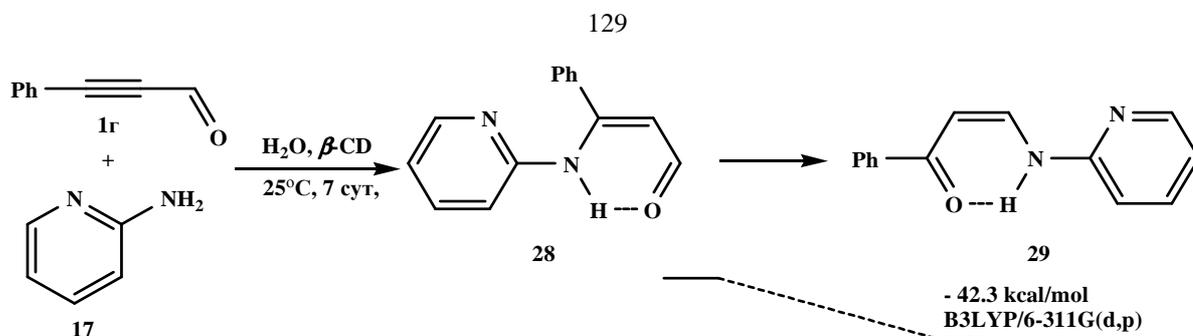


Схема 21

Строение хроматографически выделенного енаминона **29** подтверждено методом ЯМР ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) спектроскопии, состав – элементным анализом. Выход продукта **29** составляет 27%.

$\beta$ -Аминоенон **29** был синтезирован нами встречным синтезом из 3-триметилсилил-1-фенил-2-пропин-1-она **30** и 2-аминопиридина **17** в присутствии 5 мол.% соляной кислоты в среде ТГФ при концентрации кетона **30** 0.25М при температуре 25°C в течение 7 суток с выходом 56% (схема 22)

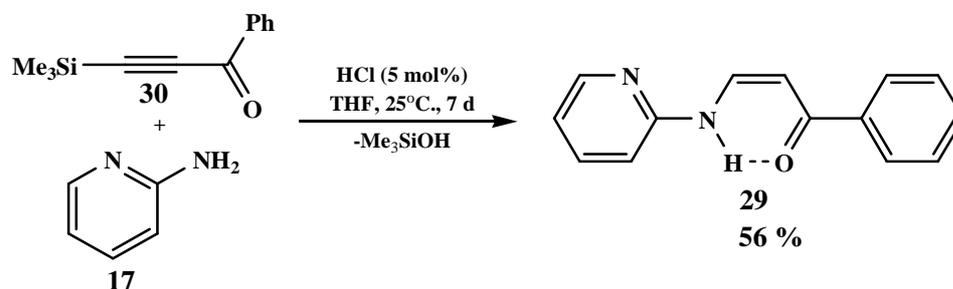


Схема 22

Ранее подобная перегруппировка была описана на примере реакции *трет.*-бутилпропиналя **1в** со вторичными ациклическими аминами [268]. При этом было показано определяющее влияние природы амина на направление реакции. В случае гетероциклических аминов присоединение протекает хемоселективно по связи C=O с образованием ацетиленовых аминалей, в то время как ациклические амины взаимодействуют по типу 1,4-присоединения, а генерируемые  $\beta$ -аминоенали изомеризуются в

соответствующие  $\beta$ -аминоены при комнатной температуре в течение трех недель (схема 23).

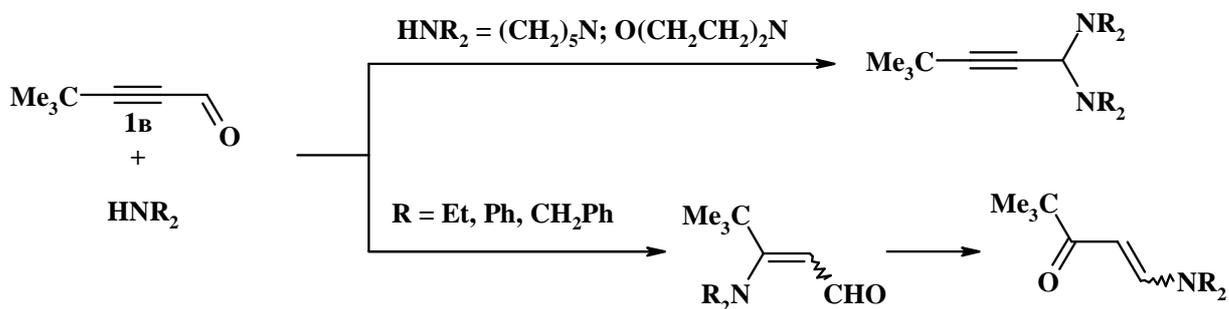


Схема 23

Предполагаемая схема изомеризации аминокенала **28** в аминокенон **29** в присутствии  $\beta$ -CD **18** включает следующие стадии: а) образование комплекса включения фенилпропиналя **1г** с  $\beta$ -CD **А**, б) 1,4-присоединение 2-аминопиридина **17** по тройной связи субстрата **А** с образованием соответствующего  $\beta$ -аминокенала **Б**, комплекс которого стабилизирован межмолекулярными водородными связями  $\text{NH}\cdots\text{OH}$  и  $\text{CH}\cdots\text{OH}$  с участием вторичных  $\text{OH}$  групп  $\beta$ -CD **18**, в) таутомеризацию **Б** в промежуточный  $\beta$ -гидроксиенимин **В**, г) нуклеофильное замещение енольного гидроксила  $\beta$ -гидроксиенимина второй молекулой 2-аминопиридина **17** с образованием интермедиата **Г** и элиминированием воды, д) выделение 2-аминопиридина **17** в результате гидролиза связи  $\text{C}=\text{N}$ , сопровождающегося генерированием интермедиата **Д**, е) высвобождение енаминона **Е** и  $\beta$ -CD **18** (схема 24).

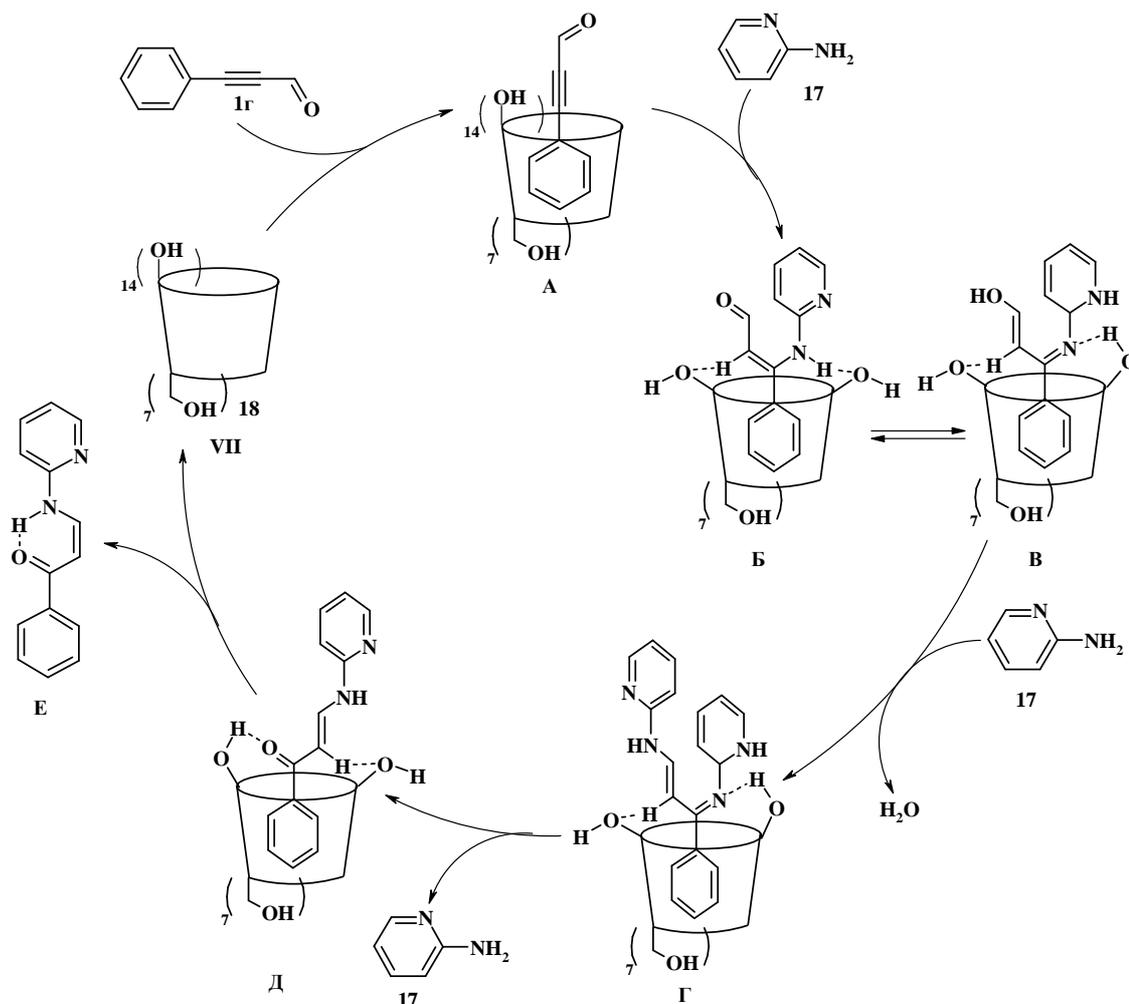
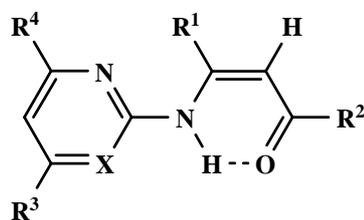


Схема 24

Важно отметить, что в отсутствие  $\beta$ -CD **18** в водной среде данная реакция не протекает.

Методами квантовой химии B3LYP/6-311G(d,p) изучены особенности электронного и пространственного строения  $\beta$ -аминоеналей **31а-г**, **28** и  $\beta$ -аминоенонов **31д**, **29** представленных на рис. 26.

**31а-д, 28, 29**

- 31а:**  $R^1 = R^2 = H$ ;  $R^3 = H$ ;  $R^4 = H$ ;  $X = CH$   
**31б:**  $R^1 = R^2 = H$ ;  $R^3 = H$ ;  $R^4 = CH_3$ ;  $X = CH$   
**31в:**  $R^1 = R^2 = H$ ;  $R^3 = (H_3C)_2(HO)C$ ;  $R^4 = H$ ;  $X = N$   
**31г:**  $R^1 = CH_3$ ;  $R^2 = H$ ;  $R^3 = H$ ;  $R^4 = H$ ;  $X = CH$   
**28:**  $R^1 = Ph$ ;  $R^2 = H$ ;  $R^3 = H$ ;  $R^4 = H$ ;  $X = CH$   
**31д:**  $R^1 = H$ ;  $R^2 = CH_3$ ;  $R^3 = H$ ;  $R^4 = H$ ;  $X = CH$   
**29:**  $R^1 = H$ ;  $R^2 = Ph$ ;  $R^3 = H$ ;  $R^4 = H$ ;  $X = CH$

Рис. 26. Модельные енаминокарбонильные соединения **31а-д**, **28**, **29**

Показано, что для енаминокарбонильных соединений (**31а-д**, **28**, **29**) *Z*-конфигурация предпочтительнее *E*-конфигурации вследствие образования шестичленных хелатных циклов, стабилизированных внутримолекулярными водородными связями ( $\Delta E$  3.5-6.0 ккал/моль). Высказанное предположение подтверждается топологическим анализом функции распределения электронной плотности взаимодействия атомов  $O \cdots N$  и образующихся хелатных циклов, для которых получены критические точки (3; +1) енаминокарбонильных соединений (**31а-д**, **28**, **29**) в *Z*-конфигурации в рамках теории Р. Бейдера «Атомы в молекулах» (табл. 8) [269].

Таблица 8. Квантово-химические расчеты для енаминокарбонильных соединений **31а-д**, **28**, **29**\*

| Соединение | Критические точки (3, -1), а.е. |   | Критические точки (3, +1), а.е. rcp |                      | Ккал/моль |
|------------|---------------------------------|---|-------------------------------------|----------------------|-----------|
|            | bcp                             |   |                                     |                      |           |
|            | $\rho(O \cdots N) \times 10^2$  | $\nabla^2 \rho(O \cdots N) \times 10^2$ | $\rho(RCP)$                         | $\nabla^2 \rho(RCP)$ |           |
| 31а        | 3.12                            | 11.01                                   | 1.51                                | 9.66                 |           |
| 31б        | 3.11                            | 10.91                                   | 1.58                                | 9.68                 |           |
| 31в        | 2.74                            | 9.85                                    | 1.49                                | 9.06                 |           |
| 31г        | 4.00                            | 13.07                                   | 1.70                                | 11.08                | +5,9*     |
| 28         | 3.19                            | 11.21                                   | 1.55                                | 9.85                 | +42,3**   |
| 31д*       | 3.24                            | 11.41                                   | 1.54                                | 9.75                 | минимум   |
| 29**       | 3.00                            | 10.93                                   | 1.51                                | 9.40                 | минимум   |

Значения  $\nabla^2 \rho$  в критических точках (3; -1) – точках пересечения межатомной поверхности с линией межатомного взаимодействия – слабо положительны и составляют  $0.0985 \div 0.1307$  а.е. Величины электронной плотности  $\rho$  в этих точках находятся в интервале  $0.0274 \div 0.0400$  а.е., что свидетельствует об образовании прочной внутримолекулярной водородной связи. Для сравнения, значения  $\rho$  и  $\nabla^2 \rho$ , характеризующие водородную связь в димере HF составляют 0.0262 и 0.1198 а.е. соответственно [269].

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

Квантовохимический расчет полной энергии наиболее устойчивых конфигураций изомерных еналя **28** и енона **29** показал значительную разницу полной энергии:  $\beta$ -аминоенон **29** на 42.3 ккал/моль выгоднее бета-аминоенала **28** [B3LYP/6-311G(d,p)], что, по-видимому, и является движущей силой трансформации.

Обнаруженная реакция является новым примером супрамолекулярного катализа  $\beta$ -циклодекстрином тандемных взаимодействий амбидентных пропиналей с бинуклеофилами в водной среде.

Полифункциональные пуш-пульные  $\beta$ -енаминокетоны находят широкое применение в органической химии. Так, енаминоны служат синтонами в синтезе биологически активных гетероциклов: производных пиридинина, пиримидина, пиррола, пиразола, изоксазола [270, 271]. Известно, что енаминоны обладают широким спектром биологического действия: противосудорожным, противозепилептическим [272], антибактериальным, противораковым [273], противовоспалительным (астма), иммунодепрессивным [274].

Несмотря на существование многообразия методов синтеза  $\beta$ -енаминокетонов, осуществляемых в безводной среде, известны примеры их получения в воде, но в присутствии кислотных катализаторов, например, AcOH [275] FeCl<sub>3</sub> [276], Bi(TFA)<sub>3</sub> [277]. Стефани Э.А и сотр. [278] осуществлен синтез енаминонов из  $\beta$ -кетозэфиров или 1,3-дикетонов и первичных аминов в воде без использования кислотного катализа, однако образование  $\beta$ -енаминокетонов на основе пропиналей в водной среде до сих пор не было известно.

#### **2.5.4. 1,2-Присоединение 2-аминопиридина к 3-триэтилгермил-2-пропин-1-алу в водной среде**

При изучении реакции 3-триэтилгермил-2-пропин-1-аля **16** с 2-аминопиридином **17** в водной среде в присутствии  $\beta$ -CD **18** не отмечено образование продуктов присоединения нуклеофила к тройной связи, необходимых для протекания последующих процессов гетероциклизации или

изомеризации, наблюдаемых в случае триметилсиллил- и фенилпропиналя **1a,г** соответственно.

В данных условиях протекает лишь хемоселективное 1,2-присоединение 2-аминопиридина **17** по альдегидной группе 3-триэтилгермил-2-пропин-1-оля **16** с образованием азометина - *N*-[(*E*)-3-триэтилгермил-2-пропинилиден]-*N*-(2-пиридил)амин **32** с выходом 17% (ЯМР  $^1\text{H}$ ) (схема 25).

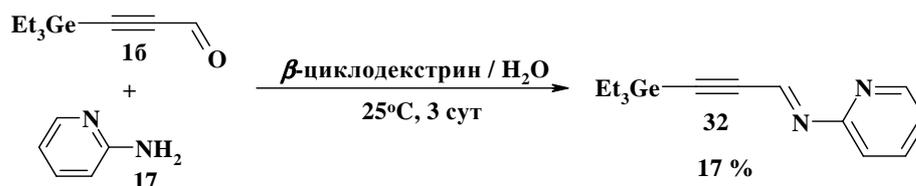


Схема 25

При проведении реакции 3-триэтилгермил-2-пропин-1-оля **16** с 2-аминопиридином **17** в аналогичных условиях ( $\text{H}_2\text{O}$ , 3 сут) в отсутствие  $\beta$ -CD **18** конверсия пропиналя **16** в азометин **32** составила 50% (ЯМР  $^1\text{H}$ ). После завершения реакции выделены альдимин и исходный альдегид в равном соотношении.

Полученные результаты согласуются с изложенными выше данными о низкой растворимости 3-триэтилгермил-2-пропин-1-оля **16** в воде и стерических препятствиями при образовании комплекса включения с  $\beta$ -CD **18**, необходимого для катализа реакций в его присутствии.

Ранее *N*-[(*E*)-3-триэтилгермил-2-пропинилиден]-*N*-(2-пиридил)амин **32** был получен А.В. Мареевым и сотр. из 3-триэтилгермил-2-пропин-1-оля **16** и 2-аминопиридина **17** в среде дихлорметана ( $25^\circ\text{C}$ , 12 ч) с количественным выходом [167], а также в результате тандемного процесса окисление/аминирование при взаимодействии 2-аминопиридина **17** и 3-триэтилгермил-2-пропин-1-оля в присутствии  $\text{MnO}_2/\text{SiO}_2$  при МВ активации с выходом 30% (ЯМР  $^1\text{H}$ ) [279].

Полученные данные о реакционной способности кремний-, германийацетиленовых альдегидов **1a,б** и их углеродного аналога – фенилпропиналя **1г** при взаимодействии с *N,N'*-бинуклеофилом - 2-

аминопиридином **17** в водной среде с участием с  $\beta$ -CD **18** хорошо согласуются с данными о влиянии структуры пропиналей на комплексообразование с макромолекулой циклодекстрина. Образование комплексов включения с  $\beta$ -CD **18** в случае 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1a** и 3-фенил-2-пропин-1-оля **1г** способствует активированию тройной связи этих 1,3-биелектрофилов в процессе 1,4-присоединения нуклеофила и участию обоих реакционных центров пропиналя в сборке гетероцикла **27** или последующей изомеризации образующегося  $\beta$ -аминоенала **28** в энергетически предпочтительный  $\beta$ -аминоенон **29** в *Z*-конфигурации. В случае 3-триэтилгермил-2-пропин-1-оля **1б**, образующего с  $\beta$ -CD **18** внешний комплекс, протекает лишь 1,2-присоединение 2-аминопиридина **17** с образованием соответствующего азаенина **32**.

Таким образом, в ходе осуществления каскадной сборки соединений имидазопиридинового ряда из 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1a** и его углеродного аналога – 3-фенил-2-пропин-1-оля **1г** нами показано существенное влияние природы заместителя при тройной связи ацетиленового альдегида на направление реакции гетероциклизации и условий реакции.

Использование  $\beta$ -циклодекстрина **18** в качестве супрамолекулярного межфазного катализатора позволило осуществить синтез имидазопиридина **27** из 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1a** и 2-аминопиридина **17** в водной среде из одной молекулы альдегида и двух молекул аминопиридина с участием обоих реакционных центров пропиналя (что не удавалось ранее по причине гидрофобности альдегида). Показано, что присутствие  $\beta$ -CD **18** и воды как реакционной среды может кардинально изменять направление реакции гетероциклизации по сравнению с изученными ранее условиями (органическая среда, кислотный катализ).

Обнаруженные процессы каскадной сборки имидазо[1,2-*a*]пиридинов имеют принципиальное значение для разработки методов направленного синтеза соединений этого ряда, обладающих широким спектром биологической активности.

## ВЫВОДЫ

1. Найдены условия селективного протекания реакций элемент- и карбозамещенных пропиналей с 2-аминопиридином и метиловыми эфирами природных DL- $\alpha$ -аминокислот с участием одного или двух реакционных центров биелектрофила в зависимости от строения субстрата, природы нуклеофила, катализатора и среды. Выявлены особенности комплексообразования ацетиленовых субстратов с  $\beta$ -циклодекстрином в воде в зависимости от их структуры и перспективы супрамолекулярного катализа изучаемых реакций в условиях «зеленой химии».
2. Изучена некатализируемая гидратация карбонильной группы замещенных пропиналей в водной среде с образованием геминальных диолов с использованием метода ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ). Процентное содержание *гем*-диолов в равновесной смеси существенно зависит от природы заместителя при тройной связи пропиналя и снижается в последовательности:  $\text{Me}_3\text{Si} > \text{Me}_2\text{COH} > \text{Me}_3\text{C} > \text{Ph} > \text{Et}_3\text{Ge}$ .
3. Найдено, что реакции 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля с метиловыми эфирами DL-аланина и DL-лизина протекают в среде бензола или воды при комнатной температуре хемоселективно по альдегидному центру с образованием новых 1,3-азаенинов с высоким выходом. В случае лизина независимо от соотношения реагентов во взаимодействии с альдегидом участвуют обе аминогруппы с образованием бис-1,3-азаенина. Отмечено повышение эффективности данных реакций в водной среде, а также взаимодействия 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля с 4-аминоантипирином с формированием обладающего противовоспалительной активностью 1,5-диметил-2-фенил-[(*E*)-2-(триметилсилил)-2-пропинилиденамино]-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-она.
4. Показана принципиальная возможность каскадной сборки 1,4-дигидропиридина - 4-этинил-1-(3-метокси-1-метил-2-оксопропил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбальдегида при взаимодействии 3-

триметилсилил-2-пропин-1-оля и метилового эфира DL-аланина в водно-метанольной среде в результате двух-реагентной псевдо-четырёх-компонентной реакции.

5. Реализована самосборка неизвестного ранее 3-[2-пиридиламино(фенил)метил]имидазо-[1,2-*a*]пиридина в результате кислотно-катализируемой реакции 3-фенил-2-пропин-1-оля с 2-аминопиридином из одной молекулы альдегида и двух молекул амина.
6. Впервые изучены особенности комплексообразования функционализированных ацетиленов (элемент- и карбозамещенных пропиналей, 3-триметилсилил-2-пропинамидов, 3-фенокси-1-пропина) с  $\beta$ -циклодекстрином в воде при комнатной температуре методом ЯМР ( $^1\text{H}$ , 2D ROESY).
  - а. Выявлено определяющее влияние природы гидрофобного заместителя при тройной связи на образование комплексов: 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля, 3-фенил-2-пропин-1-оля, 3-триметилсилил-2-пропинамиды и 3-фенокси-1-пропин образуют комплексы с  $\beta$ -циклодекстрином типа «хозяин – гость», в то время как 3-триэтилгермил-2-пропин-1-оля, имеющий объемный заместитель при тройной связи, не способен формировать комплекс включения.
  - б. Обнаружены неожиданные химические превращения ацетиленовых субстратов, катализируемые  $\beta$ -циклодекстрином в процессе комплексообразования в воде: димеризация 4-гидрокси-4-метил-2-пентин-1-оля в [2-(3-гидрокси-3-метил-1-бутинил)-5,5-диметил[1,3]диоксолан-4-илиден]ацетальдегид; Si-C<sub>sp</sub> десилилирование амидов триметилсилилпропиоловой кислоты, имеющих два гидрофобных фрагмента – триметилсилильную группу и циклический заместитель в амидной группе.
7. Найдено, что при взаимодействии 3-фенил-2-пропин-1-оля с 2-аминопиридином в присутствии  $\beta$ -циклодекстрина в воде происходит неожиданная перегруппировка промежуточного  $\beta$ -аминоенала в

энергетически предпочтительный  $\beta$ -аминоенон - (Z)-1-фенил-3-(2-пиримидиламино)-2-пропен-1-он; реализуется каскадная сборка 3-(2-пиридиламинометил)имидазо[1,2-*a*]пиридина из 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля и 2-аминопиридина (подобно фенилпропиналю), в то время как 3-триэтилгермил-2-пропин-1-оль взаимодействует с 2-аминопиридином с образованием только соответствующего альдимины.

## ГЛАВА 3. МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДРОБНОСТИ

### (Экспериментальная часть)

ИК спектры записаны на спектрометре Bruker IFS-25 в таблетках с KBr или в микрослое. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  регистрировали на спектрометре Bruker DPX-400 в  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ , внутренний стандарт - гексаметилдисилоксан (ГМДС), 3-триметилсилил-1-пропансульфонат натрия (соль Тьера). ATR (НПВО) спектры записаны на спектрометре Varian 3100 FT-IR Excalibur Series. Raman (КР) спектры записаны на спектрометре Varian FT-Raman FT-Raman Accessory. Массив отражений получен на дифрактометре SMART APEX CCD (Bruker AXS) (Mo  $\text{K}\alpha$ ,  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ,  $T = 295 \text{ K}$ , поглощение учитывалось по программе Bruker SADABS, версия 2.10).

Анализ реакционной смеси и контроль полученных соединений выполняли методом ТСХ (элюент - этилацетат/гексан - 2:1, хлороформ/гексан 2:1, хлороформ) на пластинках Silufol UV-254, проявляли парами йода.

Выделение индивидуальных веществ проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 70-230 меш,  $60 \text{ \AA}$ , Merck (элюент - этилацетат/гексан, хлороформ/гексан, хлороформ/метанол, хлороформ). Все растворители использовали абсолютными.

Температуру плавления индивидуальных веществ определяли на приборе марки Micro-Hot-Stage Poly Therm A и столике Кофлера.

3-Триметилсилил-2-пропин-1-ол синтезировали по методу [280, 281], 3-триэтилгермил-2-пропин-1-ол получали в условиях, описанных в работе [282], нейтральную окись марганца  $\gamma\text{-MnO}_2$  готовили по способу, описанному в работе [283], хлорхромат пиридиния (ППХ) получали по методу [284], *o*-иодоксибензойную кислоту (ИБХ) синтезировали по способу, описанному в работе [285].

Арил- и алкиламины, триметилхлорсилан, диметилформаид (ДМФА) перед использованием перегоняли (ДМФА дополнительно высушивали над молекулярными ситами 4А), сульфат магния прокаливали.  $\beta$ -Циклодекстрин (CAVAMAX® W7 Pharma), 2-Аминопиридин, 4-аминоантипирин, соляная кислота, DL- $\alpha$ -аминокислоты, оксалилхлорид - товарные продукты и перед использованием не подвергались очистке. Дистиллированную воду получали на дистилляционной установке марки ДЭ-4-2. Органические растворители (диэтиловый эфир, бензол, этилацетат, метанол, гексан, ацетонитрил, тетрагидрофуран) - товарные продукты, очищали по методикам, описанным в [286, 287].

### 3.1. Синтез пропиналей

**3-Триметилсилил-2-пропин-1-аль (1a). Метод А.** Альдегид **1a** получали окислением соответствующего ацетиленового спирта **IVX** по способу А [15]. Смесь 20.08 г (157 ммоль) 3-триметилсилил-2-пропин-1-ола и 52.64 г (188 ммоль) **IVX** в 200 мл ацетона перемешивали при кипячении в течение 16 ч. Осадок отфильтровывали, тщательно промывали ацетоном. После удаления растворителя и фракционирования получено 15.06 г 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1a** (выход 76%), т. кип. 53-55°C (30 мм рт. ст.),  $n_D^{20}$  1.4448. Лит. данные [288, 289]: 52°C (27 мм рт. ст.),  $n_D^{20}$  1.4450.

**Метод Б.** Альдегид **1a** получали окислением соответствующего ацетиленового спирта нейтральной двуокисью марганца  $\mu$ -модификации [290]. 3-Триметилсилил-2-пропин-1-ол 32.7 г (260 ммоль) прибавляли к 111 г  $\mu$ -MnO<sub>2</sub> (пятикратный избыток по отношению к исходному спирту, вес.%) в 300 мл безв. бензола. Смесь перемешивали в течение 16 ч при 50°C, раствор отфильтровывали, осадок тщательно промывали безводным эфиром. После удаления растворителя и фракционирования получали 20 г (61%) 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1a**, т. кип. 53-54°C (30 мм рт. ст.),  $n_D^{20}$  1.4450. Лит. данные [288]: 52°C (27 мм рт. ст.),  $n_D^{20}$  1.4450.

**Метод В.** Альдегид **1a** получали окислением соответствующего ацетиленового спирта хлорхроматом пиридиния [284]. 3-Триметилсилил-2-пропин-1-ол 12.8 г (100 ммоль) прибавляли по каплям к хлорхромату пиридиния 32.3 г (150 ммоль) (полуторакратный избыток, моль%) в 100 мл хлористого метилена, реакцию смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Прибавляли 150 мл абс. эфира для коагуляции окислителя и продуктов осмоления, реакцию смесь пропускали через колонку с  $Al_2O_3$ , растворитель отгоняли. Фракционированием выделили 10.7 г (85%) 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля (**1a**), т. кип. 53°C (30 мм рт. ст.),  $n_D^{20}$  1.4442. Лит. данные [289]: 52°C (27 мм рт. ст.),  $n_D^{20}$  1.4450.

**3-Триэтилгермил-2-пропин-1-аль (1б)** получали по методу В. Из 3-триэтилгермил-2-пропин-1-оля 7.5 г (0.0349 моль) и хлорхромата пиридиния 11.29 г (0.0524 моль) получено 6.39 г (86%) альдегида **1б**, т. кип. 81-82°C (6 мм. рт. ст.),  $n_D^{20}$  1.4861. Лит. данные [291]: 78-79°C (5 мм. рт. ст.),  $n_D^{20}$  1.4838.

**3-Фенил-2-пропин-1-аль (1г).** В колбу, снабженную термометром, мешалкой и воздушным холодильником, заполненную сухим аргоном, помещали 30 мл керосина (Т кип. >250°C) и 9.72 г (1.4 моль) металлического Li. Смесь нагревали до 200°C и, отключив нагрев, перемешивали с высокой скоростью. После охлаждения до комнатной температуры полученную суспензию переносили в делительную воронку и промывали абс. эфиром (100 мл). Измельченный таким образом Li помещали в реакцию колбу, заполненную сухим аргоном и содержащую 600 мл абс. эфира. Реакционную смесь охлаждали до -45°C (*n*-BuOH + жидкий азот) и прибавляли по каплям 65.5 мл (0.6 моль) свежеперегнанного *n*-BuBr в течение 1.5 ч при температуре -20 ÷ -26°C. Смесь перемешивали еще 1 ч при -25 ÷ -30°C, затем охлаждали до -45°C и прибавляли по каплям 66 мл (0.6 моль) свежеперегнанного фенилацетилена при температуре -20 ÷ -25°C. Реакционную смесь быстро отфильтровывали от солей и непрореагировавшего Li в другую колбу и прибавляли 46.5 мл (0.6 моль) ДМФА при -70°C. Выпадал белый осадок, и

температура поднималась до  $-55^{\circ}\text{C}$ . После прибавления ДМФА температуру реакционной смеси постепенно довели до комнатной и оставляли на ночь. В двухлитровую колбу помещали 300 г льда и 100 мл концентрированной соляной кислоты. Реакционную смесь прибавляли порциями при перемешивании и охлаждении на бане (снег с солью). Доводили pH раствора до 6-7 прибавлением соды. Органический слой отделяли, водную фазу насыщали хлористым натрием и экстрагировали эфиром (5x50 мл и 3x100 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (100 мл) и сушили над прокаленным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли простой перегонкой. Остаток фракционировали в вакууме. Получено 52.2 г 3-фенил-2-пропин-1-оля **1г**, т. кип.  $78^{\circ}\text{C}/4$  мм рт. ст.,  $n_{\text{D}}^{20}$  1.5910 выход 67%. Лит. данные [292]:  $\sim 70^{\circ}\text{C}$  (0.5 мм рт. ст.),  $n_{\text{D}}^{18}$  1.6032.

**4-Гидрокси-4-метил-2-пентин-1-аль (21)**. Альдегид **21** получали окислением соответствующего ацетиленового спирта IBX по способу [15]. Смесь 4.01 г (35.1 ммоль) 2-метилпентин-3-диола-2,5 и 11.79 г (42.1 ммоль) IBX в 40 мл ацетона перемешивали при кипячении в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали, осадок промывали ацетоном 4x25 мл. После удаления растворителя и фракционирования получено 3.35 г (85%) 4-гидрокси-4-метил-2-пентиналя **20**, т. кип.  $56-58^{\circ}\text{C}$  (2.5 мм. рт. ст.),  $n_{\text{D}}^{20}$  1.4708. Лит. данные [290]: т. кип.  $57-59^{\circ}\text{C}$  (2.5 мм. рт. ст.),  $n_{\text{D}}^{20}$  1.4688.

### 3.2. Синтез 3-фенокси-1-пропина

Синтез 3-фенокси-1-пропина **20** осуществляли по методу [293]. В круглодонную трехгорлую колбу, снабженную обратным холодильником, капельной воронкой и термометром помещали 15 мл ацетона, 8.00 г (0.085 ммоль) фенола, 11.75 г (0.085 моль) карбоната калия. Реакционную смесь перемешивали 10 мин, затем прибавляли 6.33 г (0.085 моль) пропаргилхлорида и продолжали перемешивание при кипячении в течение 15 ч. К охлажденной реакционной смеси добавляли 5 мл  $\text{H}_2\text{O}_{\text{дист.}}$ , далее водную

фазу отделяли от органической и экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенную органическую фазу сушили над  $MgSO_4$ . Растворитель отгоняли на роторном испарителе, остаток перегоняли в вакууме. Получено 8.76 г (78%) эфира **20**, т. кип. 47-48 °С (3-4 мм. рт. ст.),  $n_D^{20}$  1.5300. Лит. данные [294]: т. кип. 96 °С (22 мм. рт. ст.),  $n_D^{20}$  1.5350.

### 3.3. Синтез гидрохлоридов метиловых эфиров DL- $\alpha$ -аминокислот

Гидрохлориды метиловых эфиров DL- $\alpha$ -аминокислот **6**, **7** получали по методу [295].

**3.3.1. Гидрохлорид метилового эфира DL- $\alpha$ -аланина (6).** В круглодонную колбу, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещали 5 г (0.056 ммоль) DL- $\alpha$ -аланина в 28 мл метанола. При постоянном перемешивании прикапывали 8.2 мл (0.065 ммоль) триметилхлорсилана и кипятили реакционную смесь 30 мин, а затем перемешивали при комнатной температуре еще 2 часа. Выпавший кристаллический осадок отфильтровывали, вакуумировали над  $P_2O_5$  до постоянного веса. Получено 4.98 г (72%) порошкообразного вещества **6** кремового цвета. Т.пл. 156-158 °С.

**3.3.2. Дигидрохлорид метилового эфира DL- $\alpha$ -лизина (7).** По аналогичной методике из 15.5 г (0.07 моль) DL- $\alpha$ -лизина в 35 мл метанола и 10 мл (0.08) триметилхлорсилана получено 12.9 г (79 %) порошкообразного вещества **7** светло-желтого цвета. Т.пл. 216-218 °С.

Спектры ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C$  полученных гидрохлоридов метиловых эфиров DL- $\alpha$ -аминокислот соответствуют литературным данным [296].

### 3.3. Синтез N-алкил(арил)-3-триметилсилил-2-пропинамидов

N-Алкил(арил)-3-триметилсилил-2-пропинамиды (**23a-г**) получали по методу [297].

**Типичная методика получения N-алкил(арил)-3-триметилсилил-2-пропинамидов (23a-г).** Смесь 3.50 ммоль триметилсилилпропиоловой

кислоты, 3.85 ммоль оксалилхорида и ДМФА (4 мол%) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, избыток оксалилхлорида удаляли в вакууме. Остаток растворяли в 10 мл эфира и добавляли по каплям к раствору 7 ммоль амина в 20 мл эфира при  $-30 \div -20^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали еще 1 ч при комнатной температуре, обрабатывали 5%-ным раствором HCl, продукт экстрагировали эфиром, экстракт сушили  $\text{MgSO}_4$ . После удаления растворителя при пониженном давлении выделены амиды **23а-г** с выходом 65-87%.

**3-Триметилсилил-*N*-фенил-2-пропинамид (23а)**. Выход 84%, т.пл. 121-122°C (гексан). ИК спектр, KBr ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1670 (C=O), 1580 (Ph), 1530 (C–N,  $\delta$  NH), 1240, 850 ( $\text{Me}_3\text{Si}$ ). ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.25 с (9H,  $\text{Me}_3\text{Si}$ ), 7.15 т (1H,  $J$  7.20 Гц,  $\text{H}^4$ ), 7.33 т (2H,  $\text{H}^{3,5}$ ,  $J$  7.60 Гц), 7.82 д (2H,  $\text{H}^{2,6}$ ,  $J$  8.08 Гц), 8.05 уш.с (1H, NH). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): -0.67 ( $\text{Me}_3\text{Si}$ ), 92.69, 96.88 (C $\equiv$ C), 120.0, 124.99, 129.14, 137.23 (Ph), 150.39 (C=O). ЯМР  $^{29}\text{Si}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): -14.76.

***N*-(1-Адамантил)-3-(триметилсилил)-2-пропинамид (23б)**. Выход 73%, т.пл. 138-140°C. ИК спектр, KBr ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1639 (C=O), 1551 (C–N,  $\delta$  NH), 1249, 843 ( $\text{Me}_3\text{Si}$ ). ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.23 с (9H,  $\text{Me}_3\text{Si}$ ), 1.69 уш.с (6H,  $\text{H}^4$ ), 2.01 уш.с (6H,  $\text{H}^2$ ), 2.10 уш.с (3H,  $\text{H}^3$ ), 5.41 уш.с (1H, NH). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): -0.47 ( $\text{Me}_3\text{Si}$ ), 29.44 (C $^3$ ), 36.36 (C $^4$ ), 41.41 (C $^2$ ), 53.04 (C $^1$ ), 88.32, 99.13 (C $\equiv$ C), 151.33 (C=O). ЯМР  $^{29}\text{Si}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): -15.44.

***N*-(3-Триметилсилил-2-пропиноил)морфолин (23в)**. Выход 87%, т.пл. 86-88°C (гексан). ИК спектр, KBr ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1630 (C=O), 1230, 830, 750 ( $\text{Me}_3\text{Si}$ ). ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.24 с (9H,  $\text{Me}_3\text{Si}$ ), 3.63-3.66, 3.68-3.72 м (4H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.74-3.76 м (4H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): -0.60 ( $\text{Me}_3\text{Si}$ ), 41.90, 47.34 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 66.51, 66.91 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 98.39, 95.30 (C $\equiv$ C), 152.61 (C=O). ЯМР  $^{29}\text{Si}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): -15.00.

***N*-(3-Триметилсилил-2-пропиноил)пиперидин (23г)**. Выход 65%, вязкое масло [296]. ИК спектр, KBr ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1626 (C=O), 1228, 847, 766 ( $\text{Me}_3\text{Si}$ ). ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.24 с (9H,  $\text{Me}_3\text{Si}$ ), 1.54-1.57 (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.62-1.67 м (4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.55 т, 3.69 т (4H,  $\text{NCH}_2$ ).

### 3.4. Подготовка образца для кинетического изучения равновесия



Эмульсию 0.008 г 4-метил-4-гидрокси-2-пентин-1-оля **21** в 1.5 мл D<sub>2</sub>O перемешивали на магнитной мешалке в течение 1 ч до получения прозрачного раствора, который помещали в ампулу ЯМР спектрометра.

### 3.4. Синтез 1,5-диметил-2-фенил-[(E)-2-(триметилсилил)-2-пропинилиденамино]-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-она

В коническую колбу с 12 мл дистиллированной воды помещали 3-триметилсилил-2-пропин-1-аль **1a** 0.291 г (2.3 ммоль), 4-аминоантипирин **3** 0.234 г (1.2 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. Наблюдалось разогревание реакционной смеси и выпадение осадка. Осадок отфильтровывали на воронке Шотта, вакуумировали над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> до постоянного веса. Получено 0.327 г азометина **4** в виде желтых кристаллов, т. пл. 185-187°C с выходом 91%. ИК спектр, KBr ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 1499 (C=C, Ph), 1571, 1589 (C=N), 1642 (C=O), 2147 (C≡C). ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.24 (с, 9H, Me<sub>3</sub>Si), 2.39 (с, 3H, Me), 3.14 (с, 3H, Me-N), 7.31-7.46 (м, 5H, Ph), 8.89 (с, 1H, HC=N). ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): -0.82 (Me<sub>3</sub>Si), 10.35 (Me), 35.68 (Me-N), 100.47 (Si-C≡C), 104.41 (Si-C≡C), 118.79 (=C-Me), 124.88 (CH, Ph), 127.34 (CH, Ph), 128.52 (CH, Ph), 129.45 (CH, Ph), 134.78 (N-C=), 140.92 (CH=N), 152.27 (C=O). Найдено, %: C 69.69; H 6.70; N 13.97; Si 9.08. C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>OSi. Вычислено, %: C 65.55; H 6.79; N 13.48; Si 9.01.

### 3.5. Синтез 1,3-азаенинов на основе метиловых эфиров DL-α-аминокислот в среде бензола

**3.5.1. Метилвый эфир N-бензилиден-DL-аланина (8).** В реакционную колбу помещали 0.21 г (1.50 ммоль) гидрохлорида метилового эфира DL-аланина **6**, 0.15 г (1.50 ммоль) триэтиламина и 0.18 г MgSO<sub>4</sub> в 5 мл бензола.

Полученную суспензию перемешивали на магнитной мешалке в течение 1 ч при 25°C, после чего прибавляли 0.16 г (1.5 ммоль) бензальдегида **5** и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь отфильтровывали на фильтре Шотта, осадок промывали бензолом (5x15 мл). После удаления растворителя при пониженном давлении получено 0.18 г метилового эфира *N*-бензилиден-DL-аланина **8** в виде желтого масла, выход 62%. ИК спектр, м. сл. ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1736 (C=O), 1643 (C=N), 1580, 1600 (Ph). ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.51 (д, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CH}$ ,  $^3J$  6.72 Гц), 3.73 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4.15 (кв, 1H,  $\text{CH}_3\text{-CH-N}$ ), 7.41 (м, 3H, *p*- и *m*-Ph), 7.76 (д, 2H, *o*-Ph,  $^3J$  7.80 Гц), 8.31 (с, 1H,  $\text{CH=N}$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 19.62 ( $\text{CH}_3\text{-CH}$ ), 52.34 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 68.08 ( $\text{CH}_3\text{-CH-N}$ ), 128.62 (*m*-Ph), 128.75 (*o*-Ph), 131.28 (*p*-Ph), 135.82 (*ipso*-Ph), 163.20 ( $\text{CH=N}$ ), 173.14 ( $\text{COOCH}_3$ ). Вычислено, %: C 59.98; H 6.83; N 7.30.  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ . Найдено, %: C 69.09; H 6.85; N 7.32.

**3.5.2. Метилловый эфир  $N^2, N^6$ -добензилиден-DL-лизина (9).** В аналогичных условиях из 0.29 г (1.24 ммоль) гидрохлорида метилового эфира DL-лизина **7** и 0.24 г (2.48 ммоль) бензальдегида **5** в присутствии 0.25 г (2.48 ммоль) триэтиламина и 0.30 г (2.48 ммоль)  $\text{MgSO}_4$  в 8 мл бензола получено 0.24 г метилового эфира  $N^2, N^6$ -добензилиден-DL-лизина **9** в виде желтого масла, выход 57%. ИК спектр, м. сл. ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1739, 1704 ( $\text{COOCH}_3$ ), 1645, 1621 (C=C, Ph), 1601, 1580 ( $\text{CH=N}$ ). ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.40 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.74 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.92 (м, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.03 (м, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.63 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 3.74 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4.17 (м, 1H,  $\text{CH-N}$ ), 7.53 (м, 6H, *m*- и *p*-Ph), 7.78 (д, 2H, *o*-Ph), 7.84 (д, 2H, *o*-Ph), 8.39 (с, 1H,  $\text{CH=N}$ ), 8.48 (с, 1H,  $\text{CH=N}$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 23.58 ( $\text{CH}_2$ ), 30.63 ( $\text{CH}_2$ ), 33.13 ( $\text{CH}_2$ ), 52.36 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 60.79 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 72.41 ( $\text{CH-N}$ ), 128.36, 128.77, 129.17, 129.28 (*o*- и *m*-Ph), 131.03, 131.70 (*p*-Ph), 136.23, 136.78 (*ipso*-Ph), 161.14, 164.09 ( $\text{CH=N}$ ), 172.61 ( $\text{COOCH}_3$ ). Вычислено, %: C 74.90; H 7.19; N 8.33.  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ . Найдено, %: C 75.22; H 7.30; N 8.09.

**3.5.3. Метилловый эфир *N*-[3-(триметилсилил)-2-пропин-1-илиден]-DL-аланина (10).** К смеси 0.28 г (2.0 ммоль) гидрохлорида метилового эфира DL-аланина **6**, 0.20 г (2.0 ммоль) триэтиламина, 0.24 г прокаленного  $\text{MgSO}_4$  в

6 мл абсолютного бензола прибавляли по каплям раствор 0.25 г (2.0 ммоль) 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1a** в 1 мл бензола. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После фильтрования и удаления растворителя при пониженном давлении получили 0.29 г (69%) имина **10**, представляющего собой вязкую жидкость красного цвета. ИК спектр, м. сл. ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 830, 1240 (Si-C), 1610 (C=N), 1730 (C=O), 2170 (C $\equiv$ C). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.16 с, 0.17 с (9H,  $\text{Me}_3\text{Si}$ ), 1.39 д, 1.41 д, (3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ,  $^3J$  6.91 Гц), 3.67 с, 3.69 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.96 кв, 4.59 кв (1H,  $\text{CH-N}$ ) 7.47 с, 7.48 с (1H,  $\text{CH=N}$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): -0.58 ( $\text{Me}_3\text{Si}$ ), 18.54, 19.14 ( $\text{CHCH}_3$ ), 52.20, 52.31 ( $\text{OCH}_3$ ), 62.80, 68.24 ( $\text{CH-N}$ ), 95.62, 100.94 ( $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{C}$ ), 99.91, 105.93 ( $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{C}$ ), 144.46, 147.05 ( $\text{CH=N}$ ), 171.90, 172.82, ( $\text{COOCH}_3$ ). ЯМР  $^{29}\text{Si}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): -15.94, -15.59. Найдено, %: C, 56.67; H, 7.85; N, 6.63; Si, 12.99.  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Si}$ . Вычислено, %: C, 56.83; H, 8.11; N, 6.63; Si, 13.29.

**3.5.4. Метилловый эфир  $N^2, N^6$ -бис[3-(триметилсилил)-2-пропин-1-илиден]-DL-лизина (11).** По аналогичной методике из 0.29 г (1.24 ммоль) дигидрохлорида метилового эфира DL-лизина **7** и 0.32 г (2.48 ммоль) 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1a** в присутствии 0.26 г (2.5 ммоль) триэтиламина и 0.2 г прокаленного  $\text{MgSO}_4$  в 6 мл абс. бензола получено 0.34 г (72%) имина **11**, представляющего собой вязкую жидкость красноватого цвета. ИК спектр, м. сл. ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 850, 1250 (Si-C), 1610 (C=N), 1750 (C=O), 2170 (C $\equiv$ C). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.143 с, 0.150 с, 0.156 с, 0.159 с (18H,  $\text{Me}_3\text{Si}$ ), 1.26 м, 1.58 м, 1.76 м, 1.87 м (6H,  $\text{CH}_2$ ), 3.41 м, 3.56 м (4H,  $\text{CH}_2\text{N=}$ ), 3.66 с, 3.67 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.78 м, 4.54 м (1H,  $\text{CH-N}$ ), 7.41 с, 7.42 с, 7.51 с, 7.52 с (2H,  $\text{CH=N}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): -0.72, -0.64, -0.60 ( $\text{Me}_3\text{Si}$ ), 23.24, 23.31, 23.46, 29.88, 29.91, 30.72, 32.70, 32.74, 33.10 ( $\text{CH}_2$ ), 51.93, 51.95, 52.06, 52.08, 55.58 ( $\text{OCH}_3$ ), 61.63, 61.69 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 67.48, 67.60, 73.43, 73.52 ( $\text{CH-N}$ ), 95.85, 95.88, 96.28, 96.30, 96.97, 97.08, 99.63, 99.72, 100.71, 100.73, 101.31, 101.34, 104.08, 104.21, 105.45, 105.57 (C $\equiv$ C), 142.69, 142.79, 144.66, 144.67, 144.75, 144.76, 147.13, 147.22 ( $\text{CH=N}$ ), 171.26, 171.31, 171.94, 171.99 ( $\text{COOCH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{29}\text{Si}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): -16.69, -16.52, -16.34, -16.03.

Найдено, %: С 60.71, Н 8.57, N 7.40, Si 14.23.  $C_{19}H_{32}N_2O_2Si_2$ . Вычислено, %: С 60.59, Н 8.56, N 7.44, Si 14.31.

### 3.6. Синтез 1,3-азаенинов на основе метиловых эфиров DL- $\alpha$ -аминокислот в водной среде

**Типичная методика получения азометинов (10, 11) из гидрохлоридов метиловых эфиров DL- $\alpha$ -аминокислот в воде.** К раствору гидрохлорида метилового эфира аминокислоты (1 ммоль) в дистиллированной воде (6 мл) при интенсивном перемешивании прибавляли последовательно триэтиламин (1 ммоль), 3-триметилсилил-2-пропин-1-аль **1a** (3 ммоль) и продолжали перемешивание до завершения реакции. Реакционную смесь экстрагировали бензолом (5x3 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток высушивали над  $P_2O_5$  и анализировали методами ЯМР и ИК спектроскопии.

**3.6.1. Метилвый эфир N-[3-(триметилсилил)-2-пропин-1-илиден]-DL-аланина (10).** Из 0.092 г (0.70 ммоль) 3-триметилсилил-2-пропин-1-аля **1a**, 0.034 г (0.24 ммоль) гидрохлорида метилового эфира DL-аланина **6**, 0.025 г (0.24 ммоль) триэтиламина в течение 30 мин получено 0.026 г соответствующего азометина **10** в виде желтого масла с выходом 50%. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 0.16 с 0.23 с, (9H,  $Me_3Si$ ), 1.43 д, 1.44 д, (3H,  $CH_3CH$ ), 3.72 с, 3.73 с (3H,  $CH_3O$ ), 3.97 кв, 4.57 кв (1H,  $CH-N$ ) 7.48 с, 7.51 с (1H,  $CH=N$ ).

**3.6.2. Метилвый эфир N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>-бис[3-(триметилсилил)-2-пропин-1-илиден]-DL-лизина (11).** Из 0.098 г (0.80 ммоль) 3-триметилсилил-2-пропин-1-аля **1a**, 0.030 г (0.13 ммоль) гидрохлорида метилового эфира DL-лизина **7**, 0.026 г (0.26 ммоль) триэтиламина в течение 15 мин получено 0.042 г соответствующего бис-азометина **11** в виде желтого масла с выходом 98%. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 0.39 с, 0.148 с, 0.155 с, 0.159 с (18H,  $Me_3Si$ ), 1.29 м, 1.63 м, 1.80 м, 1.90 м (6H,  $CH_2$ ), 3.44 м, 3.58 м (4H,  $CH_2N=$ ), 3.67, 3.68 с (3H,  $CH_3O$ ), 3.78 м, 4.50 м (1H,  $CH-N$ ), 7.41 с, 7.42 с, 7.51 с, 7.53 с (2H,  $CH=N$ ).

### 3.7. Синтез 4-этинил-1-(3-метокси-1-метил-2-оксопропил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбальдегида

В стеклянную ампулу с дистиллированной водой 3 мл последовательно помещали 3-триметилсилил-2-пропин-1-аль **1a** 0.164 г (1.3 ммоль), метанол 6 мл, гидрохлорид метилового эфира DL-аланина **6** 0.030 г (0.22 ммоль), триэтиламин 0.022 г (0.22 ммоль). Ампулу запаивали и нагревали в термостате при 70°C в течение 2 сут. Реакционную смесь экстрагировали хлороформом 5x5 мл. К полученной вытяжке добавляли 3-кратный объем гексана, оставляли на 12 часов. После осаждения вязкой темно-коричневой массы органический слой отделяли декантированием. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Получено 0.011 г (21%) 1,4-дигидропиридина **12** в виде смеси трех диастереомеров (желтое масло). ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.73 (д, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CH}$ ), 2.09 (д, 1H,  $\text{HC}\equiv$ ,  $^4J_{\text{CH}=\text{CCH}}$  2.2 Гц), 3.84 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.28 (кв, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ,  $^3J_{\text{CH}_3\text{CH}}$  7.3 Гц), 4.71 (д, 1H,  $\text{HC}\equiv\text{C-CH}$ ,  $^4J_{\text{CH}=\text{CCH}}$  2.2 Гц), 6.85 (с, 1H,  $\text{HC=}$ ), 6.90 (с, 1H,  $\text{HC=}$ ), 9.39 (с, 1H,  $\text{CH=O}$ ), 9.41 (с, 1H,  $\text{CH=O}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 17.54 ( $\text{CH}_3\text{-CH}$ ), 20.21 ( $\text{HC}\equiv\text{C-CH}$ ), 53.40 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.80 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 94.67 ( $\text{HC}\equiv\text{C}$ ), 69.10 ( $\text{HC}\equiv\text{C}$ ), 118.78 и 119.01 ( $\text{OHCC=CH}$ ), 142.54, 143.90 ( $\text{OHCC=CH}$ ), 169.94 ( $\text{C=O}$ ), 186.80, 187.00 ( $\text{CHO}$ ).

### 3.8. Получение комплексов ацетиленовых субстратов с $\beta$ -циклодекстрином

**Типичная методика получения комплексов включения ацетиленовых субстратов с  $\beta$ -циклодекстрином (19а,б,г, 20а, 23а-г).** К раствору  $\beta$ -циклодекстрина\* **18** (1 ммоль), полученному в бидистиллате при температуре 80°C с последующим охлаждением до комнатной температуры, при интенсивном перемешивании прибавляли субстрат (1 ммоль) и продолжали

\* мол. масса 1351 г/моль, с учетом гидратной воды

перемешивание в течение 24 ч. Осадок отфильтровывали на воронке Шотта, промывали небольшим количеством бидистиллата и вакуумировали над  $P_2O_5$  до сыпучего состояния, далее промывали эфиром и вакуумировали над  $P_2O_5$  до постоянного веса.

**3.8.1. Комплекс включения  $\beta$ -циклодекстрина с 3-триметилсилил-2-пропин-1-алем (19а).** Из 1.351 г (1 ммоль)  $\beta$ -циклодекстрина **18** и 0.380 г (3 ммоль) 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля **1а** получен мучнистый осадок белого цвета **19а** массой 1.025 г (73%). ИК спектр, KBr ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3378 о.с.о.ш. (ОН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН), 2926 ср (СН,  $CH_2$ ), 2153 сл ( $C\equiv C$ ), 1638 ср.уш  $\delta$  (ОН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН), 1666 ср ( $C=O$ ), 1418 ср, 1369 ср, 1302 ср, 1254 ср  $\delta$  (СН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН;  $Me_3Si$ ), 1157 с, 1080 с.пл, 1029 о.с (С-О), 945 ср, 850 ср, 760 ср, 704 ср  $\delta$  (СН, цикл;  $Me_3Si$ ). КР спектр ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3234 сл.о.ш (ОН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН), 2953 с (СН,  $CH_2$ ), 2177 ср, 2153 ср.д ( $C\equiv C$ ), 1667 ср ( $C=O$ ), 1459 ср.уш, 1414 ср, 1383 ср, 1336 ср, 1261 сл.уш  $\delta$  (СН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН;  $Me_3Si$ ), 1134 ср.уш, 1093 ср.пл, 1047 сл (С-О), 948 сл, 860 сл.уш, 764 осл.уш, 705 осл  $\delta$  (СН, цикл;  $Me_3Si$ ).

НПВО спектр, ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3304 ср.о.ш (ОН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН), 2928 сл (СН,  $CH_2$ ), 2153 о.сл ( $C\equiv C$ ), 1665 сл ( $C=O$ ), 1411 сл, 1368 сл, 1301 сл, 1252 сл.уш  $\delta$  (СН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН;  $Me_3Si$ ), 1153 ср, 1079 ср.пл, 1024 о.с (С-О), 938 ср, 846 ср.уш, 754 ср уш, 701 ср  $\delta$  (СН, цикл;  $Me_3Si$ ). Найдено, %: С 40.97; Н 6.45; Si 2.19.  $C_{48}H_{80}O_{36}Si \cdot 8H_2O$ . Вычислено, %: С 41.02; Н 6.88; Si 1.99.

**3-триметилсилил-2-пропин-1-аль (1а):** ИК спектр, тонкий слой ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 2155 с ( $C\equiv C$ ), 1718 с.пл, 1669 о.с ( $C=O$ ), 1254 с, 848 с, 763 с ( $Me_3Si$ ). КР спектр ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 2155 с ( $C\equiv C$ ), 1667 ср ( $C=O$ ), 1266 сл, 848 сл, 763 сл ( $Me_3Si$ ). НПВО спектр ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 2155 ср ( $C\equiv C$ ), 1718 сл.пл, 1667 с ( $C=O$ ), 1253 ср, 844 о.с, 761 ср ( $Me_3Si$ ).

**3.8.2. Внешний комплекс  $\beta$ -циклодекстрина с 3-триэтилгермил-2-пропин-1-алем (19б).** Из 0.946 г (1 ммоль)  $\beta$ -циклодекстрина **18** и 0.200 г (1.2 ммоль) 3-триэтилгермил-2-пропин-1-оля **1б** получен мучнистый осадок белого цвета **19б** массой 0.735 г (74%). ИК спектр, KBr ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3392 с.о.ш

(ОН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН), 2930 *ср.уш* (СН, СН<sub>2</sub>), 2142 *сл* (C≡C), 1704 *сл.пл*, 1661 *ср* ( $\delta$  ОН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН, C=O), 1412 *ср*, 1367 *ср*, 1301 *ср*, 1244 *ср.уш*  $\delta$  (СН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Ge), 1156 *с*, 1080 *с.пл*, 1029 *с* (С-О), 945 *ср*, 861 *сл*, 758 *ср*, 705 *ср*  $\delta$ (СН, цикл). КР спектр ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3369 *сл.о.ш* (ОН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН), 2938 *с*, 2907.12 *с* (СН, СН<sub>2</sub>), 2136 *ср* (C≡C), 1666 *ср* (C=O), 1461 *ср*, 1410 *ср*, 1386 *ср.уш*, 1328 *ср.уш*, 1229 *сл.уш*  $\delta$  (СН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Ge), 1132 *ср.уш*, 1116 *ср.уш*, 1031 *сл* (С-О), 949 *сл*, 863 *сл.уш*, 705 *о.сл*  $\delta$ (СН, цикл). НПВО спектр, ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3252 *ср.о.ш* (ОН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН), 2921 *сл* (СН, СН<sub>2</sub>), 2139 *о.сл* (C≡C), 1662 *сл* (C=O), 1409 *сл*, 1366 *сл*, 1329 *сл*, 1241 *сл.уш*  $\delta$  (СН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Ge), 1153 *ср*, 1078 *ср.пл*, 1023 *о.с* (С-О), 938 *ср*, 861 *сл.уш*, 755 *сл*, 701 *ср*  $\delta$  (СН, цикл). Найдено, %: С 43.30; Н 6.40; Ge 4.86. C<sub>51</sub>H<sub>86</sub>O<sub>36</sub>Ge·4H<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 43.10; Н 6.67; Ge 5.11.

**3-триэтилгермил-2-пропин-1-аль (16):** ИК спектр, тонкий слой ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 2144 *с* (C≡C), 1715 *ср.пл*, 1668 *с* (C=O), 1228 *ср* (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Ge). КР спектр ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 2145 *с* (C≡C), 1667 *ср* (C=O), 1228 *сл* (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Ge). НПВО спектр ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 2144 *ср* (C≡C), 1714 *сл.пл*, 1665 *о.с* (C=O), 1229 *сл* (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Ge).

**3.8.3. Комплекс включения  $\beta$ -циклодекстрина с 3-фенил-2-пропин-1-алем (19г).** Из 2.702 г (2 ммоль)  $\beta$ -циклодекстрина **18** и 0.351 г (2.7 ммоль) 3-фенил-2-пропин-1-аля **1г** получен мучнистый осадок светло-оранжевого цвета **19г** массой 2.171 г (76%). ИК спектр, KBr ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3399 *с.о.ш* (ОН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН; СН, Ph), 2927 *ср* (СН, СН<sub>2</sub>), 2239 *о.сл*, 2188 *ср* (C≡C), 1658 *ср.уш* (C=O; C=C, Ph), 1410 *ср*, 1369 *ср*, 1301 *ср*, 1246 *сл.уш*  $\delta$  (СН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН), 1157 *ср*, 1080 *с.пл*, 1029 *о.с* (С-О), 946 *ср*, 862 *ср.уш*, 757 *ср*, 706 *ср*  $\delta$  (СН, цикл). КР спектр ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3300 *о.сл.уш* (ОН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН), 3061 *сл* (СН, Ph), 2941 *ср* (СН, СН<sub>2</sub>), 2238 *сл*, 2186 *о.с* (C≡C), 1660 *ср* (C=O), 1596 *с* (C=C, Ph), 1456 *сл*, 1418 *сл*, 1390 *сл*, 1335 *сл*, 1260 *ср*  $\delta$  (СН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН), 1160 *сл*, 1135 *сл*, 1089 *сл*, 1054 *о.сл* (С-О), 948 *о.сл*, 857 *о.сл*, 757 *о.сл*, 707 *о.сл*  $\delta$  (СН, цикл). НПВО спектр ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3031

ср.о.ш (ОН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН; *CH, Ph*), 2924 сл (СН, СН<sub>2</sub>), 2237 о.сл, 2185 сл (С≡С), 1656 ср.уш (С=О, С=С, *Ph*), 1407 ср, 1367 ср, 1299 ср, 1240 сл δ (СН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН), 1154 ср, 1078 ср.пл, 1023 о.с (С-О), 937 ср, 861 сл, 755 ср, 702 ср δ (СН, цикл). Найдено, %: С 43.05; Н 6.46. С<sub>51</sub>Н<sub>76</sub>О<sub>36</sub>·9Н<sub>2</sub>О. Вычислено, %: С 42.92; Н 6.64.

**3-фенил-2-пропин-1-аль (1г):** ИК спектр, тонкий слой ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3061 сл (*CH, Ph*), 2241 с.пл, 2190 о.с (С≡С), 1728 ср.пл, 1660 о.с (С=О), 1596 ср.пл, (С=С, *Ph*). КР спектр ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3067 ср (*CH, Ph*), 2240 сл, 2188 о.с (С≡С), 1729 о.сл, 1657 ср (С=О), 1596 с (С=С, *Ph*). НПВО спектр ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3060 о.сл (*CH, Ph*), 2239 сл.пл, 2186 о.с (С≡С), 1728 сл., 1654 о.с (С=О), 1596 сл.пл (С=С, *Ph*).

**3.8.4. Комплекс включения β-циклодекстрина с 3-фенокси-1-пропином (20а).** Из 2.702 г (2 ммоль) β-циклодекстрина **18** и 0.396 г (3 ммоль) 3-фенокси-1-пропина **20** получен мучнистый осадок белого цвета **20а** массой 2.369 г (90%). ИК спектр, КВr ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3401 о.с.о.ш (ОН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН; *HC≡; CH, Ph*), 2927 ср (СН, СН<sub>2</sub>), 2120 о.сл (С≡С), 1639 ср.уш δ (ОН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН), 1412 ср, 1368 ср, 1303 ср, 1239 ср δ (СН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН), 1599 ср (С=С, *Ph*), 1156 с, 1080 с.пл, 1029 о.с.уш [С-О; *C-O-Ph*], 946 ср, 859 сл, 756 ср, 706 ср δ (СН, цикл). КР спектр ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3276 сл.о.ш (ОН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН; *HC≡*), 3064 сл (*CH, Ph*), 2926 с (СН, СН<sub>2</sub>), 2121 ср (С≡С), 1589 сл (С=С, *Ph*), 1461 ср, 1387 ср, 1337 ср, 1257 сл δ (СН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН), 1135 ср, 1090 ср.пл, 1037 сл.уш [С-О; *C-O-Ph*], 948 сл, 861 сл, 779 сл, 705 о.сл δ (СН, цикл). НПВО спектр ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3331 ср.о.ш (ОН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН; *HC≡; CH, Ph*), 2922 сл (СН, СН<sub>2</sub>), 2118 о.сл (С≡С), 1597 о.сл (С=С, *Ph*), 1494 сл.уш, 1333 сл.уш, 1215 сл.уш δ (СН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН), 1153 ср, 1079 ср.пл, 1026 о.с [С-О; *C-O-Ph*], 938 ср, 844 сл, 753 ср, 704 ср δ (СН, цикл). Найдено, %: С 46.39; Н 6.28. С<sub>51</sub>Н<sub>78</sub>О<sub>36</sub>·3Н<sub>2</sub>О. Вычислено, %: С 46.36; Н 6.41.

**3-фенокси-1-пропин (20):** ИК спектр, тонкий слой ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3293 с (*HC≡*), 3065 ср, 3042 ср (*CH, Ph*), 2122 ср (С≡С), 1599 с, 1589 с.пл (С=С, *Ph*), 1037 с (С-О). КР спектр ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3296 сл (*HC≡*), 3069 о.с (*CH, Ph*), 2121 с (С≡С),

1598 *ср*, 1589 *ср.δ* (C=C, Ph), 1034 *ср* (C-O). НПВО спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3291 *ср* (HC≡), 3069 *сл* (CH, Ph), 2128 *сл* (C≡C), 1598 *с* (C=C, Ph), 1035 *с* (C-O).

**3.8.5. Комплексообразование 3-триметилсилил-*N*-фенил-2-пропинамида с  $\beta$ -циклодекстрином (24а).** Из 1.351 г (1 ммоль)  $\beta$ -циклодекстрина **18** и 0.218 г (1 ммоль) 3-триметилсилил-*N*-фенил-2-пропинамида **23а**, растворенном в минимальном количестве этанола, получен мучнистый осадок белого цвета **24а** массой 0.628 г (45%). ИК спектр, KBr ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3401 *с.о.ш* (ОН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН; NH; CH, Ph), 2927 *ср* (CH, CH<sub>2</sub>), 2106 *сл* (C≡C), 1647 *ср уш* ( $\delta$  CH, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН; C=O), 1599 *сл.пл* (C=C, Ph), 1548 *сл δ* (NH), 1413 *ср*, 1368 *ср*, 1302 *ср*, 1254 *ср δ* (CH, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН), 1157 *с*, 1080 *с.пл*, 1028 *о.с* (C-O), 945 *ср*, 890 *о.сл*, 847 *ср*, 757 *ср*, 705 *ср δ* (CH, цикл). КР спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3428 *сл.о.ш* (ОН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН), 3238 *сл* (NH), 3063 *сл* (CH, Ph), 2935 *с* (CH, CH<sub>2</sub>), 2106 *ср* (C≡C), 1674 *сл.уш δ* (CH, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН; C=O), 1601 *ср* (C=C, Ph), 1546 *о.сл δ* (NH), 1452 *ср*, 1387 *ср*, 1336 *ср*, 1320 *ср*, 1254 *ср.уш δ* (CH, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН), 1135 *ср*, 1108 *ср.пл.уш*, 1049 *сл* (C-O), 948 *сл*, 845 *сл.уш*, 761 *о.сл δ* (CH, цикл). НПВО спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3305 *ср.о.ш* (ОН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН; NH; CH, Ph), 2920 *сл* (CH, CH<sub>2</sub>), 2106 *о.сл* (C≡C), 1649 *сл.уш δ* (CH, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН; C=O), 1599 *о.сл* (C=C, Ph), 1542 *о.сл δ* (NH), 1409 *ср*, 1366 *ср*, 1300 *ср*, 1253 *ср δ* (CH, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН), 1153 *ср*, 1078 *ср.пл*, 1024 *о.с* (C-O), 939 *ср*, 844 *ср*, 754 *ср*, 703 *ср δ* (CH, цикл). Найдено, %: С 44.17; Н 6.71; N 0.84. C<sub>51</sub>H<sub>77</sub>NO<sub>36</sub>·6H<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 44.11; Н 6.46; N 1.01.

В соответствии с данными ИК, ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии и элементного анализа выделен комплекс включения  $\beta$ -CD с *N*-фенил-2-пропинамидом.

**3.8.6. Комплексообразование с *N*-(1-адамантил)-3-(триметилсилил)-2-пропинамида с  $\beta$ -циклодекстрином (24б).** Из 0.515 г (0.38 ммоль)  $\beta$ -циклодекстрина **18** и 0.105 г (0.38 ммоль) *N*-(1-адамантил)-3-(триметилсилил)-2-пропинамида **23б**, растворенном в минимальном количестве этанола, получен мучнистый осадок белого цвета **24б** массой

0.375 г (71%). ИК спектр, KBr ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3415 с.о.ш (ОН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН; NH), 2919 ср.уш (СН, СН<sub>2</sub>), 2107 сл (C≡C), 1641 ср ( $\delta$  ОН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН, C=O), 1544 сл  $\delta$  (NH), 1416 сл, 1367 сл, 1302 сл, 1252 сл.уш  $\delta$  (СН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН), 1156 ср, 1080 ср.пл, 1029 с (С-О), 939 сл.уш, 851 сл, 759 сл, 704 сл  $\delta$  (СН, цикл). КР спектр ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3582 ср.уш (NH?), 2928 с (СН, СН<sub>2</sub>), 2105 с (C≡C), 1346 с.уш  $\delta$  (СН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН), 1137 с (С-О), 942-731 ср  $\delta$  (СН, цикл). Найдено, %: С 47.80; Н 6.77; N 0.75. C<sub>55</sub>H<sub>87</sub>NO<sub>36</sub>·3H<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 47.45; Н 6.73; N 1.01.

В соответствии с данными ИК, ЯМР<sup>1</sup>H спектроскопии и элементного анализа выделен комплекс включения  $\beta$ -CD с N-(1-адамантил)-2-пропинамидом.

**3.8.7. Комплексообразование N-(3-триметилсилил-2-пропиноил)-морфолина с  $\beta$ -циклодекстрином (24в).** Из 0.435 г (0.32 ммоль)  $\beta$ -циклодекстрина **18** и 0.068 г (0.32 ммоль) N-(3-триметилсилил-2-пропиноил)-морфолина **23в**, растворенном в минимальном количестве этанола, получен мучнистый осадок белого цвета **24в** массой 0.277 г (65 %). ИК спектр, KBr ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3412 с.о.ш (ОН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН), 2928 ср (СН, СН<sub>2</sub>), 2108 сл (C≡C), 1622 ср ( $\delta$  СН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН; C=O), 1436 ср.уш, 1366 ср, 1302 ср, 1249 ср  $\delta$  (СН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН), 1157 ср, 1081 с.пл, 1029 с, (С-О), 937 сл, 889 сл, 844 сл, 756 сл, 704 сл  $\delta$  (СН, цикл). КР спектр ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3253 сл.о.ш (ОН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН), 2937 с (СН, СН<sub>2</sub>), 2107 ср (C≡C), 1611 сл (C=O), 1458 ср, 1386 ср, 1337 ср, 1305 сл.пл, 1244 сл  $\delta$  (СН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН), 1124 ср.уш, 1084 ср.пл, 1034 сл (С-О), 949 сл, 849 сл.уш, 721 сл.уш, 706 сл  $\delta$  (СН, цикл). Найдено, %: С 44.84; Н 6.47; N 1.00. C<sub>49</sub>H<sub>79</sub>NO<sub>37</sub>·3H<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 44.31; Н 6.45; N 1.05.

В соответствии с данными ИК, ЯМР<sup>1</sup>H спектроскопии и элементного анализа выделен комплекс включения  $\beta$ -CD с N-2-пропиноилморфолином.

**3.8.8. Комплексообразование N-(3-триметилсилил-2-пропиноил)-пиперидина с  $\beta$ -циклодекстрином (24г).** Из 0.993 г (0.7 ммоль)  $\beta$ -циклодекстрина **18** и 0.150 (0.7 ммоль) г N-(3-триметилсилил-2-пропиноил)-пиперидина **23г**, растворенном в минимальном количестве этанола, получен

мучнистый осадок белого цвета **24**г массой 0.933 г (98%). ИК спектр, KBr ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3390 с.о.ш (ОН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН), 2934 ср (СН,  $\text{CH}_2$ ), 2106 сл ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1612 ср.уш ( $\delta$  СН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН;  $\text{C}=\text{O}$ ), 1445 ср.уш, 1366 ср, 1299 сл, 1234 сл  $\delta$  (СН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН), 1156 с, 1081 с.пл, 1029 с (С-О), 946 сл, 891 о.сл, 861 сл, 756 сл, 705 сл  $\delta$  (СН, цикл). Найдено, %: С 44.60; Н 6.72; N 1.03.  $\text{C}_{50}\text{H}_{81}\text{NO}_{36}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 44.08; Н 6.73; N 1.03. В соответствии с данными ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии и элементного анализа выделен комплекс включения  $\beta$ -CD с *N*-2-пропиноилпиперидином.

**3.8.9.  $\beta$ -Циклодекстрин (18):** ИК спектр, KBr ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3421 с.о.ш (ОН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН), 2928 ср.уш (СН,  $\text{CH}_2$ ), 1634 ср.уш  $\delta$  (ОН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН), 1417 ср.уш, 1369 ср.уш, 1302 сл.уш, 1243 сл.уш  $\delta$  (СН,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CHOH}$ ), 1158 с, 1080 с.пл, 1028 с.уш (С-О), 947 сл, 890 о.сл, 857 сл, 757 сл, 708 сл  $\delta$  (СН, цикл) [298; 299]. КР спектр ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3234 сл.уш (ОН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН), 2937 с (СН,  $\text{CH}_2$ ), 1461 ср.уш, 1388 ср.уш, 1340 ср.уш, 1259 сл.уш  $\delta$  (СН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН), 1123 ср.уш, 1081 ср.пл, 1054 ср.уш (С-О), 946 ср, 910 сл.пл, 858 ср.уш, 761 о.сл, 709 о.сл  $\delta$  (СН, цикл) [300, 301]. НПВО спектр ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3305 ср.о.ш (ОН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН), 2926 сл.уш (СН,  $\text{CH}_2$ ), 1647 сл.уш  $\delta$  (СН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН), 1411 ср.уш, 1365 ср.уш, 1299 ср.уш, 1244 сл.уш  $\delta$  (СН, С-6-ОН, С-2-ОН, С-3-ОН), 1152 ср, 1077 ср.пл, 1020 о.с (С-О), 937 ср, 857 ср, 754 ср, 704 ср  $\delta$  (СН, цикл). Найдено, %: С 42.20; Н 6.47.  $\text{C}_{42}\text{H}_{70}\text{O}_{35}\cdot 12\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 41.79; Н 6.50.

### 3.9. Синтез [2-(3-гидрокси-3-метил-1-бутирил)-5,5-диметил[1,3]диоксолан-4-илиден]ацетальдегида

К раствору  $\beta$ -циклодекстрина **18** 0.54 г (0.40 ммоль), полученному в 5 мл бидистиллата при температуре 80°C с последующим охлаждением до комнатной температуры, при интенсивном перемешивании прибавляли 4-гидрокси-4-метил-2-пентин-1-аль **21** 0.030 г (0.26 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 24 ч. Реакционную смесь отфильтровывали на

воронке Шотта. Осадок промывали небольшим количеством бидистиллата и вакуумировали над  $P_2O_5$  до сыпучего состояния, далее промывали эфиром и вакуумировали над  $P_2O_5$  до постоянного веса. Водный фильтрат экстрагировали эфиром 5x3мл, объединяли с эфирной вытяжкой. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Получено 0.022 г 1,3-диоксолана **22** в виде светло-желтого масла с выходом 72 %. ИК спектр, тонкий слой ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3405 с.о.ш (ОН), 2248 ср.уш, 2209 ср.д ( $C\equiv C$ ), 1706 с.пл, 1659 с.уш ( $C=O$ ), 1555 д.ср ( $C=C$ ), 1125 с.уш, 1069 д.ср ( $C-O$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  *Z*-изомера,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.45 с и 1.59 с [6H,  $(CH_3)_2$ ], 1.53 с [6H,  $(CH_3)_2COH$ ], 2.36 уш.с (1H, ОН), 5.05 д (1H, =CH,  $^3J$  8.0 Гц), 6.07 с (1H,  $H^2$ ), 9.89 д (1H, CH=O). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 25.30 и 26.02 [ $(CH_3)_2$ ], 30.23 [ $(CH_3)_2COH$ ], 64.01 ( $C^{3'}$ ), 75.22 ( $C^{1'}$ ), 83.52 ( $C^{5'}$ ), 93.45 ( $C^{2'}$ ), 95.40 ( $C^2$ ), 98.53 (=CH), 174.93 ( $C^4$ ), 189.05 (CH=O). Спектр ЯМР  $^1H$  *E*-изомера,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.66 с и 1.81 с [6H,  $(CH_3)_2$ ], 1.52 с [6H,  $(CH_3)_2COH$ ], 5.59 д (1H, =CH,  $^3J$  8.0 Гц), 6.03 с (1H,  $H^2$ ), 9.72 д (1H, CH=O). Найдено, %: С 64.31; Н 7.42.  $C_{12}H_{16}O_4$ . Вычислено, %: С 64.27; Н 7.19. 1,3-Диоксолан **22** ранее был описан в работе [230]

### 3.10. Синтез 3-[2-пиридиламино(фенил)метил]имидазо-[1,2-*a*]пиридина

В плоскодонную колбу помещали 1.0 г (7.7 ммоль) 3-фенил-2-пропин-1-аля **1г**, 0.7 г (7.7ммоль) 2-аминопиридина **17**, 0.05 мл HCl (конц.) и 5.0 мл ацетонитрила. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 7 сут., при этом наблюдалось постепенное осаждение кристаллического продукта. Кристаллы отфильтровывали, промывали холодным ацетонитрилом (2 мл) и высушивали в вакууме. Получено 0.7 г кристаллического вещества **25** розовато-кремового цвета, т. пл. 198-199°C с выходом 61% (в расчете на 2-аминопиридин). ИК спектр, KBr ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 1495, 1600 ( $C=C$ ,  $C=N$ ), 1575  $\delta(NH)$ . ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 5.36 д (1H, NH,  $^3J_{H_9H_{16}}$  7.7 Гц), 6.41 д (1H,  $H^{22}$ ,  $^3J_{H_2H_{22}}$  8.3 Гц), 6.50 д (1H,  $H^9$ ,  $^3J_{H_9H_{16}}$  7.7 Гц), 6.58 дд (1H,  $H^{20}$ ,  $^3J_{H_{19}H_{20}}$  5.1 Гц,  $^3J_{H_{20}H_{21}}$  7.3 Гц), 6.72 дд (1H,  $H^6$ ,  $^3J_{H_5H_6}$  6.8 Гц,  $^3J_{H_6H_7}$  7.1 Гц),

7.12 с (1H, H<sup>2</sup>), 7.14 дд (1H, H<sup>7</sup>, <sup>3</sup>J<sub>H6H7</sub> 7.1 Гц, <sup>3</sup>J<sub>H7H8</sub> 9.2 Гц), 7.32 - 7.37 м (3H, H<sup>12</sup>, H<sup>13</sup>, H<sup>14</sup>), 7.35 дд (1H, H<sup>21</sup>, <sup>3</sup>J<sub>H20H21</sub> 7.3 Гц, <sup>3</sup>J<sub>H21H22</sub> 8.3 Гц), 7.41 д (2H, H<sup>11</sup>, H<sup>15</sup>), 7.56 д (1H, H<sup>8</sup>, <sup>3</sup>J<sub>H7H8</sub> 9.2 Гц), 7.99 д (1H, H<sup>5</sup>, <sup>3</sup>J<sub>H5H6</sub> 6.8 Гц), 8.03 д (1H, H<sup>19</sup>, <sup>3</sup>J<sub>H19H20</sub> 5.1 Гц). ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ): 50.88 (C<sup>9</sup>), 107.84 (C<sup>22</sup>), 112.30 (C<sup>6</sup>), 113.85 (C<sup>20</sup>), 117.84 (C<sup>8</sup>), 124.26 (C<sup>5</sup>), 124.31 (C<sup>7</sup>), 125.33 (C<sup>3</sup>), 127.20 (C<sup>11</sup>, C<sup>15</sup>), 127.96 (C<sup>13</sup>), 128.77 (C<sup>12</sup>, C<sup>14</sup>), 133.22 (C<sup>2</sup>), 137.56 (C<sup>21</sup>), 139.12 (C<sup>10</sup>), 146.05 (C<sup>8a</sup>), 148.16 (C<sup>19</sup>), 157.63 (C<sup>17</sup>). Найдено, %: С 75.56; Н 5.60; N 18.61. C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 75.98; Н 5.37; N 18.65.

**Рентгеноструктурное исследование.** Для получения качественных кристаллов 50 мг имидазо[1,2-*a*]пиридина **25** растворяли в 10 мл кипящего СНCl<sub>3</sub>. Полученный раствор фильтровали, выдерживали в открытой колбе при +5°C до объема ~5 мл и осторожно, по стенке колбы прибавляли 5 мл гексана. Через сутки образовавшиеся кристаллы **25** отделяли шпателем и отфильтровывали. Для *R*-имидазо[1,2-*a*]пиридина **25**: C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>, *M* = 300.36, кристаллы моноклинные, пространственная группа *P*2<sub>1</sub>/*c*, *a* = 8.268(5) Å, *b* = 10.449(7) Å, *c* = 17.275(11) Å, β = 96.554(13)°, *V* = 1482.6(17) Å<sup>3</sup>; *Z* = 4, ρ<sub>calc</sub> = 1.346 г·см<sup>-3</sup>, μ = 0.083 см<sup>-1</sup>, 10028 измеренных отражений (2.37 < θ < 23.36°, *R*<sub>инт</sub> = 0.1103), из них 2111 с *I* > 2σ(*I*), *R*<sub>1</sub> = 0.0829, *wR*<sub>2</sub> = 0.2074. Кристаллографические данные внесены в Кембриджский банк кристаллографических данных под номером CCDC 668097.

### 3.11. Синтез 3-(2-пиридиламинометил)имидазо[1,2-*a*]пиридина

К раствору β-циклодекстрина **18** 14.282 г (10.6 ммоль), полученному в 193 мл бидистиллата при температуре 80°C с последующим охлаждением до комнатной температуры, при интенсивном перемешивании прибавляли 3-триметилсилил-2-пропин-1-аль **1a** 1.735 г (13.7 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 1 ч до получения гомогенного раствора. К полученному раствору добавляли 2-аминопиридин **17** 0.994 г (10.6 ммоль), предварительно растворенный в 12 мл бидистиллата. Реакционную смесь

перемешивали 72 ч, затем экстрагировали бензолом 5x50 мл. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Твердый остаток по данным ЯМР  $^1\text{H}$  содержал аминокеналь **26** (20%), имидазопиридин **27** (35%) и продукты осмоления. Остаток хроматографировали на колонке (силикагель, этилацетат/гексан = 2/1 и 1/1). Получено 0.115 мг (14%) кристаллического вещества **27**, т. пл. 112-114°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 4.46 (с, 1H, NH), 4.92 (д, 2H,  $\text{HN-CH}_2$ ,  $^3J_{\text{CHNH}}$  5.0 Гц), 6.41 (д, 1H,  $\text{H}^{16}$ ), 6.63 (дд, 1H,  $\text{H}^{14}$ ), 6.77 (дд, 1H,  $\text{H}^6$ ), 7.17 (дд, 1H,  $\text{H}^7$ ), 7.40 (дд, 1H,  $\text{H}^{15}$ ), 7.57 (с, 1H,  $\text{H}^2$ ), 7.60 (д, 1H,  $\text{H}^8$ ), 8.15 (д, 1H,  $\text{H}^{13}$ ), 8.20 (д, 1H,  $\text{H}^5$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 34.64 ( $\text{HN-CH}_2$ ), 108.31 ( $\text{C}^{16}$ ), 111.95 ( $\text{C}^6$ ), 113.06 ( $\text{C}^{14}$ ), 117.27 ( $\text{C}^8$ ), 121.64 ( $\text{C}^3$ ), 124.01 ( $\text{C}^7$ ), 124.38 ( $\text{C}^5$ ), 132.10 ( $\text{C}^{15}$ ), 145.46 ( $\text{C}^{8a}$ ), 147.50 ( $\text{C}^{13}$ ), 157.98 ( $\text{C}^{11}$ ). ЯМР  $^{15}\text{N}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): -120.90 ( $\text{N}^{12}$ ), -151.7 ( $\text{N}^1$ ), -181.5 ( $\text{N}^4$ ), -302.6 (NH).

**(Z,E)-3-(2-пиридиламино)акриальдегид (26):** ИК спектр, KBr ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3440 (NH), 1649 ( $\text{CH=O}$ ), 1599 ( $\text{C=C}$ ), 1564 ( $\text{C=C}$ , Py). ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 5.41 (дд, 1H,  $\text{HC=CH}$ ), 6.77 (д, 1H, Py), 6.93 (дд, 1H, Py), 7.59 (дд, 1H, Py), 8.06 (дд, 1H,  $\text{HC=CH}$ ), 8.24 (д, 1H, Py), 9.37 (д, 1H,  $\text{HC=O}$ ), 11.67 (д, 1H, NH). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 99.23 ( $\text{HC=CH}$ ), 111.58 (Py), 118.67 (Py), 138.23 (Py), 142.22 ( $\text{HC=CH}$ ), 148.56 (Py), 151.55 (Py), 190.50 ( $\text{CH=O}$ ).

### 3.12. Синтез (Z)-1-фенил-3-(2-пиримидиламино)-2-пропен-1-она

К раствору  $\beta$ -циклодекстрина **18** 1.351 г (1 ммоль), полученному в 13.5 мл бидистиллата при температуре 80°C с последующим охлаждением до комнатной температуры, прибавляли при интенсивном перемешивании 3-фенил-2-пропин-1-аль **1г** 0.156 г (1.2 ммоль) и продолжали перемешивание в течение еще 1 ч. К гомогенному раствору добавляли 2-аминопиридин **17** 0.094 г (1 ммоль), растворенный в 1 мл бидистиллата и перемешивали 7 сут. Реакционную смесь экстрагировали бензолом 5x6 мл. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной хроматографии (силикагель, хлороформ/гексан = 2/1). Получено 0.058 мг

аминоенона **29**. Выход 27%. Т. пл. 145°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 6.05 (д, 1H,  $\text{CH-C=O}$ ), 6.75 (д, 1H, Py), 6.84 (т, 1H, Py), 7.36 (м, 2H, *o*-Ph), 7.40 (м, 1H, *p*-Ph), 7.53 (т, 1H, Py), 7.86 (д, 2H, *m*-Ph) 8.18 (дд, 1H,  $\text{NH-CH=}$ ), 8.20 (д, 1H, Py), 12.11 (д, 1H, NH). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 95.28 ( $\text{CH-C=O}$ ), 111.70 (Py), 118.32 (Py), 127.59 (*m*-Ph), 128.45 (*o*-Ph), 131.76 (*p*-Ph), 138.20 (Ph), 139.14 (*i*-Ph), 142.83 ( $\text{NH-CH=}$ ), 148.56 (Py), 151.86 (Py), 191.62 (C=O). Найдено, %: C 75.08; H 5.82; N 12.01.  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C 74.98; H 5.39; N 12.49.

### 3.13. Синтез *N*-[(*E*)-3-триэтилгермил-2-пропинилиден]-*N*-(2-пиридил)амина

**Метод А.** К раствору  $\beta$ -циклодекстрина **18** 0.508 г (0.38 ммоль), полученному в 4 мл бидистиллата при температуре 80°C с последующим охлаждением до комнатной температуры, при интенсивном перемешивании прибавляли 3-триэтилгермил-2-пропин-1-аль **16** 0.080 г (0.38 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 1 ч. К полученному раствору добавляли 2-аминопиридин **17** 0.035 г (0.38 ммоль), предварительно растворенный в 1 мл бидистиллата. Реакционную смесь перемешивали 72 ч, затем экстрагировали хлороформом 5x3 мл. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Выделено 0.025 г вязкого вещества темно-красного цвета, являющегося по данным ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) смесью исходного 3-триэтилгермил-2-пропин-1-аля **16** (7%), 2-аминопиридина **17** (3%) и *N*-[(*E*)-3-триэтилгермил-2-пропинилиден]-*N*-(2-пиридил)-амина **32** (17%).

**Метод Б.** В коническую колбу помещали 5 мл дистиллированной воды, при интенсивном перемешивании последовательно прибавляли 3-триэтилгермил-2-пропин-1-аль **16** 0.060 г (0.28 ммоль), 2-аминопиридин **17** 0.026 г (0.28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 72 ч, затем экстрагировали хлороформом 5x3 мл. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Выделено 0.084 г вязкого вещества темно-красного цвета, являющегося по данным ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) смесью исходного 3-

триэтилгермил-2-пропин-1-оля **16**, 2-аминопиридина **17** (**16+17** 50%) и *N*-[(*E*)-3-триэтилгермил-2-пропинилиден]-*N*-(2-пиридил)-амина **32** (50%).

***N*-[(*E*)-3-триэтилгермил-2-пропинилиден]-*N*-(2-пиридил)амин (32):** ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.96 (кв, 6H,  $(\text{H}_3\text{CCH}_2)_3\text{Ge}$ ); 1.13 ( $(\text{H}_3\text{CCH}_2)_3\text{Ge}$ ); 7.18 (м, 1H, Py); 7.31 (д, 1H, Py); 7.72 (м, 1H, Py); 8.40 (д, 1H, Py); 8.52 (с, 1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Трофимов, Б. А. Химия пиррола. Новые страницы / Б. А. Трофимов, А. И. Михалева, Е. Ю. Шмидт, Л. Н. Собенина.– Новосибирск: Наука, 2012.– 383 с.
2. Tietze, L. F. Domino reactions in organic synthesis / L. F. Tietze, G. Brasche, K. Gericke // Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2006.– 617 p.
3. Kobayashi, S. Science of synthesis: water in organic synthesis / S. Kobayashi.– Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG, 2012.– 960 p.
4. Bohlmann, F. Polyacetylenverbindungen, 231. Weiter inhaltsstoffe aus arten der Tribus *Arctotideae* / F. Bohlmann, A. Suwita // Chem. Ber.– 1975.– Vol. 108.– № 2.– P. 515-519.
5. Nicholas, C. S. Irreversible inactivation of the flavoenzyme alcohol oxidase with acetylenic alcohols / C. S. Nicholas, T. H. Cromartie // Biochem. Biophys. Res. Commun.– 1980.– Vol. 97.– № 1.– P. 216-221.
6. Shirota, F. N. Propiolaldehyde, a pargyline metabolite that irreversibly inhibits aldehyde dehydrogenase. Isolation from hepatic microsomal system / F. N. Shirota, E. G. De Master, H. T. Nagasawa // J. Med. Chem.– 1979.– Vol. 22.– № 5.– P. 463-464.
7. Ferencz-Biro, K. Inhibition of human aldehyde dehydrogenase isozymes by propiolaldehyde / K. Ferencz-Biro, R. Pietruszko // Alcohol. Clin. Exp. Res.– 1984.– Vol. 8.– № 3.– P. 302-307.
8. Singer, R. A. Catalytic, enantioselective acetate aldol additions to  $\alpha,\beta$ -ynals: preparation of optically active propargylic alcohols / R. A. Singer, M. S. Shepard, E. M. Carreira // Tetrahedron.– 1998.– Vol. 54.– № 25.– P. 7025-7032.
9. Wan, Z. Optically active allenes from  $\beta$ -lactone templates: asymmetric total synthesis of (-)-malyngolide / Z. Wan, S. G. Nelson // J. Am. Chem. Soc.– 2000.– Vol. 122.– № 42.– P. 10470-10471.
10. Xie, H.- B. Radical-molecule reaction  $C_3H + H_2O$  on amorphous water ice: a promising route for interstellar propynal / H.-B. Xie, C.-B. Shao, Y.-H. Ding // Astrophys. J.– 2007.– Vol. 670.– № 1.– P. 449-456.

11. Awasthi, A. K. Practical enantioselective synthesis of  $\beta$ -substituted- $\beta$ -amino esters / A. K. Awasthi, M. L. Boys, K. J. Cain-Janicki, P.-J. Colson, W. W. Doubleday, J. E. Duran, P. N. Farid // *J. Org. Chem.*– 2005.– Vol. 70.– № 14.– P. 5387-5397.
12. Huang, H. Formal [4 + 2]-annulation of chiral crotylsilanes: synthesis of the C19-C28 fragment of phorbotoxins / H. Huang, J. S. Panek // *Org. Lett.*– 2001.– Vol. 3.– № 11.– P. 1693-1696.
13. Plater, M. J. Metalated porphyrins containing lead(II), copper(II) or zinc(II) / M. J. Plater, S. Aiken, G. Bourhill // *Tetrahedron.*– 2002.– Vol. 58.– № 12.– P. 2415-2422.
14. Ogawa, K. Two-photon absorption properties of self-assemblies of butadiyne-linked bis(imidazolylporphyrin) / K. Ogawa, A. Ohashi, Y. Kobuke, K. Kamada, K. Ohta // *J. Phys. Chem. B.*– 2005.– Vol. 109.– № 46.– P. 22003-22012.
15. Novokshonova, I. A. An efficient oxidation of  $\alpha,\beta$ -element-containing propargyl alcohols and acetylenic  $\gamma$ -diols by *o*-iodoxybenzoic acid (IBX) / I. A. Novokshonova, V. V. Novokshonov, A. S. Medvedeva // *Synthesis.*– 2008.– № 23.– P. 3797-3800.
16. Медведева, А. С. Влияние гетероатома на реакционную способность кремний-, германийацетиленовых спиртов, эфиров, карбонильных соединений / А. С. Медведева // *ЖОрХ.*– 1996.– Т. 32.– Вып. 2.– С. 289-304.
17. 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.
18. 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.
19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. Shagun, V. A. Tentative mechanisms of 1,2-dihydropyridine and 4*H*-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.

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

24. Демина, М. М. Высокоэффективный синтез 4-триалкилсилил(гермил)-1*H*-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.

25. Медведева, А. С. Определяющая роль воды в эффективном некатализируемом синтезе полифункциональных 1*H*-1,2,3-триазолов на основе гамма-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.

26. Медведева, А. С. Синтез оксимов 4-триалкилсилил(гермил)- 1*H*-1,2,3-триазолкарбальдегидов / А. С. Медведева, М. М. Демина, Т. В. Конькова, Ч. З. Ву, Л. И. Ларина // ХГС.– 2014.– №7.– С. 1050-1054.

27. Иванова, Л. А. Ферментные системы и технологии получения циклодекстринов / Л. А. Иванова // В мире науки.– 2006.– № 11.– С. 80-82.
28. Del Valle, E. M. M. Cyclodextrins and their uses: a review / E. M. M. Del Valle // Process Biochem.– 2004.– Vol. 39.– № 9.– P. 1033-1046.
29. Takahashi, K. Organic reactions mediated by cyclodextrins / K. Takahashi // Chem. Rev.– 1998.– Vol. 98.– № 5.– P. 2013-2033.
30. Easton, C. J. Cyclodextrin-based catalysts and molecular reactors / C. J. Easton // Pure Appl. Chem.– 2005.– Vol. 77.– № 11.– P. 1865–1871.
31. Лунин, В. В. Инновационные образовательные программы в области химии. Научно-образовательный центр. "Химия в интересах устойчивого развития - зеленая химия" / В. В. Лунин, Е. С. Локтева, Е. В. Голубина.– Москва: МГУ, 2007.– 117 с.
32. Anastas, P. T. Green chemistry: theory and practice / P. T. Anastas, J. C. Warner.– New York: Oxford University Press, 1998.– P. 135.
33. Дюкарев, В. А. Зеленая химия: применение возобновляемых ресурсов в химических процессах / В. А. Дюкарев, С. А. Кочаров, В. И. Ходырев // Вестник МИТХТ.– 2012.– Т. 7.– вып. 3.– С 78-89.
34. Поляков, М. Зеленая химия: очередная промышленная революция? / М. Поляков // Химия и жизнь. – 2004. – № 6. – С. 8-11.
35. Sheldon, R. A. The E factor: fifteen years on / R. A. Sheldon // Green Chem.– 2007.– Vol. 9.– № 12.– P. 1273-1283.
36. Dodziuk, H. Cyclodextrins and their complexes: chemistry, analytical methods, applications / H. Dodziuk.– Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2006.– P. 507.
37. Breslow R. Biomimetic reactions catalyzed by cyclodextrins and their derivatives / R. Breslow, S. D. Dong // Chem. Rev.– 1998.– Vol. 98.– № 5.– P. 1997-2011.

38. Nageswar, Y. V. D. Recent advances in biomimetic synthesis involving cyclodextrins. *Advances in biomimetics*, chapter 5 / Y. V. D. Nageswar, S. Narayana Murthy, B. Madhav, J. Shankar. – Croatia: InTech, 2011. – P. 103-127.
39. Hapiot, F. Cyclodextrins and their applications in aqueous-phase metal-catalyzed reactions / F. Hapiot, A. Ponchel, S. Tilloy, E. Monflier // *C. R. Chim.* – 2011. – Vol 14. – № 2-3. – P. 149–166.
40. Pessine, F. B. T. Review: cyclodextrin inclusion complexes probed by NMR techniques. *Magnetic resonance spectroscopy*, chapter 12 / F. B. T. Pessine, A. Calderini, G. L. Alexandrino. – Croatia: InTech, 2012. – P. 239-264.
41. Lee, J. T. Regioselective hydrogenation of conjugated dienes catalyzed by hydridopentacyanocobaltate anion using  $\beta$ -cyclodextrin as the phase-transfer agent and lanthanide halides as promoters / J. T. Lee, H. Alper // *J. Org. Chem.* – 1990. – Vol. 55. – № 6. – P. 1854–1856.
42. Lee, J. T. The hydridopentacyanocobaltate anion induced deoxygenation of allylic alcohols using  $\beta$ -cyclodextrin as a phase transfer agent / J. T. Lee, H. Alper // *Tetrahedron Lett.* – 1990. – Vol. 31. – № 29. – P. 4101-4104.
43. Lee, J. T.  $\beta$ -Cyclodextrin and hydridopentacyanocobaltate catalyzed selective hydrogenation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated acids and their derivatives / J. T. Lee, H. Alper // *Tetrahedron Lett.* – 1990. – Vol. 31. – № 14. – P. 1941-1942.
44. Schlatter, A. Enantioselective reduction of aromatic and aliphatic ketones catalyzed by ruthenium complexes attached to  $\beta$ -cyclodextrin / A. Schlatter, M. K. Kundu, W.-D. Woggon // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2004. – Vol. 43. – № 48. – P. 6731-6734.
45. Tilloy, S. Cyclodextrins as inverse phase transfer catalysts for the biphasic catalytic hydrogenation of aldehydes: a green and easy alternative to conventional mass transfer promoters / S. Tilloy, H. Bricout, E. Monflier // *Green Chem.* – 2002. – Vol. 4. – № 3. – P. 188-193.

46. Ravichandran, R. Stereoselective hydrogenation of (2S,5R)-(-)-menthone in presence of  $\beta$ -cyclodextrin / R. Ravichandran // J. Mol. Catal. A. Chem.– 2006.– Vol. 256.– № 1-2.– P. 216-218.
47. Zahalka, H. A.  $\beta$ -Cyclodextrin-promoted, rhodium(I)-catalyzed conversion of carbonyl compounds to hydrocarbons under remarkably mild conditions / H. A. Zahalka, H. Alper // Organometallics.– 1986.– Vol. 5.– № 9.– P. 1909-1911.
48. Reddy, M. A. Asymmetric synthesis of 2-azido-1-arylethanols from azido aryl ketone- $\beta$ -cyclodextrin complexes and sodium borohydride in water / M. A. Reddy, N. Bhanumathi, K. R. Rao // Chem. Commun.– 2001.– № 19.– P. 1974-1975.
49. Reetz, M. T. Chemoselective reduction of halo-nitro aromatic compounds by  $\beta$ -cyclodextrin-modified transition metal catalysts in a biphasic system / M. T. Reetz, C. Frömbgen // Synthesis.– 1999.– № 9.– P. 1555-1557.
50. Shi, D. P.  $\beta$ -Cyclodextrin promoted oxidation of aldehydes to carboxylic acids in water / D. P. Shi, H. B. Ji // Chin. Chem. Lett.– 2009.– Vol. 20.– № 2.– P. 139–142.
51. Surendra, K. Mild oxidation of alcohols with *o*-iodoxybenzoic acid (IBX) in water/acetone mixture in the presence of  $\beta$ -cyclodextrin / K. Surendra, N. S. Krishnaveni, M. A. Reddy, Y. V. D. Nageswar, K. R. Rao // J. Org. Chem.– 2003.– Vol. 68.– № 5.– P. 2058-2059.
52. Rossi, L. I. FeBr<sub>3</sub>-cyclodextrin complexes as efficient and chemoselective catalysts for sulfoxidation reaction / L. I. Rossi, R. H. de Rossi // Appl. Catal., A.– 2004.– Vol. 267.– № 1-2.– P. 267-272.
53. Surendra, K. Selective and efficient oxidation of sulfides to sulfoxides with N-bromosuccinimide in the presence of  $\beta$ -cyclodextrin in water / K. Surendra, N. S. Krishnaveni, V. P. Kumar, R. Sridhar, K. R. Rao // Tetrahedron Lett.– 2005.– Vol. 46.– № 27.– P. 4581–4583.
54. Shi, D.  $\beta$ -Cyclodextrin promoted oxidation of primary amines to nitriles in water / D. Shi, H. Ji, Z. Li // Front. Chem. Eng. China.– 2009.– Vol. 3.– №2.– P. 196–200.

55. Murthy, S. N. *o*-Iodoxybenzoic acid (IBX): a versatile reagent for the synthesis of N-substituted pyrroles mediated by  $\beta$ -cyclodextrin in water / S. N. Murthy, Y. V. D. Nageswar // *Tetrahedron Lett.*— 2001.— Vol. 52.— № 34.— P. 4481–4484.
56. Komiyama, M. Regioselective P-O(3') cleavage of 2',3'-cyclic monophosphates of ribonucleosides catalyzed by  $\beta$ - and  $\gamma$ -cyclodextrins / M. Komiyama, Y. Takeshige // *J. Org. Chem.*— 1989.— Vol. 54. — № 20. — P. 4936-4939.
57. Komiyama, M.  $\alpha$ -Cyclodextrin-catalyzed regioselective P-O(2') cleavages of 2',3'-cyclic monophosphates of ribonucleosides / M. Komiyama // *J. Am. Chem. Soc.*— 1989.— Vol. 111.— № 8.— P. 3046-3050.
58. Annalakshmi, S. Acceleration of thiol ester hydrolysis by cyclodextrins: evidence from rate and computational studies / S. Annalakshmi, K. Pitchumani // *Eur. J. Org. Chem.*— 2006.— № 4.— P. 1034–1042.
59. Cramer, F. Zur chemie der energiereichen phosphate, X: Die darstellung von triestern der pyrophosphorsäure und ihre verwendung zur synthese von nucleotid-derivaten / F. Cramer, R. Wittmann // *Chem. Ber.*— 1961.— Vol. 94.— № 2.— P. 328-337.
60. Cherbuliez, E. Recherches sur la formation et les transformations des esters. III. De l'action catalysatrice de l'ion calcium sur l'hydrolyse alcaline des esters et anhydrides phosphoriques. Sur la formation du phosphate quaternaire de calcium / E. Cherbuliez, J. - P. Leber, P. Stucki // *Helv. Chim. Acta.*— 1953.— Vol. 36.— № 2.— P. 537-547.
61. Lowenstein, J.M. Transphosphorylations catalysed by bivalent metal ions / J. M. Lowenstein // *J. Biochem.*— 1958.— Vol. 70.— № 2.— P. 222-230.
62. Hennrich, N. Inclusion compounds. XVIII. The catalysis of the fission of pyrophosphates by cyclodextrin. A model reaction for the mechanism of enzymes / N. Hennrich, F. Cramer // *J. Am. Chem. Soc.*— 1965.— Vol. 87.— № 5.— P. 1121–1126.
63. Cramer, F. Über einschlußverbindungen, XI. Gesetzmässigkeiten bei der bildung von addukten der cyclodextrine / F. Cramer, F. M. Henglein // *Chem. Ber.*— 1957.— Vol. 90.— № 11.— P. 2561-2571.

64. Brown, D. M. Nucleotides. Part X. Some observations on the structure and chemical behaviour of the nucleic acids / D. M. Brown, A. R. Todd // J. Chem. Soc.– 1952.– P. 52-58.
65. Granados, A. M. Effect of cyclodextrin on the intramolecular catalysis of amide hydrolysis / A. M. Granados, R. H. de Rossi // J. Org. Chem.– 2001.– Vol. 66.– № 5.– P. 1548-1552.
66. Shortreed, M. E. Inclusion of (*N*-adamantan-1'-ylpyrazinium)pentacyanoferrate(II) ion in  $\alpha$ - and  $\beta$ -cyclodextrins. Effects of inclusion on the spectroscopic properties and ligand substitution kinetics / M. E. Shortreed, R. S. Wylie, D. H. Macartne // Inorg. Chem.– 1993.– Vol. 32.– № 9.– P. 1824-1829.
67. Tee, O. S. The cleavage of 1- and 2-naphthyl acetates by cyclodextrins in basic aqueous solution / O. S. Tee, M. J. Boyd // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.– 1995.– № 6.– P. 1237-1243.
68. Tee, O. S. Retardation of acetal hydrolysis by cyclodextrins and its use in probing cyclodextrin–guest binding / O. S. Tee, A. A. Fedortchenko, P. L. Soo // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.– 1998.– № 1.– P. 123-128.
69. Srinivas, B. Efficient regioselective ring opening of oxiranes with thioacids in the presence of  $\beta$ -cyclodextrin in water / B. Srinivas, R. Sridhar, K. Surendra, N. S. Krishnaveni, V. P. Kumar, Y. V. D. Nageswar, K. R. Rao // Synth. Commun.– 2006.– Vol. 36.– № 22.– P. 3455- 3459.
70. Reddy, M. S. Highly regioselective thiolytic of oxiranes under supramolecularcatalysis involving  $\beta$ -cyclodextrin in water / M. S. Reddy, B. Srinivas, R. Sridhar, M. Narender, K. R. Rao // J. Mol. Catal. A: Chem.– 2006.– Vol. 255.– №1-2.– P. 180-183.
71. Surendra, K. Highly regioselective ring opening of oxiranes with phenoxides in the presence of  $\beta$ -cyclodextrin in water / K. Surendra, N. S. Krishnaveni, Y. V. D. Nageswar, K. R. Rao // J. Org. Chem.– 2003.– Vol. 68.– № 12.– P. 4994-4995.

72. Reddy, M. A. A novel and efficient biomimetic hydrolysis of oxiranes to 1,2-diols catalysed by  $\beta$ -cyclodextrin in water under neutral conditions / M. A. Reddy, L. R. Reddy, N. Bhanumathi, K. R. Rao // *Org. Prep. Proced. Int.*– 2002.– Vol. 34.– № 5.– P. 537-540.
73. Narender, M. Highly regioselective C(3) opening of an aromatic 2,3-epoxy alcohol with sodium phenoxides or thiophenoxides (=benzenethiolates) supported by  $\beta$ -cyclodextrin in water / M. Narender, M. S. Reddy, Y. V. D. Nageswar, K. R. Rao // *Helv. Chim. Acta.*– 2007.– Vol. 90.– № 6.– P. 1107-1111.
74. Surendra, K. A new and efficient method for the synthesis of thiiranes from oxirane– $\beta$ -cyclodextrin complexes and thiourea in water / K. Surendra, N. S. Krishnaveni, K. R. Rao // *Tetrahedron Lett.*– 2004.– Vol. 45.– № 34.– P. 6523-6526.
75. Surendra, K. Highly selective oxidative cleavage of  $\beta$ -cyclodextrin–epoxide/aziridine complexes with IBX in water / K. Surendra, N. S. Krishnaveni, M. A. Reddy, Y. V. D. Nageswar, K. R. Rao // *J. Org. Chem.*– 2003.– Vol. 68.– № 23.– P. 9119-9121.
76. Reddy, M. S. A mild and efficient synthesis of  $\alpha$ -tosylamino ketones from arylaziridines in the presence of  $\beta$ -cyclodextrin and NBS in water / M. S. Reddy, M. Narender, K. R. Rao // *Tetrahedron Lett.*– 2005.– Vol. 46.– № 8.– P. 1299-1301.
77. Krishnaveni, N. S. C-3 Selective ring opening of 2,3-aziridino alcohols and their derivatives with nucleophiles in the presence of  $\beta$ -cyclodextrin in water / N. S. Krishnaveni, K. Surendra, K. R. Rao // *Adv. Synth. Catal.*– 2006.– Vol. 348.– № 6.– P. 696-700.
78. Reddy, M. S. Regioselective ring-opening of aziridines with potassium thiocyanate in the presence of  $\beta$ -cyclodextrin in water / M. S. Reddy, M. Narender, Y. V. D. Nageswar, K. R. Rao // *Tetrahedron Lett.*– 2005.– Vol. 46.– № 38.– P. 6437-6439.

79. Krishnaveni, N. S. Study of the Michael addition of  $\beta$ -cyclodextrin–thiol complexes to conjugated alkenes in water / N. S. Krishnaveni, K. Surendra, K. R. Rao // Chem. Commun.– 2005.– № 5.– P. 669-671.
80. Surendra, K. Synthesis of  $\beta$ -hydroxysulfides from alkenes under supramolecular catalysis in the presence of  $\beta$ -cyclodextrin in water / K. Surendra, N. S. Krishnaveni, R. Sridhar, K. R. Rao // J. Org. Chem.– 2006.– Vol. 71.– № 15.– P. 5819-5821.
81. Srinivas, B.  $\beta$ -Cyclodextrin-promoted addition of benzeneselenol to conjugated alkenes in water / B. Srinivas, V. P. Kumar, R. Sridhar, V. P. Reddy, Y. V. D. Nageswar, K. R. Rao // Helv. Chim. Acta.– 2009.– Vol. 92.– № 6.– P. 1080-1084.
82. Surendra, K.  $\beta$ -Cyclodextrin promoted aza-Michael addition of amines to conjugated alkenes in water / K. Surendra, N. S. Krishnaveni, R. Sridhar, K. R. Rao // Tetrahedron Lett.– 2006.– Vol. 47.– № 13.– P. 2125-2127.
83. Rao, K. R. New trends in biocatalysis in the presence of cyclodextrins / K. R. Rao // Pure Appl. Chem.– 1992.– Vol. 64.– № 8.– P. 1141-1145.
84. Sridhar, R. Stereoselective synthesis of *E*-vinyl sulfides from alkynes in water under neutral conditions using  $\beta$ -cyclodextrin / R. Sridhar, K. Surendra, N. S. Krishnaveni, B. Srinivas, K. R. Rao // Synlett.– 2006.– № 20.– P. 3495-3497.
85. Silva, M. S. Synthesis of vinyl sulfides via hydrothiolation of alkynes using  $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{KF}$  under solvent-free conditions / M. S. Silva, R. G. Lara, J. M. Marczewski, R. G. Jacob, E. J. Lenardão, G. Perin // Tetrahedron Lett.– 2008.– Vol. 49.– № 12.– P. 1927-1930.
86. Kumar, V. P. Supramolecular synthesis of 3-indolyl-3-hydroxy oxindoles under neutral conditions in water / V. P. Kumar, V. P. Reddy, R. Sridhar, B. Srinivas, M. Narender, K. R. Rao // Org. Chem.– 2008.– Vol. 73.– № 4.– P. 1646-1648.
87. Shankar, J. Novel aqueous phase supramolecular synthesis of  $\alpha^1$ -oxindole- $\alpha$ -hydroxyphosphonates / J. Shankar, K. Karnakar, B. Srinivas, Y. V. D. Nageswar // Tetrahedron Lett.– 2010.– Vol. 51.– № 30.– P. 3938-3939.

88. Ramesh, K. Aqueous-phase synthesis of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates catalyzed by  $\beta$ -cyclodextrin / K. Ramesh, B. Madhav, S. N. Murthy, Y. V. D. Nageswar // *Synth. Commun.*– 2012.– Vol. 42.– № 2.– P. 258-265.
89. Kumar, V. P. Synthesis of thiazoles and aminothiazoles from  $\beta$ -keto tosylates under supramolecular catalysis in the presence of  $\beta$ -cyclodextrin in water / V. P. Kumar, M. Narender, R. Sridhar, Y. V. D. Nageswar, K. R. Rao // *Synth. Commun.*– 2007.– Vol. 37.– № 24.– P. 4331–4336.
90. Narender, M. Supramolecular synthesis of selenazoles using selenourea in water in the presence of  $\beta$ -cyclodextrin under atmospheric pressure / M. Narender, M. S. Reddy, V. P. Kumar, V. P. Reddy, Y. V. D. Nageswar, K. R. Rao // *Org. Chem.*– 2007.– Vol 72.– № 5.– P. 1849-1851.
91. Narendar, M. Aqueous-phase *one-pot* synthesis of 2-aminothiazole- or 2-aminoselenazole-5-carboxylates from  $\beta$ -keto esters, thiourea or selenourea, and *N*-bromosuccinimide under supramolecular catalysis / M. Narendar, M. S. Reddy, V. P. Kumar, B. Srinivas, R. Sridhar, Y. V. D. Nageswar, K. R. Rao // *Synthesis.*– 2007.– № 22.– P. 3469-3472.
92. Kumar, S. Aqueous phase synthesis of bridgehead azaheterocycles in the presence of  $\beta$ -cyclodextrin / S. Kumar, D. P. Sahu // *Arkivoc.*– 2008.– № XV.– P. 88-98.
93. Ji, H.  $\beta$ -Cyclodextrin-promoted synthesis of 2-phenylbenzimidazole in water using air as an oxidant / H. Ji, L. Huang, H. Shen, X. Zhou // *Chem. Eng. J.*– 2011.– Vol. 167.– № 1.– P. 349–354.
94. Londhe, B. S. Synthesis of 2-arylbenzothiazoles catalyzed by biomimetic catalyst,  $\beta$ -cyclodextrin / B. S. Londhe, U. R. Pratap, J. R. Mali, R. A. Mane // *Bull. Korean Chem. Soc.*– 2010.– Vol. 31.– № 8.– P. 2329-2332.
95. Schneider, H.-J. Diels-Alder reactions in hydrophobic cavities: a quantitative correlation with solvophobicity and rate enhancements by macrocycles / H.-J. Schneider, N. K. Sangwan // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*– 1986.– № 24.– P. 1787-1789.

96. Kim, S. P. The origins of noncovalent catalysis of intermolecular Diels-Alder reactions by cyclodextrins, self-assembling capsules, antibodies, and RNAses / S. P. Kim, A. G. Leach, K. N. Houk // *J. Org. Chem.*— 2002.— Vol. 67.— № 12.— P. 4250-4260.
97. Rideout, D. C. Hydrophobic acceleration of Diels-Alder reactions / D. C. Rideout, R. Breslow // *J. Am. Chem. Soc.*— 1980.— Vol. 102.— № 26.— P. 7816–7817.
98. Sternbach, D. D. Cyclodextrin catalysis in the intramolecular Diels-Alder reaction with the furan diene / D. D. Sternbach, D. M. Rossana // *J. Am. Chem. Soc.*— 1982.— Vol. 104.— № 21.— P. 5853-5854.
99. Chung, W.-S. Control of regioselectivity in the Diels-Alder reactions of alkyl-substituted 1,4-benzoquinones by  $\beta$ -cyclodextrin and its derivatives / W.-S. Chung, J.-Y. Wang // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*— 1995.— № 9.— P. 971-972.
100. Madhav, B. An improved protocol for the synthesis of quinoline-2,3-dicarboxylates under neutral conditions via biomimetic approach / B. Madhav, S. N. Murthy, K. R. Rao, Y. V. D. Nageswar // *Helv. Chim. Acta.*— 2010.— Vol. 93.— № 2.— P. 257-260.
101. Rao, K. R. A regioselective enzyme catalyzed cycloaddition / K. R. Rao, N. Bhanumathi, T. N. Srinivasan, P. B. Sattur // *Tetrahedron Lett.*— 1990.— Vol. 31.— № 6.— P. 899–902.
102. Rao, K. R. Baker's yeast catalyzed asymmetric cycloaddition of nitrileoxides to C=C bond: improved chiral recognition by using  $\beta$ -cyclodextrin / K. R. Rao, N. Bhanumathi, P. B. Sattur // *Tetrahedron Lett.*— 1990.— Vol. 31.— № 22.— P. 3201-3204.
103. Shin, J.-A. Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction in water using cyclodextrin as a phase transfer catalyst / J.-A. Shin, Y.-G. Lim, K.-H. Lee // *J. Org. Chem.*— 2012.— Vol. 77.— № 8.— P. 4117-4122.
104. Sun, T. Simple and practical procedure for the preparation of benzofurazan-*N*-oxides in the presence of cyclodextrin in neutral condition / T. Sun, A. Hao, J. Shen, L. Song // *Synth. Commun.*— 2009.— Vol. 39.— № 23.— P. 4309-4314.

105. Murthy, S. N. One-pot synthesis of 2-amino-4*H*-chromen-4-yl phosphonate derivatives using  $\beta$ -cyclodextrin as reusable catalyst in water / S. N. Murthy, B. Madhav, V. P. Reddy, Y. V. D. Nageswar // *Tetrahedron Lett.*– 2010.– Vol. 51.– № 28.– P. 3649-3653.
106. Murthy, S. N. Multicomponent approach towards the synthesis of substituted pyrroles under supramolecular catalysis using  $\beta$ -cyclodextrin as a catalyst in water under neutral conditions / S. N. Murthy, B. Madhav, A. V. Kumar, K. R. Rao, Y. V. D. Nageswar // *Helv. Chim. Acta.*– 2009.– Vol. 92.– № 10.– P. 2118-2124.
107. Sridhar, R. Multi-component supramolecular synthesis of spirooxindoles catalyzed by  $\beta$ -cyclodextrin in water / R. Sridhar, B. Srinivas, B. Madhav, V. P. Reddy, Y. V. D. Nageswar, K. R. Rao // *Can. J. Chem.*– 2009.– Vol. 87.– № 12.– P. 1704-1707.
108. Patil, D. R. *One-pot*, solvent free synthesis of Hantzsch 1,4-dihydropyridines using  $\beta$ -cyclodextrin as a supramolecular catalyst / D. R. Patil, D. S. Dalal // *Lett. Org. Chem.*– 2011.– Vol. 8.– № 7.– P. 477-483.
109. Murthy, S. N. Facile and efficient synthesis of 3,4,5-substituted furan-2(5*H*)-ones by using  $\beta$ -cyclodextrin as reusable catalyst / S. N. Murthy, B. Madhav, A. V. Kumar, K. R. Rao, Y. V. D. Nageswar // *Tetrahedron.*– 2009.– Vol. 65.– № 27.– P. 5251-5256.
110. Ramesh, K. Novel and efficient aqueous phase synthesis of *N*-substituted azepines via tandem Michael addition and cyclization in the presence of  $\beta$ -cyclodextrin / K. Ramesh, S. N. Murthy, Y. V. D. Nageswar // *Tetrahedron Lett.*– 2011.– Vol. 52.– № 18.– P. 2362-2366.
111. Surendra, K. Supramolecular catalysis of Strecker reaction in water under neutral conditions in the presence of  $\beta$ -cyclodextrin / K. Surendra, K. N. Srilakshmi, A. Mahesh, K. R. Rao // *J. Org. Chem.*– 2006.– Vol. 71.– № 6.– P. 2532-2534.

112. Reddy, L. R. Rate acceleration of the Baylis-Hillman reaction using crystalline cyclodextrin complexes / L. R. Reddy, K. R. Rao // *Org. Prep. Proced. Int.*—2000.— Vol. 32.— № 2.— P. 185-188.
113. Kokkiralala, S.  $\beta$ -Cyclodextrin mediated synthesis of 1,8-dioxooctahydroxanthenes in water / S. Kokkiralala, N. M. Sabbavarapu, V. D. N. Yadavalli // *Eur. J. Chem.*—2011.— Vol. 2.— № 2.— P. 272-275.
114. Islami, M. R. A practical method for synthesis of stable phosphorus ylides in aqueous media / M. R. Islami, I. Yavari, A. M. Tikdari, L. Ebrahimi, S. Razee, H. R. Bijanzadeh // *Russ.Chem.Bull., Int. Ed.*—2002.— Vol. 51.— №. 12.— P. 2244—2247.
115. Kaboudin, B.  $\beta$ -Cyclodextrin as an efficient catalyst for the *one-pot* synthesis of 1-aminophosphonic esters in water / B. Kaboudin, M. Sorbiun // *Tetrahedron Lett.*—2007.— Vol. 48.— № 51.— P. 9015-9017.
116. Krishnaveni, N. S.  $\beta$ -Cyclodextrin promoted allylation of aldehydes with allyltributyltin under supramolecular catalysis in water / N. S. Krishnaveni, K. Surendra, V. P. Kumar, B. Srinivas, C. S. Reddy, K. R. Rao // *Tetrahedron Lett.*—2005.— Vol. 46.— № 25.— P. 4299–4301.
117. Surendra, K. Direct Barbier-type allylation of aromatic acetals and dioxolanes in the presence of  $\beta$ -cyclodextrin in water / K. Surendra, N. S. Krishnaveni, K. R. Rao // *Tetrahedron Lett.*—2006.— Vol. 47.— № 13.— P. 2133-2136.
118. Xue, C. Sonogashira reactions catalyzed by water-soluble,  $\beta$ -cyclodextrin-capped palladium nanoparticles / C. Xue, K. Palaniappan, G. Arumugam, S. A. Hackney, J. Liu, H. Liu // *Catal. Lett.*—2007.— Vol. 116.— № 3–4.— P. 94-100.
119. Narender, M. Organic reactions in water: synthesis of phenacyl esters from phenacyl bromide and potassium salts of aromatic acids in the presence of  $\beta$ -cyclodextrin / M. Narender, M. S. Reddy, V. P. Kumar, K. R. Rao // *Synth. Commun.*—2005.— Vol. 35.— № 12.— P. 1681-1686.
120. Sridhar, R.  $\beta$ -Cyclodextrin-catalyzed monosulfonylation of amines and amino acids in water / R. Sridhar, B. Srinivas, V. P. Kumar, M. Narender, K. R. Rao // *Adv. Synth. Catal.*—2007.— Vol. 349.— № 11-12.— P. 1873-1876.

121. Kumar, V. P. Aqueous phase mono-protection of amines and amino acids as *N*-benzyloxycarbonyl derivatives in the presence of  $\beta$ -cyclodextrin / V. P. Kumar, M. S. Reddy, M. Narender, K. Surendra, Y. V. D. Nageswar, K. R. Rao // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47. – № 36. – P. 6393–6396.
122. Reddy, M. S. Facile deprotection of 1,3-oxathiolanes to carbonyl compounds with *o*-iodoxy benzoic acid (IBX) in the presence of  $\beta$ -cyclodextrin in water / M. S. Reddy, M. Narender, A. Mahesh, Y. V. D. Nageswar, K. R. Rao // *Synth. Commun.* 2006. – Vol. 36. – № 24. – P. 3771-3775.
123. Reddy, M. S. Regeneration of carbonyl compounds by oxidative cleavage of oximes with NBS in the presence of  $\beta$ -cyclodextrin in water / M. S. Reddy, M. Narender, K. R. Rao // *Synth. Commun.* – 2004. – Vol. 34. – № 21. – P. 3875–3881.
124. Reddy, M. S. A facile  $\beta$ -cyclodextrin-catalyzed oxidative deprotection of *tert*-butyldimethylsilyl (TBDMS) ethers with NBS in water / M. S. Reddy, M. Narender, Y. V. D. Nageswar, K. R. Rao // *Synthesis.* – 2005. – № 5. – P. 714-716.
125. Krishnaveni, N. S. Highly efficient deprotection of aromatic acetals under neutral conditions using  $\beta$ -cyclodextrin in water / N. S. Krishnaveni, K. Surendra, M. A. Reddy, Y. V. D. Nageswar, K. R. Rao // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68. – № 5. – P. 2018-2019.
126. Ji, H.-B. Highly shape-selective, biomimetic, and efficient deprotection of carbonyl compounds masked as ethylene acetals or dioxolanes produced from 1,2-ethanediol / H.-B. Ji // *Eur. J. Org. Chem.* – 2003. – № 18. – P. 3659-3662.
127. Harada, A. Ring-opening polymerization of cyclic esters by cyclodextrins / A. Harada, M. Osaki, Y. Takashima, H. Yamaguchi // *Acc. Chem. Res.* – 2008. – Vol. 41. – № 9. – P. 1143-1152.
128. Storsberg, J. Cyclodextrins in polymer synthesis: supramolecular cyclodextrin complexes of pyrrole and 3,4-ethylenedioxythiophene and their oxidative polymerization / J. Storsberg, H. Ritter, H. Pielartzik, L. Groenendaal // *Adv. Mater.* – 2000. – Vol. 12. – № 8. – P. 567-569.

129. Rodriguez, J. Polypyrroles: from basic research to technological applications. In «Handbook of organic conductive molecules and polymers» / J. Rodriguez, H.-J. Grande, T. F. Otero.– Chichester, UK: John Wiley & Sons Inc., 1997, Vol. 2.– 888 p.
130. Heywang, G. Poly(alkylenedioxythiophene)s - new, very stable conducting polymers / G. Heywang, F. Jonas // *Adv. Mater.*– 1992.– Vol. 4.– № 2.– P. 116-118.
131. Alupei, V. Cyclodextrins in polymer modification: Diels–Alder addition of cyclopentadiene/methylated- $\beta$ -cyclodextrin complex on unsaturated polyester and formation of a new type of polypseudorotaxane / V. Alupei, I. C. Alupei, H. Ritter // *Macromol. Rapid Commun.*– 2005.– Vol. 26.– № 1.– P. 40–45.
132. Maafi, M. Photochemically induced fluorescence investigation of a  $\beta$ -cyclodextrin: Azure A inclusion complex and determination of analytical parameters / M. Maafi, B. Laassis, J.-J. Aaron, M. C. Mahedero, A. Muñoz De La Peña, F. Salinas // *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.*– 1995.– Vol. 22.– № 3.– P. 235-247.
133. Arancibia, J. A. Spectrofluorimetric determination of diclofenac in the presence of  $\alpha$ -cyclodextrin / J. A. Arancibia, M. A. Boldrini, G. M. Escandar // *Talanta.*– 2000.– Vol. 52.– № 2.– P. 261–268.
134. Pomponio, R. Photostability studies on nicardipine–cyclodextrin complexes by capillary electrophoresis / R. Pomponio, R. Gotti, J. Fiori, V. Cavrini, P. Mura, M. Cirri, F. Maestrelli // *J. Pharm. Biomed. Anal.*– 2004.– Vol. 35.– № 2.– P. 267-275.
135. Liu, X. Inclusion of acitretin into cyclodextrins: phase solubility, photostability, and physicochemical characterization / X. Liu, H.-S. Lin, J. C. Thenmozhiyal, S. Y. Chan, P. C. Ho // *J. Pharm. Sci.*– 2003.– Vol. 92.– № 12.– P. 2449-2457.
136. Bayomi, M. A. Effect of inclusion complexation with cyclodextrins on photostability of nifedipine in solid state / M. A. Bayomi, K. A. Abanumay, A. A. Al-Angary // *Int. J. Pharm.*– 2002.– Vol. 243.– № 1-2.– P. 107-117.
137. Glass, B. D. Influence of cyclodextrins on the photostability of selected drug molecules in solution and the solid-state / B. D. Glass, M. E. Brown, S. Daya, M.

- S. Worthington, P. Drummond, E. Antunes, M. Lebeta, S. Anoopkumar-Dukie, D. Maharaj // *Int. J. Photoenergy*.– 2001.– Vol 3.– № 4.– P. 205-211.
138. Tamaki, T. Acceleration of the photodimerization of water-soluble anthracenes included by  $\beta$ - and  $\gamma$ -cyclodextrins / T. Tamaki, T. Kokubu // *J. Inclusion Phenom.*– 1984.– Vol. 2.– № 3–4.– P. 815-822.
139. Brinker, U. H. Study of the structure and photochemical decomposition of azidoadamantanes entrapped in  $\alpha$ - and  $\beta$ -cyclodextrin / U. H. Brinker, P. Walla, D. Krois, V. B. Arion // *Eur. J. Org. Chem.*– 2011.– № 7.– P. 1249-1255.
140. Maruyama, K. Development of a solar energy storage process. Photoisomerization of a norbornadiene derivative to a quadricyclane derivative in an aqueous alkaline solution / K. Maruyama, H. Tamiaki, S. Kawabata // *J. Org. Chem.*– 1985.– Vol. 50.– № 24.– P. 4742-4749.
141. Maafi, M. Effect of the formation of inclusion complexes with  $\beta$ -cyclodextrin on the photoisomerization and fluorescence properties of aromatic norbornadiene derivatives / M. Maafi, J.-J. Aaron, C. Lion // *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.*– 1998.– Vol. 30.– № 3.– P. 227–241.
142. Shailaja, J. Cyclodextrin mediated solvent-free enantioselective photocyclization of *N*-alkyl pyridones / J. Shailaja, S. Karthikeyan, V. Ramamurthy // *Tetrahedron Lett.*– 2002.– Vol. 43.– № 51.– P. 9335–9339.
143. Monflier, E. Molecular recognition between chemically modified  $\beta$ -cyclodextrin and dec-1-ene: new prospects for biphasic hydroformylation of water-insoluble olefins / E. Monflier, G. Fremy, Y. Castanet, A. Mortreux // *Angew. Chem.*– 1995.– Vol. 34.– № 20.– P. 2269-2271.
144. Abreu, A. R. New enantioselective method for hydration of alkenes using cyclodextrins as phase transfer catalyst / A. R. Abreu, I. Costa, C. Rosa, L. M. Ferreira, A. Lourenço, P. P. Santos // *Tetrahedron*.– 2005.– Vol. 61.– № 50.– P. 11986-11990.
145. Lewis, L. N. Cyclodextrin modification of the hydrosilylation reaction / L. N. Lewis, C. A. Sumpter // *J. Mol. Cat. A: Chem.*– 1996.– Vol. 104.– № 3.– P. 293-297.

146. Sletten, E. M. Difluorobenzocyclooctyne: synthesis, reactivity, and stabilization by  $\beta$ -cyclodextrin / E. M. Sletten, H. Nakamura, J. C. Jewett, C. R. Bertozzi // *J. Am. Chem. Soc.*— 2010.— Vol. 132.— №. 33— P. 11799-11805.
147. Bell, R.P. The reversible hydration of carbonyl compounds / R. P. Bell // *Adv. Phys. Org. Chem.*— 1966.— Vol. 4.— P. 1-29.
148. 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.
149. Schmidt, A. K. C. Stark C.B.W. 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.
150. Медведева, А.С. Устойчивые полугиали триметилсилилпропиналя / А. С. Медведева, А. И. Борисова, Н. С. Вязанкин // *ЖОХ.*— 1981.— Т. 51.— Вып. 8.— С. 1920-1921.
151. Медведева, А. С. Полуаминали триметилсилилпропиналя / А. С. Медведева, А. И. Борисова, Н. С. Вязанкин // *ЖОХ.*— 1981.— Т. 51.— Вып. 12.— С. 2804-2805.
152. 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.
153. Медведева, А. С. Влияние природы заместителя на параметры ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $^{17}\text{O}$ , 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.
154. Медведева, А. С. Спонтанная гидратация карбонильной группы замещённых пропиналей в водной среде / А. С. Медведева, И. В. Митрошина, А. В. Афонин, К. А. Чернышев, Д. А. Буланов, А. В. Мареев // *ЖОрХ.*— 2013.— Т. 49.— Вып. 5.— С. 845–848.

155. 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.
156. 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.
157. Ferreira, P. Kinetic and chemical characterization of aldehyde oxidation by fungal aryl-alcohol oxidase / P. Ferreira, A. Hernandez-Ortega, B. Herguedas, J. Rencoret, A. Gutierrez, J. Jimenez-Barbero, M. Medina, A. T. Martinez // Biochem. J.– 2010.– Vol. 425.– № 3.– P. 585-593.
158. Gómez-Bombarelli, R. DNA-damaging disinfection byproducts: alkylation mechanism of mutagenic mucohalic acids / R. Gómez-Bombarelli, M. González-Pérez, J. Arenas-Valgañón, I. F. Céspedes-Camacho, E. Calle, J. Casado // Environ. Sci. Technol.– 2011.– Vol. 45.– № 20.– P. 9009-9016.
159. Gómez-Bombarelli, R. Reactivity of mucohalic acids in water / R. Gómez-Bombarelli, M. González-Pérez, E. Calle, J. Casado // Water Res.– 2011.– Vol. 45.– № 2.– P. 714-720.
160. 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.
161. 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.
162. Медведева, А. С. Тримеризация 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля в 4-триметилсилилэтинил-4H-пиран-3,5-дикарбальдегид / А. С. Медведева, А. В.

- Хаташкеев, А. В. Мареев, А. В. Афонин, И. А. Ушаков // ЖОрХ.– 2005.– Т. 41.– Вып. 11.– С. 1740-1741.
163. Мареев, А. В. Определение малондиальдегида – ключевого интермедиата тримеризации триметилсилилпропиналя в 4-триметилсилилэтинил-4*H*-пиран-3,5-дикарбальдегид методом ЯМР <sup>1</sup>H / А. В. Мареев, А. В. Хаташкеев, А. В. Афонин, И. А. Ушаков, А. С. Медведева // ЖОрХ.– 2008.– Т. 44.– Вып. 10.– С. 1572-1574.
164. 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.
165. Medvedeva, A. S. Solvent-free MW-assisted direct conversion of 3-triorganosilyl-(germyl)-prop-2-yn-1-ols to ynimines / A. S. Medvedeva, A. V. Mareev, A. I. Borisova, A. V. Afonin // Arkivoc.– 2003.– №. 13.– P. 157-165.
166. А.с. № 1124563 РФ. 1-Триметилсилил-3-имино-антипиринилпропин, обладающий противовоспалительной активностью / А. И. Борисова, Н. С. Вязанкин, А. С. Закс, В. В. Юшков (РФ).– 1984.
167. Мареев, А. В. Кислотно-катализируемые реакции пропиналей R<sub>3</sub>MC≡CCHO (M=Si, Ge) с некоторыми N- и C-нуклеофилами при микроволновом содействии: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.08 / Мареев Александр Владимирович.– Иркутск, 2004.– 112 с.
168. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский.– Минск: Беларусь, 1987.– Т. 2.– 528 с.
169. Шмидт, Е. В. АзOMETиновые производные 4-аминоантипиринина и их противовоспалительная активность / Е. В. Шмидт, Т. П. Прищеп, Н. А. Чернова // Известия ТПИ.– 1975.– Т. 250.– С. 156-158.
170. Alam, M. S. Synthesis of novel Schiff base analogues of 4-amino-1,5-dimethyl-2-phenylpyrazol-3-one and their evaluation for antioxidant and anti-

inflammatory activity / M. S. Alam, J.-H. Choi, D.-U. Lee // *Bioorg. Med. Chem.*– 2012.– Vol. 20.– № 13.– P. 4103–4108.

171. Loh, T.-P. A highly stereoselective *one-pot* asymmetric synthesis of homoallylic amines and amino acids from aldehydes / T.-P. Loh, D. S.-C. Ho, K.-C. Xu, K.-Y. Sim // *Tetrahedron Lett.*– 1997.– Vol. 38.– № 5.– P. 865-868.

172. Crisp, G. T. Conjugate addition of amino acid side chains to alkynones and alkynoic acid derivatives / G. T. Crisp, M. J. Millan // *Tetrahedron.*– 1998.– Vol. 54.– № 3-4.– P. 637-648.

173. 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.

174. Митрошина, И. В. Подходы к синтезу кремнийацетиленовых азометинов природных аминокислот. VIII Всероссийская научно-практическая конференция студентов и аспирантов «Химия и химическая технология в XXI веке»: сборник тезисов / И. В. Митрошина, М. В. Андреев, А. В. Мареев, А. С. Медведева.– Томск.– 2007.– С. 142.

175. Dikumar, E. A. Synthesis of chiral azomethines from methyl L-3-phenylalaninate hydrochloride and substituted benzaldehydes of vanillin series / E. A. Dikumar // *Russ. J. Org. Chem.*– 2011.– Vol. 47.– № 2.– P. 202-206.

176. Schiff, H. Mittheilungen aus dem universitatlaboratorium in Pisa: eine neue reihe organischer basen / H. Schiff // *Justus Liebigs Ann. Chem.*– 1864.– Vol. 131.– № 1.– P. 118-119.

177. Rowan, S. J. Dynamic covalent chemistry / S. J. Rowan, S. J. Cantrill, G. R. L. Cousins, J. K. M. Sanders, J. F. Stoddart // *Angew. Chem. Int. Ed.*– 2002.– Vol. 41.– № 6.– P. 898-952.

178. Goelis, E. Purification of DNA from formaldehyde fixed and paraffin embedded human tissue / E. Goelis., S. R. Hamilton, B. Vogelstein // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*– 1985.– Vol. 130.– № 1.– P. 118-126.

179. Joijcla, M. Pyrrolidines from  $\alpha$ -amino-acids derivatives / M. Joijcla, I. Mortier, J. Hamelin // *Tetrahedron Lett.*— 1985.— Vol. 26.— № 23.— P. 2775-2778.
180. Al-Tamimi, E. O. Synthesis of ester acid hydrazide pendant imino group copolymers / E. O. Al-Tamimi, H. M. Al-mayyah // *J. Basic. Appl. Sci. Res.*— 2011.— Vol. 1.— № 8.— P. 905-909.
181. Kumar, D. Aldonitrones as aldehyde equivalents: an efficient, green, and novel protocol for the synthesis of 1,8-dioxooctahydroxanthenes / D. Kumar, Suresh, J. S. Sandhu // *Synth. Commun.*— 2013.— Vol. 43.— № 20.— P. 2739-2747.
182. Adams, J. P. Imines, enamines and oximes / J. P. Adams // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2000.— № 2.— P. 125–139.
183. Ashraf, M. A. Synthesis, characterization and biological activity of Schiff bases. International conference on chemistry and chemical process: book of abstracts / M. A. Ashraf, K. Mahmood, A. Wajid.— Singapore.— 2011.— Vol. 10.— P. 1-7.
184. Morin, R. B. Chemistry and biology of  $\beta$ -lactam antibiotics / R. B. Morin.— New York: Academic Press, 1982.— Vol. 2.— P. 402.
185. Карпов, М. В. Взаимодействие 1-аза-1,3-енинов с 2-меркаптобензимидазолом / М. В. Карпов, А. В. Храмчихин, М. Д. Стадничук // *ЖОХ.*— 2005.— Т. 75.— Вып 9.— С. 1579-1580.
186. Питерская, Ю. Л. Синтез азолсодержащих аллиламинов / Ю. Л. Питерская, И. В. Суворова, М. В. Карпов // *ЖОХ.*— 2012.— Т. 82.— Вып. 3.— С. 523–524.
187. Карпов, М. В. Взаимодействие алифатических иминов 3-триметилсилил-2-пропиналя с 8-меркаптоаденином / М. В. Карпов, Н. С. Панина, А. В. Еремин, М. Д. Стадничук, А. Н. Беляев // *ЖОХ.*— 2010.— Т. 80.— Вып. 6.— С. 1025–1027.
188. Усанова, Е. А. 1-Аза-1,3-енины и их кремнийсодержащие аналоги в синтезе тетразолилакролеинов / Е. А. Усанова, А. В. Храмчихин, М. Д. Стадничук // *ЖОХ.*— 1998.— Т. 68.— Вып. 10.— С. 1753-1754.

189. Карпов, М. В. Синтез 2-пропаргиламиноэтанола на основе альфа, бета-ацетиленовых альдиминов / М. В. Карпов, А. В. Храмчихин, И. В. Суворова, Ю. Л. Питерская, М. Д. Стадничук // ЖОХ.– 2007.– Т. 77.– Вып. 5.– С. 803-808.
190. Тлегенов, Р. Т. Синтез 8-бензодиоксановых азометинов 4-амино-1-фенил-2,3-диметилпиразолона-5 / Р. Т. Тлегенов // Вестник ТГПУ.– 2007.– Вып. 6.– С. 30-32.
191. Марри, Р. Биохимия человека: в 2-х томах. Т. 1. / Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес, В. Родуэлл.– Москва: Мир, 1993.– 384 с.
192. Hantzsch, A. Condensationsprodukte aus aldehydammoniak und ketonartigen verbindungen / A. Hantzsch // Ber. Dtsch. Chem. Ges.– 1881.– Vol. 14.– № 2.– P. 1637-1638.
193. Kikugawa, K. Studies on peroxidized lipids. V. Formation and characterization of 1,4-dihydropyridine-3,5-dicarbaldehydes as model of fluorescent components in lipofuscin / K. Kikugawa, Y. Ido // Lipids.– 1984.– Vol. 19.– № 8.– P. 600-608.
194. Nair, V. Fluorescent 1,4-dihydropyridines: the malondialdehyde connection / V. Nair, R. J. Offerman, G. A. Turner, A. N. Pryor, N. C. Baenziger // Tetrahedron.– 1988.– Vol. 44.– № 10.– P. 2793-2803.
195. 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.
196. Basu, A. K. Molecular requirements for the mutagenicity of malondialdehyde and related acroleins / A. K. Basu, L. J. Marnett // Cancer Res.– 1984.– Vol. 44.– № 7.– P. 2848-2854.
197. Niedernhofer, L. J. Malondialdehyde, a product of lipid peroxidation, is mutagenic in human cells / L. J. Niedernhofer, J. S. Daniels, C. A. Rouzer, R. E. Greene, L. J. Marnett // J. Biol. Chem.– 2003.– Vol. 278.– № 33.– P. 31426–31433.
198. IARC Working group on the evaluation of carcinogenic risks to human. Malonaldehyde (Malondialdehyde) in re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide: IARC Monograph on the evaluation of the

- carcinogenic risk of chemicals to humans / IARC Working group on the evaluation of carcinogenic risks to human.– France: Lyon, 1999.– Vol. 71.– P. 1037-1047.
199. Esterbauer, H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes / H. Esterbauer, R. J. Schaur, H. Zollner // *Free Radical Biol. Med.*– 1991.– Vol. 11.– № 1.– P. 81-128.
200. Chio, K. S. Inactivation of ribonuclease and other enzymes by peroxidized lipids and by malonaldehyde / K. S. Chio, A. L. Tappel // *Biochemistry.*– 1969.– Vol. 8.– № 7.– P. 2827-2832.
201. Itakura, K. A novel fluorescent malondialdehyde-lysine adduct / K. Itakura, K. Uchida, T. Osawa // *Chem. Phys. Lipids.*– 1996.– Vol. 84.– № 1.– P. 75–79.
202. Backman, J. Identification of a novel fluorescent adduct formed in the reaction of malonaldehyde with adenosine / J. Backman, L. Kronberg // *Chemosphere.*– 2005.– Vol. 58.– № 5.– P. 637-643.
203. Turner, G. A. The biomimetic chemistry of malondialdehyde: Ph.D. Dissertation / Turner Gregory Alan.– University of Iowa, 1987.– 370 p.
204. Meade, S. J. The role of dicarbonyl compounds in non-enzymatic crosslinking: a structure–activity study / S. J. Meade, A. G. Miller, J. A. Gerard // *Bioorg. Med. Chem.*– 2003.– Vol. 11.– № 6.– P. 853-862.
205. Slatter, D. A. Formation of a dihydropyridine derivative as a potential cross-link derived from malondialdehyde in physiological systems / D. A. Slatter, M. Murray, A. J. Bailey // *FEBS Lett.*– 1998.– Vol. 421.– № 3.– P. 180-184
206. Фрейманис, Я. Ф. Химия енаминокетонов, енаминоиминов, енаминотионов / Я. Ф. Фрейманис .– Рига: Зинатне, 1974.– 274 с.
207. Богаткин, Р. А. Влияние кремнийорганических заместителей на свойства тройной связи. Из сборника «Реакционная способность и механизмы реакций органических соединений» / Р. А. Богаткин.– Ленинград: Изд-во Ленинградского университета, 1971.– 200 с.
208. Стадничук, М. Д. Кремнийсодержащие 1,3-алкенины и более ненасыщенные соединения / М. Д. Стадничук, Т. И. Воропаева // *Усп. хим.*– 1992.– Т. 61.– № 11.– С. 1992-2039.

209. Yang, J. A clean procedure for the synthesis of 1,4-dihydropyridines via Hantzsch reaction in water / J. Yang, C. Jiang, J. Yang, C. Qian, D. Fang // *Green Chem. Lett. Rev.*– 2013.– Vol. 6.– № 3.– P. 262-267.
210. Pramanik, A. “On-water” catalyst-free ecofriendly synthesis of the Hantzsch dihydropyridines / A. Pramanik, M. Saha, S. Bhar // *ISRN Org. Chem.*– 2012.– ID 342738.– P. 1-7.
211. Makone, S. S. Sodium perchlorate catalysed synthesis of Hantzsch 1,4-dihydropyridine derivatives under mild conditions / S. S. Makone, D. B. Vyawahare // *Int. J. Chem. Tech. Res.*– 2013.– Vol. 5.– № 4.– P. 1550-1554.
212. Bridgwood, K. L. Magnesium nitride as a convenient source of ammonia: preparation of dihydropyridines / K. L. Bridgwood, G. E. Veitch, S. V. Ley // *Org. Lett.*– 2008.– Vol. 10.– № 16.– P. 3627–3629.
213. Лукевиц, Э. Производные пиридина в арсенале лекарственных средств (к 150-летию химии пиридина) / Э. Лукевиц // *ХГС.*– 1995.– Т. 336.– № 6.– С. 723-734.
214. Литвинов, В. П. Многокомпонентная каскадная гетероциклизация - перспективный путь направленного синтеза полифункциональных пиридинов / В. П. Литвинов // *Усп. хим.*– 2003.– Т. 72.– № 1.– С. 75-92.
215. Фальковская, А. Ю. Влияние терапии верапамилом на субклинические повреждения головного мозга у больных артериальной гипертензией / А. Ю. Фальковская, В. Ф. Мордовин, В. Ю. Усов // *Сибирский медицинский журнал.*– 2014.– Т. 29.– № 1.– С. 34-38.
216. Shapiro, H. K. Carbonyl-trapping therapeutic strategies / H. K. Shapiro // *Am. J. Ther.*– 1998.– Vol 5.– № 5.– P.323–353.
217. Díaz-Araya, G. Antioxidant effects of 1,4-dihydropyridine and nitroso aryl derivatives on the Fe<sup>+3</sup>/ascorbate-stimulated lipid peroxidation in rat brain slices / G. Díaz-Araya, L. Godoy, L. Naranjo, J. A. Squella, M. E. Letelier, L. J. Núñez-Vergara // *Gen. Pharmacol-Vasc. S.*– 1990.– Vol. 31.– № 3.– P. 385-391.
218. Karioti, A. Inclusion studies of falcarinol in  $\beta$ -cyclodextrin / A. Karioti, M. Leonti, M. Bergonzi, A. Bilia // *Planta Med.*– 2011.– Vol. 77.– № 12.– PK7.

219. Jadhav, G. S. Physicochemical, in silico and in vivo evaluation of a danazol- $\beta$ -cyclodextrin complex / G. S. Jadhav, P. R. Vavia // Int. J. Pharm.– 2008.– Vol. 352.– № 1-2.– P. 5-16.
220. Siripornnoppakhun, W. Inclusion complexes between amphiphilic phenyleneethynylene fluorophores and cyclodextrins in aqueous media / W. Siripornnoppakhun, N. Niamnont, A. Krumsri, G. Tumcharern, T. Vilaivan, P. Rashatasakhon, S. Thayumanavan, M. Sukwattanasinitt // J. Phys. Chem. B.– 2012.– Vol. 116.– № 40.– P. 12268-12274.
221. Ponnu, A. A fluorescence-based cyclodextrin sensor to detect nitroaromatic explosives / A. Ponnu, E. V. Anslyn // Supramol. Chem.– 2010.– Vol. 22.– № 1.– P. 65-71.
222. Sugiyama, J. Novel approach to stabilize unstable molecular wires by simultaneous rotaxane formation - synthesis of inclusion complexes of oligocarbynes with cyclic host molecules / J. Sugiyama, I. Tomita // Eur. J. Org. Chem.– 2007.– Vol. 2007.– № 28.– P. 4651-4653.
223. Nishimura, D. Relative rotational motion between  $\alpha$ -cyclodextrin derivatives and a stiff axle molecule / D. Nishimura, T. Oshikiri, Y. Takashima, A. Hashidzume, H. Yamaguchi, A. Harada // J. Org. Chem.– 2008.– Vol. 73.– № 7.– P. 2496-2502.
224. Медведева, А. С. Влияние природы заместителя элементсодержащих пропианалей на образование комплекса включения с  $\beta$ -циклодекстрином по данным ЯМР  $^1\text{H}$  / А. С. Медведева, И. В. Митрошина, А. В. Афонин, М. М. Демина, Д. В. Павлов, А. В. Мареев // ЖОрХ.– 2010.– Т. 46.– Вып. 1.– С. 152-153.
225. Митрошина, И. В. Комплексы включения замещенных пропианалей с  $\beta$ -циклодекстрином. X Юбилейная всероссийская научно-практическая конференция студентов и аспирантов «Химия и химическая технология в XXI веке»: сборник тезисов / И. В. Митрошина.– Томск.– 2009.– С. 127.
226. Singh, R. Characterization of cyclodextrin inclusion complexes – a review / R. Singh, N. Bharti, J. Madan, S. N. Hiremath // J. Pharm. Sci. Technol.– 2010.– Vol. 2.– № 3.– P. 171-183.

227. Rudiger, V. Conformational, calorimetric and NMR spectroscopic studies on inclusion complexes of cyclodextrins with substituted phenyl and adamantane derivatives / V. Rudiger, A. Eliseev, S. Simova, H.-J. Schneider, M. J. Blandamer, P. M. Cullis, A. J. Meyer // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.*– 1996.– № 10.– P. 2119-2123.
228. Choi, H. S. Structural role of guest molecules in rapid and sensitive supramolecular assembling system based on  $\beta$ -cyclodextrin-conjugated poly( $\epsilon$ -lysine) / H. S. Choi, A. Takahashi, T. Ooya, N. Yui // *Macromolecules.*– 2004.– Vol. 37.– № 26.– P. 10036-10041.
229. Nepogodiev, S. A. Cyclodextrin-based catenanes and rotaxanes / S. A. Nepogodiev, J. F. Stoddart // *Chem. Rev.*– 1998.– Vol. 98.– № 5.– P. 1959-1976.
230. Новокшонова И. А. Взаимодействие  $\alpha$ -ацетиленовых  $\gamma$ -гидроксиальдегидов с бис(гетеро)нуклеофилами: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Новокшонова Ирина Анатольевна.– Иркутск, 2005.– 114 с.
231. Волков, А. Н. Исследование в области производных диацетиленов / А. Н. Волков, А. Н. Худякова // *ЖОрХ.*– 1975.– Т. 11.– Вып. 1.– С. 43-47.
232. Мусантаева, Ш. М. Синтез 1,3-диоксоланов на основе ацетиленовых 1,2,5-триолов / Ш. М. Мусантаева, К. О. Акимова, А. В. Щелкунов // *ХГС.*– 1988.– № 10.– С. 1334-1335.
233. Jeong, I. H. Preparation of 4-trifluoroethylidene-1,3-dioxolane derivatives via new stable (trifluoromethyl)ethylation reagent / I. H. Jeong, S. L. Jeon, B. T. Kim // *Tetrahedron Lett.*– 2003.– Vol. 44.– № 38.– P. 7213-7216.
234. Керимов А. Х. Химия диоксацикланов. VII. Синтез производных 1,3-диоксолана на основе карбоциклических альдегидов и изучение их свойств / А. Х. Керимов // *ЖОрХ.*– 2001.– Т. 37.– № 1.– С. 144-147.
235. Пат. № 56-139 196 Япония. Получение простых кетализированных аллиловых эфиров глицерина / Т. Кеити, С. Синдзи, Н. Таситоки, Н. Кадзухиро.– *РЖХим.*– 1984.– 4Н27п.

236. Jarowicki, K. Protecting groups / K. Jarowicki, P. Kocienki // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.*– 2000.– № 16.– P. 2495-2527.
237. Андреев, М. В. Высокоэффективный метод десилилирования 3-триметилсилил-2-пропинамидов под действием  $KF/Al_2O_3$  / М. В. Андреев, Л. П. Сафронова, А. С. Медведева // *ЖОрХ.*– 2011.– Т. 47.– Вып. 12.– С. 1761-1765.
238. Clive, D. L. J. Synthesis of ( $\pm$ )-calicheamicinone by two methods / D. L. J. Clive, Y. Bo, Y. Tao, S. Daigneault, Y.-J. Wu, G. Meignan // *J. Am. Chem. Soc.*– 1998.– Vol. 120.– № 40.– P. 10332-10349.
239. Trost, B. M. Ru-catalyzed alkene–alkyne coupling. Total synthesis of amphidinolide P / B. M. Trost, J. P. N. Papillon, T. Nussbaumer // *J. Am. Chem. Soc.*– 2005.– Vol. 127.– № 50.– P. 17921-17937.
240. Yamamoto, Y. Synthesis of spirocyclic C-arylglycosides and -ribosides by ruthenium-catalyzed cycloaddition / Y. Yamamoto, K. Yamashita, T. Hotta, T. Hashimoto, M. Kikuchi, H. Nishiyama // *Chem. Asian J.*– 2007.– Vol. 2.– № 11.– P. 1388-1399.
241. Coppola, G. M. Acetylenic amides. 3. The synthesis of 5-methylene-2,4-imidazolidinediones from 2-propynamides and isocyanates / G. M. Coppola, R. E. Damon // *J. Heterocycl. Chem.*– 1995.– Vol. 32.– № 4.– P. 1141-1144.
242. Pinto, A. Palladium-catalyzed three-component synthesis of 3-(diarylmethylene)oxindoles through a domino Sonagashira/carbopalladation/C-H Activation/C-C bond-forming sequence / A. Pinto, L. Neuville, J. Zhu // *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*– 2007.– Vol. 46.– № 18.– P. 3291-3295.
243. Takao, K.-I. Total syntheses of (+)- and (–)-pestalotiopsin A / K.-I. Takao, N. Hayakawa, R. Yamada, T. Yamaguchi, H. Saegusa, M. Uchida, S. Samejima, K.-I. Tadano // *J. Org. Chem.*– 2009.– Vol. 74.– № 17.– P. 6452-6461.
244. Margorskaya, O. I. The aldol condensation of methyldiazoacetate with 3-organyl-silyl- and -germyl propynals and their carbon analogues / O. I. Margorskaya, A. S. Medvedeva, M. M. Demina, I. D. Kalikhman, M. G. Voronkov // *J. Organomet. Chem.*– 1989.– Vol. 376.– № 1.– P. 31-40.

245. 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.
246. Борисова, А. И. Реакция триметилсилилпропиналя с первичными аминами. / А. И. Борисова, М. М. Демина, А. С. Медведева, И. Д. Калихман // ЖОХ.– 1983.– Т. 53.– № 6.– С. 1310-1312.
247. Tseng, H.-R. Propargylic dithioacetal as an allene 1,3-dication synthon. Nickel-catalyzed cross-coupling reactions of propargylic dithioacetals with Grignard reagents / H.-R. Tseng, T.-Y. Luh // J. Org. Chem.– 1996.– Vol. 61.– № 24.– P. 8685-8686.
248. Denmark, S. E. The First catalytic, diastereoselective, and enantioselective crossed-aldol reactions of aldehydes / S. E. Denmark, S. K. Ghosh // Angew. Chem. Int. Ed.– 2001.– Vol. 40.– № 24.– P. 4759-4762.
249. Milgrom, L. R. Trans-disubstituted *meso*-tetraethynylporphyrins / L. R. Milgrom, G. Yahioğlu // Tetrahedron Lett.– 1996.– Vol. 37.– № 23.– P. 4069-4072.
250. 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.
251. Deussen, H.-J. Process development and scale-up of the PPAR agonist NNC 61-4655 / H.-J. Deussen, L. Jeppesen, N. Schärer, F. Junager, B. Bentzen, B. Weber, V. Weil, S. J. Mozer, P. Sauerberg // Org. Process Res. Dev.– 2004.– Vol. 8.– № 3.– P. 363-371.
252. Wille, F. Beitrag zur polymerisation von acetylenverbindungen / F. Wille, F. Knörr // Chem. Ber.– 1952.– Vol. 85.– № 9-10.– P. 841-851.
253. Мареев, А. В. Самосборка 3-[2-пиридиламино(фенил)метил]имидазо-[1,2-*a*]пиридина из фенилпропиналя и 2-аминопиридина / А. В. Мареев, А. С. Медведева, И. В. Митрошина, А. В. Афонин, И. А. Ушаков, Г. В. Романенко, Е. В. Третьяков // ЖОрХ.– 2008.– Т. 44.– Вып. 11.– С. 1738-1740.

254. Медведева, А. С. Новые подходы к синтезу гетероциклических соединений на основе пропиналей. Международная конференция «Химия соединений с кратными углерод–углеродными связями»: сборник тезисов / А. С. Медведева, А. В. Мареев, М. М. Демина, В. В. Новокшонов, И. А. Новокшонова, Т. В. Конькова, Д. В. Павлов, И. В. Митрошина.– Санкт-Петербург.– 2008.– С. 17.
255. Мареев, А. В. Влияние природы 1,3-*N,N*-бинуклеофила на направление кислотно-катализируемых реакций с фенилпропиалем. Международная конференция «Химия соединений с кратными углерод–углеродными связями»: сборник тезисов / А. В. Мареев, С. С. Гуляев, И. В. Митрошина, И. А. Ушаков, А. С. Медведева, Е. В. Третьяков.– Санкт-Петербург.– 2008.– С. 205.
256. Medvedeva, A. S. Cascade synthesis of multifunctional nitrogen heterocycles from propynals. The 6th Int. Conf. Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles: book of abstracts / A. S. Medvedeva, A. V. Mareev, M. M. Demina, V. V. Novokshonov, T. L. H. Nguyen, S. S. Gulyaev, I. V. Mitroshina.– Kharkiv.– 2012.– P. O-8.
257. Мареев, А. В. Каскадная сборка ацетиленовых аналогов природных гетероциклов из элементсодержащих пропиналей. V Конференция молодых ученых СО РАН, посвященная М.А. Лаврентьеву: сборник тезисов / А. В. Мареев, А. В. Хаташкеев, Д. В. Павлов, Т. В. Конькова, М. В. Андреев И. В. Митрошина, А. А. Григорова.– Новосибирск.– 2007.– С. 119.
258. Митрошина, И. В. Каскадная сборка имидазо[1,2-а]пиридина из 3-триметилсилил-2-пропин-1-оля и 2-аминопиридина, катализируемая  $\beta$ -циклодекстрином. Симпозиум «Теоретическая, синтетическая, биологическая и прикладная химия элементоорганических соединений»: сборник тезисов / И. В. Митрошина, А. В. Мареев, А. С. Медведева.– Санкт-Петербург.– 2011 г.– С. 87.
259. Tschitschibabin, A. E. Formation of bicyclic derivatives of  $\alpha$ -aminopyridine / A. E. Tschitschibabin // Ber. Dtsch. Chem. Ges.– 1924.– Vol. 57.– P. 1168-1172.

260. Swarnalatha, G. 1,4-Dihydropyridines: a multifunctional molecule - a review / G. Swarnalatha, G. Prasanthi, N. Sirisha, C. Madhusudhana Chetty // *Int. J. Chem. Tech. Res.*– 2011.– Vol. 3.– № 1.– P. 75-89.
261. Langtry, H. D. Zolpidem. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential / H. D. Langtry, P. Benfield // *Drugs.*– 1990.– Vol. 40.– № 2.– P. 291-313.
262. Zivkovic, B. Pharmacological and behavioral profile of alpidem as an anxiolytic / B. Zivkovic, E. Morel, D. Joly, Gh. Perrault, D. J. Sanger, K. G. Lloyd // *Pharmacopsychiatry.*– 1990.– Vol 23.– № S 3.– P. 108-113.
263. Camarri, E. Study of the concentration of mucoprotein in the gastric juice from healthy subjects and gastroduodenal patients before and after treatment with a gastro-protective drug, zolimidine / E. Camarri, L. Zaccherotti, D. D'Alonzo // *Arzneimittelforschung.*– 1972.– Vol. 22.– № 4.– P. 768-772.
264. Shaabani, A. *One-pot* three-component synthesis of 3-aminoimidazo[1,2-*a*]pyridines and -pyrazines in the presence of silica sulfuric acid / A. Shaabani, E. Soleimani, A. Maleki // *Monatsh. Chem.* – 2007.– Vol. 138.– № 1.– P. 73–76.
265. Varma, R. S. Microwave-accelerated three-component condensation reaction on clay: solvent-free synthesis of imidazo[1,2-*a*] annulated pyridines, pyrazines and pyrimidines / R. S. Varma, D. Kumar // *Tetrahedron Lett.*– 1999.– Vol. 40.– № 43.– P. 7665-7669.
266. Zhu, D.-J. Catalyst- and solvent-free synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines / D.-J. Zhu, J.-X. Chen, M.-C. Liu, J.-C. Ding, H.-Y. Wu // *J. Braz. Chem. Soc.*– 2009.– Vol. 20.– №. 3.– P. 482-487.
267. Мареев, А. В. Твердофазное прямое превращение  $\alpha$ -кремний(германий)ацетиленовых спиртов в имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбальдегид при микроволновом содействии / А. В. Мареев, А. В. Тихонов, А. В. Афонин, И. А. Ушаков, А. С. Медведева // *ЖОрХ.*– 2005.– Т. 41.– Вып. 9.– С. 1425-1426.

268. Борисова, А. И. Реакции 4,4-диметил-2-пентин-1-оля с диалкилсиланами / А. И. Борисова, А. С. Медведева, И. Д. Калихман, О. Б. Банникова, Н. С. Вязанкин // Изв. АН СССР. Сер. хим.— 1985.— Т. 34.— № 11.— С. 2640-2642.
269. Бейдер, Р. Атомы в Молекулах. Квантовая теория / Р. Бейдер.— Москва: Мир, 2001.— 532 с.
270. Negri, G. Recent development in preparation reactivity and biological activity of enaminoketones and enaminothiones and their utilization to prepare heterocyclic compounds / G. Negri, C. Kascheres, A. J. Kascheres // J. Heterocycl. Chem.— 2004.— Vol. 41.— № 4.— P. 461–491.
271. Govindh, B. A brief review on synthesis and applications of  $\beta$ -enamino carbonyl compounds / B. Govindh, B. S. Diwakar, Y. L. N. Murthy // Org. Commun.— 2012.— Vol. 5.— № 3.— P. 105-119.
272. Edafiogho, I. O. Enaminones: exploring additional therapeutic activities / I. O. Edafiogho, S. B. Kombian, K. V. V. Ananthalakshmi, N. N. Salama, N. D. Eddington, T. L. Wilson, M. S. Alexander, P. L. Jackson, C. D. Hanson, K. R. Scott // J. Pharm. Sci.— 2007.— Vol. 96.— № 10.— P. 2509-2531.
273. Riyadh, S. M. Enaminones as building blocks for the synthesis of substituted pyrazoles with antitumor and antimicrobial activities / S. M. Riyadh // Molecules.— 2011.— Vol. 16.— № 2.— P. 1834-1853.
274. El-Hashim, A. Anti-inflammatory and immunosuppressive effects of the enaminone E121 / A. El-Hashim, S. Yousefi, I. Edafiogho, R. Raghupathy, M. Yousif, H.-U. Simon // Eur. J. Pharmacol.— 2010.— Vol. 632.— № 1-3.— P. 73–78.
275. Bamanie, F. H. A. Enaminones in heterocyclic syntheses: part 5: isoniazid-enaminone a new organic synthon and tuberculostatic candidate / F. H. A. Bamanie, A. S. Shehata, M. A. Moustafa, M. M. Mashaly // Nat. Sci.— 2012.— Vol. 10.— № 12.— P. 7-10.
276. Liu, Y. Water promoted synthesis of enaminones, mechanism investigation and application in multicomponent reactions / Y. Liu, R. Zhou, J.-P. Wan // Synth. Commun.— 2013.— Vol. 43.— № 18.— P. 2475-2483.

277. Khosropour, A. R. A mild, efficient and environmentally friendly method for the regio- and chemoselective synthesis of enamines using  $\text{Bi}(\text{TFA})_3$  as a reusable catalyst in aqueous media / A. R. Khosropour, M. M. Khodaei, M. Kookhazadeh // *Tetrahedron Lett.*— 2004.— Vol. 45.— № 8.— P. 1725–1728.
278. Stefani, H. A. An easy synthesis of enamines in water as solvent / H. A. Stefani, I. M. Costa, D. O. Silva // *Synthesis.*— 2000.— Vol. 11.— P. 1526–1528.
279. Мареев, А. В. Одностадийный синтез имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбальдегидов из ацетиленовых спиртов и 2-аминопиридинов при микроволновом содействии. III Всероссийская конференция «Химия и химическая технология на рубеже тысячелетий»: сборник тезисов / А. В. Мареев, А. В. Тихонов, А. В. Афонин, И. А. Ушаков, А. С. Медведева.— Томск.— 2004.— С. 75.
280. Medvedeva, A. S. An unusual rearrangement of 1-trimethylsiloxy-3-bromomagnesium-2-propyne. / A. S. Medvedeva, V. V. Novokshonov, M. M. Demina, M. G. Voronkov // *J. Organometal. Chem.*— 1998.— Vol. 553.— № 1-2.— P. 481-482.
281. Пат. № 1833392 РФ (1991). Способ получения триметилсилиловых эфиров ацетиленовых спиртов и их элементарноорганических производных / М. М. Демина, А. А. Великанов, А. С. Медведева, О. И. Маргурская, М. Г. Воронков.— РЖХим. 1994.— 9Н104П.
282. Шихиев, И. А. Исследования в области синтеза и превращений непредельных германийорганических соединений. / И. А. Шихиев, Ш. В. Алиев, И. В. Гараева, Б. М. Гусейнзаде // *ЖОХ.*— 1961.— Т. 31.— № 11.— С. 3647-3652.
283. Attenburrow, J. A synthesis of vitamin A from *cyclohexanone* / J. Attenburrow, A. F. B. Cameron, J. H. Chapman, R. M. Evans, B. A. Hems, A. B. A. Jansen, T. Walker // *J. Chem. Soc.*— 1952.— № 3.— P. 1094-1111.
284. Corey, E. J. Pyridinium chlorochromate. An efficient reagent for oxidation of primary and secondary alcohols to carbonyl compounds / E. J. Corey, J. W. Suggs // *Tetrahedron Lett.*— 1975.— Vol. 16.— № 31.— P. 2647-2650.

285. 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. Am. Chem. Soc.*— 1991.— Vol. 113.— № 19.— P. 7277–7287.
286. Гордон, А. Спутник химика / А. Гордон, Р. Форд.— Москва: Мир, 1976.— 311 с.
287. Кейл, Б. Лабораторная техника органической химии / Б. Кейл.— Москва: Мир, 1966.— 752 с.
288. Комаров, Н. В. Синтез и некоторые превращения  $\alpha$ -кремнийацетиленовых альдегидов. / Н. В. Комаров, О. Г. Ярош, Л. Н. Астафьева // *ЖОХ.*— 1966.— Т. 36.— № 4.— С. 907-909.
289. А. С. № 715580 СССР. Способ получения кремнийацетиленовых карбонильных соединений / А. И. Борисова, А. С. Медведева, Н. С. Вязанкин (СССР) .— Б. И.— 1980.— № 9.— С. 1978.
290. Медведева, А. С. Синтез ацетиленовых  $\gamma$ -оксиальдегидов и их взаимодействие с первичными аминами / А. С. Медведева, Л. П. Сафронова, Г. Г. Чичкарева // *Изв. АН СССР, сер. хим.*— 1976.— № 1.— С. 121-124.
291. Медведева, А. С. Синтез гермилацетиленовых карбонильных соединений. / А. С. Медведева, М. М. Демина, Н. С. Вязанкин // *Изв. АН СССР, сер. хим.*— 1977.— № 4.— С. 967-968.
292. Brandsma, L. Preparative acetylenic chemistry. 2-nd Edition. / L. Brandsma Elsevier. Amsterdam. Oxford, 1988.—321 p.
293. Okajima, Y. Studies on acetylenic compounds. X. Claisen rearrangement and Fries rearrangement / Y. Okajima // *Yakugaku Zasshi.*— 1960.— Vol.— 80.— № 3.— P. 318-322.
294. Koizumi, M. Austauschreaktion der kernwasserstoffatome des phenols. II. Austauschreaktion in saurer lösung / M. Koizumi // *Bull. Chem. Soc. Jpn.*— 1939.— Vol. 14.— № 9.— P. 353-362.
295. Li, J. A convenient synthesis of amino acid methyl esters / J. Li, Y. Sha // *Molecules.*— 2008.— Vol. 13.— № 5.— P. 1111-1119.

296. Медведева, А. С. Однореакторный метод синтеза амидов триметилсилилпропиоловой кислоты / А. С. Медведева, М. В. Андреев, Л. П. Сафронова // ЖОрХ.– 2010.– Т. 46.– № 10– С. 1463–1466.
297. Сафронова, Л. П. Амиды триметилсилилпропиоловой кислоты / Л. П. Сафронова, А. С. Медведева, Н. С. Вязанкин // ЖОХ.– 1983.– Т. 53.– С. 1313-1315.
298. Roik, N. V. Thermodynamic, IR spectral and X-ray diffraction studies of the “ $\beta$ -cyclodextrin-*para*-aminobenzoic acid” inclusion complex / N. V. Roik, L. A. Belyakova // J. Incl. Phenom. Macro.– 2011.– Vol. 69.– № 3-4.– P. 315-319.
299. Grigoras M. Chemical oxidative polymerization of  $\beta$ -cyclodextrin/aniline inclusion complex / M. Grigoras, D. G. Conduruta // J. Incl. Phenom. Macro.– 2006.– Vol. 54.– № 1-2.– P. 101–107.
300. Egyed, O. Spectroscopic studies on  $\beta$ -cyclodextrin / O. Egyed // Vib. Spectrosc.– 1990.– Vol. 1.– № 2.– P. 225-227.
301. Li, W. Host–guest complex of cypermethrin with  $\beta$ -cyclodextrin: a spectroscopy and theoretical investigation / W. Li, B. Lu, F. Chen, F. Yang, Z. Wang // J. Mol. Struct.– 2011.– Vol. 990.– № 1-3.– P. 244–252.