

На правах рукописи



Игушкина Анастасия Владимировна

РЕАКЦИИ ЛИНЕЙНО СОПРЯЖЕННЫХ ЕНИНОНОВ –
1,5-ДИАРИЛПЕНТ-2-ЕН-4-ИН-1-ОНОВ – С МАЛОНОНИТРИЛОМ

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Санкт-Петербург – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор,
Васильев Александр Викторович

Официальные
оппоненты:

Попова Елена Александровна

доктор химических наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры общей и биорганической химии

Байчурин Руслан Измаилович

кандидат химических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена» доцент кафедры органической химии

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «**Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина**»

Защита состоится 11 октября 2023 года в 16-00 часов на заседании диссертационного совета 24.2.383.01 созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)» по адресу: 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, дом 24-26/49 литера А, Белоколонный зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета), <https://technolog.edu.ru/file/5597>

Отзывы на автореферат в двух экземплярах, заверенные печатью, просим отправлять по адресу: 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, дом 24-26/49 литера А, Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Ученый совет, e-mail: dissowet@technolog.edu.ru

Автореферат разослан «___» 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Григорьева Татьяна Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Линейно сопряженные енионы — важные субстраты в органическом синтезе гетероциклических и карбоциклических соединений. Енионы способны реагировать как с электрофилами, так и с нуклеофилами. Схожие по структуре с енионами соединения, халконы, дают ряд практически значимых веществ в реакциях с СН-кислотами. Однако реакции енионовых структур с СН-кислотами остаются мало изученными. Данные реакции могут служить основой для синтеза различных классов органических соединений. Нуклеофильная атака линейно сопряженных енионов в присутствии оснований возможна по атому карбонильной группы ($C=O$), а также по двойной ($C=C$) и/или тройной ($C\equiv C$) связям углерод-углерод. Потенциально в реакциях с нуклеофилами в основных условиях такие енионы способны служить предшественниками «вторичных» карбанионов, что может привести к получению «димерных» соединений. Под действием нуклеофилов енионы могут давать как линейные продукты присоединения или продукты внутримолекулярной циклизации, так и продукты межмолекулярной реакции со второй молекулой ениона. Разработка методов органического синтеза на основе реакций 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов с нуклеофилами является актуальной задачей.

Степень разработанности темы исследования. К настоящему времени реакции линейно сопряженных 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов с углерод-центрированными нуклеофилами, генерируемыми из различных СН-кислот, являются мало изученными. Реакции таких енионов с малонитрилом ранее не исследовали.

Цели и задачи: разработка методов синтеза органических соединений на основе превращений 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов в реакциях с нуклеофилами, генерируемыми из малонитрила и его производных.

Для достижения поставленной цели предстояло решить следующие **основные задачи:**

1. синтезировать серию исходных 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов с различными заместителями в арильных кольцах;
2. провести реакции 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов с малонитрилом и 3-оксо-3-фенилпропаннитрилом в присутствии различных оснований; выделить и идентифицировать продукты реакций
3. установить влияние электронных и стерических эффектов заместителей в арильных кольцах исходных 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов на протекание исследуемых реакций;
4. предложить обоснованные механизмы исследуемых превращений 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов с нуклеофилами в конечные продукты реакций;
5. исследовать фотолуминесцентные свойства продуктов реакций 1,5-диарил-2-ен-4-ин-1-онов с нуклеофилами.

Научная новизна. Впервые систематически изучены реакции 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов с малонитрилом и 3-оксо-3-фенилпропаннитрилом в присутствии различных оснований. На основании анализа строения целевых продуктов реакций и выделенных промежуточных веществ, а также данных квантово-химических расчетов предложены механизмы превращений 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов в реакциях с нуклеофилами генерируемыми из малонитрила и 3-оксо-3-фенилпропаннитрила. Качественно и количественно охарактеризованы фотолуминесцентные свойства продуктов реакций.

Теоретическая и практическая значимость работы. На основе реакций 1,5-диарил-пент-2-ен-4-ин-1-онов разработаны методы синтеза разнообразных органических соединений: (E,Z)-2-алкокси-6-арил-4-(2-арилэтинил)пиридин-3-карбонитрилов, 2-алкокси-6-арил-4-(арилэтинил)пиридинов, 5-арил-2-бензоил-3-(2-оксо-2-арилэтил)пент-4-иннитрилов. Разработан метод стереоселективного получения 4-арил-3-(арилоксиметил)-2,6-бис(арилэтинил)-4-гидроксициклогексан-1,1-дикарбонитрилов с четырьмя стереоцентрами в молекуле. Продемонстрирована возможность стереоселективного получения (4SR,5RS)-3,7-дифенил-5-(фенилэтинил)-5,6-дигидро-4Н-1,2-дiazепин-4-карбонитрила. Установлено, что полученные пиридины и циклогексанкарбонитрилы обладают фотолюминесцентными свойствами. С помощью квантово-химических расчетов методом теории функционала плотности (DFT) оценены энергии возможных стереоизомеров циклогексанкарбонитрилов, образующихся в реакции енинонов с малононитрилом.

Методология и методы исследования. Для установления строения исходных продуктов реакций и интермедиатов были использованы современные методы исследования: ЯМР, масс-спектрометрия высокого разрешения, хромато-масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ, ИК спектроскопия, а также анализ данных квантово-химических расчетов методом теории функционала плотности (DFT).

Положения, выносимые на защиту:

- синтез (E,Z)-2-алкокси-6-арил-4-(2-арилэтинил)пиридин-3-карбонитрилов и 2-алкокси-6-арил-4-(арилэтинил)пиридинов;
- синтез 4-арил-3-(арилоксиметил)-2,6-бис(арилэтинил)-4-гидроксициклогексан-1,1-дикарбонитрилов;
- синтез 5-арил-2-бензоил-3-(2-оксо-2-арилэтил)пент-4-иннитрилов;
- механизмы реакций 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность и надежность полученных результатов экспериментальной работы обеспечены тщательным контролем условий проведения экспериментов, использованием современных теоретических представлений органической химии и применением физико-химических методов анализа структур полученных соединений, в том числе двумерной спектроскопии ЯМР и РСА.

Результаты работы представлены в трех статьях в научных журналах и доложены на следующих научных мероприятиях: The Fifth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing» (Moscow, 2019), International Student Conference «Science and Progress» (St. Petersburg, 2020), IV Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2020).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении к диссертации обоснована актуальность работы, сформулированы ее цели и задачи, научная новизна и практическая значимость.

В литературном обзоре рассмотрены реакции линейно сопряженных енинонов с нуклеофилами и свойства некоторых продуктов, к которым они могут вести, а именно замещенных никотинонитрилов, циклогексанов, δ -дикетонов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исходные (E)-1,5-диарил-пент-2-ен-4-ин-1-оны

На рис. 1 представлены использованные в данной работе (E)-1,5-диарил-пент-2-ен-4-ин-1-оны **1a-m**, которые были получены путем конденсации соответствующих ацетофенонов с 3-арилпропиналями.

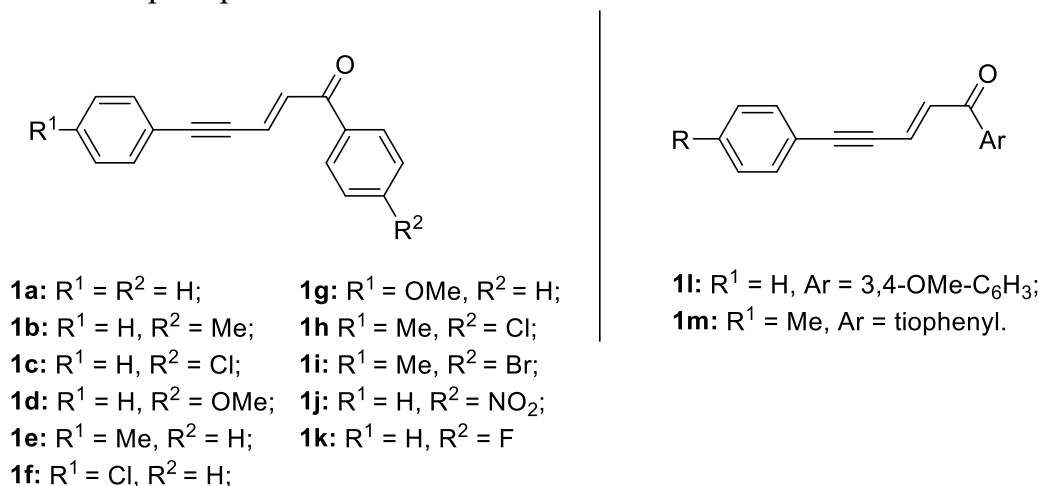


Рисунок 1 – Исходные (E)-1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-оны.

Реакции 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов с малонитрилом и алкоголятами натрия в спиртах.

Было обнаружено, что при взаимодействии (E)-1,5-дифенилпент-2-ен-4-ин-1-она **1a** с малонитрилом и метилатом натрия в метаноле при комнатной температуре за 4 ч образуется смесь продуктов реакции двух типов: E-, Z-изомеры 4-(2-фенилэтенил)пиридина **2a** (4-стирилпиридин, никотинитрил) с выходом 74% и 4-(фенилэтинил)пиридин **3a** с выходом 13%. Далее были рассмотрены реакции других 1,5-диарилпент-4-ен-2-ин-1-онов **1** с малонитрилом и алкоголятами натрия в соответствующих спиртах (рис. 2, 3). E- и Z-изомеры стирилпиридинов **2** различали с помощью спектров ЯМР 1H : сигналы протонов при двойной связи C=C Z-изомеров находятся в более сильном поле, чем сигналы аналогичных протонов E-изомеров. Значение константы спин-спинового взаимодействия для этих протонов Z-изомеров около 12 Гц, в то время как для протонов E-изомеров — 17 Гц. Строение соединений E-**2a**, Z-**2c**, **3c**, **3p** подтверждено с помощью РСА.

E-, Z-изомеры арилэтенилпиридинов **2** обладают близкими параметрами хроматографического удерживания, поэтому в большинстве случаев не удалось выделить их в индивидуальном с помощью обычной препаративной ТСХ. Но была продемонстрирована возможность разделения (E)- и (Z)-изомеров **2f** с помощью ВЭЖХ. Пиридины **2** и **3** нестабильны на силикагеле, поэтому их разделение с помощью обычной препаративной ТСХ приводит к значительному снижению выходов этих соединений. На рис. 2 и 3 представлены оцененные методом ЯМР выходы веществ **2** и **3** до разделения с помощью ТСХ.

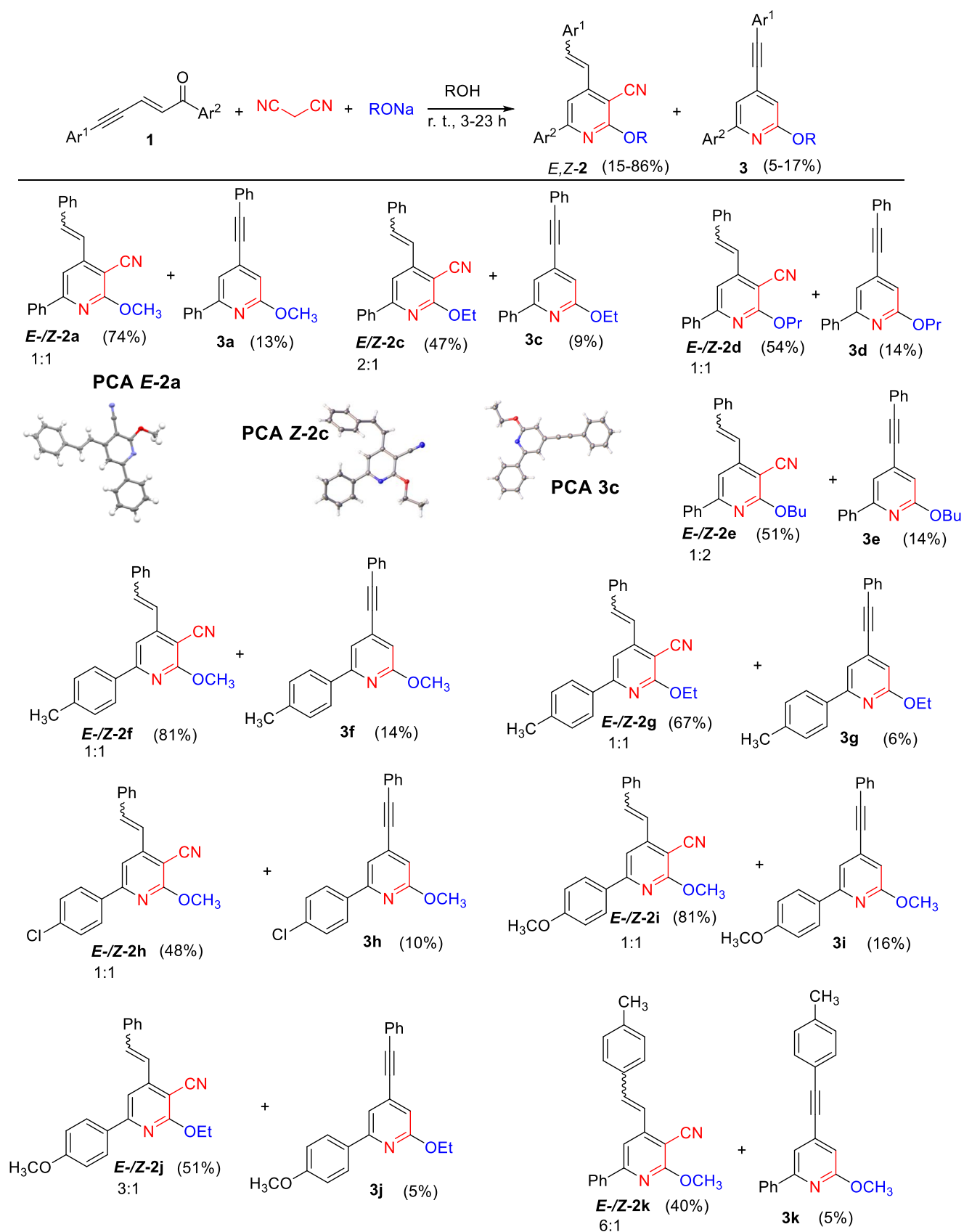


Рисунок 2 – Синтез *E*-,*Z*-4-(2-арилэтенил)пиридинов **2a,c-k** и 4-арилэтинилпиридинов **3a,c-k** из енинов **1**.

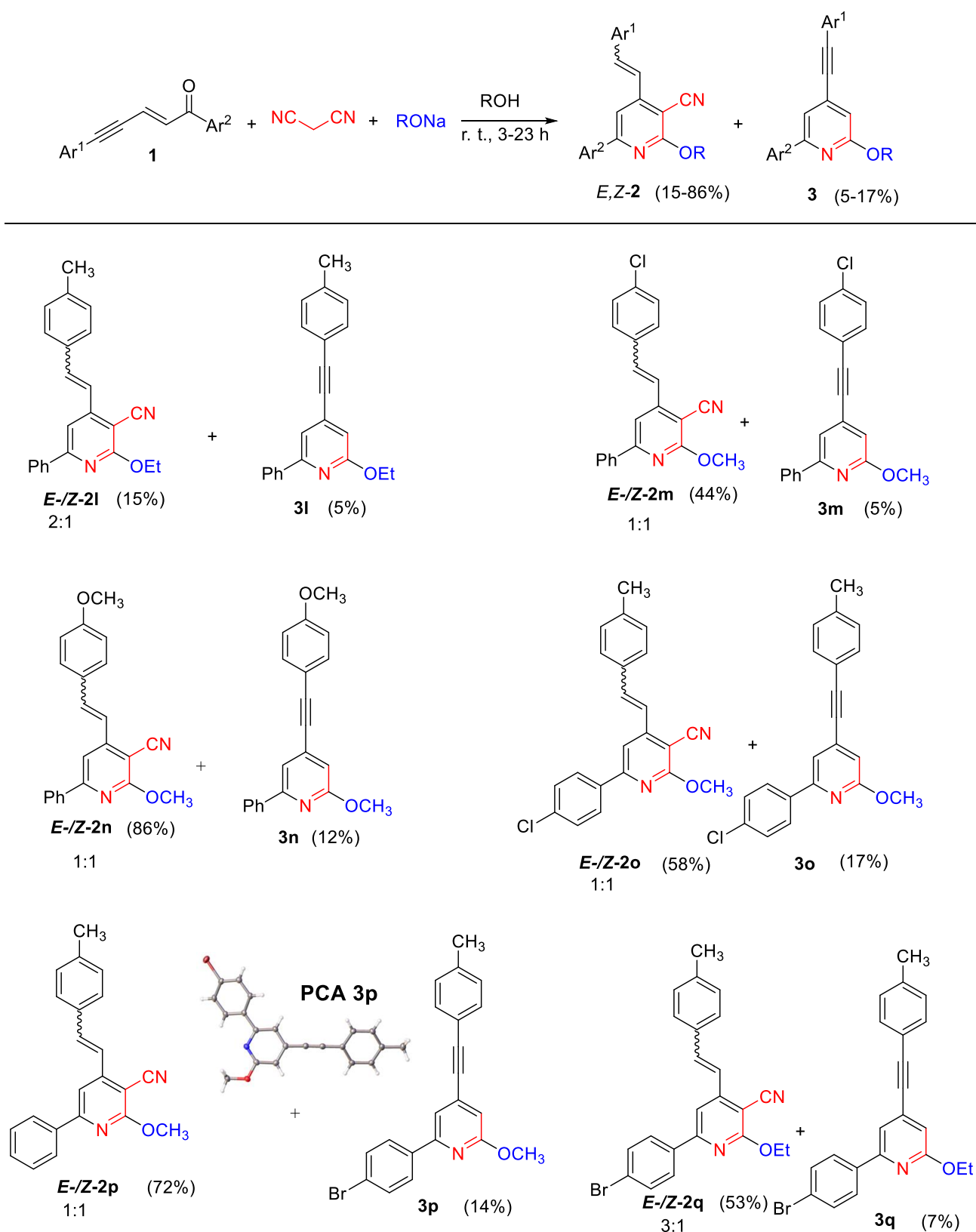


Рисунок 3 – Синтез *E*-,*Z*-4-(2-арилэтил)пиридинов **2k-q** и 4-арилэтинилпиридинов **3a-q** из енионов **1**.

Предложен механизм образования пиридинов **2** и **3** из енионов **1** (рис. 4). Присоединение по Михаэлю аниона малононитрила к ениону **1** дает анион **A**. Его протонирование приводит к соединению **B**. Атака алколят-иона по циано-группе в соединении **B** ведет последовательно к генерированию интермедиатов **C**, затем **D** и

енину **Е**. Последний циклизуется в анион **F**, перенос протона в котором ведет к аниону **G** с зарядом на атоме азота, отщепление гидроксид-аниона дает структуру **H**. Миграция двойных связей в интермедиате **H** приводит к структуре **I**. Ее депротонирование дает пропаргил-алленильный анион **J**. Далее один из возможных путей превращения этого аниона – элиминирование цианид-иона, что заканчивается формированием пиридина **3**. Альтернативное направление заключается в протонировании алленовой формы резонансного аниона $J \leftrightarrow J'$, ведущее к аллену **K**. Депротонирование аллена **K** в α -положении к циано-группе дает анион **L**. Присоединение протона к винильной резонансной структуре **L'** приводит к *E*-, *Z*-изомерам 4-стирилпиридинов **2**, которые являются главными продуктами реакции.

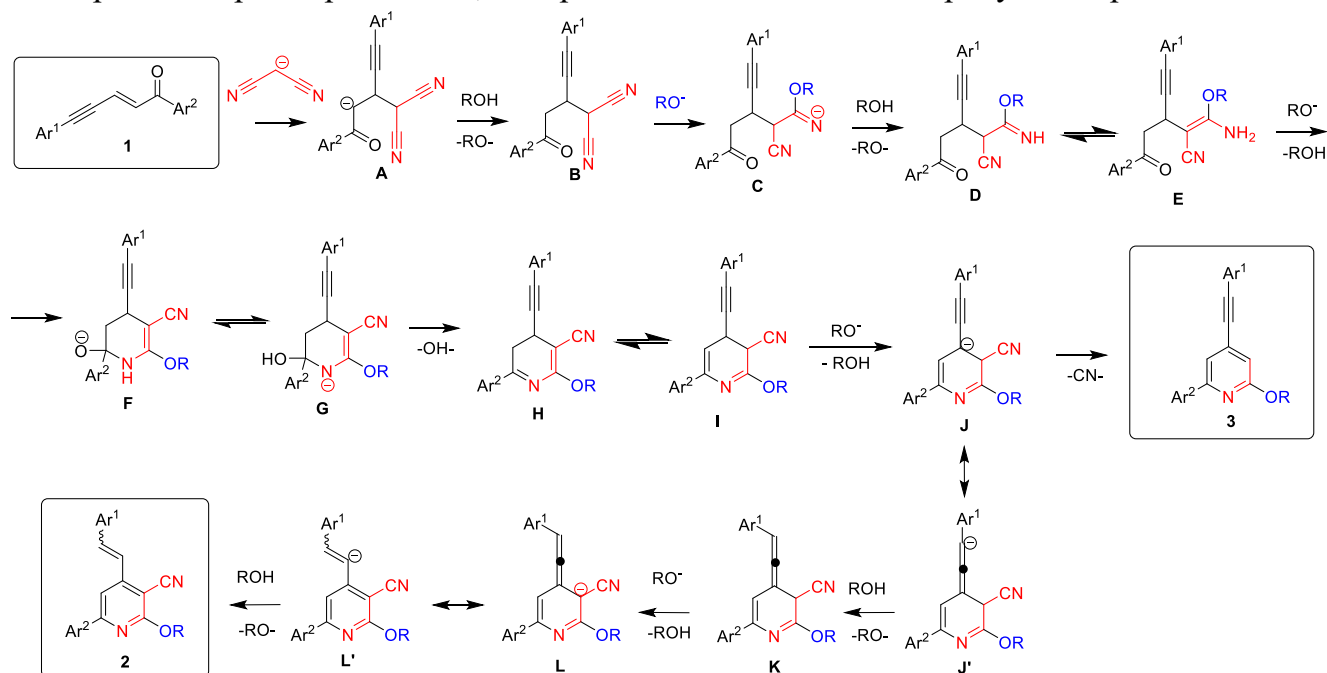


Рисунок 4 – Предполагаемый механизм реакции образования пиридинов **2** и **3** из енинов **1**.

Для подтверждения данного механизма реакции проводили дополнительные эксперименты. Реакция енина **1a** с малонитрилом и метилатом натрия в метаноле в инертной атмосфере аргона приводила к тем же пиридинам **2a** и **3a** с близкими выходами, что и в эксперименте на воздухе. Следовательно, кислород не принимает участия в реакции. Образование цианид-иона CN^- в реакции енина **1a** с малонитрилом и метилатом натрия в метаноле было дополнительно подтверждено газохроматографическим анализом паровой фазы над подкисленной реакционной смесью – был зафиксирован хроматографический пик, отвечающий циановодороду HCN .

При проведении реакции енина **1a** с малонитрилом и метилатом натрия в дейтерированном метаноле обнаружено включение атомов дейтерия в структуры пиридинов **E**-, **Z**-**2b** и **3b** (рис. 5). Это означает, что преобразование тройной связи в двойную в процессе получения соединений **2** происходит в результате межмолекулярного переноса дейтерия (или водорода), а не внутримолекулярного. К тому же, опираясь на включение дейтерия в пиридиновое кольцо, можно утверждать, что на промежуточных стадиях происходит протийно-дейтериевый (H-D) обмен.



Рисунок 5 – Реакция енинона **1a** с малононитрилом и метилатом натрия в дейтерированном метаноле.

Для более глубокого изучения механизма данной реакции провели реакцию енинона **1a** с малононитрилом в мольном соотношении 1:2.5 в присутствии такого слабонуклеофильного основания как диизопропиламид лития (ЛДА) в тетрагидрофуране (ТГФ). При комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере аргона образуются 5-оксо-5-фенил-3-фенилэтинил-1-цианопентаннитрил **4a** с выходом 41% и (2*RS*,3*SR*,4*RS*,6*SR*)-4-гидрокси-3-(оксофенилметил)-4-фенил-2,6-бис(фенилэтинил)циклогексан-1,1-дикарбонитрил **5a** с выходом 22% (рис. 6). Пиридины в присутствии этого слабонуклеофильного основания не образуются. Это подтверждает, что для формирования пиридинов из енинонов **1** и малононитрила необходима атака нуклеофила по циано-группе интермедиата **B** (см. рис. 4).

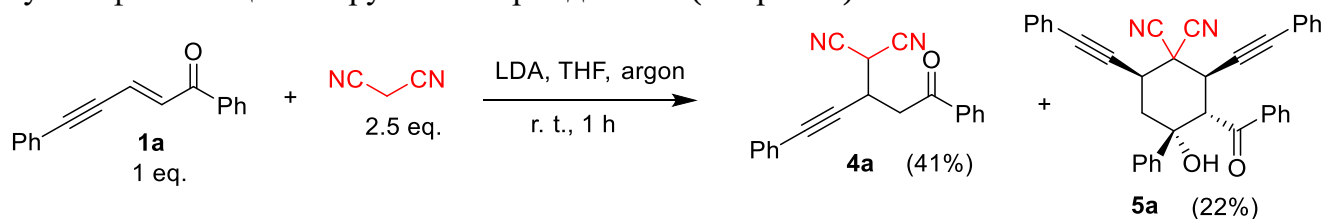


Рисунок 6 – Реакция енинона **1a** с малононитрилом в присутствии ЛДА в ТГФ при мольном соотношении енинон : малононитрил 1:2.5.

Реакции 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов с малононитрилом в присутствии диизопропиламида лития в тетрагидрофуране.

С целью получения циклогексанов **5** с бóльшими выходами было изменено соотношение исходного енинона **1** и малононитрила с 1:2.5 на 2:1. В реакции енинона **1a** с малононитрилом в присутствии ЛДА в ТГФ при комнатной температуре за 3 ч в атмосфере аргона образуется замещенный циклогексан **5a** с выходом 60% (сравни с рис. 6). Далее были осуществлены реакции других 1,5-диарилпент-4-ен-2-ин-1-онов **1** с малононитрилом в присутствии ЛДА в ТГФ в атмосфере аргона (рис. 7). В некоторых случаях наряду с целевыми циклогексанкарбонитрилами **5** получали линейные оксоцианопентаннитрилы **4** с выходами 5-26%. Строение соединений **5a**, **5b**, **5e** подтверждено с помощью РСА.

Стереохимия соединений **5** была установлена методом NOESY Н-Н. В спектрах NOESY наблюдаются корреляции между протонами на одной стороне циклогексанового кольца. Присутствуют кросс-пики между парами протонов H^a и H^b , H^a и H^d , H^a и OH , H^b и H^d , H^c и H^e , H^d и OH (рис. 8, 9).

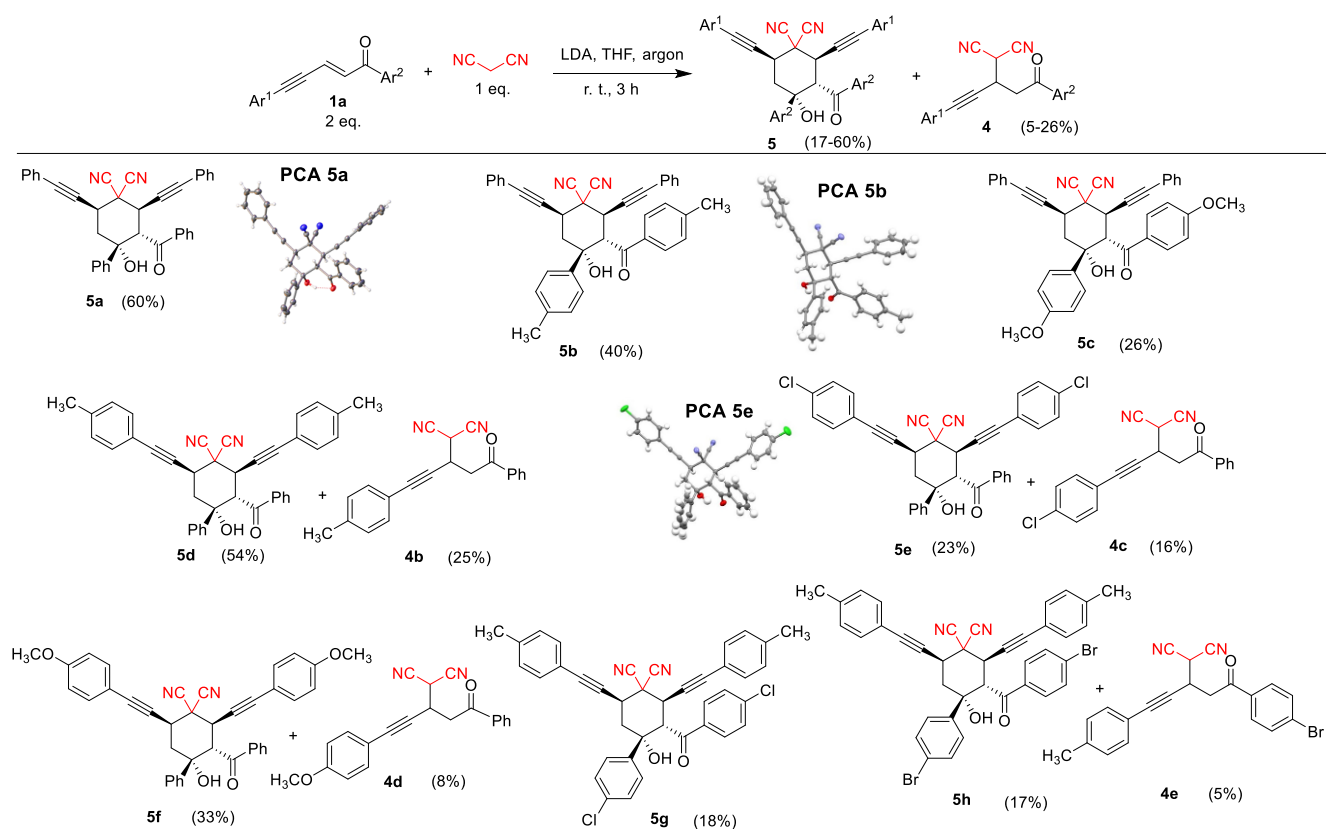


Рисунок 7 – Синтез 4-арил-3-(арилоксиметил)-2,6-бис(арилэтинил)-4-гидроксициклогексан-1,1-дикарбонитрилов **5a-h** и 5-арил-3-арилэтинил-5-оксо-2-цианопентаннитрилов **4a-e** из енинонов **1**.

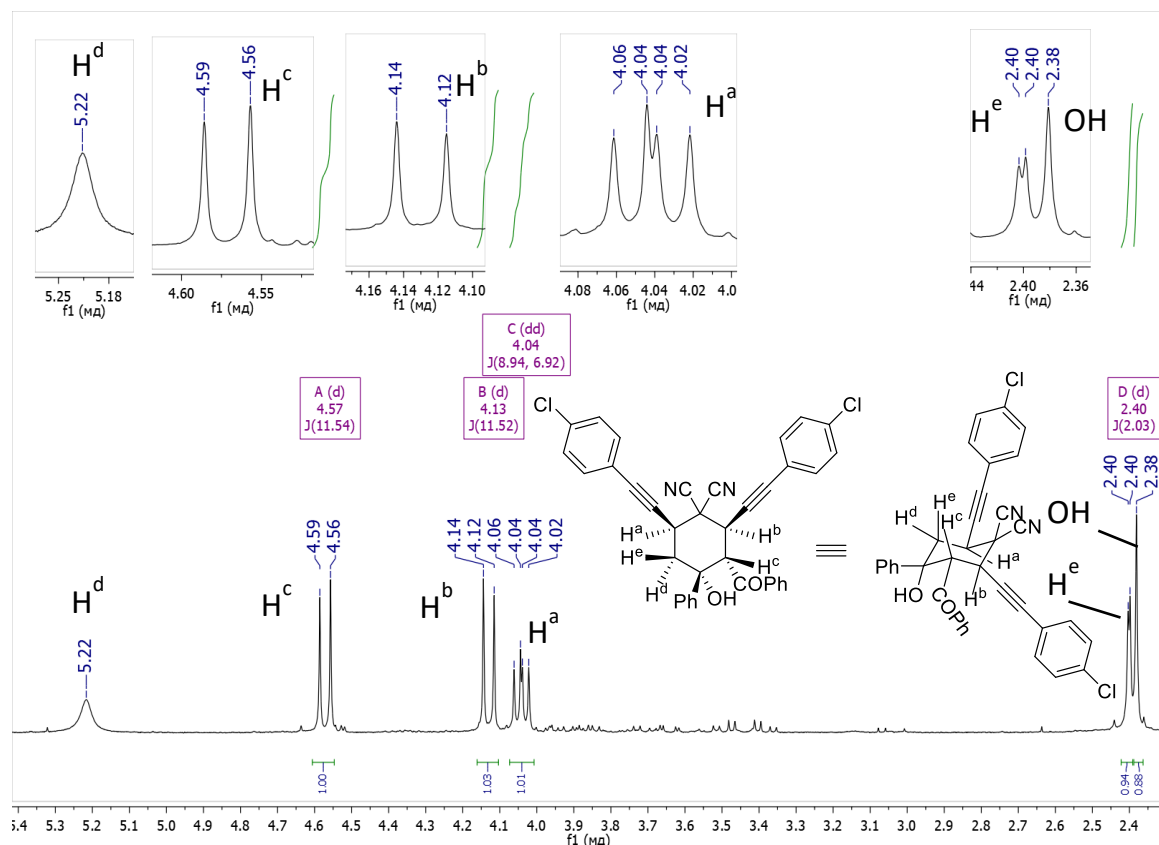
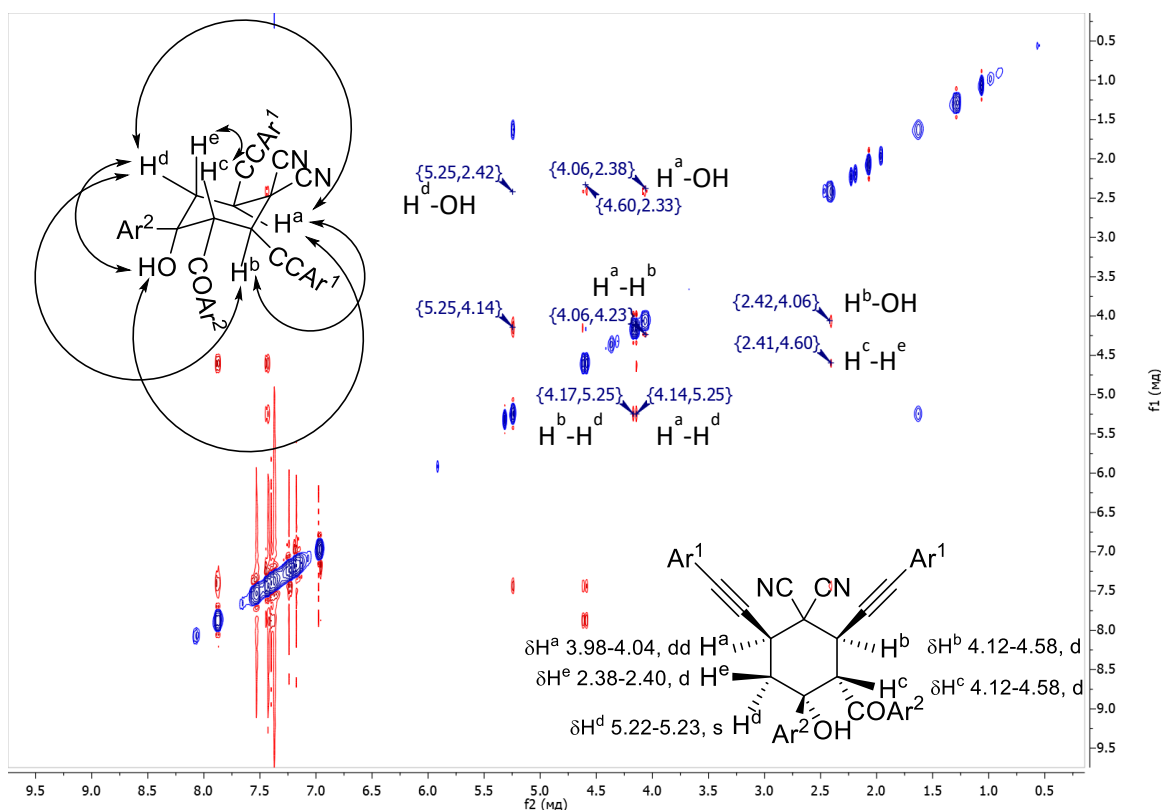
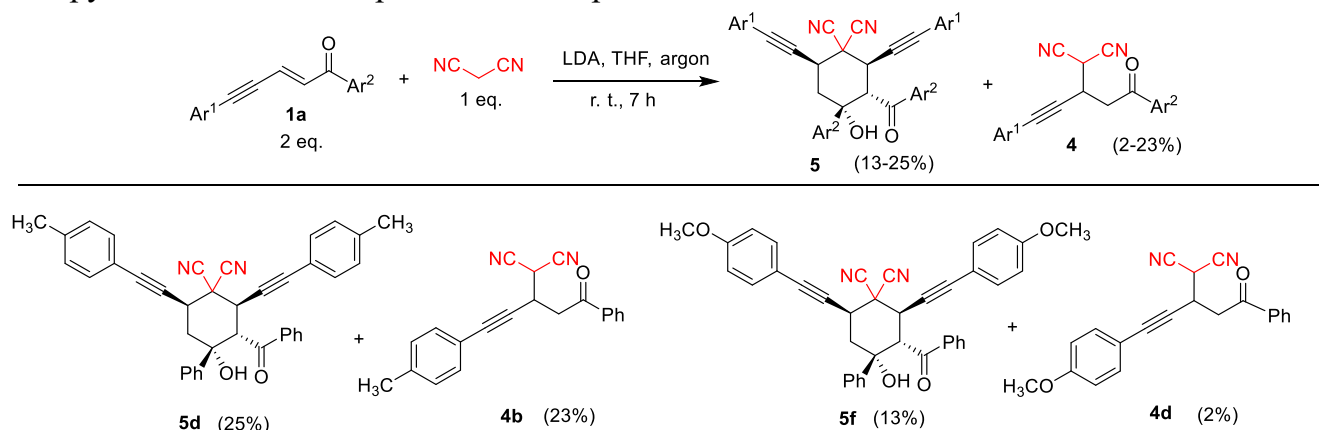


Рисунок 8 – Фрагмент спектра ЯМР ¹H соединения **5e**.

Рисунок 9 – Спектр NOESY Н-Н для вещества **5a**.

С целью повысить выход соединений **5** в смеси с другими продуктами этой реакции **4** увеличивали время реакции с 3 до 7 ч. Однако это привело к существенному снижению выходов циклогексанкарбонитрилов **5** (рис. 10), что может быть вызвано их деструкцией в основной реакционной среде.

Рисунок 10 – Реакция енина **1a** с малонитрилом в присутствии ЛДА в ТГФ в течение 7 ч.

Следующей задачей было найти условия для получения соединений **4** с более высокими выходами. Для этого проводили эксперимент с использованием енина **1a** и малонитрила в эквивалентном молярном соотношении 1:1 в присутствии ЛДА в ТГФ при комнатной температуре в течение 1 ч; в этих условиях соединение **4a** было получено с выходом 32% в смеси с веществом **5a** (рис. 11). Снижение температуры реакции до -40°C и уменьшение времени реакции до 0.5 ч снова привело к получению

смеси **4a** и **5a**, хотя выход **4a** повысился до 53% (рис. 12). Строение соединения **4a** подтверждено с помощью РСА.

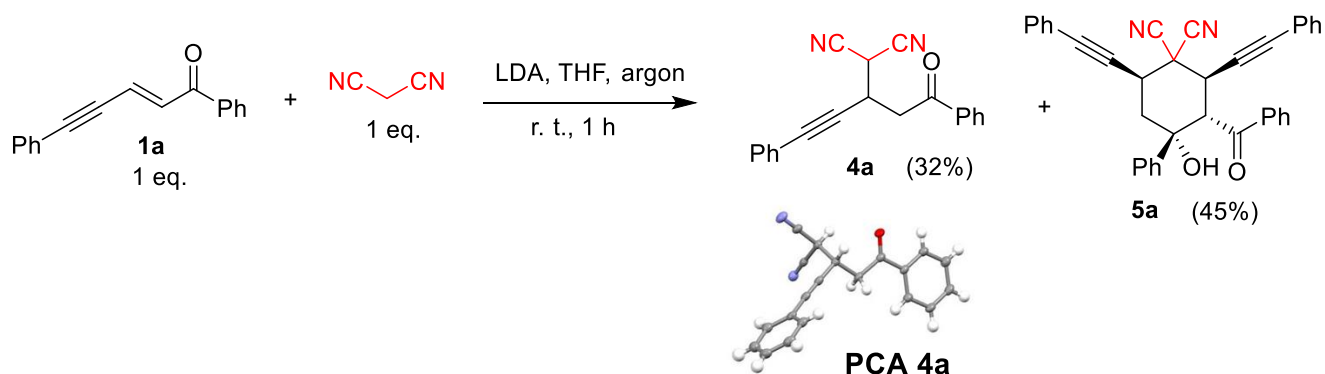


Рисунок 11 – Реакция енинона **1a** с малонитрилом в присутствии ЛДА в ТГФ при мольном соотношении енинон : малонитрил = 1:1.

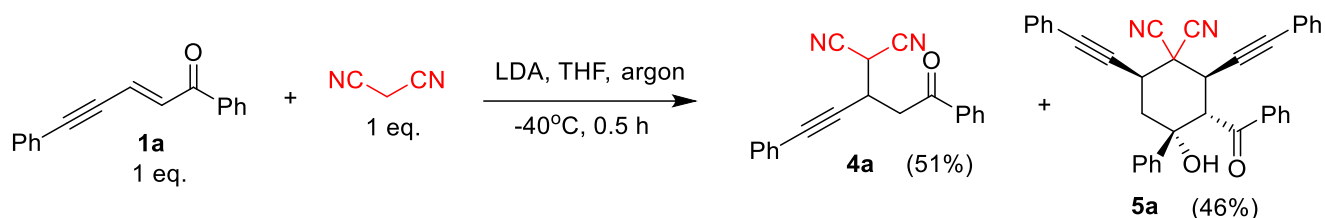


Рисунок 12 – Реакция енинона **1a** с малонитрилом в присутствии ЛДА в ТГФ при -40°C.

Предполагаемый механизм реакции включает в себя присоединение аниона малонитрила к двойной углерод-углеродной связи енинона **1**, что приводит к образованию аниона **M**, протонирование которого дает соединение **4**. Реакция может остановиться на этой стадии или идти дальше, когда депротонирование ведет к образованию аниона **N**. Последний вступает в реакцию с еще одной молекулой исходного енинона **1**, образуя димерный анион **O**, протонирование которого дает соединение **6**. С другой стороны, анион **O** может циклизоваться в интермедиат **P**, образуя циклогексановое кольцо. Эта стадия протекает стереоселективно, формируется только один стереоизомер частицы **P**. Наконец, протонирование аниона **P** приводит к образованию соединения **5** (рис. 13).

Согласно квантово-химическим расчетам (метод DFT) образующийся стереоизомер соединения **5a** обладает минимальной энергией: на 7 кДж/моль меньше, чем энергия следующего по оптимальности изомера, и на 49 кДж/моль меньше, чем энергия наименее оптимального изомера.

В подтверждение данного механизма реакции дикетодимеры **6a,b** были выделены в реакции енинона **1a** с малонитрилом в присутствии ЛДА в ТГФ в условиях проведения реакции при пониженной температуре -70°C в течение 0.5 ч (рис. 14). Пролонгирование этой реакции до 3 ч при -70°C привело к образованию всех трех продуктов реакции **5a**, **4a** и **6a,b** (рис. 15). Эти данные доказывают, что соединения **4** и **6** являются промежуточными соединениями в синтезе циклогексанов **5**.

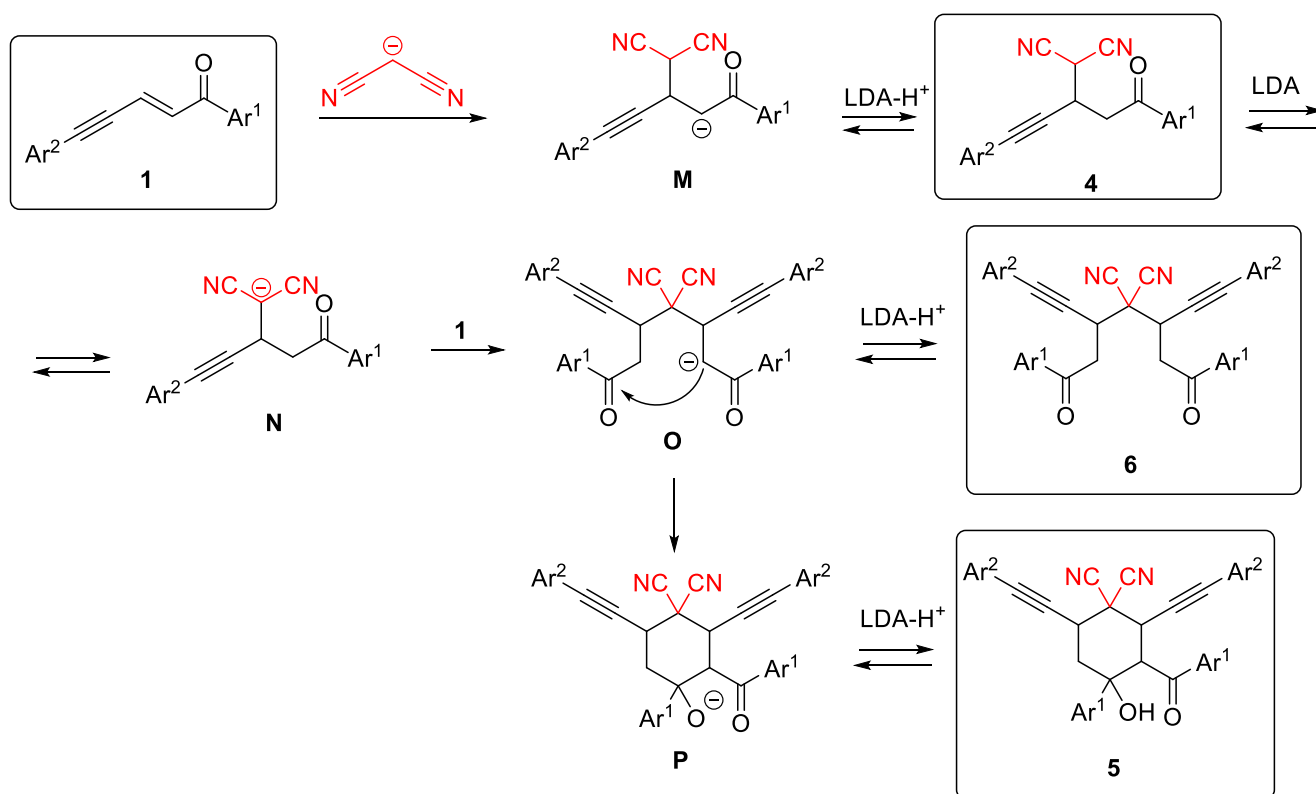


Рисунок 13 – Предполагаемый механизм реакции образования 4-арил-3-(арилоксиметил)-2,6-бис(арилэтинил)-4-гидроxicиклогексан-1,1-дикарбонитрилов **5** из енинонов **1**.

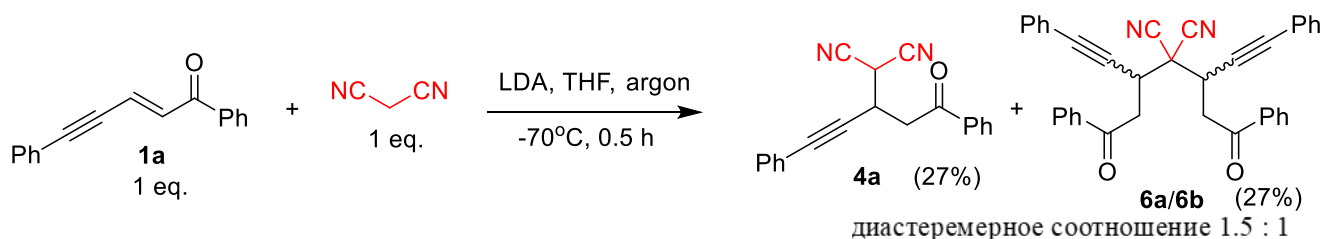


Рисунок 14 – Реакция енинона **1a** с малонитрилом в присутствии ЛДА в ТГФ при -70°C в течение 0.5 ч.

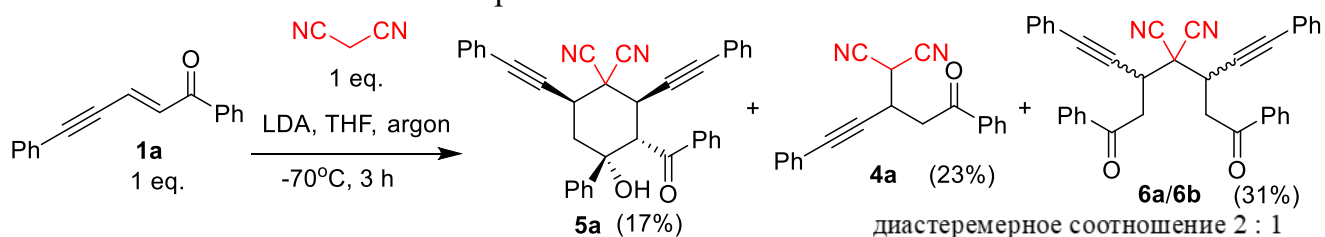


Рисунок 15 – Реакция енинона **1a** с малонитрилом в присутствии ЛДА в ТГФ при -70°C в течение 3 ч.

Фотолюминесцентные свойства соединений **2**, **3** и **5**.

Полученные пиридины **2** и **3** и циклогексанкарбонитрилы **5** проявляют фотолюминесцентные свойства. Были качественно охарактеризованы фотолюминесцентные свойства пиридинов **2** и **3** и количественно – свойства циклогексанов **5**. При возбуждении излучением с длиной волны 320 нм пики люминесценции наблюдали при 390-410 нм для арилэтинилпиридинов **E-2a**, **Z-2a** и смеси изомеров **E-,Z-2f** и при 365-370 нм для арилэтинилпиридинов **3a,f,h**. При

возбуждении излучением с длиной волны 436-465 нм для циклогексанкарбонитрилов **5b,c,e** максимумы излучения наблюдали при 520-550 нм. Квантовые выходы фотолуминесценции для **5b** и **5c** составили 5.0% и 2.8% соответственно.

Реакции 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов с 3-оксо-3-фенилпропаннитрилом в присутствии метилата натрия в метаноле.

Для дальнейшего исследования взаимодействия енинонов **1** с производными малонитрила в реакцию с ениноном **1a** вводили 3-оксо-3-фенилпропаннитрил в мольном соотношении 1:1. В присутствии метилата натрия в метаноле при комнатной температуре за 4 ч образуется смесь диастереомеров 2-бензоил-3-(2-оксо-2-фенилэтил)-5-фенилпент-4-иннитрила **7.1a/7.2a** с выходом 90%. Далее были осуществлены реакции других 1,5-диарилпент-4-ен-2-ин-1-онов **1** с 3-оксо-3-фенилпропаннитрилом в присутствии метилата натрия в метаноле, приводящие к диастереомерам **7.1/7.2** в соотношении 2.5:1 (рис. 16).

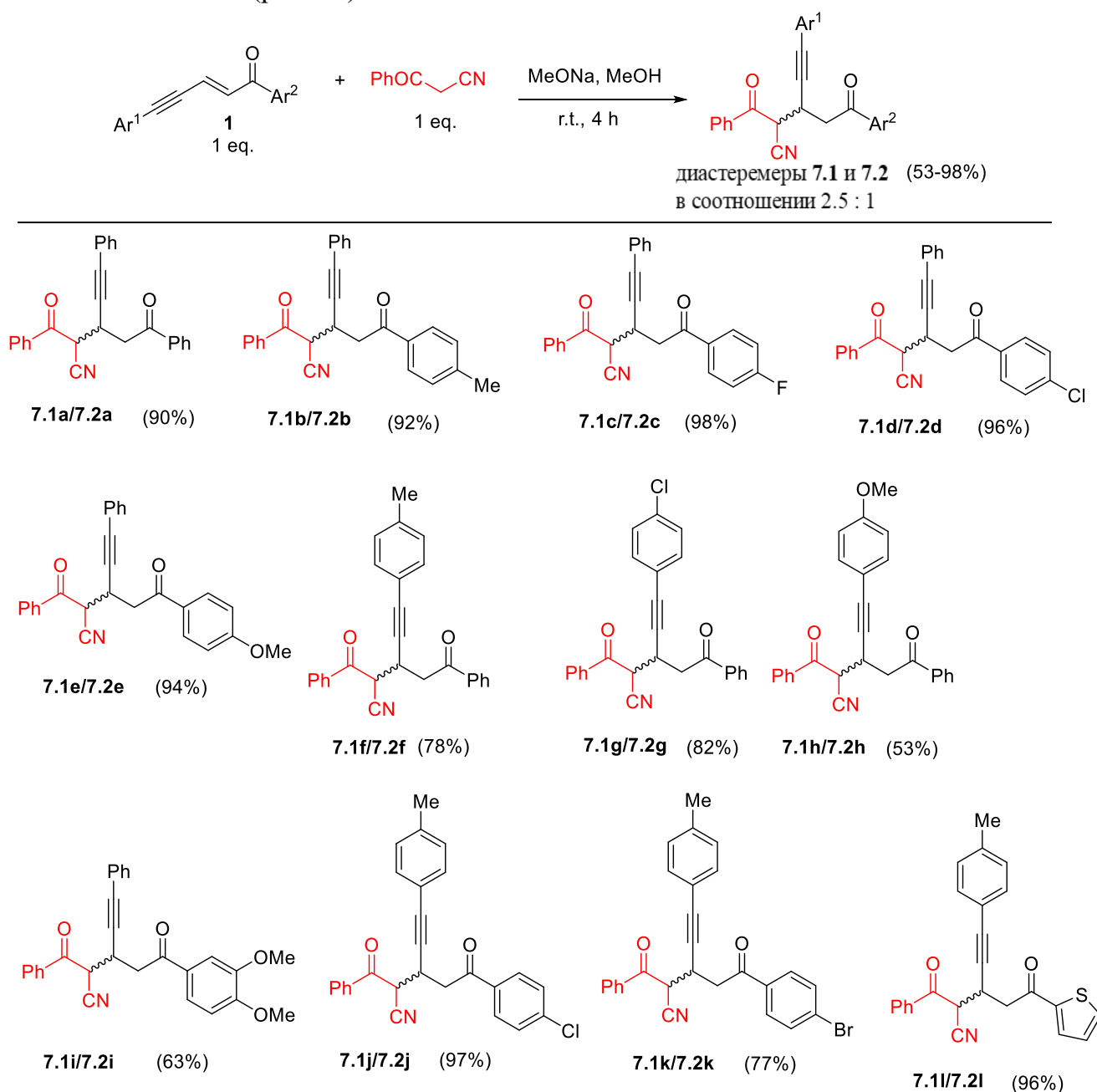


Рисунок 16 – Синтез 5-арил-2-бензоил-3-(2-оксо-2-арилэтил)пент-4-иннитрилов **7.1/7.2** из енинонов **1**.

Изменение мольного соотношения енинона **1** и 3-оксо-3-фенилпропаннитрила с 1:1 до 2:1 проводили для получения циклогексанов, подобных соединениям **5** (см. рис. 7). Однако образования циклогексанов **5** не наблюдалось. В присутствии метилата натрия в метаноле за 3 ч образовывались δ -дикетоны **7.1a/7.2a** с выходом 84% (рис. 17). Проведение этой же реакции в присутствии ЛДА в ТГФ в атмосфере аргона при комнатной температуре за 1 ч также приводило к δ -дикетонам **7.1a/7.2a** с выходом 79% (рис. 18).

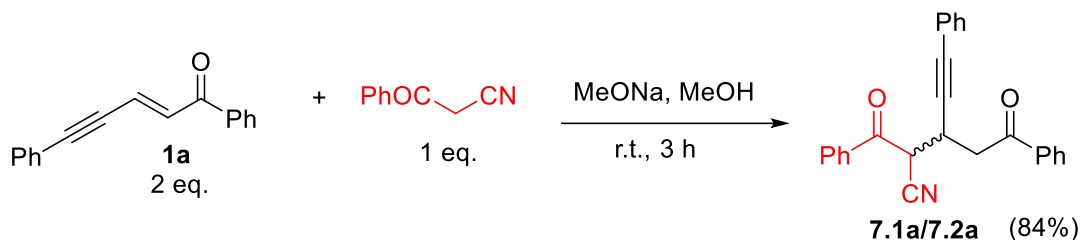


Рисунок 17 – Реакция енинона **1a** с 3-оксо-3-фенилпропаннитрилом в присутствии метилата натрия в метаноле при мольном соотношении енинон **1a** : 3-оксо-3-фенилпропаннитрил 2:1.

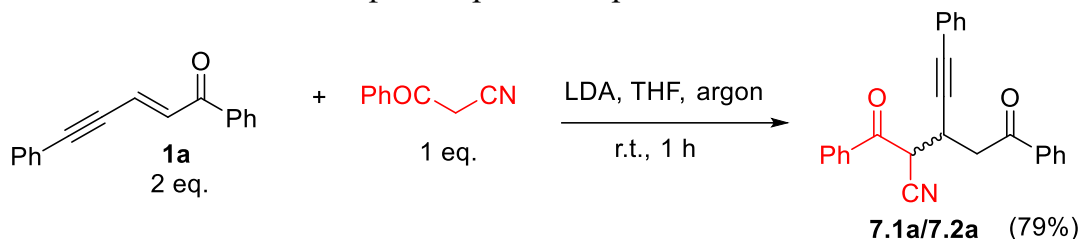


Рисунок 18 – Реакция енинона **1a** с 3-оксо-3-фенилпропаннитрилом в присутствии ЛДА в ТГФ при мольном соотношении енинон **1a** : 3-оксо-3-фенилпропаннитрил 2:1.

Предполагаемый механизм реакции начинается с региоселективного присоединения по Михаэлю аниона 3-оксо-3-фенилпропаненитрила к двойной углерод-углеродной связи исходного енинона **1**. На этой стадии анион может атаковать с обеих сторон плоскости связи C=C, что приводит к образованию диастереомерных анионов **Q1/Q2**, протонирование которых дает диастереомеры δ -дикетонов **7.1** и **7.2** (рис. 19).

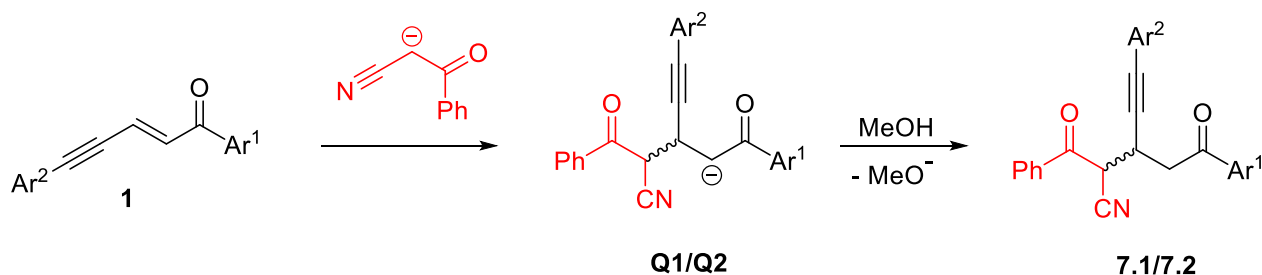


Рисунок 19 – Предполагаемый механизм реакции получения 5-арил-2-бензоил-3-(2-оксо-2-арилэтил)пент-4-иннитрилов **7.1/7.2** из енинонов **1**.

Реакция 2-бензоил-3-(2-оксо-2-фенилэтил)-5-фенилпент-4-иннитрила **7.1a/7.2a с гидразином.**

Для демонстрации синтетического потенциала полученных полифункциональных δ -дикетонов **7.1a/7.2a** была проведена реакция δ -дикетонов **7.1a/7.2a** с гидрохлоридом гидразина. В присутствии каталитического количества концентрированной соляной

кислоты в этаноле при кипячении за 5 ч образуется (4*SR*,5*RS*)-3,7-дифенил-5-(фенилэтинил)-5,6-дигидро-4*H*-1,2-дiazепин-4-карбонитрил **8** с выходом 83% (рис. 20). В спектре НМҚС соединения **8** четко видны корреляции группы CH₂, мультиплет протона группы CH-CN находится в более слабом поле, чем дублет дублетов протона группы CH-C≡C. Нет никакой корреляции в NOESY спектре между протонами H4 (4.23-4.26 м.д.) и H5 (1.26-1.29 м.д.), что указывает на *транс*-конфигурацию заместителей при атомах углерода C4 и C5.

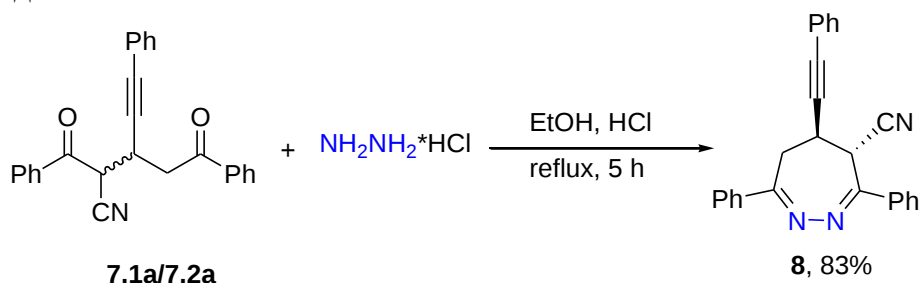


Рисунок 20 – Синтез 5,6-дигидро-4*H*-1,2-дiazепина **8** из δ-дикетонов **7.1a/7.2a**.

Таким образом, в зависимости от используемой СН-кислоты [CH₂(CN)₂ или NCCH₂COPh] и нуклеофильности/основности анионного реагента (RO[−] или *i*-Pr₂N[−]), могут быть получены различные продукты реакции **2**, **5** или **7** (рис. 21). Использование сильных основных и высоконуклеофильных алколят-анионов RO[−] приводит к включению алколятов в структуру продуктов реакции, пиридинов **2**. С другой стороны, использование менее нуклеофильного аниона *i*-Pr₂N[−] (из-за его большого пространственного объема) направляет реакцию по другому пути с образованием циклогексанов **5**. Следует отметить, что обе СН-кислоты, малононитрил CH₂(CN)₂ и 3-оксо-3-фенилпропаннитрил NCCH₂COPh, дают продукт присоединения Михаэля по связи C=C субстратов **1** на первых стадиях этих реакций. Однако на этой стадии эта реакция останавливается в случае NCCH₂COPh и идет дальше для CH₂(CN)₂. Это обусловлено более сильными электроакцепторными свойствами группы CN по сравнению с группой COPh, что ведет к образованию вторичных карбанионных частиц в реакциях с CH₂(CN)₂.

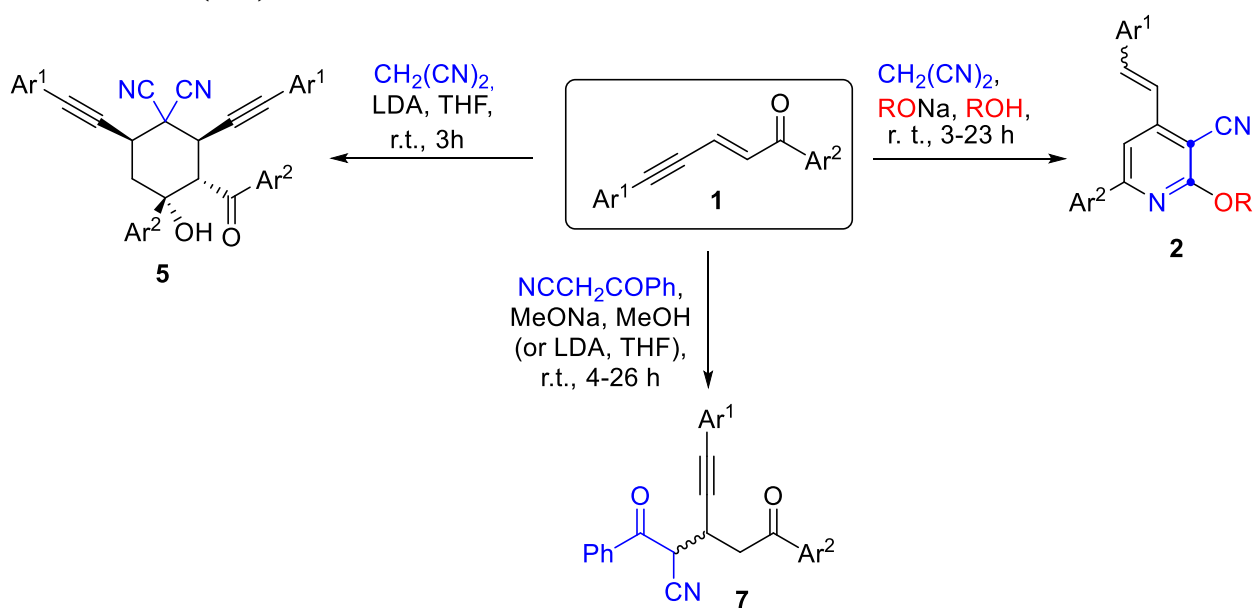


Рисунок 21 – Реакции 1,5-диарил-пент-2-ен-4-ин-1-онов с нуклеофилами, исследованные в данной работе.

Заключение

1. 1,5-Диарилпент-2-ен-4-ин-1-оны (линейно сопряженные ениноны) в реакции с малононитрилом и алкоксидами натрия в соответствующих спиртах, протекающей при комнатной температуре в течение 3-23 ч, образуют *E*-, *Z*-изомеры 2-алкокси-6-арил-4-(2-арилэтил)пиридин-3-карбонитрилов с выходами 40-82% и 2-алкокси-6-арил-4-(арилэтил)пиридины с выходами 5-17%. Наличие в структуре исходных енинонов электронодонорных заместителей в ароматическом кольце, сопряженном с карбонильной группой, повышает выход целевых продуктов реакции.
2. 1,5-Диарилпент-2-ен-4-ин-1-оны в реакции с малононитрилом в присутствии диизопропиламида лития в тетрагидрофуране, протекающей при комнатной температуре в течение 1-7 ч, дают (2*RS*,3*SR*,4*RS*,6*SR*)-4-арил-3-(арилоксиметил)-2,6-бис(арилэтил)-4-гидроксициклогексан-1,1-дикарбонитрилы с выходами 17-60%. В некоторых случаях 2-(1,5-диарил-5-оксо-пент-1-ин-3-ил)малононитрилы образуются в качестве побочных продуктов этой реакции с выходами 5-25%. Выходы целевых продуктов реакции выше в случае наличия электронодонорных заместителей в ароматических кольцах исходных енинонов.
3. 1,5-Диарилпент-2-ен-4-ин-1-оны при взаимодействии с 3-оксо-3-фенилпропаннитрилом в присутствии метилата натрия в метаноле образуют 5-арил-2-бензоил-3-(2-оксо-2-арилэтил)пент-4-иннитрилы с выходами 53-98%. Из 2-бензоил-3-(2-оксо-2-фенилэтил)-5-фенилпент-4-иннитрила по реакции с гидразином, катализируемой концентрированной соляной кислотой, получен (4*SR*,5*RS*)-3,7-дифенил-5-(фенилэтил)-5,6-дигидро-4*H*-1,2-дiazепин-4-карбонитрил с выходом 83%.
4. По данным квантово-химических расчетов методом теории функционала плотности (DFT) стереоизомер (2*RS*,3*SR*,4*RS*,6*SR*)-4-гидрокси-4-фенил-3-(фенилоксиметил)-2,6-бис(фенилэтил)циклогексан-1,1-дикарбонитрила, образующийся в результате реакции дифениленинона с малононитрилом в присутствии диизопропиламида лития, обладает минимальной энергией по сравнению с другими возможными стереоизомерами.
5. Предложены механизмы реакций 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов с малононитрилом и 3-оксо-3-фенилпропаннитрилом в присутствии различных оснований. На первой стадии в этих реакциях происходит присоединение нуклеофила к двойной углерод-углеродной связи енинона, реакция может остановиться на этой стадии с образованием аддукта присоединения по Михаэлю или пойти далее либо по пути атаки интермедиата нуклеофильным основанием, что ведет к замещенным пиридинам, либо по пути генерирования вторичного карбаниона из интермедиата и его атаки по второй молекуле енинона, что ведет к замещенным циклогексанам.
6. Найдено, что полученные арилэтил- и арилэтил-замещенные пиридины являются фотолюминесцентными соединениями, пики люминесценции проявляются при 365-370 нм и 390-410 нм соответственно при возбуждении излучением с длиной волны 320 нм. Обнаружено, что синтезированные циклогексанкарбонитрилы также являются фотолюминесцентными соединениями. При возбуждении излучением с длиной волны 436-465 нм максимумы излучения наблюдались при 520-550 нм.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Kuznetcova (Igushkina) A.V. Multicomponent reaction of conjugated enynones with malononitrile and sodium alkoxides: Complex reaction mechanism of the formation of pyridine derivatives / I.S. Odin, A.A. Golovanov, I.M. Grigorev, A.V. Vasilyev // Tetrahedron. – 2019. – Vol. 75. – № 33. – P. 4516.

2. Igushkina A.V. Stereoselective Synthesis of Multisubstituted Cyclohexanes by Reaction of Conjugated Enynones with Malononitrile in the Presence of LDA / A.A. Golovanov, I.A. Boyarskaya, I.E. Kolesnikov, A.V. Vasilyev // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25. – № 24. – P. 5920.
3. Igushkina A.V. Michael Addition of 3-Oxo-3-phenylpropanenitrile to Linear Conjugated Enynones: Approach to Polyfunctional δ -Diketones as Precursors for Heterocycle Synthesis / A.A. Golovanov, A.V. Vasilyev // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27. – P. 1256.
4. Kuznetsova (Igushkina) A.V. Synthesis of pyridines using reaction of linear conjugated enynones with malononitrile / A.A. Golovanov, A.V. Vasilyev // *Book of abstracts at The Fifth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing» (Moscow, Russia, 22-26 April 2019)* – Vol. 1. – P. 174.
5. Igushkina A. Synthesis of substituted cyclohexanes by the reaction of linear conjugated enynones with malononitrile / *Book of abstracts at International Student Conference «Science and Progress» (St. Petersburg, Russia, 10-12 November 2020)* – P. 36.
7. Игушкина А.В. Фотолюминесцентные свойства полизамещенных циклогексанов, получаемых по реакции линейно сопряженных енинонов с малононитрилом / А.А. Голованов, И.Е. Колесников, А.В. Васильев // *Сборник тезисов докладов IV Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, Россия 16–20 ноября 2020)* – Т. 2. – С. 62.

БЛАГОДАРНОСТИ

Благодарю моего научного руководителя, д.х.н., профессора Александра Викторовича Васильева, за чуткое руководство и оперативную обратную связь. Благодарю д.х.н. Александра Александровича Голованова за тесное сотрудничество. Выражаю благодарность к.х.н. Ирине Алексеевне Боярской за помощь с квантово-химическими расчетами.

Благодарю моих коллег: Станислава Лозовского, Олесю Хорошилову, Анну Заливацкую и Алексея Зерова — за важнейшие советы в проведении работы.

Выражаю благодарность Ивану Одину за содействие в исследованиях.

Благодарю Ольгу Бакулину за помощь с препаративной ВЭЖХ.

Выражаю благодарность Ресурсным центрам СПбГУ и лично их сотрудникам: Сергею Николаевичу Смирнову, Александру Юльевичу Иванову, Якову Михайловичу Григорьеву, Илье Колесникову, Ольге Балабас, Уссаме Маммери.

Благодарю моего мужа Сергея Игушкина и моего отца Владимира Кузнецова за поддержку и участие.