

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Тольяттинский государственный университет»
Институт химии и энергетики

(наименование института полностью)

Кафедра Химическая технология и ресурсосбережение

(наименование)

18.04.01 Химическая технология

(код и наименование направления подготовки)

Химия и технология продуктов основного органического и нефтехимического синтеза

(направленность (профиль))

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА (МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ)

на тему Разработка научных основ и принципиальной технологической схемы
производства пиридиновых бетаинов

Студент

Н.А. Инкина

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Научный
руководитель

к.х.н., доцент, А.А. Голованов

(ученая степень, звание, И.О. Фамилия)

Тольятти 2020

Содержание

Введение.....	3
1 Литературный обзор.....	8
1.1 Малоновая кислота.....	8
1.2 Эфиры малоновой кислоты	9
1.3 Малононитрил.....	10
1.4 Кислота Мельдрума.....	11
1.5 Бетаины и бетаиновые структуры	22
2 Результаты и их обсуждение	33
2.1 Взаимодействие с малоновой кислотой	33
2.1.1 Двухкомпонентная реакция	33
2.1.2 Трехкомпонентная реакция.....	34
2.2 Взаимодействие с кислотой Мельдрума	36
2.2.1 Двухкомпонентная реакция	36
2.2.2 Трехкомпонентная реакция.....	38
2.3 Взаимодействие с малоновыми эфирами.....	39
2.3.1 Двухкомпонентная реакция	39
2.3.2 Трехкомпонентная реакция.....	41
3 Расчетно-техническая часть.....	43
3.1 Принципиальная технологическая схема синтеза альдегида	43
3.2 Принципиальная технологическая схема получения бетаинов.....	46
3.3 Расчет материального баланса	48
4 Экспериментальная часть	59
Заключение	68
Список используемой литературы	69

Введение

В современной науке существует множество способов синтеза биологически активных соединений, большинство из них сводится к многостадийным реакциям, в которых тратится большое количество реагентов, растворителей и времени на синтез, очистку и описание каждого из исходных соединений. В последние десятилетия большой интерес вызывают мультикомпонентные реакции, позволяющие значительно сократить количество затрачиваемого времени на проведение реакций, а также объем используемых реактивов [1]-[3].

Среди прочих реакций отдельный интерес вызывают взаимодействия на основе метиленактивных соединений (также их можно называть СН-кислотами за счёт высокой подвижности атомов водорода при метиленовом фрагменте). Такие соединения обладают рядом преимуществ, а именно:

- позволяют быстро прийти к биологически активным соединениям (например арилгидразонам, адамантиевым производным, различным гетероциклам [4]-[7]);

- в большинстве случаев значительно сокращают скорость реакции за счёт высокой реакционной способности;

- облегчают дальнейшую модернизацию получаемых структур (за счёт наличия нитрильных, карбонильных и других группировок в составе исходных метиленактивных соединений).

Среди прочих представителей СН-кислот наибольший интерес представляют коммерчески доступные, либо легко синтезируемые в лабораторных условиях, вещества. К ним можно отнести малоновую кислоту **1**, эфиры малоновой кислоты **2**, малононитрил **3**, кислоту Мельдрума **4**, барбитуровую кислоту **5** (рисунок 1).

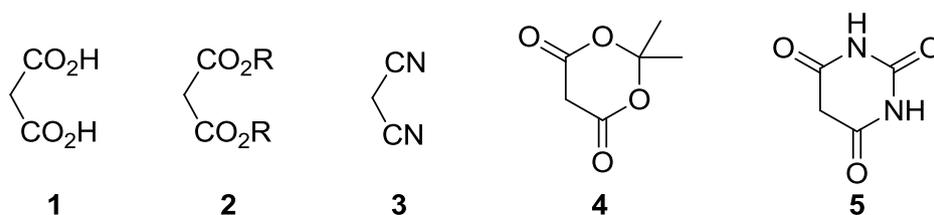


Рисунок 1 - Некоторые коммерчески доступные СН-кислоты

Эти соединения достаточно хорошо изучены и про них написано большое количество научных обзоров и статей. Отмечается их высокая реакционная способность, в частности в реакциях с карбонильными структурами. Взаимодействие алифатических и ароматических альдегидов с СН-кислотами достаточно широко описано в литературе [8]-[12].

Стоит отметить, что взаимодействие α -ацетиленовых альдегидов с СН-кислотами слабо изучено. Наличие тройной связи в соединениях позволяет сильно расширить возможности дальнейшей модификации структур путем взаимодействия с нуклеофильными агентами.

Актуальность и научная значимость настоящего исследования: заключается в необходимости разработки методик получения биологически активных веществ в количествах, способных удовлетворить потребность внутреннего рынка. Научная значимость состоит в получении и изучении химических свойств продуктов на основе α -ацетиленовых альдегидов.

Объект исследования: α -ацетиленовые альдегиды и СН-кислоты, а также продукты конденсации Кневенагеля.

Предмет исследования: некоторые аспекты химических свойств и технологии промышленного получения бетаиновых соединений на основе α -ацетиленовых альдегидов.

Цель исследования: оптимизация условий для проведения синтеза Кневенагеля между α -ацетиленовыми альдегидами и СН-кислотами для получения бетаиновых структур в мультиграммовых количествах и создание

принципиальной технологической схемы предлагаемой синтетической схемы.

Гипотеза исследования состоит в том, что, используя ацетиленовый фрагмент в молекуле, а также взаимодействия с СН-кислотами, можно разработать новые схемы синтеза бетаиновых и прочих потенциально биологически активных структур.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие **задачи**:

1. Провести анализ литературы по взаимодействию ненасыщенных альдегидов с СН-кислотами;
2. Подобрать условия и провести синтез аддуктов конденсации Кневенагеля;
3. Подтвердить строение полученных соединений;
4. Изучить химические свойства получаемых аддуктов;
5. Разработать основы технологической схемы для получения данных аддуктов.

Теоретико-методологическую основу исследования составили научные наработки в данном направлении научного руководителя - к.х.н., доцента Голованова А.А., а также ранее выполненные работы научного коллектива под руководством научного руководителя.

Методы исследования: изучение, анализ и обобщение литературных источников по теме магистерской диссертации. Проведение экспериментальных исследований, обработка и анализ полученных результатов с применением современных физико-химических методов анализа.

Научная новизна исследования заключается в:

- использовании в качестве исходных веществ алкильных и арильных α -ацетиленовых альдегидов. В литературе слабо описаны химические свойства данных веществ, в отличие от химии α , β -ненасыщенных альдегидов;

- разработке быстрого и эффективного метода образования бетаиновых соединений с участием α -ацетиленовых альдегидов, что не было описано ранее;

- разработке принципиальной технологической схеме получения бетаиновых структур.

Личное участие автора в организации и проведении исследования состоит в постановке цели и основных задач, выполнении аналитического обзор литературных данных по теме исследования. Изложенные в диссертации результаты исследований получены непосредственно автором работы или совместно с соавторами опубликованных работ. Обсуждение, обобщение и интерпретация полученных результатов исследования, подготовка научных публикаций и тезисов докладов проведены совместно с научным руководителем к.х.н., доцентом А.А. Головановым. Автором диссертации осуществлялось непосредственное планирование и проведение лабораторных экспериментов, анализ и обработка экспериментальных результатов, выполнение расчетов и подведение итогов работы.

Апробация и внедрение результатов работы велись в течение всего исследования. Его результаты докладывались на следующих конференциях:

- международная конференция "Менделеев-2019", г. Санкт-Петербург;
- университетская конференция "Студенческие дни науки - 2019", г.

Тольятти.

На защиту выносятся:

1. Условия для двух- и трехкомпонентных вариантов проведения конденсации Кневенагеля между α -ацетиленовыми альдегидами и СН-кислотами - кислотой Мельдрума, барбитуровой и малоновой кислотой, эфирами малоновой кислоты;
2. Подтверждение структуры полученных соединений с использованием современных методов анализа - методами ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК спектроскопии и в отдельных случаях монокристаллической рентгеновской дифракцией;

3. Принципиальная технологическая схема получения бетаинов и исходного α -ацетиленового альдегида;
4. Способность взаимодействия получаемых аддуктов с нуклеофильными агентами.

Структура магистерской диссертации диссертации.

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, содержит 48 рисунков, 10 таблиц, список использованной литературы (105 источников). Основной текст работы изложен на 80 страницах.

1 Литературный обзор

1.1 Малоновая кислота

Малоновая кислота представляет собой твердое вещество, используется для получения полиэфиров, в лакокрасочных производствах, в пищевой промышленности в качестве естественной консервирующей добавки. Является одной из наиболее коммерчески доступных СН-кислот. В настоящее время малоновая кислота в промышленности получается из двух основных источников - натуральное сырьё и гидролиз разнообразных малоновых эфиров.

Однако, в лабораторных условиях возможно применение и других, более специфических способов получения данного реагента (они представляют больше исторический, нежели практический интерес). Так, один из распространенных методов синтеза включает использование коммерчески доступной уксусной кислоты и её дальнейшая обработка цианидом натрия. Получаемое соединения **7** легко подвергается гидролизу, образуя малоновую кислоту **9** (рисунок 2) [13].

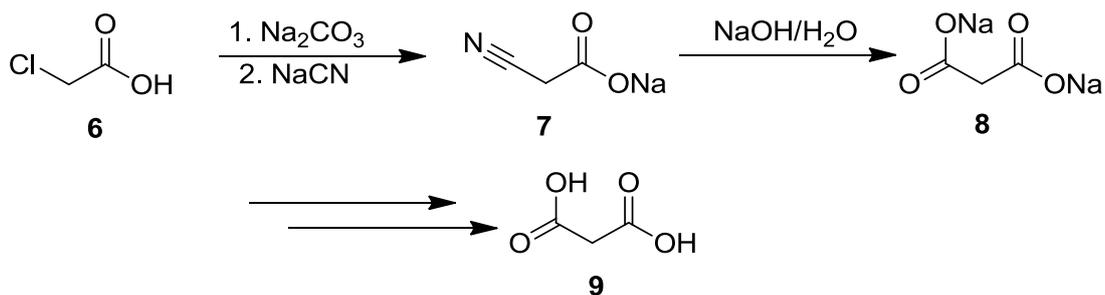


Рисунок 2 - Способ синтеза малоновой кислоты

В классических статьях отмечается, что малоновая кислота активно взаимодействует с гептиналем, образуя сначала аллилиденный аддукт,

который быстро перегруппировывается в соответствующий лактон. Реакция протекает в присутствии уксусной кислоты [14].

1.2 Эфиры малоновой кислоты

Среди прочих эфиров наибольшее применение нашли диэтиловый и диметиловый эфир. Диметиловый эфир представляет собой бесцветную жидкость почти без запаха. Диметилмалонат широко применяется в органическом синтезе, особенно в синтезе барбитуровой кислоты и других эфиров малоновой кислоты. Само вещество получается либо из малоновой кислоты путем стандартной реакции этерификации, либо из диметоксиметана при взаимодействии с угарным газом.

Наибольшее применение находит диметилмалонат в парфюмерной промышленности, он служит исходным соединением в синтезе многих веществ, создающих базу известных ароматов от домов Chanel, Calvin Klein и прочих.

Диэтилмалонат или диэтиловый эфир малоновой кислоты также бесцветная жидкость с приятным фруктовым запахом. Находит широкое применение в синтезе различных лекарственных веществ, а именно барбитуратов, седативных и антиконвульсивных препаратов. В пищевой промышленности используется в качестве ароматизатора.

В литературе имеется описание взаимодействия коричневого альдегида **10** (α , β -непредельного альдегида) с эфиром малоновой кислоты **11** в присутствии пиперидина (рисунок 3) [15]. Можно предположить, что аналогичная схема должна работать с α -ацетиленовыми альдегидами.

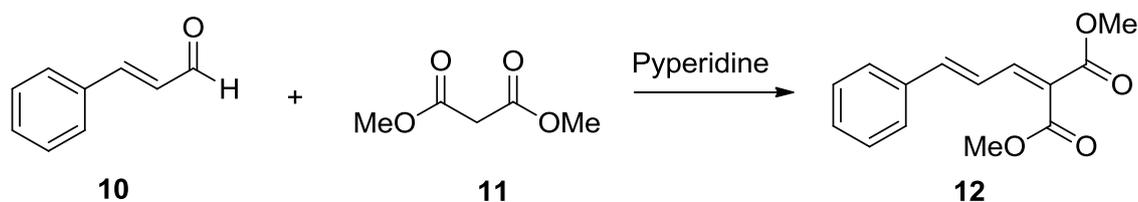


Рисунок 3 - Реакция эфира малоновой кислоты в присутствии пиперидина

1.3 Малононитрил

Малононитрил – высокотоксичное твердое вещество, широко применяемое в производстве полимеров в качестве сшивающего агента, смазочных масел в качестве стабилизатора, а также в синтезе лекарственных препаратов, гербицидов, фунгицидов, различных красителей и пигментов.

С точки зрения органического синтеза наличие двух нитрильных групп позволяет получать соединения с высоким потенциалом к дальнейшей модификации – циано-группы легко подвергаются дальнейшим превращениям, например гидролизу. Также малононитрил может быть применен в синтезе различных гетероциклов в качестве азотсодержащего синтона. Так, с использованием этой СН-кислоты могут быть получены пиримидины, цианопиридины и другие.

В частности, ранее была показана возможность применения малононитрила для синтеза флуоресцентных никотинитрилов (рисунок 4) [16].

Несмотря на высокую реакционную способность, особенно в реакциях конденсации, малононитрил обладает существенным недостатком – высокой токсичностью. Поэтому, при работе с ним следует соблюдать соответствующие требования техники безопасности, а при производстве – стремиться к максимальной очистке продуктов от этого соединения.

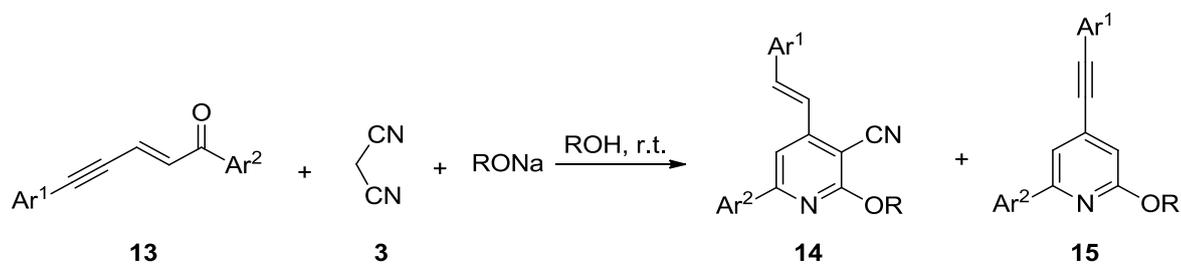


Рисунок 4 - Реакция малонитрила с ненасыщенными кетонами в присутствии алкоголята с образованием никотинонитрилов

1.4 Кислота Мельдрума

Кислота Мельдрума представляет собой твердое кристаллическое вещество, умеренно растворимое в воде и легко разлагающееся при нагревании.

Находит широкое применение в органическом синтезе ввиду высокой реакционной способности, особенно в реакциях нуклеофильного типа, а также в синтезе кетенов. Также, данная СН-кислота применяется в качестве защитной группы, которую впоследствии легко можно снять.

Может быть получена путем взаимодействия ацетона с другими реагентами, чаще всего с малоновой кислотой. Невозможность выдерживать высокие температуры сильно ограничивает область применения данной СН-кислоты.

Кислота Мельдрума отличается от других 1,3-дикарбонильных соединений тем, что она является чрезвычайно кислой и также очень электрофильной. С точки зрения кислотности кислоты Мельдрума рКа в воде составляет 4,83-4,93⁹, тогда как в ДМСО оно составляет 7,3¹⁰. По сравнению с другими 1,3-дикарбонильными соединениями кислотность кислоты Мельдрума аномальна (рисунок 5). Точное объяснение данному свойству все еще является предметом обсуждения, пока представляется, что комбинация циклической структуры, (*E*)-геометрии эфира и благоприятного орбитального перекрытия способствуют необычайно низкому рКа.

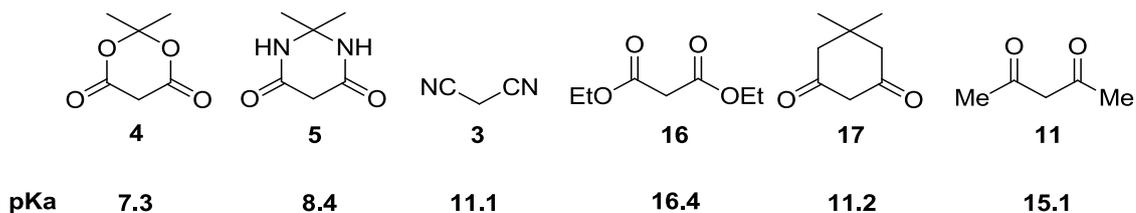


Рисунок 5 - Зависимость значения pKa от структуры некоторых СН-кислот

Вторым важным химическим свойством кислоты Мельдрума является ее электрофильность, которая в некоторой степени связана с ее кислотностью. Например, щелочной гидролиз диэтилмалоната легко происходит при 0 °С с образованием этилгидромалоната, в то время как кислота Мельдрума не гидролизуеться в аналогичных условиях, так как вместо этого происходит депротонирование. Хотя кислотность кислоты Мельдрума исключает использование сильноосновных нуклеофилов, в ряде работа продемонстрировано, что катализируемый кислотами гидролиз возможен.

В литературе описывается возможность применения кислоты Мельдрума в синтезе алкилиденных и арилиденных производных в присутствии ацетатной соли. При этом практически не наблюдается образование аддукта двойного присоединения по двойной связи (рисунок 6) [17].

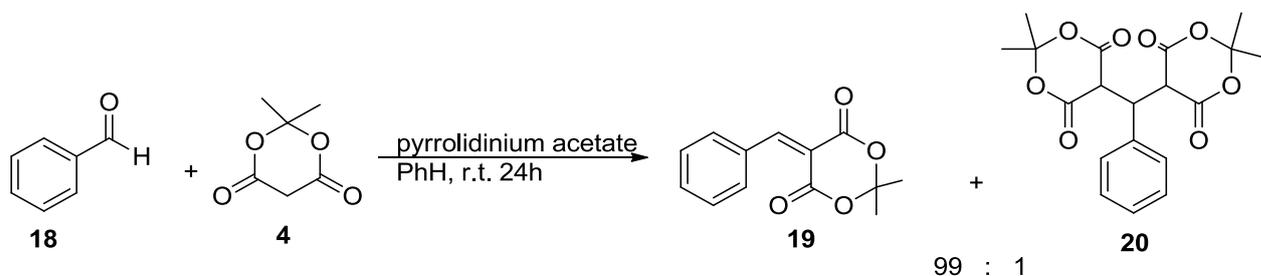


Рисунок 6 - Взаимодействие бензальдегида с кислотой Мельдрума с образованием продукта конденсации по Кневенагелю

Схожие с кислотой Мельдрума свойства имеет барбитуровая кислота. Данный уреид представляет собой бесцветные кристаллы, хорошо растворимые в воде со сравнительно высокой температурой разложения. Алкильные или арильные производные барбитуровой кислоты называются барбитуратами и проявляют крайне высокую биологическую активность, что и обуславливает область применения этой СН-кислоты. Многие барбитураты обладают седативным или снотворным действием, а сама кислота применяется в синтезе пиримидина, мочевой кислоты и других крайне важных соединений.

Помимо снотворных и обезболивающих свойств, барбитуровые кислоты обладают противовоспалительными, антисклеротическими и противораковыми свойствами [18]-[22]. Некоторые производные барбитуровой кислоты широко используются в качестве седативных, снотворных, противосудорожных, спазмолитических и местных анестетиков [23]-[24]. Бензилиден-барбитуровые кислоты полезны в качестве потенциальных органических окислителей, для получения оксадеазафлавинов и для асимметричного синтеза дисульфидов [25]-[26]. Некоторые из них были недавно изучены как нелинейно-оптические материалы [27].

Первым введенным в медицинскую практику барбитуратом был веронал, который использовался в качестве снотворного вещества с 1903 года. К настоящему времени подобные препараты вытеснены бензодиазепинами – более эффективными и безопасными ЛС. Век барбитуратов прошел, многие ЛС данной группы вышли из употребления из-за их побочных эффектов.

Те барбитураты, что используются и по сей день действительно незаменимы и, несмотря на новейшие разработки, эффективны. Это касается антиконвульсантов прежде всего. Казалось бы, вот уже в практику вошло пятое поколение противосудорожных ЛС, еще два года назад они были на этапе исследования своих свойств на животных, а сегодня это самое ЛС

бельгийской фирмы проходят клинические исследования, им уже лечат, и данное ЛС под названием Керра (действующее вещество – леветирацетам, производное пирролидина) даже можно встретить в российских аптеках. Таких примеров много, как и новых антиконвульсантов.

Фенобарбитал (люминал, 5-этил-5-фенил-2,4,6(1H,3H,5H)-пиримидинтрион) и бензонал (1-бензоил-5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота) – препараты первой линии выбора, они не уступают места новым ЛС. Названные биоактивные вещества относятся всего лишь ко второму поколению антиконвульсантов, но, как ни странно, люминалом до сих пор лечат эпилепсию в Англии, вполне прогрессивной стране, имеющей свои неврологические научные центры, где и разрабатывается часть новейших противосудорожных ЛС.

Бензонал дает яркий пример глубины зависимости "структура-биоактивность". Структура бензонала очень незначительно отличается от строения своего предшественника – фенобарбитала. Тем не менее простое бензоилирование последнего по одному атому имидного азота приводит к изменению уровня ожидаемой снотворной активности, а к ее полному исчезновению. При этом слабые антиконвульсивные свойства фенобарбитала переходят у бензонала в мощный противосудорожный эффект.

Здесь следует отметить, что фенобарбитал по разным данным классифицируется, как снотворное ЛС, хотя в медицинской практике люминал используется в качестве противоэпилептического средства и славится именно этим. Обладает сильным снотворным эффектом, который эпилептологи предпочитают относить к побочным.

Взаимодействует с барбитуратным участком ГАМКА-бензодиазепин-барбитуратного рецепторного комплекса и повышает чувствительность ГАМК-рецепторов к медиатору (ГАМК), в результате повышается длительность периода раскрытия нейрональных каналов для входящих токов ионов хлора и увеличивается поступление ионов хлора в клетку. Увеличение содержания ионов хлора внутри нейрона влечет за собой гиперполяризацию

клеточной мембраны и понижает ее возбудимость. В результате усиливается тормозное влияние ГАМК и угнетение межнейронной передачи в различных отделах ЦНС.

Общая схема получения барбитуратов основана на циклоконденсации замещенных эфиров малоновой кислоты с мочевиной или гуанидином в присутствии этоксида натрия. В первом случае образуется промежуточная натриевая соль, а во втором – промежуточный имин, которые затем переводят в уреиды. Другим из методов – взаимодействие мочевины с диэтиловым эфиром малоновой кислоты в присутствии этилата натрия.

Обычно получение 5,5-дизамещенных барбитуратов не вызывает больших проблем, но необходимость ввести циклоалифатические или ароматические заместители усложняет синтез. При получении гексенала сначала синтезируют ключевое производное моонитрилмалоната. Для этого конденсируют циклогексанон с цианацетатом до производного циклогексана, которое затем метилируют диметилсульфатом. Обе однотипные реакции катализируются основаниями. Дизамещенный малонат далее циклизуют с циангуанидином. Образовавшееся при этом натриевое производное диазина N-метируют (замещением натрия), а затем проводят гидролиз.

Гексапиримидиновое ядро барбитуровой кислоты, содержащее три карбонильные группы и четыре подвижных атома водорода, обладает высокой реакционной способностью. Разнообразие химических превращений барбитуровых кислот увеличивается также тем обстоятельством, что триоксогексагидропиримидины, в силу строения своей молекулы, способны к многообразию енолизации.

Обуславливает способность триоксогексагидропиримидинов к реакциям с перенесением реакционного центра, например к алкилированию в одних условиях по азоту. В других – по 5-углеродному атому.

Барбитуровая кислота является сильной кислотой, имеющей $pK_a = 4,01$ в воде. Она частично растворима в таких растворителях, как вода и метанол, в которых барбитуровая кислота продолжает обладать сильными

кислотными свойствами [28]. Барбитуровая кислота также имеет «активную» метиленовую группу и может участвовать в реакциях конденсации с альдегидами или кетонами, которые не содержат α -водород. Общий тип этой реакции обычно называют конденсацией Кневенагеля [29]-[30]. Реакция барбитуровой кислоты с карбонильными соединениями была изучена еще в 1864 году.

Конъюгированные 5-алкенильные производные кислоты Мельдрума обладают многими физическими свойствами замещенных кислот Мельдрума. Они, как правило, представляют собой твердые вещества, которые могут быть очищены перекристаллизацией и часто стабильны на воздухе в течение длительных периодов времени. Они классифицируются, основываясь на количестве заместителей в алкене, на монозамещенные **21** и дизамещенные **22** алкилидены (рисунок 7).

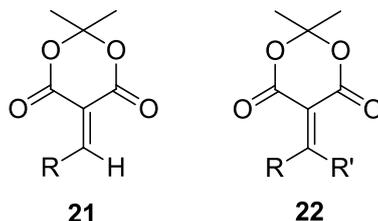


Рисунок 7 - Производные кислоты Мельдрума, получаемые реакцией с альдегидами или кетонами

Типичный разрыв связи для синтеза алкилиденовых кислот Мельдрума происходит через алкен, так что предшественниками для дизамещенных алкилиденов являются кислота Мельдрума и кетоны. Реакция, которая нашла самое широкое применение, представляет собой опосредованную TiCl_4 конденсацию Кневенагеля, которая применима к широкому кругу кетонов (рисунок 8).

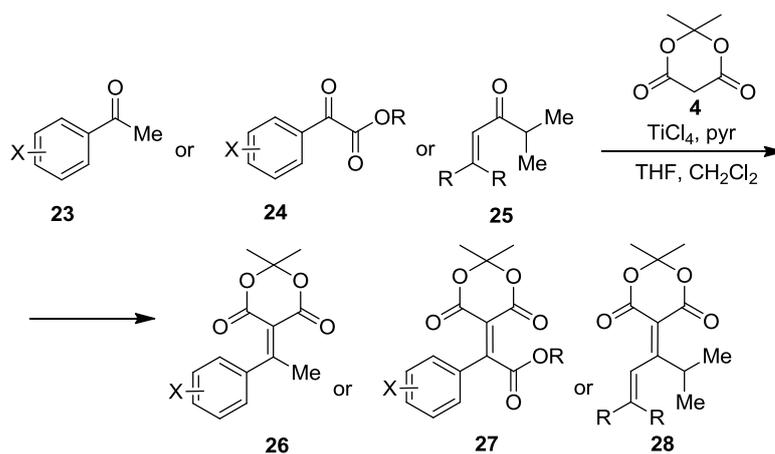


Рисунок 8 - Общие способы получения производных кислот Мельдрума

Кетоны реагируют значительно труднее альдегидов. На этой особенности основан способ разделения их смесей кипячением с водными растворами барбитуровых кислот.

Выделенные продукты конденсации Кнегевагеля содержат как моно-, так и дизамещенные продукты конденсации [31]. Это означает, что даже обедненные нуклеофилы, будут взаимодействовать с вновь образованным алкеном в ходе реакции (рисунок 9) с образованием бис-производных **30**. Эта неудачная тенденция к присоединению Михаэля была отмечена в самых ранних синтезах и представляет собой проблему при выделении аддуктов Кневенагеля в чистом виде. Помимо снижения общего выхода алкилидена, обнаружено, что аддукты Михаэля часто трудно отделить от желаемых продуктов.

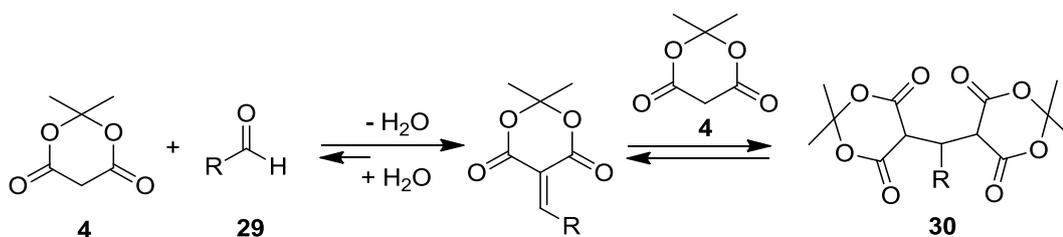


Рисунок 9 - Образование продуктов по Михаэлю

В общем случае, для проведения реакции селективно по Кневенагелю, используется катализ кислотами и основаниями [32]-[38]. С другой стороны, есть ряд альтернативных подходов, позволяющих нивелировать возможность протекания реакции Михаэля различными "уловками". Например, представлен метод, который полностью исключает использование альдегидов, является получение диметиламинометиленового производного кислоты Мельдрума **33** путем взаимодействия кислоты Мельдрума **4** с диметилформамиддиметилацеталем **31**. Это стабильное твердое вещество реагирует с металлоорганическими нуклеофилами, такими как реактивы Гриньяра, путем добавления или удаления с образованием монозамещенных алкилиденов (рисунок 10) [39]. Промежуточный анион стабилизируется шестичленным кольцевым хелатом **33**, который предотвращает преждевременное удаление диметиламида. Таким образом, алкилиден не образуется до окончания кислотной обработки, и поэтому двойное присоединение нуклеофила не является проблемой.

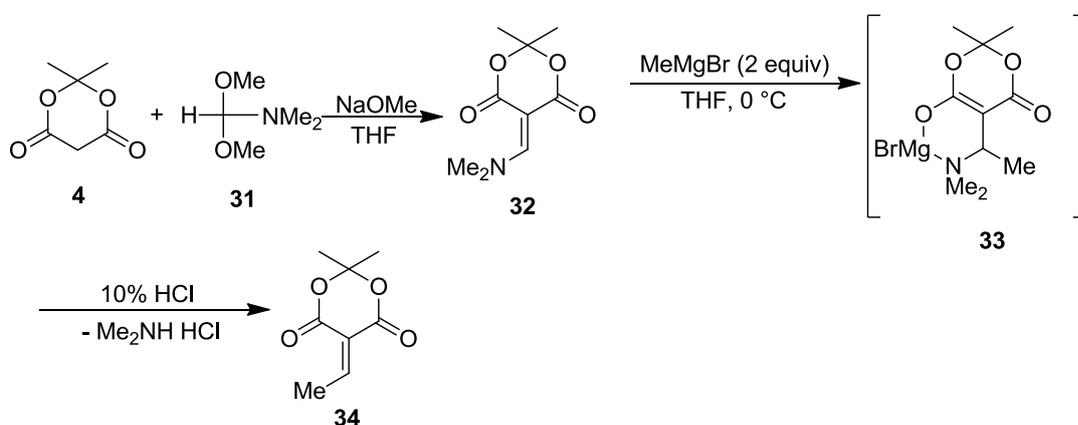


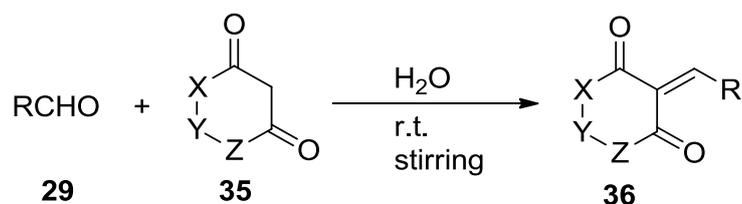
Рисунок 10 - Альтернативный подход к получению кислот Мельдрума

Конденсация Кневенагеля альдегидов с СН-кислотами является важным и широко используемым методом для образования углерод-углеродных связей в органическом синтезе с многочисленными применениями в тонком синтезе веществ, гетеро-реакции Дильса-Альдера и

синтез карбоциклических, а также гетероциклических соединений биологического значения [40]-[44]. Реакции обычно катализируются основаниями, такими как амины, аммиак или этюксид натрия в органических растворителях. Кислоты Льюиса, поверхностно-активные вещества, цеолиты и гетерогенные катализаторы также могут быть использованы, как катализаторы данной реакции [45]-[47].

Аналогичным образом, использование ионных жидкостей открывает новый метод для органического синтеза [48]-[49]. Использование экологически безопасных растворителей, таких как вода и реакции, не содержащие растворителей, представляет собой очень эффективные процедуры с использованием зеленой химической технологии, как с экономической, так и с синтетической точек зрения [50]-[51]. Они не только уменьшают затраты на утилизацию органических растворителей, но также увеличивают скорость многих органических реакций. Поэтому была исследована конденсация Кневенагеля в водной среде, а также в отсутствие растворителей, которые обычно катализируются кислотами Льюиса или основанием и требуют жестких условий [52]-[57]. Некоторые из этих реакций проводятся на твердых носителях, чему способствует инфракрасный, ультразвуковой или микроволновый нагрев [58]-[60].

В литературе описан очень простой и очень эффективный метод конденсации различных ароматических и гетероароматических альдегидов **29** с некоторыми СН-кислотами (условно обозначены **35**), например, малонитрилами, этилцианоацетамидом этилцианоацетат, барбитуровыми кислотами, кислотами Мельдрума, димедоном и пиразолоном в воде при комнатной температуре при перемешивании (рисунок 11) [61]. За исключением нескольких случаев, все реакции происходили быстро и были завершены всего за несколько минут с превосходные выходы продуктов конденсации **36** (таблица 1).



- 1: X=NH, NMe, Z=NH, NMe, Y=CO
 2: X=Z=O, Y=CMe₂
 3: X=Z=CH₂, Y=CMe₂

Рисунок 11 - Образование продуктов по Кневенагелю без катализаторов

Таблица 1 – Условия синтеза и выходы соединений **36**

R	Время, мин	Выход, %
C ₆ H ₅	5	98
4-ClC ₆ H ₅	5	94
4-НОС ₆ H ₅	8	90
4-CH ₃ C ₆ H ₅	60	60
4-OCH ₃ C ₆ H ₅	30	60

Аналогично протекает реакция ароматических альдегидов **29** с кислотой Мельдрума **4** в присутствии цетилтриметиламмонийбромида (СТМАВ) при комнатной температуре в воде (рисунок 12) [62]. В результате этого были выделены продукты конденсации по Кневенагелю с выходами 69-98% (таблица 2).

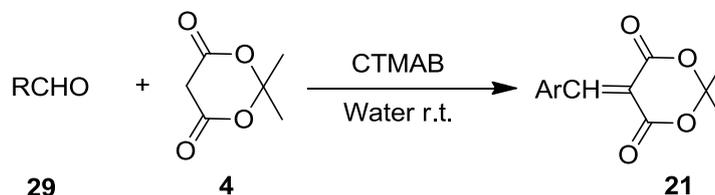


Рисунок 12 - Образование продуктов по Кневенагелю в присутствии цетилтриметиламмонийбромида.

Таблица 2 – Условия синтеза и выходы продуктов **21**

R	Время, мин	Выход, %
C ₆ H ₅	2	76
4-NO ₂ C ₆ H ₄	2	85
4-CH ₃ OC ₆ H ₄	2	78
4-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄	2	69
4-НОС ₆ H ₄	2	98
4-НО-3CH ₃ OC ₆ H ₃	2	72
3,4-O-CH ₂ -OC ₆ H ₃	2	83
C ₆ H ₅	0.5	76
4-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄	0.5	79
4-ClC ₆ H ₄	0.5	82

Одним из интересных является взаимодействие алкилиденовых производных кислот Мельдрума с фенолами. Как показано на рисунке 13, этот метод сопряженного присоединения/ацилирования может осуществляться двумя возможными конкурирующими механизмами. С-алкилирование путем добавления конъюгата Фриделя-Крафтса с последующим О-ацилированием дает 3,4-дигидрокумарины **41** и **42**, тогда как противоположная реакция (О-алкилирование/С-ацилирование) дает хроманоны **37** и **38**. Кроме того, метоксизамещенные алкилидены подвергаются потере молекулы метанола с получением ненасыщенных продуктов, например, кумаринов и хромонов, соответственно [63].

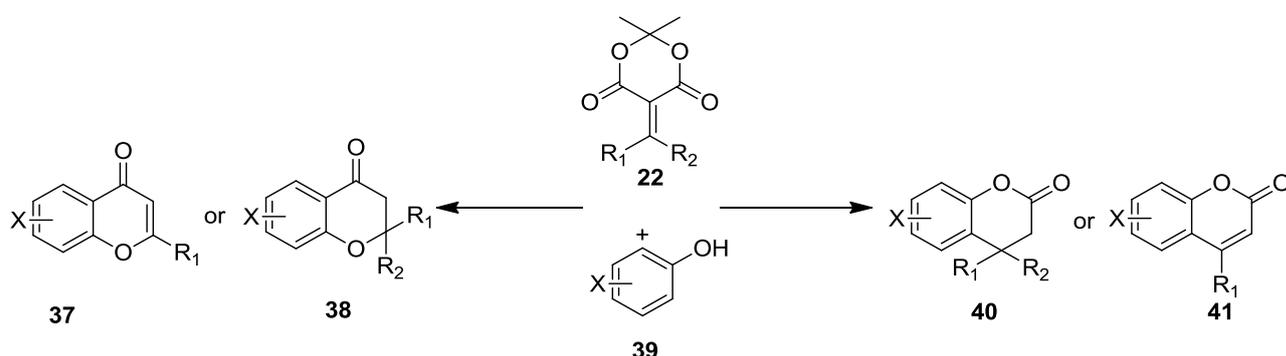


Рисунок 13 - Взаимодействие продуктов конденсации с кислотой Мельдрума и фенолов

1.5 Бетаины и бетаиновые структуры

Важным классом биологически активных веществ являются бетаины — это внутрисолевая форма соединений с карбоксильной группой и, как правило, четвертичным атомом азота. По сути, данные соединения могут быть отнесены к цвиттерионам. Такие соединения имеют высокую температуру плавления, как правило хорошо растворяются в воде. Бетаины и аминокислоты занимают особое место среди органических веществ. Оба этих класса соединений отличаются необычно высокими температурами плавления, их высокой растворимостью в воде и нерастворимостью в полярных органических растворителях и тем, что во всех случаях их раствор имеет диэлектрические постоянные, которые выше, чем у растворителя [64]-[67].

Все эти свойства находят естественное объяснение с точки зрения их структуры в виде цвиттерионов. Термин бетаин, который первоначально обозначал триметилированное производное глицина, фактически включает все внутренние соли четвертичного аммония, фосфония и сульфония [68].

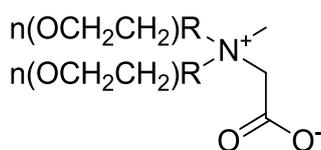
Внутренние четвертичные аммониевые соли являются основными, в отличие от аминокислот, которые являются амфотерными. Основность карбоксилатной группы уменьшается с увеличением количества метиленовых групп, разделяющих положительные и отрицательно заряженные группы [69]-[70]. Гидрофильность возрастает с увеличением расстояния между межмолекулярными зарядами. Это связано с увеличением эффективного дипольного момента, который зависит от этого расстояния и диэлектрических свойств среды [71]. Среди водорастворимых поверхностно-активных веществ бетаины с длинной углеродной цепью были признаны особенно устойчивыми к внешним условиям, особенно ионной силе и температуре [72].

Многие бетаиновые соединения нашли применения в фармацевтической, агротехнической, биологической и других областях промышленности [73]-[74].

Впервые бетаин был выделен из сока сахарной свеклы *Beta vulgaris*, отсюда и появилось название [75]. Бетаины были найдены в самых разных растениях. В тканях животных бетаин образуется в результате ферментативного окисления и играет важную роль в процессе трансметилирования [76].

Азотсодержащие бетаины являются наиболее изученными представителями в своем классе. Обладают множеством полезных свойств и представляют значительный практический интерес. Так, в ряду бетаинов найдены соединения, обладающие антибактериальными свойствами, и биомаркеры [77]-[78]. Выделенные из морской губки *Dysidea herbacea* мезоионные азагетероциклические производные проявляют сродство к глутаматным рецепторам [79]. Было показано, что глицилбетаин (2-(триметиламмоний)ацетат) может использоваться при лечении заболеваний, вызванных дисфункцией печени [80]. Хорошо известны и поверхностно-активные свойства бетаинов [81]. Некоторые бетаины пиридинового ряда являются хромофорами, обладают флуоресцентными и сольватохромными свойствами [82]-[83]. В связи с этим поиск новых бетаинов, обладающих ценными свойствами, является важной и актуальной задачей.

Лаурил бетаин – используется при нефтедобыче для образования пен, является амфотерным ПАВом (рисунок 14). Часто используется в косметике [84].



42

Рисунок 14 - Структурная формула лаурил бетаина

Другой пример бетаина служит в нефтепереработке и обладает поверхностно активными свойствами (рисунок 15) [85]. Используется совместно с наночастицами при синтезе биотоплива на основе природного масла [86].

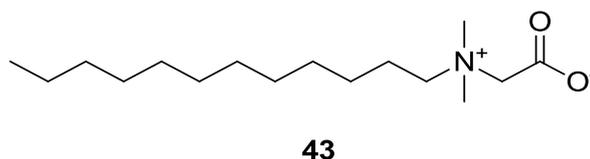


Рисунок 15 – Поверхностно-активный бетаин

Бетаиновые соединения **44-46**, выделенные из морской губки, показывают сродство (аффинность) к глутаматовым рецепторам (рисунок 16) [86]. Наличие гетероциклического фрагмента приводит к появлению новых, неожиданных свойств. Так, пиридинсодержащие бетаины **59-61** обладает таким свойством как сольватохромизм (рисунок 16) [87].

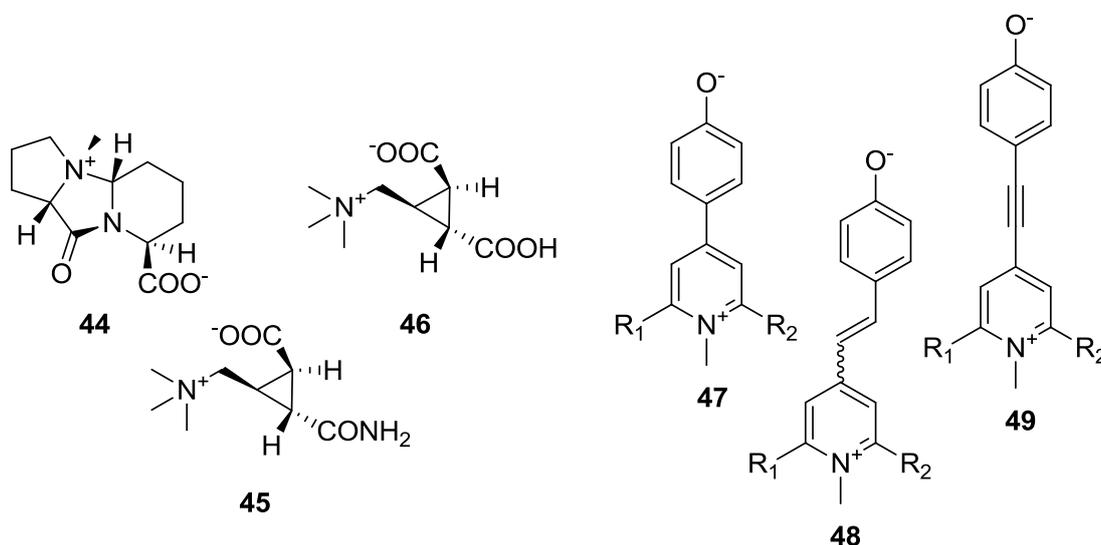


Рисунок 16 - Некоторые бетаиновые структуры

Триметилглицин **50** – легкодоступный для использования и получения бетаин (рисунок 17). Исследователи выяснили, что данное цвиттерионное

соединение можно использовать для получения экологически чистого глубокого эвтектического растворителя с добавлением карбамида и воды [88]. Данную систему можно использовать для извлечения протеинов. Как и другие бетаиновые соединения триметилглицин обладает большим потенциалом в области биологической активности. Учеными было выяснено, что данное соединение положительно влияет на ряд заболеваний, вызванных дисфункцией работы печени [89].

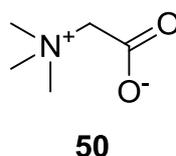


Рисунок 17 - Структурная формула триметилглицина

Некоторые бетаиновые системы, как изображенная на рисунке 18, содержащая сопряженные системы, могут выступать в роли хромофоров, в данном случае аза-хромофоров [90].

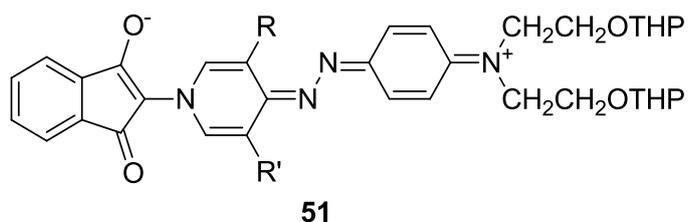


Рисунок 18 - Бетаиновый хромофор

Для оценки биохимических процессов, протекающих в организме человека, можно пользоваться бетаиновыми метаболитами в качестве биомаркеров. Так, содержание бетаина пролина – стахидрина **52** – может быть использован для контроля правильности рациона питания и качества поступающих в организм продуктов (рисунок 19) [91].

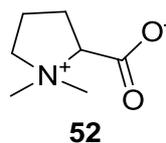


Рисунок 19 - Структурная формула стахидрина

Соединения, выделенные из поли(4-винилпиридина) - в частности, поли-карбоксиветаин **53** – заинтересовали исследователей своим широким спектром антибактериальной биологической активности (рисунок 20). Стоит отметить, что с удлинением мостиковой CH_2 группы активность падает [92].

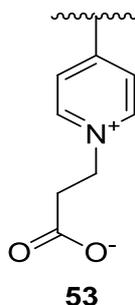


Рисунок 20 - Структурная формула поли-карбоксиветаина

Среди прочих свойств бетаинов можно выделить их способность к флуоресценции и поглощению света. Как и было описано ранее, пиридиновые бетаины **54-57** ожидаемо обладают нелинейными оптическими свойствами, а также халохромизмом, сольватохромизмом, термосольватохромизмом и многими другими свойствами (рисунок 21) [93]-[94].

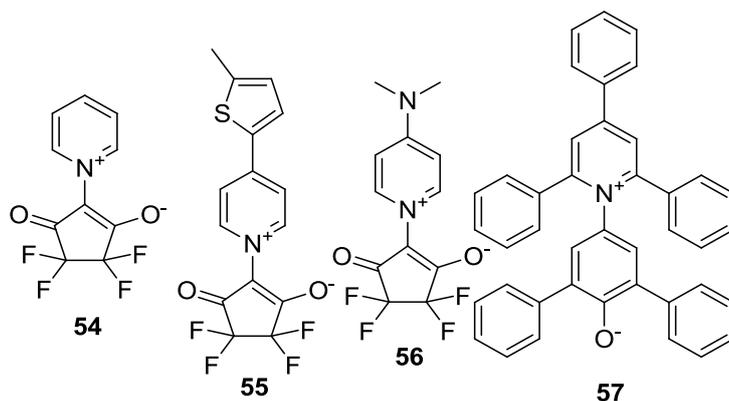


Рисунок 21 - Структурные формулы некоторых пиридиновых бетаинов

В связи с легким подходом в дальнейшей модернизации интерес вызывают гетероциклические бетаины. Например, приводится схема синтеза ряда бетаиновых структур, содержащих в своей структуре пиридиновый фрагмент. Такие соединения показали себя в качестве неплохих азахромофоров (рисунок 22) [95].

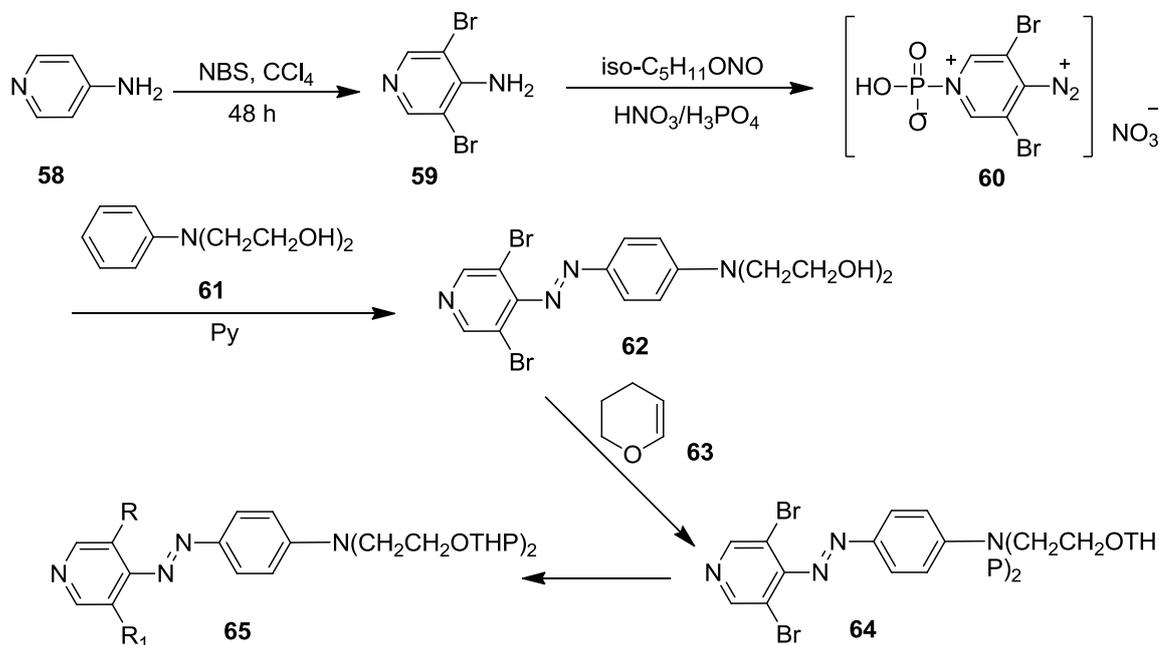


Рисунок 22 - Схема получения пиридиновых бетаинов

В работах описывается, что изучение поверхностно-активные вещества, являются областью, подлежащей исследованию в рамках

необходимости разработки антимикробных агентов [84]-[86]. Было показано, что бетаины и оксиды амина, два типа амфотерных поверхностно-активных веществ, проявляют антимикробную активность в отношении различных микроорганизмов. Хотя каждое из этих соединений проявляло ярко выраженную активность в одиночку, они также были использованы в комбинации. Впервые, смесь эквимольных количеств N-алкилбетаина и оксида N-алкил-N, N-диметиламина была запатентована в 1978 году в виде соединения С31G. Эта смесь соединений имеет выраженное ранозаживляющее и дезодорирующее действие, а также антимикробную активность.

Помимо прикладного интереса некоторые бетаиновые соединения вызывают академический интерес, позволяя прийти к более сложным соединениям. Например, в одной из работ отмечается возможность использования хирального аммониевого бетаина **68** в качестве энантиоселективного катализатора в реакции Манниха (рисунок 23) [96]. Были получены смеси диастереомеров **69** (97%, син:анти = 3,9:1), энантиомерность определена анализом ВЭЖХ (син/анти = 99% *ee*/93% *ee*) (таблица 3).

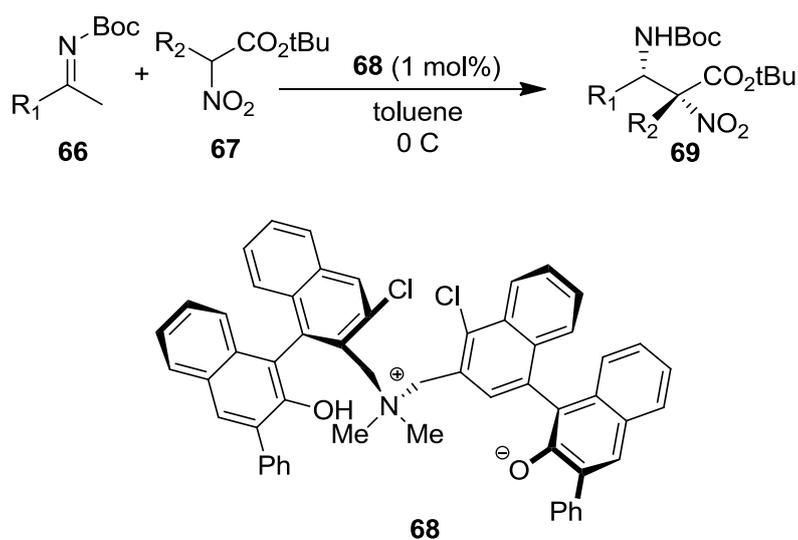


Рисунок 23 - Использование бетаинового катализатора на практике

Таблица 3 – Условия синтеза и выходы при использовании хирального аммониевого бетаина **68**

R	R'	Syn/anti, ee, %	Выход, %
C ₆ H ₅	CH ₃	99/93	97
3-ClC ₆ H ₄	CH ₃	99/93	97
4-BrC ₆ H ₄	CH ₃	99/93	97
4-MeOC ₆ H ₄	CH ₃	99/93	97
4-CO ₂ MeC ₆ H ₄	CH ₃	99/93	97
2-MeC ₆ H ₄	CH ₃	99/93	97
C ₆ H ₅ C ₃ H ₇	CH ₃	99/93	97
C ₈ H ₁₇	C ₂ H ₅	99/93	97
C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	99/93	97

Синтез новых бетаиновых структур может основываться на мультикомпонентных реакциях, где гетероатомный фрагмент синтезируется непосредственно из соответствующих синтонов. Например, в одной из работ предлагается использование аминокальдегидов в качестве исходных синтонов [97]. Авторы отмечают, что преимущества твердофазного и жидкофазного синтеза объединены в новой концепции комбинаторной химии: комбинация реакции Кневенагеля и гетеро-Дильса-Альдера с последующим гидрированием, позволяет получить из защищенных аминокальдегидов, 1,3-дикарбонильных соединений и эфиров енола, N-гетероциклы различного строения со структурой бетаина.

Ради и соавт. описал многокомпонентную реакцию для синтеза замещенных 2,3-дигидропиран[2,3-с]пиразолов **75** (рисунок 24) [98]. Описанная процедура может быть использована для быстрой генерации пиран[2,3-с]пиразолов с потенциальной противотуберкулезной активностью.

Алкилиденбарбитуровые кислоты **77** являются высоко реакционноспособными алкеновыми производными с низким содержанием электронов, которые могут вступать в реакцию циклоприсоединения, либо в реакцию аннуляции (рисунок 24). С одной стороны, в асимметричных каталитических условиях [3 + 2] и [4 + 2] реакции циклоприсоединения или

аннуляции происходили по двойной связи С – С и позволили получить спиросоединения **76**. С другой стороны, правильно спроектированные диенофилы привели к энантиоселективным реакциям Дильса-Альдера через образование сопутствующих связей С-С и С-О с образованием хиральных конденсированных соединений **78**.

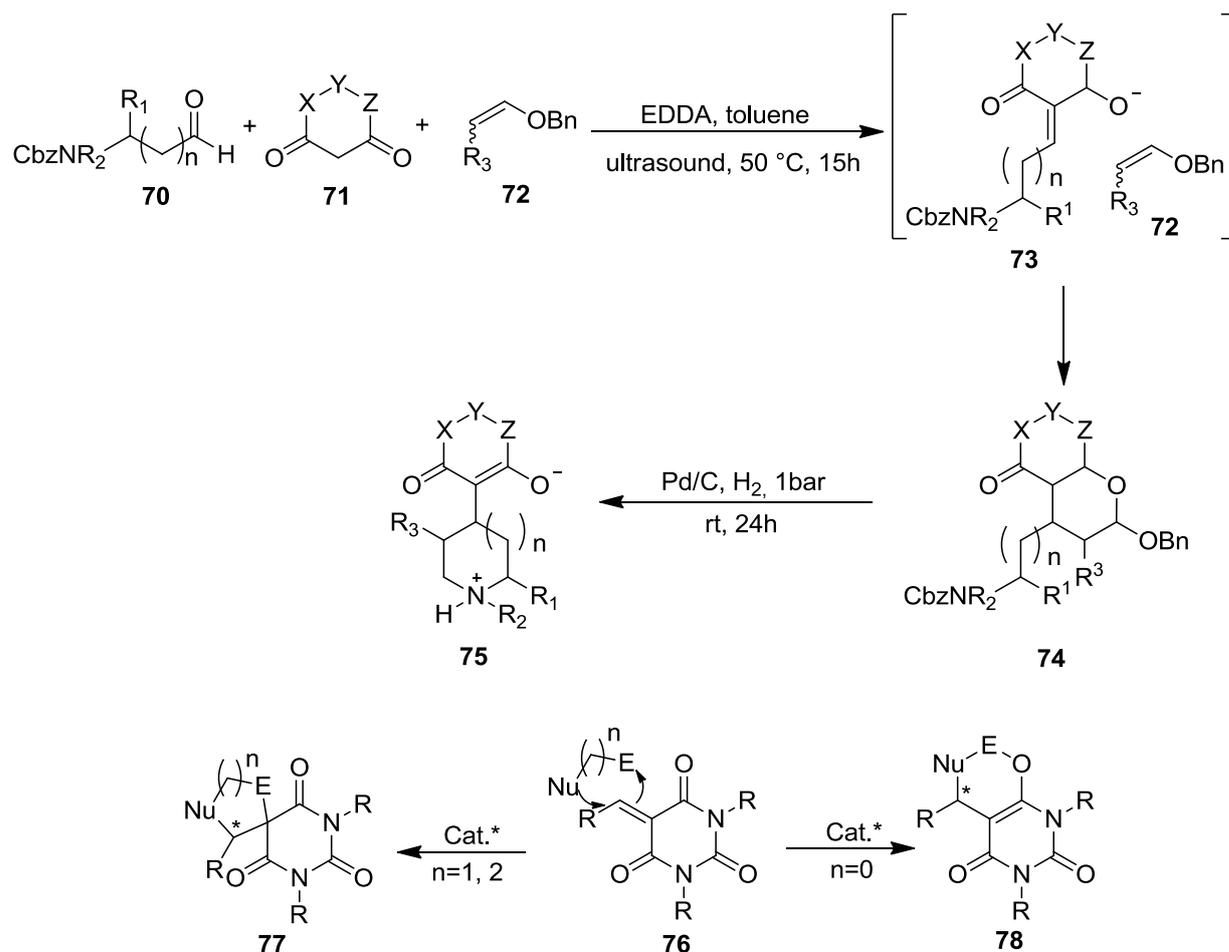


Рисунок 24 - Схема получения некоторых бетаинов

Алкилиденбарбитураты могут вступать в [3 + 2] циклоприсоединение. Прежде всего, изотиоцианаты были использованы с аминным катализом. Затем аддукт Морита-Бейлиса-Хиллмана (МВН) или исходные материалы не были указаны в качестве дипольных предшественников наряду с фосфиновым катализом (рисунок 25) [99].

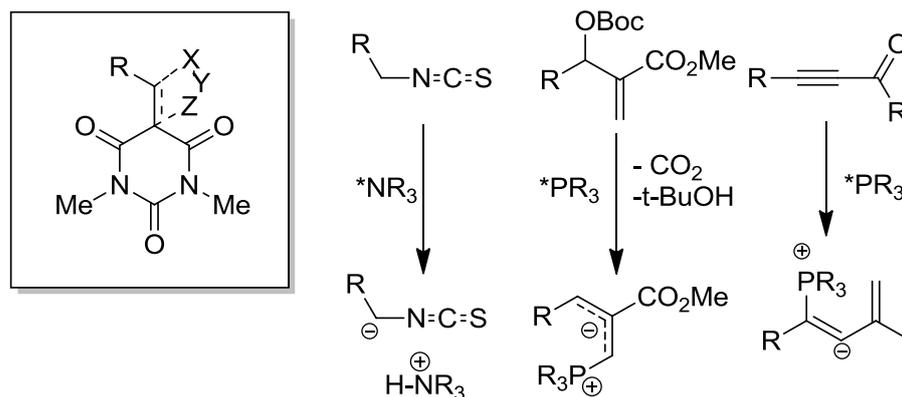


Рисунок 25 - Схема получения некоторых бетаинов

Бетаин **81** используется как стабильный источник метиленового производного кислоты Мельдрума. Соединение получают реакцией кислоты Мельдрума с 37% водным раствором формальдегида в пиридине. Реакции Дильса-Альдера, проводимые с этим реагентом, дают соответствующие продукты с высокими выходами (рисунок 26) [100].

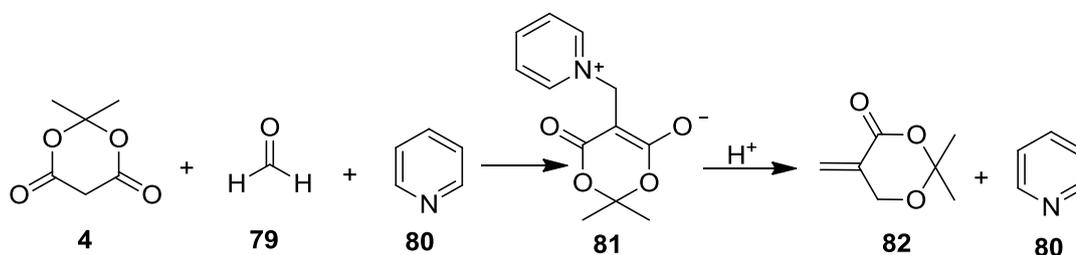


Рисунок 26 - Пример использования бетаинов

Домино-реакция Кнегевагеля – гетеро-Дильса-Альдера с межмолекулярным циклоприсоединением могут быть проведены, как трехкомпонентная реакция с использованием смеси 1,3-дикарбонильного соединения, альдегида и винилового эфира или енамина. Используются любые циклические 1,3-дикарбонильные соединения, такие как 1,3-циклогександионы, кислота Мельдрума или N, N-диметилбарбитуровая кислота, а также реакционноспособные ациклические 1,3-дикарбонильные

соединения. Титце и соавт. исследовали многокомпонентные домино-реакции Кнегевагеля – гетеро-Дильса-Альдера 1,3-дикарбонильных соединений с аминоальдегидами и енольными эфирами с последующим восстановительным аминированием с образованием бетаинов, которые в последствии могут быть осаждены из раствора с высокой чистотой [101]. Аминоальдегиды обрабатывали 1,3-дикарбонильными компонентами и бензоиленольными эфирами в толуоле в присутствии каталитических количеств EDDA и триметилортоформиата в качестве дегидратирующего агента в ультразвуковой ванне. Последовательность данной реакции и гидрирования обеспечивает быстрый доступ к ряду N-гетероциклов разных размеров кольца и с разными заместителями в бетаине [102]-[103].

Соли Мукаями обладают уникальной способностью подвергаться ступенчатому превращению в n-алкилпиридоны [104]-[105]. Это достигается путем легкой замены α -галогена в солях и быстрого удаления стабильного остатка n-алкил-2-пиридона. Последнее может происходить как SN_2 -реакция под действием другого нуклеофила (таким образом активируются спирты или карбоновые кислоты) или SN_1 -реакция (например, при синтезе карбодиимидов из мочевины или изонитрилов из изоцианатов).

Выводы по разделу 1

1. Создание бетаиновых соединений является востребованной и актуальной задачей. Наиболее часто применимым подходом в синтезе бетаинов является применение альдегидов в качестве исходных соединений.

2. Отмечается исключительная важность и легкость использования различных СН-кислот в качестве исходных соединений в реакциях с альдегидами.

2 Результаты и их обсуждение

2.1 Взаимодействие с малоновой кислотой

2.1.1 Двухкомпонентная реакция

Согласно литературным данным, была предложена схема синтеза, основанная на выдерживании ацетиленовых альдегидов **55a-c** с малоновой кислотой **1** в AcOH. Арилпропиллиденовые кислоты **83a-c** выделены в чистом виде (рисунок 27).

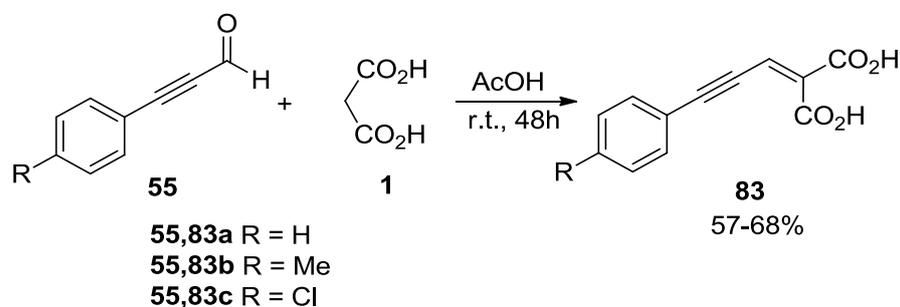


Рисунок 27 - Реакция конденсации по Кневенагелю

При попытках катализа реакции пиридином, было показано, что кислота **83a** взаимодействует с пиридином **80** с образованием бетаинового производного **84a** с умеренным выходом (рисунок 28).

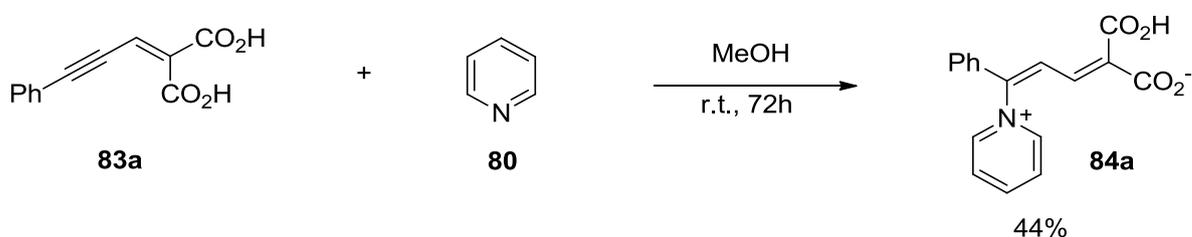


Рисунок 28 - Получение бетаина **84a**

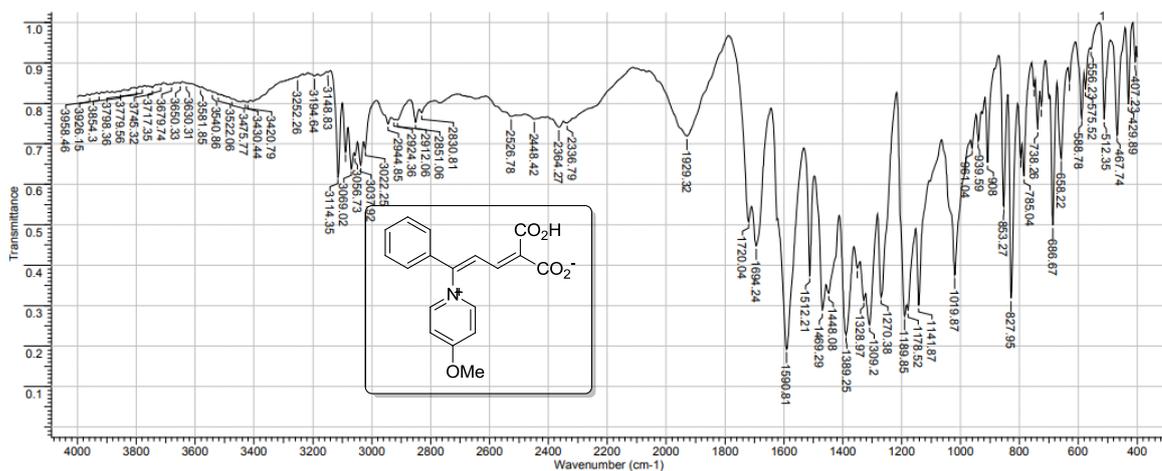


Рисунок 30 – ИК-спектр бетаина **84b**

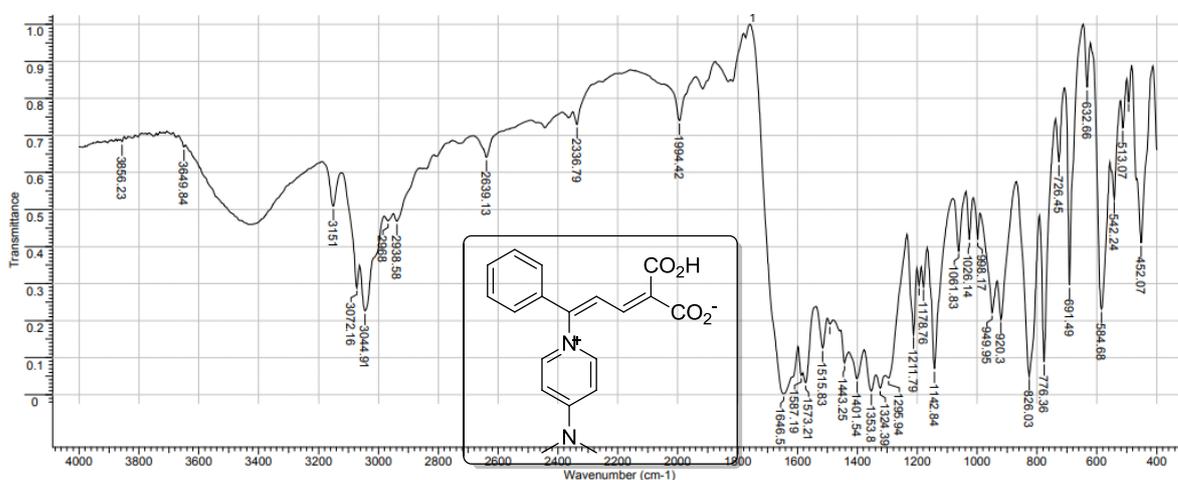


Рисунок 31 – ИК-спектр бетаина **84d**

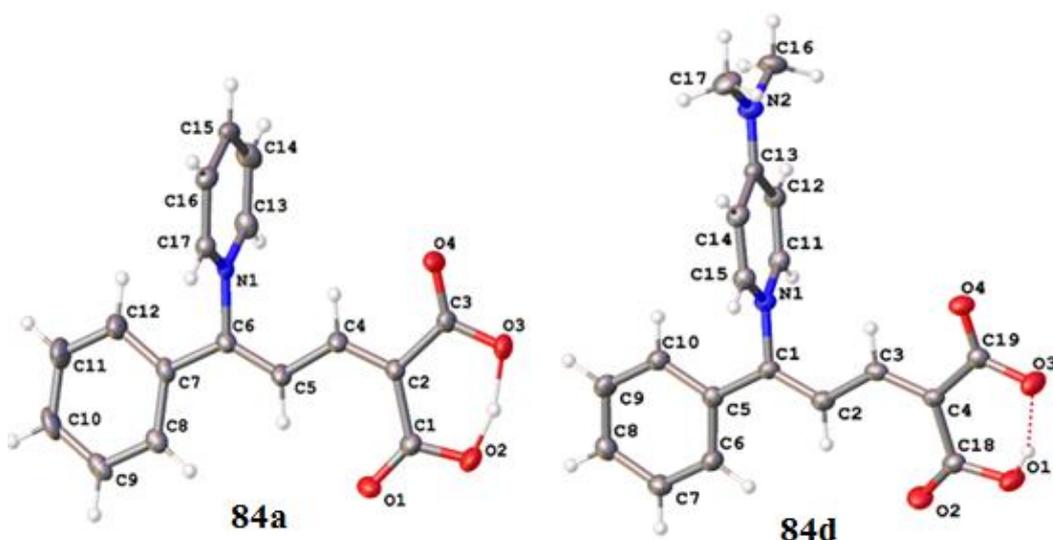


Рисунок 32 – PCA анализ для бетаинов **84a** и **84d**

Таким образом, нами был предложен легкий и быстрый способ получения бетаинов, исходя из доступных исходных реагентов. В дальнейшем нами была поставлена задача расширить ряд приводимых структур, путем использования других СН-кислот.

2.2 Взаимодействие с кислотой Мельдрума

2.2.1 Двухкомпонентная реакция

Перспективным методом модификации α -ацетиленовых альдегидов является их взаимодействие с кислотой Мельдрума. В литературе практически отсутствуют сведения о реакциях между ацетиленовыми альдегидами **55** и кислотой Мельдрума **4**. Нами предложен катализируемый основаниями метод синтеза 2,2-диметил-5-(3-арилпроп-2-ин-1-илиден)-1,3-диоксан-4,6-дионов **85** с хорошими выходами (рисунок 33). В данном случае не происходит образование бетаиновых структур, что было подтверждено методами ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК спектроскопии и в отдельных случаях монокристалльной рентгеновской дифракцией (рисунок 34).

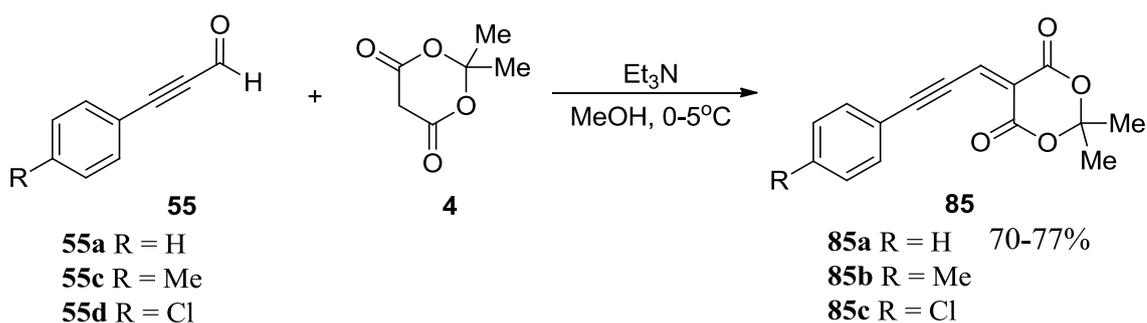


Рисунок 33 – Взаимодействие α -ацетиленовых альдегидов с кислотами Мельдрума в присутствии основного катализатора

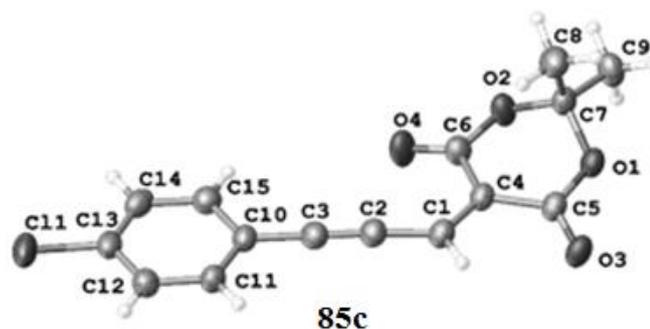


Рисунок 34 – РСА анализ для 2,2-диметил-5-(3-арилпроп-2-ин-1-илиден)-1,3-диоксан-4,6-диона **85c**

Ожидается, получаемые соединения обладают высоким сродством к нуклеофилам ввиду возможности реакции по тройной связи (рисунок 35). В данном случае не происходило образование бетаинов, а получались пуш-пульные диены. Строение полученных структур также было подтверждено методами ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК спектроскопии и в отдельных случаях монокристаллической рентгеновской дифракцией (рисунок 36).

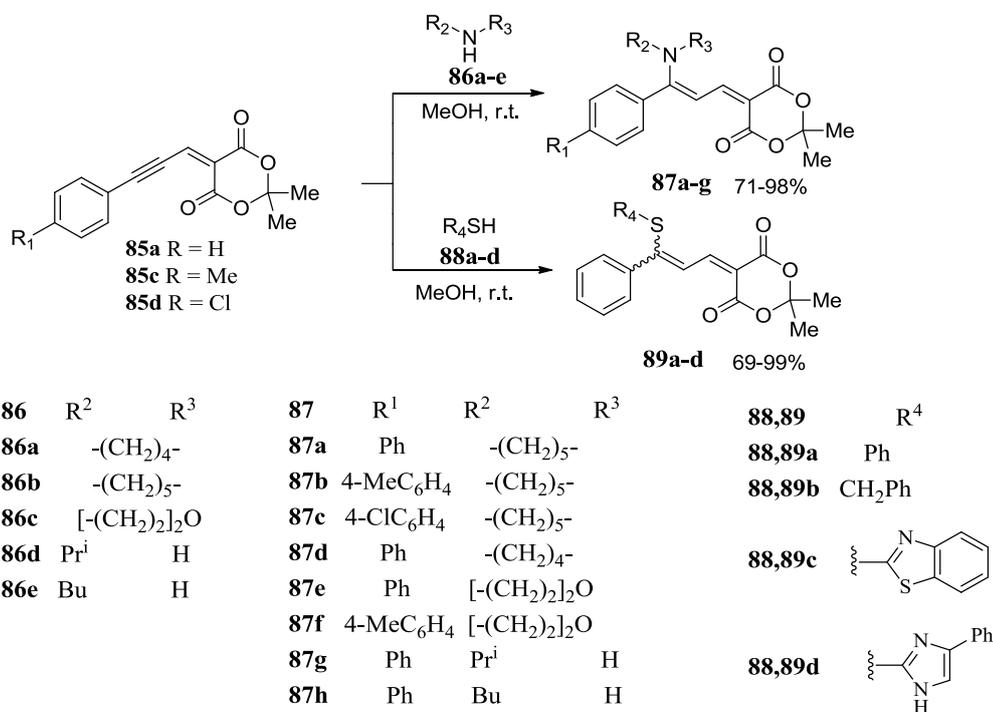


Рисунок 35 – Взаимодействие Мельдруматов с основаниями

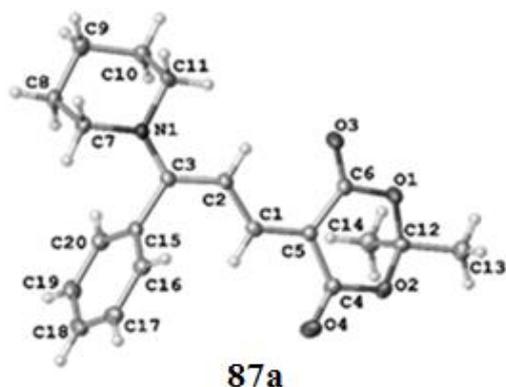


Рисунок 36 – РСА анализ для продукта взаимодействия 2,2-диметил-5-(3-арилпроп-2-ин-1-илиден)-1,3-диоксан-4,6-диона

2.2.2 Трехкомпонентная реакция

Взаимодействие альдегидов **55a d**, нуклеофильных реагентов **86a-e** и **88a-d** и кислоты Мельдрума **4** аналогично изучено в трехкомпонентном варианте (рисунки 37 и 38). При этом происходит образование продуктов сходных со схемой 6. Данный метод позволяет экономить количество затрачиваемого времени, а также не выделять 2,2-диметил-5-(3-арилпроп-2-ин-1-илиден)-1,3-диоксан-4,6-дионы.

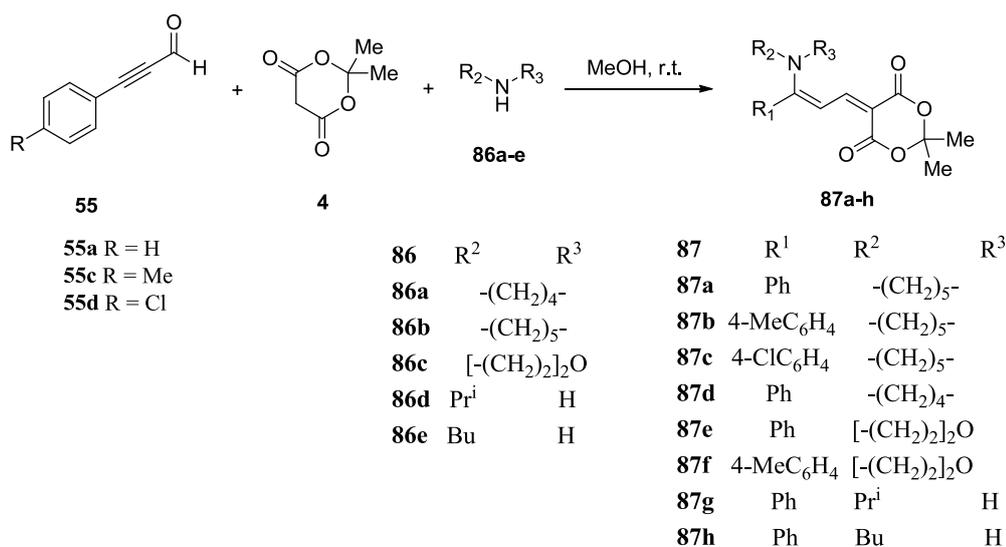


Рисунок 37 – Трехкомпонентный вариант реакции с кислотой Мельдрума

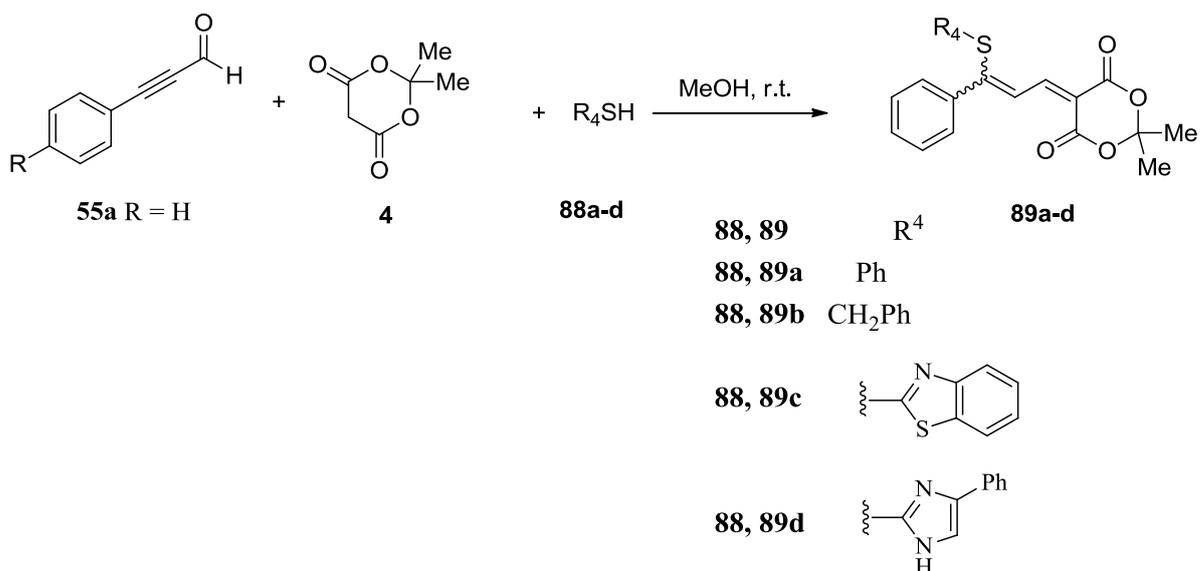


Рисунок 38 – Трехкомпонентный вариант реакции с кислотой Мельдрума

2.3 Взаимодействие с малоновыми эфирами

2.3.1 Двухкомпонентная реакция

Достаточно перспективными в плане образуемых соединений являются эфиры малоновой кислоты. Как уже было показано (рисунок 27), сама по себе малоновая кислота является исходным соединением в синтезе сложных бетаиновых структур.

При попытке провести реакции в аналогичных условиях, нами была получена смесь продуктов, которая не представляется к разделению для получения граммовых количеств продуктов. Предварительно было показано, что взаимодействие фенилпропиналя **55a** с диэтилмалонатом **16** в условиях катализа Et_3N протекает с образованием нескольких продуктов, среди которых, согласно данным ГХ-МС, преобладают эфир фенилпропаргилиденмалоновой кислоты **90**, аддукт Михаэля **92** и 2-пирон **91** (рисунок 39). Таким образом, в реакционной смеси протекают две конкурирующие реакции – Кневенагеля и Михаэля. Очевидно, что образование 2-пирона **91** является следствием циклизации соединения **90**.

Ожидается, получаемые малонаты способны реагировать с нуклеофилами по тройной связи. Так, было показано, что малонат **94c** способен реагировать с пиперидином **95** с образованием соединения **96a**, что было подтверждено экспериментально (рисунок 41).

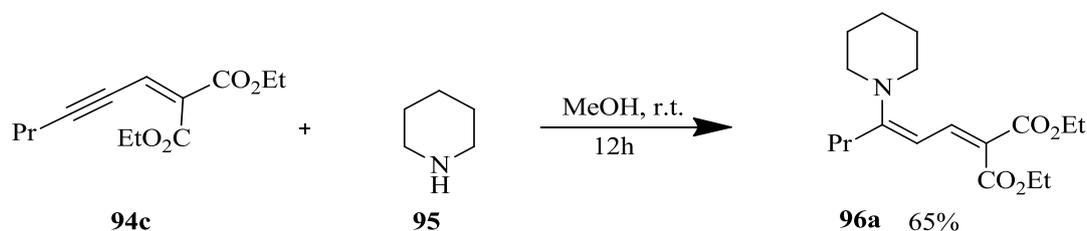


Рисунок 41 – Схема реакции полученных малонатов с нуклеофилами

2.3.2 Трехкомпонентная реакция

Согласно литературным данным конденсация Кневенагеля ацетиленовых альдегидов с СН-кислотами может осуществляться в условиях катализа пиперидином. Однако при таком варианте проведения синтеза образуется не эфир **94**, а аддукт пиперидина по тройным связям, например **96a**. Данный метод получения продуктов также позволяет значительно сократить время реакции, количество стадий и не требует выделения эфиров в чистом виде. Нами был изучен ряд возможных реакций, варьируя используемые основания (рисунок 42).

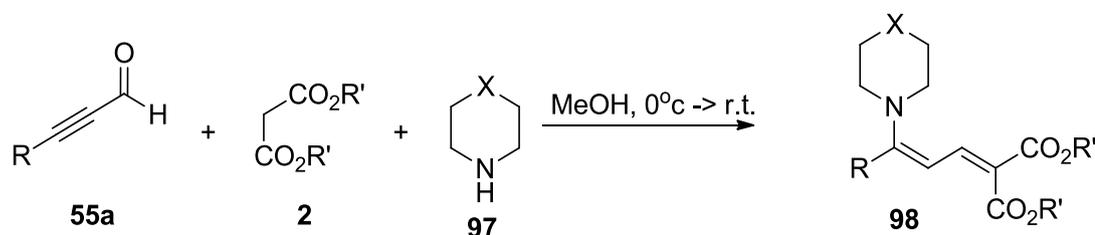


Рисунок 41 – Трехкомпонентные реакции с участием СН-кислот и α -ацетиленовых альдегидов

Таблица 4 – Результаты трехкомпонентной реакции с участием СН-кислот и α -ацетиленовых альдегидов

№	R	R'	X	Выход, %
1	Ph	Me	CH ₂	51
2	Ph	Et	CH ₂	72
5	4-MeC ₆ H ₄	Me	CH ₂	46
6	4-MeC ₆ H ₄	Et	CH ₂	24
7	2-BrFur	Me	CH ₂	40
8	Ph	Me	O	30

Выводы по разделу 2

1. Были разработаны схемы для получения бетаиновых соединений в виде линейного синтеза (рисунки 27 и 28) а также в виде one-pot синтеза (рисунок 29). Предлагаемая схема позволяет получать бетаины с высокими выходами и за сравнительно короткое время.

2. Проведение аналогичных реакций (рисунки 33-41) с участием других СН-кислот (кислота Мельдрума, эфиры малоновой кислоты) привело к получению не бетаинов, но ценных пуш-пульных структур с приемлемыми выходами.

3 Расчетно-техническая часть

3.1 Принципиальная технологическая схема синтеза альдегида

На рисунке 43 представлена принципиальная технологическая схема производства фенилпропаргилового альдегида. Данный реактив не является коммерчески доступным, так как со временем альдегид окисляется и деградирует. Чтобы этого избежать ФПА синтезируется непосредственно на производстве по следующей схеме (рисунок 42).

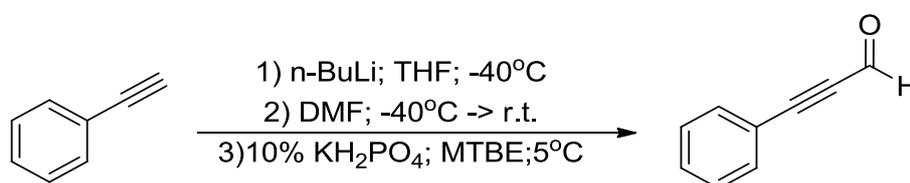


Рисунок 42 – Схема получения фенилпропаргилового альдегида

Технологическая схема представляет собой узел производства мультикилограммовых количеств биологически активных соединений. Все используемые реакторы работают по принципу реактора периодического действия и изготовлены из коррозионностойкой стали.

Для целей производства и в качестве теплообменной жидкости (если не указано иного) используется дистиллированная вода. Бутиллитий в гексане, тетрагидрофуран, диметилформамид, фенилацетилен, дигидрофосфат калия, *трет*-бутилметиловый эфир, сульфат магния используются без предварительной подготовки, марки не менее х.ч.

В реактор **1**, снабженный мешалкой, из мерников **2**, **3** подается фенилацетилен и сухой тетрагидрофуран. В реакторе поддерживают температуру – 40 °С с помощью компрессора и холодильника с азотом **4**. Мерник **2** также снабжен рубашкой, позволяющей охладить фенилацетилен, уменьшая его испарение. Дозировано в реакционную смесь из мерника **5**

вводят раствор *n*-бутиллития в гексане, выдерживают около 2 мин при температуре – 35 °С – – 40 °С и насосом **6** подают в реактор **7**. В реактор с мешалкой, где обеспечивается нагрев до комнатной температуры при помощи выносного кипятильника **9**, вводят безводный диметилформамид из мерника **10** и выдерживают смесь 30 мин.

Далее смесь насосом **11** прокачивают в экстрактор **12**, где обрабатывается 10% - ным водным раствором дигидрофосфата калия и *трет*-бутилметиловым эфиром из мерника **13**, предварительно охлажденными в холодильнике **14** до + 5°С. Водный слой из экстрактора **12** насосом **15** поступает в экстрактор **16**, вода отправляется на утилизацию. Отделенные верхние органические слои из экстракторов **12** и **16** насосом **17** прокачивают в сборник **18**, где слои промываются водой, и далее, после отстаивания, поступают в экстрактор **19** посредством насоса **20**.

В экстракторе **19** объединенные слои экстрагировали *трет*-бутилметиловым эфиром. Водный слой насосом **21** отправляется на утилизацию, а органический слой высушивают над MgSO₄ в сборнике **22**. После хроматографического контроля содержания воды в органическом слое, его фильтруют через нутч-фильтр **23**, сульфат магния отбрасывается на регенерацию и повторное использование. В результате этого получается масло-сырец, которое фильтруют через слой силикагеля **24** с использованием смеси гексана/AcOEt в качестве элюента. На выходе происходит хроматографический контроль выходящих продуктов. Побочные продукты насосом **25** отбрасываются и отправляются на утилизацию, а целевая фракция - в мерник **26**, откуда он подается далее в производственный цикл.

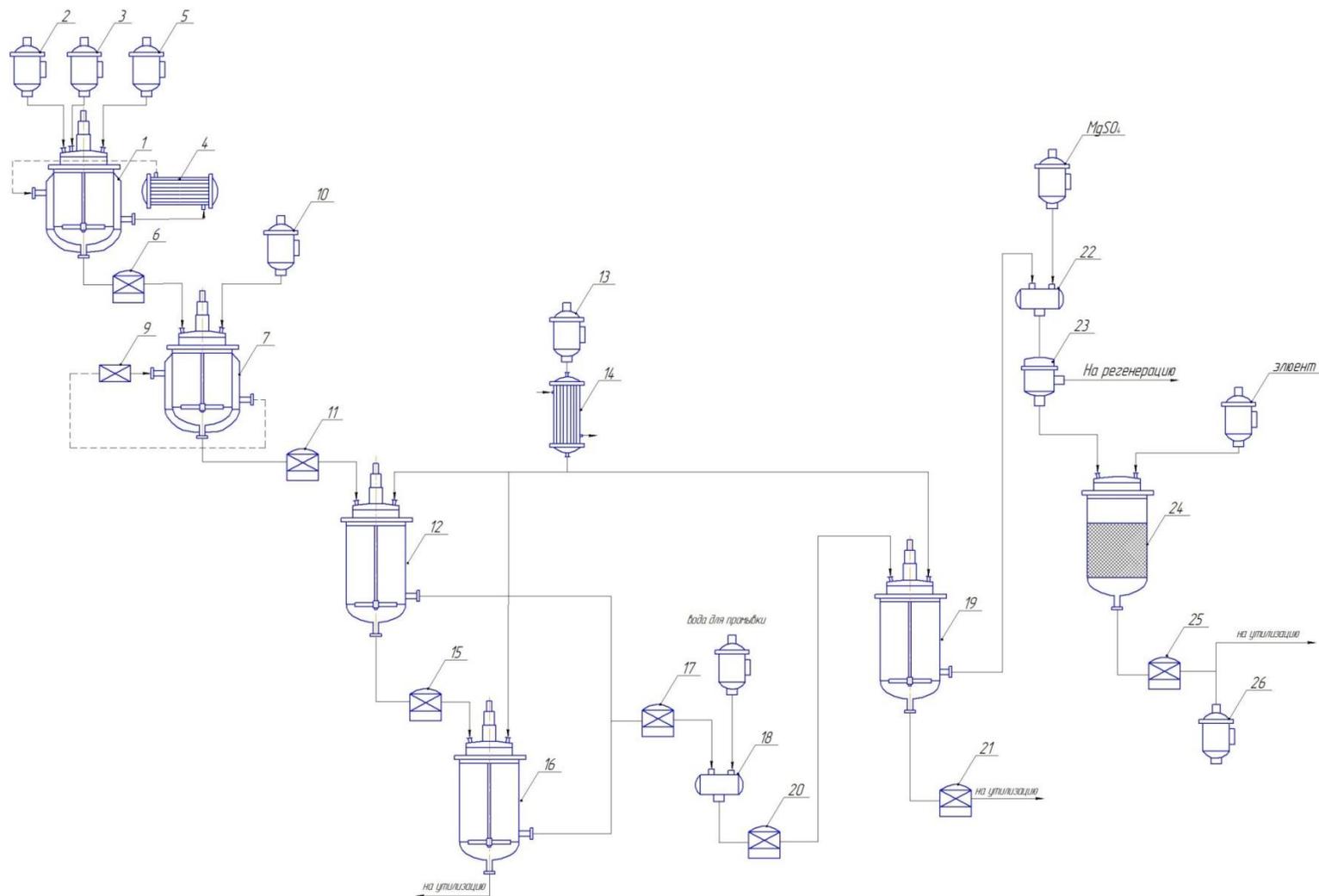


Рисунок 43 - Принципиальная технологическая схема синтеза фенилпропаргилового альдегида (**55a**): 1, 7 – реакторы; 2, 3, 5, 10, 13, 26 – мерники; 4, 14 – холодильники; 6, 11, 15, 17, 20, 21, 25- насосы; 9 – кипятильник; 12, 16, 19 – экстракторы; 18, 22 – сборники; 23, 24 - фильтры.

3.2 Принципиальная технологическая схема получения бетаинов

На рисунке 45 представлена принципиальная технологическая схема получения бетаинов. Малоновая кислота из мерника **27** подается в сушильный аппарат **29**, выдерживается 1 час при 105°C после чего подается в реактор **31**, снабженный лопастным мешальником. Из мерника **28** подается пиридин, а из мерника **30** - метанол. Далее, из мерника **26** подается ранее подготовленный фенилпропаргиловый альдегид в реактор **31**. Входное сырье подвергается хроматографическому анализу на предмет разложения альдегида. В случае следов разложения - альдегид подается на вакуумную перегонку (рисунок 44).

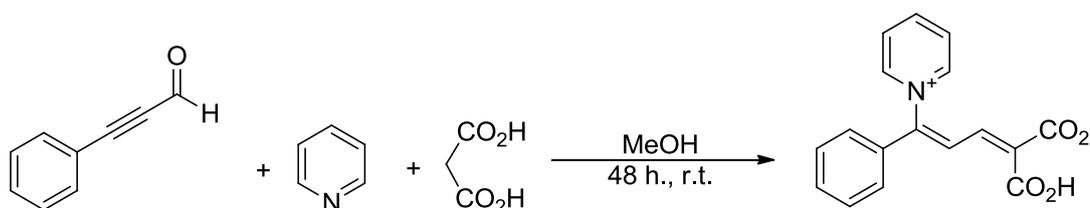


Рисунок 44 – Схема получения бетаинов

Смесь перемешивается в течение 48 часов, после чего посредством насоса **32** масса подается на нутч-фильтр **33**. Маточный раствор подается в сборник **34**, откуда смесь подается на утилизацию. В свою очередь осадок насосом **35** прокачивается в сушильный аппарат **36**. Оттуда смесь подается в сборник **37**, где разбавляется метанолом и порционно подается насосом **38** через слой силикагеля **39** с использованием смеси гексана/АсОEt в качестве элюента. На выходе происходит хроматографический контроль выходящих продуктов. Побочные продукты насосом **40** отбрасываются и отправляются на утилизацию, а целевая фракция - в мерник **41**, откуда попадает на выпарной аппарат **42**. Растворитель из аппарата подается на утилизацию, а твердый остаток - целевой продукт - на склад.

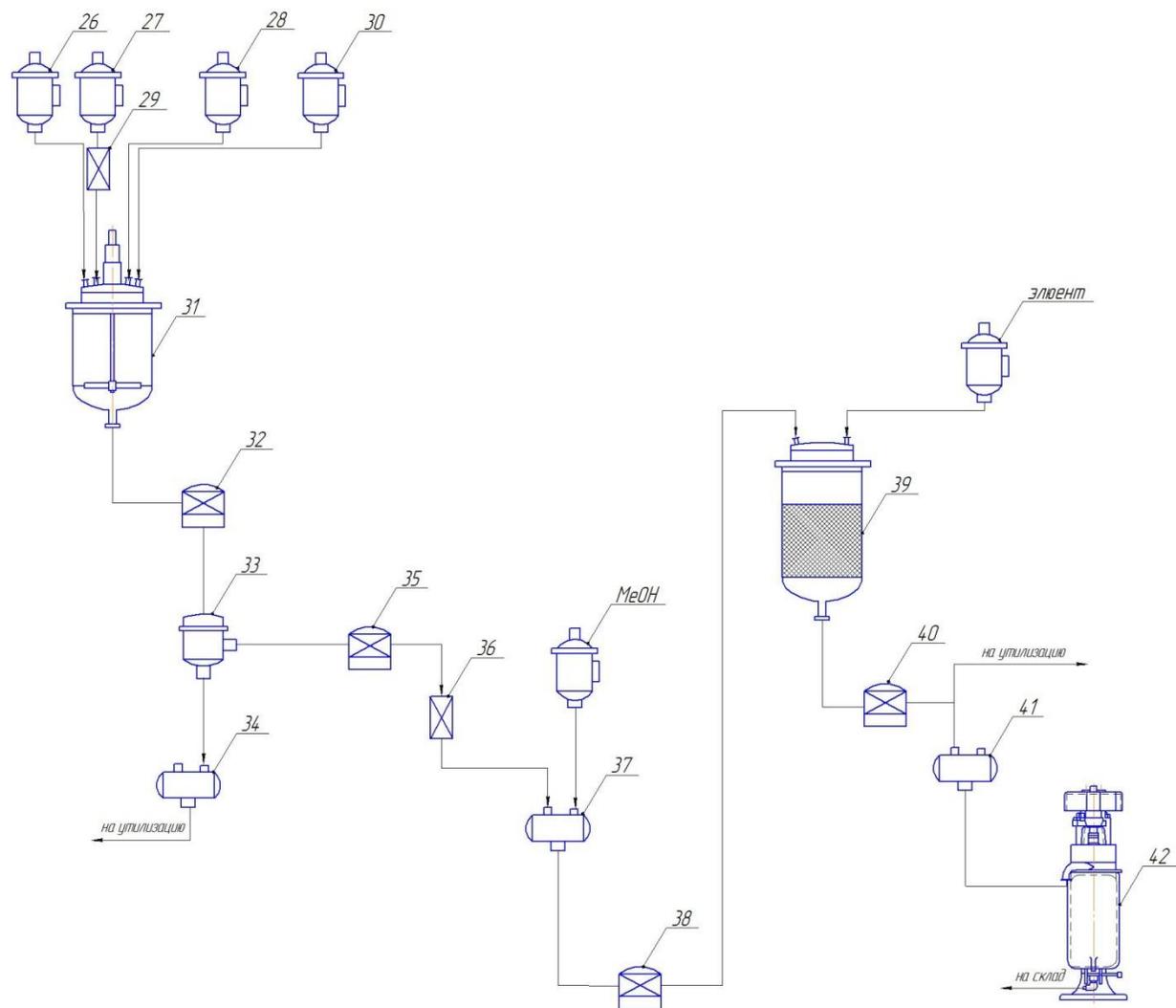


Рисунок 45 - Принципиальная технологическая схема получения бетаинов: 26, 27, 28, 30, 41 – мерники; 29, 36 – сушильные аппараты; 31 – реактор; 32, 35, 38, 40- насосы; 33 – фильтр; 34, 37 – сборники, 39 – слой силикагеля; 42 – выпарной аппарат.

3.3 Расчет материального баланса

Произведем расчет материального баланса для реакций получения продукта трехкомпонентной реакции между фенилпропаргиловым альдегидом, пиперидином и диметилмалонатом (рисунок 46). Для этого используем полученные данные в ходе исследования (таблица 5).

Таблица 5 – Исходные данные для расчета материального баланса диметил 2-(3-фенил-3-(пиперидин-1-ил)аллилиден)малоната

Компонент	m, г
Фенилпропаргиловый альдегид	1301,40
Морфолин	871,20
Диметилмалонат	1321,10
Метанол	3960,00

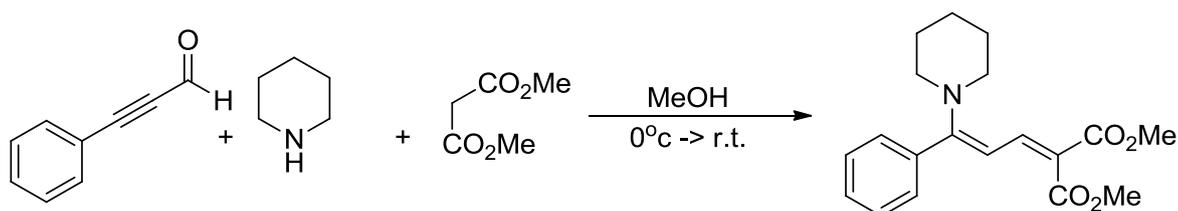


Рисунок 46 - Схема получения диметил 2-(3-фенил-3-(пиперидин-1-ил)аллилиден)малоната

При расчете материального баланса пользуемся следующими установками:

1. Состав исходной реакционной смеси принимается равным 100%.
2. Долю каждого компонента в реакционной смеси определяли по следующей формуле (1):

$$\omega_{\text{компонента}} = \frac{m_i \times 100}{\sum m_i}, \% \quad (1)$$

где $\omega_{\text{компонента}}$ - массовое содержание компонента во всей смеси, %;

m_i - масса отдельно взятого компонента, г.

$$\omega_{\text{фенилпропаргилловый альдегид}} = \frac{1301,40 \times 100}{7434,00} = 17,51\%$$

$$\omega_{\text{пиперидин}} = \frac{851,50 \times 100}{7434,00} = 11,45\%$$

$$\omega_{\text{диметилмалонат}} = \frac{1321,10 \times 100}{7434,00} = 17,77\%$$

$$\omega_{\text{метанол}} = \frac{3960,00 \times 100}{7434,00} = 53,27\%$$

3. Согласно данным газовой и тонкослойной хроматографии через 24 часа исходные вещества реагируют нацело. Следовательно, конверсию исходных веществ принимаем 100 %.

4. Выходы целевого продукта определялись весовым методом в расчете по отношению к загруженным веществам. Взаимодействие протекает в эквимольных количествах. Образование побочных продуктов определялось методом газовой хроматографии, но точный состав не устанавливался.

5. Растворитель в ходе реакции не расходовался.

6. Исходя из вышесказанного вычислим количество целевого продукта, воды и побочных продуктов реакции.

Определим количество исходного альдегида по формуле (2):

$$N_{\text{компонента}} = \frac{m_i}{M_i}, \frac{\text{г}}{\text{моль}} \quad (2)$$

где $N_{\text{компонента}}$ – количество компонента, моль;

m_i - масса компонента, г;

M_i – молярная масса компонента, г/моль.

$$N_{\text{фенилпропаргилового альдегида}} = \frac{1301,40}{130,14} = 10 \text{ г/моль}$$

Вычислим теоретический выход продукта:

$$m_{\text{продукт}} = 10 \times 329,39 = 3293,90 \text{ г}$$

В ходе лабораторных исследований установлено, что фактический выход продукта составил 2338,70 г или 75% от теоретического.

Вычислим массу воды, выделившейся в процессе реакции конденсации:

$$m_{\text{вода}} = 10 \times 18,02 = 180,02 \text{ г}$$

Вычислим массу побочных продуктов, образовавшихся в ходе реакции, как разность между теоретическим и фактическим выходом:

$$m_{\text{побочные продукты}} = 3293,90 - 2338,70 = 955,20 \text{ г}$$

6. Вычислим массовую долю компонентов в смеси при получении:

$$\omega_{\text{продукт}} = \frac{2338,70 \times 100}{7434,00} = 31,46\%$$

$$\omega_{\text{вода}} = \frac{180,02 \times 100}{7434,00} = 2,42\%$$

$$\omega_{\text{побочные продукты}} = \frac{955,20 \times 100}{7434,00} = 12,85\%$$

Материальный баланс получения диметил 2-(3-фенил-3-(пиперидин-1-ил)аллилиден)малоната имеет следующий вид (таблица 6).

Таблица 6 – Материальный баланс процесса получения диметил 2-(3-фенил-3-(пиперидин-1-ил)аллилиден)малоната

Приход			Расход		
Компонент	м, г	ω, %	Компонент	м, г	ω, %
Фенилпропаргиловый альдегид	1301,40	17,51	Фенилпропаргиловый альдегид	0,00	0,00
Пиперидин	851,50	11,45	Пиперидин	0,00	0,00
Диметилмалонат	1321,10	17,77	Диметилмалонат	0,00	0,00
Метанол	3960,00	53,27	Метанол	3960,00	53,27
Продукт	0,00	0,00	Продукт	2338,70	31,46
Вода	0,00	0,00	Вода	180,02	2,42
Побочные продукты	0,00	0,00	Побочные продукты	955,20	12,85
Итого	7434,00	100,00	Итого	7434,00	100,00

Произведем расчет материального баланса для реакций получения продукта трехкомпонентной реакции между фенилпропаргиловым альдегидом, морфолином и диметилмалонатом. Для этого используем полученные данные в ходе исследования (таблица 7).

Таблица 7 – Исходные данные для расчета материального баланса диметил 2-(3-морфолино-3-фенилаллилиден)малоната

Компонент	м, г
Фенилпропаргиловый альдегид	1301,40
Морфолин	871,20
Диметилмалонат	1321,10
Метанол	3960,00

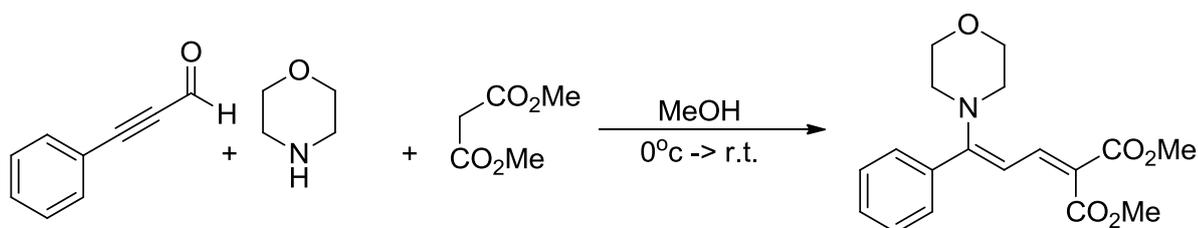


Рисунок 47 - Схема получения диметил 2-(3-морфолино-3-фенилаллилиден)малоната

При расчете материального баланса пользуемся следующими установками:

1. Состав исходной реакционной смеси принимается равным 100%.
2. Долю каждого компонента в реакционной смеси определяли по следующей формуле (1):

$$\omega_{\text{компонента}} = \frac{m_i \times 100}{\sum m_i}, \% \quad (1)$$

Где $\omega_{\text{компонента}}$ - массовое содержание компонента во всей смеси, %;

m_i - масса отдельно взятого компонента, г.

$$\omega_{\text{фенилпропаргиловый альдегид}} = \frac{1301,40 \times 100}{7453,70} = 17,46\%$$

$$\omega_{\text{морфолин}} = \frac{871,20 \times 100}{7453,70} = 11,69\%$$

$$\omega_{\text{диметилмалонат}} = \frac{1321,10 \times 100}{7453,70} = 17,72\%$$

$$\omega_{\text{метанол}} = \frac{3960,00 \times 100}{7453,70} = 53,13\%$$

3. Согласно данным газовой и тонкослойной хроматографии через 24 часа исходные вещества реагируют нацело. Следовательно, конверсию исходных веществ принимаем 100 %.

4. Выходы целевого продукта определялись весовым методом в расчете по отношению к загруженным веществам. Взаимодействие протекает в эквимольных количествах. Образование побочных продуктов определялось методом газовой хроматографии, но точный состав не устанавливался.

5. Растворитель в ходе реакции не расходовался.

6. Исходя из вышесказанного вычислим количество целевого продукта, воды и побочных продуктов реакции.

Определим количество исходного альдегида по формуле (2):

$$N_{\text{компонента}} = \frac{m_i}{M_i}, \frac{\text{г}}{\text{моль}} \quad (2)$$

где $N_{\text{компонента}}$ – количество компонента, моль;

m_i - масса компонента, г;

M_i – молярная масса компонента, г/моль.

$$N_{\text{фенилпропаргилового альдегида}} = \frac{1301,40}{130,14} = 10 \text{ г/моль}$$

Вычислим теоретический выход продукта:

$$m_{\text{продукт}} = 10 \times 331,36 = 3313,60 \text{ г}$$

В ходе лабораторных исследований установлено, что фактический выход продукта составил 2717,15 г или 82% от теоретического.

Вычислим массу воды, выделившейся в процессе реакции конденсации:

$$m_{\text{вода}} = 10 \times 18,02 = 180,02 \text{ г}$$

Вычислим массу побочных продуктов, образовавшихся в ходе реакции, как разность между теоретическим и фактическим выходом:

$$m_{\text{побочные продукты}} = 3313,60 - 2717,15 = 596,46 \text{ г}$$

7. Вычислим массовую долю компонентов в смеси при получении:

$$\omega_{\text{продукт}} = \frac{2317,15 \times 100}{7453,70} = 36,45\%$$

$$\omega_{\text{вода}} = \frac{180,02 \times 100}{7453,70} = 2,42\%$$

$$\omega_{\text{побочные продукты}} = \frac{596,46 \times 100}{7453,70} = 12,85\%$$

Материальный баланс получения диметил 2-(3-морфолино-3-фенилаллилиден)малоната имеет следующий вид (таблица 8).

Таблица 8 – Материальный баланс получения диметил 2-(3-морфолино-3-фенилаллилиден)малоната

Приход			Расход		
Компонент	м, г	ω, %	Компонент	м, г	ω, %
Фенилпропаргиловый альдегид	1301.40	17.46	Фенилпропаргиловый альдегид	0.00	0.00
Морфолин	871.20	11.69	Морфолин	0.00	0.00
Диметилмалонат	1321.10	17.72	Диметилмалонат	0.00	0.00
Метанол	3960.00	53.13	Метанол	3960.0	53.13
Продукт	-	-	Продукт	2717.15	36.45
Вода	-	-	Вода	180.02	2.42
Побочные продукты	-	-	Побочные продукты	596.46	8.00
Итого	7453.70	100.00	Итого	7453.70	100.00

Произведем расчет материального баланса для реакций получения продукта трехкомпонентной реакции между фенилпропаргиловым альдегидом, пирролидином и диметилмалонатом (рисунок 48). Для этого используем полученные данные в ходе исследования (таблица 9).

Таблица 9 – Исходные данные для расчета материального баланса диметил 2-(3-фенил-3-(пирролидин-1-ил)аллилиден)малоната

Компонент	m, г
Фенилпропаргиловый альдегид	1 301.40
Пирролидин	711.20
Диметилмалонат	1 321.70
Метанол	3960.00

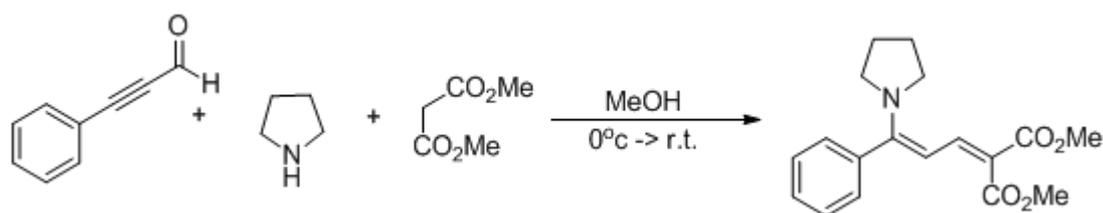


Рисунок 48 – Схема получения диметил 2-(3-фенил-3-(пирролидин-1-ил)аллилиден)малоната

При расчете материального баланса пользуемся следующими установками:

3. Состав исходной реакционной смеси принимается равным 100%.
4. Долю каждого компонента в реакционной смеси определяли по следующей формуле (1):

$$\omega_{\text{компонента}} = \frac{m_i \times 100}{\sum m_i}, \% \quad (1)$$

где $\omega_{\text{компонента}}$ - массовое содержание компонента во всей смеси, %;
 m_i - масса отдельно взятого компонента, г.

$$\omega_{\text{фенилпропаргиловый альдегид}} = \frac{1301,40 \times 100}{7\,294,30} = 17,84\%$$

$$\omega_{\text{пирролидин}} = \frac{711,20 \times 100}{7\,294,30} = 9,75\%$$

$$\omega_{\text{диметилмалонат}} = \frac{1321,10 \times 100}{7\,294,0} = 18,12\%$$

$$\omega_{\text{метанол}} = \frac{3960,00 \times 100}{7\,294,30} = 54,29\%$$

3. Согласно данным газовой и тонкослойной хроматографии через 24 часа исходные вещества реагируют нацело. Следовательно, конверсию исходных веществ принимаем 100 %.

4. Выходы целевого продукта определялись весовым методом в расчете по отношению к загруженным веществам. Взаимодействие протекает в эквимольных количествах. Образование побочных продуктов определялось методом газовой хроматографии, но точный состав не устанавливался.

5. Растворитель в ходе реакции не расходовался.

6. Исходя из вышесказанного вычислим количество целевого продукта, воды и побочных продуктов реакции.

Определим количество исходного альдегида по формуле (2):

$$N_{\text{компонента}} = \frac{m_i}{M_i}, \frac{\text{г}}{\text{моль}} \quad (2)$$

где $N_{\text{компонента}}$ – количество компонента, моль;

m_i – масса компонента, г;

M_i – молярная масса компонента, г/моль.

$$N_{\text{фенилпропаргилового альдегида}} = \frac{1301,40}{130,14} = 10 \text{ г/моль}$$

Вычислим теоретический выход продукта:

$$m_{\text{продукт}} = 10 \times 315,36 = 3153,60 \text{ г}$$

В ходе лабораторных исследований установлено, что фактический выход продукта составил 2869,78 г или 91% от теоретического.

Вычислим массу воды, выделившийся в процессе реакции конденсации:

$$m_{\text{вода}} = 10 \times 18,02 = 180,02 \text{ г}$$

Вычислим массу побочных продуктов, образовавшихся в ходе реакции, как разность между теоретическим и фактическим выходом:

$$m_{\text{побочные продукты}} = 3153,60 - 2869,78 = 283,82 \text{ г}$$

8. Вычислим массовую долю компонентов в смеси при получении:

$$\omega_{\text{продукт}} = \frac{2869,78 \times 100}{7294,30} = 39,34 \%$$

$$\omega_{\text{вода}} = \frac{180,02 \times 100}{7294,30} = 2,48 \%$$

$$\omega_{\text{побочные продукты}} = \frac{283,82 \times 100}{7294,30} = 3,89 \%$$

Материальный баланс получения диметил 2-(3-фенил-3-(пирролидин-1-ил)аллилиден)малоната имеет следующий вид (таблица 10).

Таблица 10 – Материальный баланс получения диметил 2-(3-фенил-3-(пирролидин-1-ил)аллилиден)малоната

Приход			Расход		
Компонент	м, г	ω, %	Компонент	м, г	ω, %
Фенилпропаргиловый альдегид	1301,40	17,84	Фенилпропаргиловый альдегид	0,00	0,00
Пирролидин	711,20	9,75	Пирролидин	0,00	0,00
Диметилмалонат	1321,70	18,12	Диметилмалонат	0,00	0,00
Метанол	3960,00	54,29	Метанол	3960,00	54,29
Продукт	0,00	0,00	Продукт	2869,78	39,34
Вода	0,00	0,00	Вода	180,02	2,48
Побочные продукты	0,00	0,00	Побочные продукты	283,82	3,89
Итого	7294,30	100,00	Итого	7294,30	100,00

Выводы по разделу 3

1. Были предложены принципиальная технологическая схема синтеза исходного α -ацетиленового альдегида в мультиграммовых количествах на основе бутиллития, а также схема синтеза искомого бетаинового соединения в формате one-pot синтеза.

2. Для полученных в экспериментальной части соединений рассчитаны материальные балансы.

4 Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе ФСМ-1201 с Фурье-преобразованием в таблетках KBr в диапазоне 4000 – 400 см⁻¹.

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометрах Bruker AM-300 (рабочая частота 300 и 75 МГц соответственно), Jeol ECX-400A (рабочая частота 400 и 100 МГц соответственно) и Bruker Avance (рабочая частота 600 и 150 МГц соответственно) в растворах CDCl₃ и DMSO-d₆; внутренний стандарт – тетраметилсилан. Спектры ЯМР ¹⁹F зарегистрированы на приборе Bruker AM-300 (рабочая частота 282.40 МГц), внутренний стандарт – CFCl₃.

Двумерные эксперименты COSY, HMBC и HMQC выполнены на спектрометре Bruker Avance.

Масс-спектры высокого разрешения получены на приборе Bruker maXis HRMSESI-QTOF.

Ход реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil в системе EtOAc–циклогексан.

Реактивы и растворители использовались как есть, без дополнительной обработки, если не указанного иного.

2-Карбокси-5-арил-5-(пиридин-1-иум-1-ил)пента-2,4-диеноаты

(84a). Способ 1. К раствору 104 мг (1 ммоль) высушенной в течение 1 ч при 105 °С малоновой кислоты **3** и 1 ммоль пиридина **2** в 1 мл сухого MeOH добавляли 1 ммоль альдегида **1**. Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч, затем выпавший осадок отфильтровывали, промывали 2 мл холодного MeOH и сушили на воздухе.

Способ 2. К раствору 89 мг (0.41 ммоль) кислоты **5** в 1 мл сухого метанола добавляют при перемешивании 107 мг (1.35 ммоль) пиридина **2a**. Смесь перемешивают в течение 72 ч при комнатной температуре, после чего выпавший осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодного метанола и сушат на воздухе.

2-Карбокси-5-(пиридин-1-иум-1-ил)-5-фенил-пента-2,4-диеноат

(84b). Способ 1 – выход 207 мг (70%); способ 2 – выход 53 мг (44%), бесцветные иглы, т. пл. 209–210 °С (H₂O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 9.28 (2H, д, J = 5.5, Py, H-3); 8.99–8.86 (2H, м, Py); 8.43 (2H, т, J = 7.0, Py); 7.57–7.43 (3H, м, Ar); 7.28 (2H, д, J = 6.7, Ar); 6.79 (1H, д, J = 11.7, H-4). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 169.1; 168.1; 149.1; 146.9; 146.0; 134.5; 133.8; 131.8; 131.1; 130.2; 129.7; 126.5; 123.7. Найдено, m/z: 296.09173 [M+H]⁺. C₁₇H₁₄NO₄. Вычислено, m/z: 296.09191.

5-(2-Аминопиридин-1-иум-1-ил)-2-карбокси-5-фенилпента-2,4-

диеноат (84d c). Способ 1 – выход 100 мг (32%), мелкие светло-желтые кристаллы, т. пл. 255–256 °С (H₂O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 8.54 (2H, уш. с, NH₂); 8.18 (1H, д, J = 11.5, H-3); 8.15–8.11 (1H, м, Py); 8.01–7.93 (1H, м, Py); 7.74 (1H, д, J = 11.5, H-4); 7.54–7.48 (3H, м, Ph); 7.34–7.29 (2H, м, Ph); 7.12 (1H, д, J = 8.8, Py); 7.01–6.95 (1H, м, Py). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 168.7; 168.4; 154.6; 144.1; 142.9; 140.2; 138.7; 131.9; 131.2; 130.1; 129.6; 115.9; 113.5. Найдено, m/z: 311.10263 [M+H]⁺. C₁₇H₁₅N₂O₄. Вычислено, m/z: 311.10454.

5-(4-(Диметиламино)пиридин-1-иум-1-ил)-2-карбокси-5-

фенилпента-2,4-диеноат (84d). Способ 1 – выход 126 мг (37%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 183–184 °С (H₂O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 8.74 (1H, д, J = 11.8, H-3); 8.37–8.29 (2H, м, Py); 7.51–7.46 (3H, м, Ph); 7.29–7.24 (2H, м, Ph); 7.22–7.17 (2H, м, Py); 7.11 (1H, д, J = 11.7, H-4); 3.28 (6H, с, (CH₃)₂N). Найдено, m/z: 339.13393 [M+H]⁺. C₁₉H₁₉N₂O₄. Вычислено, m/z: 339.13579. TGU-149 Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 9.33–9.08 (2H, м, Py); 8.99–8.89 (1H, м, Py); 8 (1H, д, J = 11.7, H-3); 8.49–8.16 (2H, м, Py); 7.65 (2H, д, J = 8.4, Ar); 7.43 (2H, д, J = 8.4, Ar); 6.76 (1H, д, J = 11.7, H-4).

Общая методика получения (2Z,4Z)-2-карбокси-5-арил-5-(пиридин-1-иум-1-ил)пента-2,4-диенатов. *Путь А.* 2-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)малоновую кислоту смешивают с пиридином в метаноле при комнатной температуре и перемешивают в течение 72 часов. Выпавший осадок отфильтровывают. Выход 44%. *Путь Б.* Смесь α-ацетиленового альдегида 55,

пиридина 143, малоновой кислоты 1 в эквимольных количествах выдерживают в метаноле в течение 48 часов. При этом выпадает твердый осадок, который отфильтровывается. Выход продуктов 32-70%.

Общая методика получения 2,2-Диметил-5-(3-арилпроп-2-ин-1-илиден)-1,3-диоксан-4,6-дионов 85. К охлажденной до 0–5°C смеси 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона и соответствующего α -ацетиленового альдегида в MeOH при интенсивном перемешивании добавляли несколько капель Et₃N. Реакционную массу перемешивали при охлаждении 30 мин, выпавший осадок быстро отфильтровывали, промывали холодным MeOH и сушили на воздухе. После выдерживания фильтрата в течение 3–4 ч при –10 °C выпадало дополнительное небольшое количество осадка целевого продукта, который обрабатывали аналогично. Выход продуктов 70-77%.

2,2-Диметил-5-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)-1,3-диоксан-4,6-дион (85a). Выход 77%. Светло-желтые иглы, т.пл. 116–117°C (из гексана). ИК спектр (CCl₄), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3767; 3485 (C=O...H); 3082; 3065; 3005; 2988; 2928; 2187 (C≡C); 1769 (C=O); 1740 (C=O); 1603; 1582; 1047; 1017; 972; 928. Спектр ЯМР ¹H (300.13 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 1.69 (с, 6 H, 2Me); 7.47–7.61 (м, 5 H, H_{Ar}); 7.75 (с, 1 H, H^I). Спектр ЯМР ¹³C (75.47 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 27.8 (2Me); 88.9 (C²); 105.7 (C(2)); 114.9 (C³); 121.3; 124.1; 129.8; 132.1; 133.3; 136.3; 158.9 (C(4,6)); 161.5 (C(4,6)).

2,2-Диметил-5-(3-(*n*-толил)проп-2-ин-1-илиден)-1,3-диоксан-4,6-дион (85b). Выход 73%. Светло-желтые иглы, т.пл. 99–101°C (из смеси гексана–PhH (9 : 1)). ИК спектр (CCl₄), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3763; 3484 (C=O...H); 3082; 3032; 3005; 2988; 2945; 2870; 2183 (C≡C); 1766 (C=O); 1741 (C=O); 1606; 1580; 1045; 1017; 972; 926. Спектр ЯМР ¹H (300.13 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 1.68 (с, 6 H, 2Me); 2.34 (с, 3 H, Me–Ar); 7.31 (д, 2 H, J = 8.0, H_{Ar}); 7.50 (д, 2 H, J = 8.0, H_{Ar}); 7.74 (с, 1 H, H^I). Спектр ЯМР ¹³C (75.47 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 21.9 (Me–Ar); 27.8 (2Me); 89.1 (C²); 105.6 (C(2)); 116.0 (C³); 118.3; 123.4; 130.5; 133.5; 136.6; 142.8; 158.9 (C(4,6)); 161.6 (C(4,6)).

2,2-Диметил-5-(3-(4-хлорфенил)проп-2-ин-1-илиден)-1,3-диоксан-4,6-дион (85с). Выход 48%. Желтые иглы, т.пл. 122–123°C (из смеси гексана–PhH (9 : 1)). ИК спектр (CCl₄), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3767; 3489 (C=O...H); 3005; 2988; 2941; 2872; 2187 (C≡C); 1765 (C=O); 1738 (C=O); 1603; 1581; 1044; 1017; 980; 932. Спектр ЯМР ¹H (300.13 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 1.68 (с, 6 H, 2Me); 7.56 (д, 2 H, $J = 8.5$, H_{Ar}); 7.61 (д, 2 H, $J = 8.5$, H_{Ar}); 7.74 (с, 1 H, H¹). Спектр ЯМР ¹³C (75.47 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 27.8 (2Me); 89.6 (C²); 105.7 (C(2)); 113.0 (C³); 120.1; 124.4; 130.0; 135.0; 135.8; 137.0; 158.9 (C(4,6)); 161.4 (C(4,6)).

Общая методика получения 5-(3-Амино-3-арилаллилиден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионов 87. *Путь А.* Смесь соединения **85** и MeOH нагревали до растворения осадка и быстро добавляли соответствующего амина **86**, после чего реакцию смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, отфильтровывали кристаллический продукт и сушили над CaCl₂ в течение суток. Выход продуктов 71-98%. *Путь Б.* К смеси 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона и альдегида в MeOH при перемешивании и охлаждении (0–5°C) добавляли соответствующего амина **86**. Смесь перемешивали 10 мин, выпавший осадок отфильтровывали, промывали минимальным количеством холодного MeOH и сушили на воздухе. Выход продуктов аналогичен.

2,2-Диметил-5-(3-фенил-3-(пиперидин-1-ил)аллилиден)-1,3-диоксан-4,6-дион (87а). Выход 86 (*Путь А*) и 77 (*Путь В*) %. Желтые иглы, т.пл. 161–162°C (из смеси H₂O–EtOH). ИК спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1707 (C=O); 1674 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (400.00 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 1.40–1.55 (м, 8H, 2Me + H_{pip}); 1.61–1.77 (м, 4H, H_{pip}); 3.17–3.20 (м, 2H, H_{pip}); 3.77–3.80 (м, 2H, H_{pip}); 7.17 (д, 1H, H², $J = 13.7$); 7.32–7.38 (м, 3H, H¹ + H_{Ar}); 7.54–7.56 (м, 3H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (101.00 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 23.9 (C(γ)_{pip}); 26.1 (C(β)_{pip}); 26.9 (C(β')_{pip}); 27.0 (2Me); 50.0 (C(α)_{pip}); 52.9 (C(α')_{pip}); 91.9 (C(5)_{diox}); 102.5 (C(2)_{diox}); 103.9 (C²); 129.0 (C_{Ar}); 129.5 (C_{Ar}); 130.8 (C_{Ar}); 133.3 (C_{Ar}); 156.3 (C¹); 163.0 (C³); 164.5 (C(4,6)); 171.3 (C(4,6)).

2,2-Диметил-5-(3-(пиперидин-1-ил)-3-(*n*-толил)аллилиден)-1,3-диоксан-4,6-дион (87b). Желтые иглы, Спектр ЯМР ¹H (400.00 МГц, CDCl₃,

δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.52–1.60 (м, 2 H, H_{pip}); 1.68 (с, 6 H, 2Me); 1.75–1.88 (м, 4 H, H_{pip}); 2.45 (с, 3 H, Me–Ar); 3.24–3.27 (м, 2 H, H_{pip}); 3.83–3.86 (м, 2 H, H_{pip}); 7.14 (д, 2 H, H_{Ar} , $J = 7.7$); 7.32 (д, 2 H, H_{Ar} , $J = 7.7$); 7.51 (д, 1 H, H^2 , $J = 13.4$); 7.59 (д, 1 H, H^1 , $J = 13.4$). Спектр ЯМР ^{13}C (101.00 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 21.5 (Me–Ar); 24.1 ($\text{C}(\gamma)_{\text{pip}}$); 26.0 ($\text{C}(\beta)_{\text{pip}}$); 26.9 ($\text{C}(\beta')_{\text{pip}}$); 27.0 (2Me); 50.0 ($\text{C}(\alpha)_{\text{pip}}$); 52.5 ($\text{C}(\alpha')_{\text{pip}}$); 93.9 ($\text{C}(5)_{\text{diox}}$); 102.8 ($\text{C}(2)_{\text{diox}}$); 104.1 (C^2); 128.8 (C_{Ar}); 129.8 (C_{Ar}); 130.0 (C_{Ar}); 140.8 (C_{Ar}); 157.9 (C^1); 163.8 (C^3); 165.2 ($\text{C}(4,6)$); 171.6 ($\text{C}(4,6)$).

2,2-Диметил-5-(3-(пиперидин-1-ил)-3-(4-хлорфенил)аллилиден)-1,3-диоксан-4,6-дион (87с). Спектр ЯМР ^1H (400.00 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.51–1.62 (м, 2H, H_{pip}); 1.68 (с, 6 H, 2Me); 1.75–1.93 (м, 4 H, H_{pip}); 3.21–3.24 (м, 2 H, H_{pip}); 3.82–3.85 (м, 2 H, H_{pip}); 7.20 (д, 2H, H_{Ar} , $J = 8.4$); 7.48–7.55 (м, 4H, $H^1 + H^2 + H_{\text{Ar}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (101.00 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 24.0 ($\text{C}(\gamma)_{\text{pip}}$); 25.8 ($\text{C}(\beta)_{\text{pip}}$); 27.0 ($\text{C}(\beta')_{\text{pip}}$); 27.1 (2Me); 49.9 ($\text{C}(\alpha)_{\text{pip}}$); 52.4 ($\text{C}(\alpha')_{\text{pip}}$); 94.9 ($\text{C}(5)_{\text{diox}}$); 103.0 ($\text{C}(2)_{\text{diox}}$); 103.8 (C^2); 129.6 (C_{Ar}); 130.2 (C_{Ar}); 131.4 (C_{Ar}); 136.9 (C_{Ar}); 157.4 (C^1); 163.6 (C^3); 165.1 ($\text{C}(4,6)$); 169.5 ($\text{C}(4,6)$).

2,2-Диметил-5-(3-(пирролидин-1-ил)-3-фенилаллилиден)-1,3-диоксан-4,6-дион (87d). Желтые пластинки, т.пл. 216–217°C (из смеси H_2O –EtOH). ИК спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1686 (C=O); 1660 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (300.13 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.67 (с, 6 H, 2Me); 1.88–1.97 (м, 2 H, H_{pir}); 2.11–2.20 (м, 2 H, H_{pir}); 3.26 (дд, 2 H, H_{pir} , $J = 6.8, 6.6$); 3.78 (дд, 2 H, H_{pir} , $J = 7.0, 6.8$); 7.24–7.30 (м, 3 H, $H^2 + H_{\text{Ar}}$); 7.51–7.53 (м, 3 H, H_{Ar}); 7.61 (д, 1 H, H^1 , $J = 13.8$). Спектр ЯМР ^{13}C (75.47 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 25.0; 25.3; 27.1 (2Me); 50.0; 52.5; 94.1; 102.9; 104.8; 128.1; 129.2; 130.3; 133.4; 156.4; 161.7; 163.8 ($\text{C}(4,6)$); 169.1 ($\text{C}(4,6)$).

2,2-Диметил-5-(3-(морфолин-4-ил)-3-фенилаллилиден)-1,3-диоксан-4,6-дион (87е). Ярко-желтые кристаллы, т.пл. 226–228°C (из смеси H_2O –EtOH). ИК спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1703 (C=O); 1670 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (400.00 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.66 (с, 6 H, 2Me); 3.18–3.36 (м, 2 H, H_{mor}); 3.56–3.72 (м, 2 H, H_{mor}); 3.78–3.87 (м, 4H, H_{mor}); 7.24–7.26 (м, 2 H, H_{Ar}); 7.46 (д, 1 H, H^2 , $J = 13.4$); 7.50–7.57 (м, 3 H, H_{Ar}); 7.61 (д, 1 H, H^1 , $J = 13.4$). Спектр

ЯМР ^{13}C (101.00 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 27.1 (2Me); 48.6 ($\text{C}(\alpha)_{\text{mor}}$); 50.9 ($\text{C}(\alpha')_{\text{mor}}$); 66.2 ($\text{C}(\beta)_{\text{mor}}$); 67.0 ($\text{C}(\beta')_{\text{mor}}$); 96.3 ($\text{C}(5)_{\text{diox}}$); 103.1 ($\text{C}(2)_{\text{diox}}$); 103.6 (C^2); 129.0 (C_{Ar}); 129.3 (C_{Ar}); 130.8 (C_{Ar}); 132.3 (C_{Ar}); 157.9 (C^1); 163.4 (C^3); 164.8 ($\text{C}(4,6)$); 170.8 ($\text{C}(4,6)$).

2,2-Диметил-5-(3-(морфолин-4-ил)-3-(*n*-толил)аллилиден)-1,3-диоксан-4,6-дион (87f). Желтые иглы. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 1708 ($\text{C}=\text{O}$); 1676 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (400.00 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.65 (с, 6 H, 2Me); 2.42 (с, 3 H, Me-Ar); 3.17–3.37 (м, 2 H, $\text{H}(\beta)_{\text{mor}}$); 3.57–3.73 (м, 2 H, $\text{H}(\beta')_{\text{mor}}$); 3.76–3.96 (м, 4 H, $\text{H}(\alpha)_{\text{mor}}$ + $\text{H}(\alpha')_{\text{mor}}$); 7.12 (д, 2 H, H_{Ar} , $J = 7.7$); 7.31 (д, 2 H, H_{Ar} , $J = 7.7$); 7.43 (д, 1 H, H^2 , $J = 13.4$); 7.63 (д, 1 H, H^1 , $J = 13.4$). Спектр ЯМР ^{13}C (101.00 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 21.4 (Me-Ar); 27.1 (2Me); 48.6 ($\text{C}(\alpha)_{\text{mor}}$); 50.9 ($\text{C}(\alpha')_{\text{mor}}$); 66.1 ($\text{C}(\beta)_{\text{mor}}$); 67.1 ($\text{C}(\beta')_{\text{mor}}$); 95.9 ($\text{C}(5)_{\text{diox}}$); 103.0 ($\text{C}(2)_{\text{diox}}$); 103.7 (C^2); 129.1 (C_{Ar}); 129.2 (C_{Ar}); 129.9 (C_{Ar}); 141.2 (C_{Ar}); 158.0 (C^1); 163.5 (C^3); 164.9 ($\text{C}(4,6)$); 171.3 ($\text{C}(4,6)$).

5-(3-(Изопропиламино)-3-фенилаллилиден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (87g). Светло-желтые кристаллы, т.пл. 236–237°C (из смеси H_2O –EtOH). ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 1711 ($\text{C}=\text{O}$); 1647 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (400.00 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.40 (д, Me_2CHNH –, $J = 7.4$); 1.69 (с, 6 H, 2Me); 4.13–4.22 (м, Me_2CHNH –); 5.62 (уш.с, 1 H, NH); 7.33–7.41 (м, 3 H, H^2 + H_{Ar}); 7.49–7.58 (м, 3 H, H_{Ar}); 7.90 (д, 1 H, H^1 , $J = 13.6$). Спектр ЯМР ^{13}C (101.00 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 22.2 (Me_2CHNH –); 27.1 (2Me); 46.4 (Me_2CHNH –); 96.1 ($\text{C}(5)_{\text{diox}}$); 100.7 (C^2); 103.0 ($\text{C}(2)_{\text{diox}}$); 128.9 (C_{Ar}); 129.1 (C_{Ar}); 131.3 (C_{Ar}); 134.8 (C_{Ar}); 157.8 (C^1); 163.3 (C^3); 165.0 ($\text{C}(4,6)$); 168.7 ($\text{C}(4,6)$).

5-(3-(Бутиламино)-3-фенилаллилиден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (87h). Желтые иглы. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3426 (NH); 1709 ($\text{C}=\text{O}$); 1663 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (400.00 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.02 (т, 3 H, $\text{Me}(\text{CH}_2)_3\text{NH}$ –, $J = 7.4$); 1.46–1.55 (м, 2 H, $\text{MeCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}$ –); 1.70 (с, 6 H, 2Me); 1.73–1.80 (м, 2 H, $\text{EtCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ –); 3.52–3.57 (м, 2 H, PrCH_2NH –); 5.75 (уш.с, 1 H, NH); 7.28–7.31 (м, 1 H, H^2); 7.40–7.42 (м, 2 H, H_{Ar}); 7.50–7.61 (м, 3

H, H_{Ar}); 7.95 (д, 1 H, H^l, J = 13.4). Спектр ЯМР ¹³C (101.00 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 13.7 (Me(CH₂)₃NH-); 20.1 (MeCH₂(CH₂)₂NH-); 21.1 (2Me); 30.5 (EtCH₂CH₂NH-); 44.6 (PrCH₂NH-); 96.1 (C(5)_{diox}); 100.6 (C²); 103.1 (C(2)_{diox}); 128.9 (C_{Ar}); 129.2 (C_{Ar}); 131.4 (C_{Ar}); 134.6 (C_{Ar}); 157.8 (C^l); 163.4 (C³); 165.2 (C(4,6)); 169.9 (C(4,6)).

Общая методика получения 2,2-Диметил-5-(3-сульфанил-3-арилаллилиден)-1,3-диоксан-4,6-дионов 89. *Путь А.* К раствору соединения **85** в MeOH добавляли соответствующего тиола **88**, при необходимости немного нагревали до растворения осадка и оставляли при комнатной на 24 ч, после чего отфильтровывали кристаллы аддукта, промывали его минимальным количеством холодного MeOH и сушили на воздухе. Выход продуктов 69-99%. *Путь Б.* К смеси 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона, альдегида и соответствующего тиола **88** в MeOH при перемешивании добавляли несколько капель Et₃N. Смесь перемешивали 24 ч, выпавший осадок отфильтровывали, промывали минимальным количеством холодного MeOH и сушили на воздухе. Выход продуктов аналогичен.

2,2-Диметил-5-(3-фенил-3-(фенилсульфанил)аллилиден)-1,3-диоксан-4,6-дион (89a). Выход 70 % (*Путь А*). Ярко-желтые иглы, т.пл. 165–166°C (из реакционной смеси). ИК спектр (KBr), ν/cm⁻¹: 1722 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (400.00 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.67 (с, 2Me, (Z)-изомер), 1.79 (с, 2Me, (E)-изомер), 7.68–7.57 (м, H_{Ar}), 7.92 (д, J = 12.7, H^l, (Z)-изомер), 8.15 (д, J = 11.9, H², (E)-изомер), 8.96 (д, J = 11.9, H^l, (E)-изомер). Соотношение (E)- : (Z)-изомеров 1 : 4.5. Спектр ЯМР ¹³C (101.00 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 27.5 (2Me, (Z)-изомер), 27.7 (2Me, (E)-изомер), 104.1, 104.7, 107.2, 111.9, 119.8, 127.71, 127.9, 128.5, 128.9, 128.9, 129.1, 129.6, 129.7, 130.1, 130.6, 130.8, 130.9, 131.4, 132.8, 135.0, 137.8, 151.1, 152.6, 160.9, 161.2, 163.3, 163.4, 172.0.

5-(3-(Бензилсульфанил)-3-фенилаллилиден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (89b). Выход 80 % (*Путь А*). Оранжевые кристаллы, т.пл. 132–134°C (из реакционной смеси). ИК спектр (KBr), ν/cm⁻¹: 1711 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (400.00 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.74 (с, 2Me, (Z)-изомер),

1.75 (с, 2Me, (E)-изомер), 3.85 (с, CH₂, (Z)-изомер), 4.31 (с, CH₂, (E)-изомер), 6.36–6.80 (м, H_{Ar}), 8.77 (д, $J = 12.0$, H¹, (Z)-изомер). Соотношение (E)- : (Z)-изомеров 1 : 3.9. Спектр ЯМР ¹³C (101.00 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 27.6 (2Me, Z-изомер), 27.7 (2Me, E-изомер), 38.4, 104.3, 104.5, 106.5, 111.2, 118.8, 127.5, 127.8, 128.0, 128.6, 128.8, 128.9, 128.9, 129.0, 129.1, 129.3, 129.6, 130.9, 131.0, 134.3, 135.3, 138.3, 151.0, 152.8, 161.5, 163.2, 163.5, 165.6, 171.2.

5-(3-(Бензо[d]тиазол-2-илсульфанил)-3-фенилаллилиден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (89с). Выход 89 % (Путь А). Ярко-желтые кристаллы, т.пл. 235–237°C (из реакционной смеси). ИК спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1722 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (400.00 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.80 (с, 6 H, 2Me), 7.26–7.57 (м, 5 H, H_{Ar}), 7.67 (д, $J = 8.0$, 1 H, H_{Ar}), 7.79–7.95 (м, 3 H, H_{Ar}), 8.42 (д, $J = 11.8$, 1 H, H²), 8.90 (д, $J = 11.8$, 1 H, H¹). Спектр ЯМР ¹³C (101.00 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 27.8 (2Me); 105.0 (C(2)); 114.4 (C(5)); 122.7 (2C_{Ar}); 125.3 (C_{Ar}); 129.0 (4C_{Ar}); 130.4 (C²); 136.5 (C_{Ar}); 137.7 (2C, C¹, C³); 152.8 (C_{Ar}); 160.8 (2C_{Ar}); 161.9 (C(4,6)).

2,2-Диметил-5-(3-фенил-3-((4-фенил-1H-имидазол-2-ил)сульфанил)аллилиден)-1,3-диоксан-4,6-дион (89d). Выход 69 % (Путь А). Желтые иглы, т.пл. 148–149°C (из реакционной смеси). ИК спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3428 (NH); 1719 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (400.00 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.77 (с, 6 H, 2Me), 6.12 (д, $J = 4.2$, 1 H, H²), 6.47 (д, $J = 4.2$, 1 H, H¹), 7.45–7.10 (м, 12 H, H_{Ar}, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101.00 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 25.9 (2Me); 102.6 (C(2)); 115.9 (C(5)); 124.7 (C_{Ar}); 125.9 (2C_{Ar}); 128.9 (5C_{Ar}); 129.3 (2C_{Ar}, C²); 135.3 (C_{Ar}); 139.0 (3C, C_{Ar}, C¹, C³); 165.3 (C(4,6)).

Общая методика получения диалкил 2-(3-арилпроп-2-ин-1-илиден)малонатов. Смесь альдегида **55** и эфира **16** в присутствии производного уксусной кислоты выдерживается при температуре 130°C в течение 4 часов, после чего продукт перегоняется под вакуумом. Выход продуктов 75-78%.

Общая методика получения диалкил (Z)-диалкил 2-(3-амино-3-фенилаллилиден)малонатов. При интенсивном перемешивании к

охлажденной эквимолярной смеси α -ацетиленового альдегида **55** и малонового эфира **2** добавили по каплям охлажденный раствор соответствующего амина в метаноле. Далее смесь перемешивали с ТСХ-контролем до полной конверсии или до выпадения осадка. После этого смесь заохлодили и отфильтровали, промывая холодным метанолом. Полученный продукт перекристаллизовывали из петролейного эфира. Выход продуктов 24-78%.

Выводы по разделу 4

Подтверждено строение полученных соединений с использованием современных методов анализа - методами ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК спектроскопии и в отдельных случаях монокристалльной рентгеновской дифракцией.

Заключение

1. Подобраны условия для двух- и трехкомпонентных вариантов проведения конденсации Кневенагеля между α -ацетиленовыми альдегидами и СН-кислотами - кислотой Мельдрума, малоновой кислотой и эфирами малоновой кислоты. Отмечена высокая реакционная способность изучаемых альдегидов в реакциях с метилен активными компонентами;

2. Разработаны схемы для получения бетаиновых соединений исходя из арилидендикарбоновых кислот в виде линейного синтеза, а также в виде one-pot синтеза исходя из α -ацетиленовых альдегидов, который позволяет получать бетаины с высокими выходами и за сравнительно короткое время;

3. Конденсация Кневенагеля ацетиленовых альдегидов с СН-кислотами в условиях катализа пиперидином позволяет значительно сократить время реакции, количество стадий и не требует выделения эфиров в чистом виде;

4. Подтверждено строение полученных соединений с использованием современных методов анализа - методами ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК спектроскопии и в отдельных случаях монокристалльной рентгеновской дифракцией;

5. Предложена принципиальная технологическая схема получения мультиграммовых количеств бетаинов и исходного α -ацетиленового альдегида, основанная на использовании н-бутиллития и в рамках принципов зелёной химии;

6. Рассчитаны материальные балансы для технологических процессов синтезов описанных соединений для масштабирования изученных процессов;

7. Изучена способность взаимодействия получаемых аддуктов с нуклеофильными агентами: реакция протекает региоспецифично по тройной связи с образованием продуктов присоединения.

Список используемой литературы

1. Zarganes Tzitzikas T., Chandgude A. L., Dömling A. Multicomponent reactions, union of MCRs and beyond //The Chemical Record. – 2015. – Т. 15. – №. 5. – С. 981-996.
2. Akritopoulou-Zanze I. Isocyanide-based multicomponent reactions in drug discovery //Current opinion in chemical biology. – 2008. – Т. 12. – №. 3. – С. 324-331.
3. Singh M. S., Chowdhury S. Recent developments in solvent-free multicomponent reactions: a perfect synergy for eco-compatible organic synthesis //Rsc Advances. – 2012. – Т. 2. – №. 11. – С. 4547-4592.
4. Popov Y. V., Mokhov V. M., Tankabekyan N. A. Condensation of adamantanone with methylene-active compounds //Russian Journal of Applied Chemistry. – 2013. – Т. 86. – №. 3. – С. 404-409.
5. Morozov I. S., Petrov V. I., Sergeeva S. A. Farmakologiya adamantanov //Pharmacology of Adamantanes), Volgograd: Volgogradskaya Meditsinskaya Akademiya. – 2001. – С. 195.
6. Lozynskiy A. et al. The application of anthraquinone-based triazenes as equivalents of diazonium salts in reaction with methylene active compounds //Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2018. – Т. 193. – №. 7. – С. 409-414.
7. Romagnoli R. et al. Synthesis and biological evaluation of 2-and 3-aminobenzo [b] thiophene derivatives as antimitotic agents and inhibitors of tubulin polymerization //Journal of medicinal chemistry. – 2007. – Т. 50. – №. 9. – С. 2273-2277.
8. Bigi F. et al. Clean synthesis in water. Part 2: Uncatalysed condensation reaction of Meldrum's acid and aldehydes //Tetrahedron letters. – 2001. – Т. 42. – №. 31. – С. 5203-5205.
9. Song A., Wang X., Lam K. S. A convenient synthesis of coumarin-3-carboxylic acids via Knoevenagel condensation of Meldrum's acid with ortho-hydroxyaryl

- aldehydes or ketones //Tetrahedron Letters. – 2003. – T. 44. – №. 9. – C. 1755-1758.
10. Kurien P. N., Peter C. J., Pandya K. C. The condensation of aldehydes with malonic acid in the presence of organic bases //Proceedings of the Indian Academy of Sciences-Section A. – Springer India, 1935. – T. 1. – №. 11. – C. 775-779.
 11. Rodionow W. M., Postovskaja E. A. THE MECHANISM OF FORMATION OF BETA-ARYL-BETA-AMINO FATTY ACIDS BY THE CONDENSATION OF AROMATIC ALDEHYDES WITH MALONIC ACID AND ITS DERIVATIVES1 //Journal of the American Chemical Society. – 1929. – T. 51. – №. 3. – C. 841-847.
 12. Vosooghi M. et al. Synthesis of novel 5-arylidene (thio) barbituric acid and evaluation of their urease inhibitory activity //Journal of the Iranian Chemical Society. – 2015. – T. 12. – №. 8. – C. 1487-1491.
 13. Nathan Weiner. "Malonic acid". Organic Syntheses.; Collective Volume, 2, p. 376.
 14. Nobuhara A. Syntheses of Unsaturated Lactones: Part III. Flavorous Nature of Some δ -Lactones Having the Double Bond at Various Sites //Agricultural and Biological Chemistry. – 1969. – T. 33. – №. 9. – C. 1264-1269.
 15. Krasnaya Z. A. et al. Synthesis of δ -cyclohexyl- and δ , δ -alkylene- α , α -dicarbonyl-substituted dienes and study of their valence isomerization //Russian chemical bulletin. – 1995. – T. 44. – №. 11. – C. 2118-2123.
 16. Kuznetcova A. V. et al. Multicomponent reaction of conjugated enynones with malononitrile and sodium alkoxides: Complex reaction mechanism of the formation of pyridine derivatives //Tetrahedron. – 2019. – T. 75. – №. 33. – C. 4516-4530.
 17. Dumas A. M. et al. A general and practical preparation of alkylidene Meldrum's acids //Tetrahedron letters. – 2007. – T. 48. – №. 40. – C. 7072-7074.
 18. Carter M. K. The story of barbituric acid //Journal of Chemical Education. – 1951. – T. 28. – №. 10. – C. 524.
 19. Singh P., Kaur M., Verma P. Design, synthesis and anticancer activities of hybrids of indole and barbituric acids—Identification of highly promising leads

- //Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2009. – T. 19. – №. 11. – C. 3054-3058.
20. Doran W. J. Barbituric acid hypnotics //Med Chem. – 1959. – T. 4. – C. 164-167.
21. Sakai K., Satoh Y. International Patent w09950252A3 //Chem. Abstr. – 2000.
22. Windholz M. et al. The Merck Index, Merck & Co //Inc., Rahway, NJ. – 1983. – T. 1051.
23. Bojarski J. T. et al. Recent progress in barbituric acid chemistry //Advances in heterocyclic chemistry. – Academic Press, 1985. – T. 38. – C. 229-297.
24. Jursic B. S. A simple method for Knoevenagel condensation of α , β -conjugated and aromatic aldehydes with barbituric acid //Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2001. – T. 38. – №. 3. – C. 655-657.
25. Figueroa-Villar J. D., Cruz E. R., Lucia dos Santos N. Synthesis of oxadeazaflavines from barbituric acid and aromatic aldehydes //Synthetic communications. – 1992. – T. 22. – №. 8. – C. 1159-1164.
26. Tanaka K., Chen X., Yoneda F. Oxidation of thiol with 5-arylidene-1, 3-dimethylbarbituric acid: application to synthesis of unsymmetrical disulfide //Tetrahedron. – 1988. – T. 44. – №. 11. – C. 3241-3249.
27. Alcerreca G. et al. Preparation of benzylidene barbituric acids promoted by infrared irradiation in absence of solvent //Synthetic Communications. – 2000. – T. 30. – №. 7. – C. 1295-1301.
28. Windholz M. et al. The Merck Index, Merck & Co //Inc., Rahway, NJ. – 1983. – T. 4792.
29. Jones G. The Knoevenagel Condensation //Organic reactions. – 2004. – T. 15. – C. 204-599.
30. Tietze L. F., Beifuss U. Sequential transformations in organic chemistry: a synthetic strategy with a future //Angewandte chemie international edition in English. – 1993. – T. 32. – №. 2. – C. 131-163.
31. Baeyer A. Mittheilungen aus dem organischen Laboratorium des Gewerbeinstitutes in Berlin: Untersuchungen über die Harnsäuregruppe //Justus Liebigs Annalen der Chemie. – 1864. – T. 130. – №. 2. – C. 129-175.

32. Bigi F. et al. Clean synthesis in water: uncatalysed preparation of ylidenemalononitriles // *Green Chemistry*. – 2000. – T. 2. – №. 3. – C. 101-103.
33. Khurana J. M., Vij K. Nickel nanoparticles catalyzed Knoevenagel condensation of aromatic aldehydes with barbituric acids and 2-thiobarbituric acids // *Catalysis letters*. – 2010. – T. 138. – №. 1-2. – C. 104-110.
34. Villemin D. Anionic activation of organic compounds by adsorption on alumina and alumina-KF // *J. Chem. Commun., Chem. Commun.* – 1983. – C. 1092-1093.
35. Villemin D., Labiad B. Clay catalysis: dry condensation of barbituric acid with aldehydes under microwave irradiation // *Synthetic Communications*. – 1990. – T. 20. – №. 21. – C. 3333-3337.
36. Bandgar B. P., Zirange S. M., Wadgaonkar P. P. Condensation of α -Cyanothioacetamide with Aldehydes Catalyzed by Envirocet EPZG1 // *Synthetic communications*. – 1997. – T. 27. – №. 7. – C. 1153-1156.
37. Kim S. Y. et al. Microwave Enhanced Knoevenagel Condensation of Ethyl Cyanoacetate with Aldehydes // *Synthetic communications*. – 1997. – T. 27. – №. 4. – C. 533-541.
38. Jourdain F., Pommelet J. C. Synthesis of new sulfur heterocycles // *Synthetic communications*. – 1997. – T. 27. – №. 3. – C. 483-492.
39. Ziegler F. E., Guenther T., Nelson R. V. Monoalkylidene Derivatives of Meldrum's Acid // *Synthetic Communications*. – 1980. – T. 10. – №. 9. – C. 661-665.
40. Pearson R. G., Songstad J. Application of the principle of hard and soft acids and bases to organic chemistry // *Journal of the American Chemical Society*. – 1967. – T. 89. – №. 8. – C. 1827-1836.
41. Jietze L. T., Beifuss U. *Comprehensive Inorganic Synthesis; Selectivity, Strategy and Efficiency in Modern Organic Chemistry*; BM Trost and Fleming, Eds // Pergamon Press, Oxford. – 1991. – T. 2. – C. 341-394.
42. Freeman F. Properties and reactions of ylidenemalononitriles // *Chemical Reviews*. – 1980. – T. 80. – №. 4. – C. 329-350.

43. Tietze L. F., Saling P. Enantioselective Intramolecular Hetero Diels-Alder Reactions of 1-Oxa-1, 3-butadienes with a New Chiral Lewis Acid // *Synlett.* – 1992. – T. 1992. – №. 04. – C. 281-282.
44. Borah H. N. et al. Stereoselective intramolecular hetero Diels–Alder reactions of 1-oxa-1, 3-butadienes: synthesis of novel annelated pyrrolo [1, 2-a] indoles // *Tetrahedron letters.* – 2005. – T. 46. – №. 19. – C. 3391-3393.
45. Prajapati D. et al. Lithium bromide as a new catalyst for carbon–carbon bond formation in the solid state // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1.* – 1996. – №. 9. – C. 959-960.
46. Bose D. S., Narsaiah A. V. An efficient benzyltriethylammonium chloride catalysed preparation of electrophilic alkenes: a practical synthesis of trimethoprim // *Journal of Chemical Research.* – 2001. – T. 2001. – №. 1. – C. 36-38.
47. Reddy T. I., Varma R. S. Rare-earth (RE) exchanged NaY zeolite promoted Knoevenagel condensation // *Tetrahedron letters.* – 1997. – T. 38. – №. 10. – C. 1721-1724.
48. Harjani J. R., Nara S. J., Salunkhe M. M. Lewis acidic ionic liquids for the synthesis of electrophilic alkenes via the Knoevenagel condensation // *Tetrahedron Letters.* – 2002. – T. 43. – №. 6. – C. 1127-1130.
49. Khan F. A. et al. Hydrotalcite catalysis in ionic liquid medium: A recyclable reaction system for heterogeneous Knoevenagel and nitroaldol condensation // *Tetrahedron letters.* – 2004. – T. 45. – №. 15. – C. 3055-3058.
50. Li C. J. et al. *Organic reactions in aqueous media.* – Wiley, 1997.
51. Lindström U. M. For selected reviews regarding organic reactions in water, see // *Chem. Rev.* – 2002. – T. 102. – C. 2751-2772.
52. Thakur A. J. et al. Potassium Triiodide. A New and Efficient Catalyst for Carbon–Carbon Bond Formation in Aqueous Media // *Chemistry letters.* – 2003. – T. 32. – №. 3. – C. 258-259.
53. Maggi R. et al. Uncatalysed reactions in water: Part 2. Part 1: Ref. 1. Preparation of 3-carboxycoumarins // *Green chemistry.* – 2001. – T. 3. – №. 4. – C. 173-174.

54. Hangarge R. V. et al. Water mediated uncatalyzed facile synthesis of ylidenenitriles of 4-oxo-(4H)-1-benzopyran-3-carbaldehyde //Green Chemistry. – 2001. – T. 3. – №. 6. – C. 310-312.
55. Kaupp G., Naimi-Jamal M. R., Schmeyers J. Solvent-free Knoevenagel condensations and Michael additions in the solid state and in the melt with quantitative yield //Tetrahedron. – 2003. – T. 59. – №. 21. – C. 3753-3760.
56. Cao Y. Q. et al. A practical Knoevenagel condensation catalyzed by PEG400 and anhydrous K₂CO₃ without solvent //Synthetic communications. – 2004. – T. 34. – №. 16. – C. 2965-2971.
57. Jin T. S. et al. An efficient and environment friendly procedure for the synthesis of arylmethylenemalononitrile catalyzed by strong base anion- exchange resin in water //Synthetic communications. – 2004. – T. 34. – №. 14. – C. 2611-2616.
58. Obrador E. et al. Knoevenagel condensation in heterogeneous phase catalyzed by IR radiation and tonsil actisil FF //Synthetic communications. – 1998. – T. 28. – №. 24. – C. 4649-4663.
59. ABDALLAH- EL AYOUBI S., TEXIER- BOULLET F. Clay- Mediated Synthesis of gem- Bis (alkoxycarbonyl) Alkenes under Microwave Irradiation //ChemInform. – 1995. – T. 26. – №. 42.
60. Xu X. M. et al. Room temperature ionic liquids used as microwave absorbent to promote the Knoevenagel reaction //Chinese Journal of Organic Chemistry. – 2004. – T. 24. – №. 2. – C. 184-186.
61. Deb M. L., Bhuyan P. J. Uncatalysed Knoevenagel condensation in aqueous medium at room temperature //Tetrahedron letters. – 2005. – T. 46. – №. 38. – C. 6453-6456.
62. Ren Z. et al. Knoevenagel condensation of aldehydes with cyclic active methylene compounds in water //Synthetic communications. – 2002. – T. 32. – №. 13. – C. 1947-1952.
63. Dumas A. Development of New Domino Reactions of Alkylidene Meldrum's Acids Involving Friedel-Crafts Chemistry and Catalytic Conjugate Allylation of Alkylidene Meldrum's Acids. – 2009.

64. Craig S. A. S. Betaine in human nutrition //The American journal of clinical nutrition. – 2004. – Т. 80. – №. 3. – С. 539-549.
65. Florkin M. et al. Comprehensive biochemistry. – 1965.
66. Edsall J. T., Wyman Jr J. Studies in the Physical Chemistry of Betaines and Related Substances. I. Studies of Dielectric Constants and Apparent Molal Volume1 //Journal of the American Chemical Society. – 1935. – Т. 57. – №. 10. – С. 1964-1975.
67. Galin M., Chapoton A., Galin J. C. Dielectric increments, interchange distances and conformation of quaternary ammonioalkylsulfonates and alkoxydicyanoethenolates in aqueous and trifluoroethanol solutions //Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2. – 1993. – №. 3. – С. 545-553.
68. N. van Thoai, in: M. Florkin, E.H. Stotz (Ed.), Comprehensive Biochemistry, vol. 6, Elsevier, Amsterdam, 1965, p. 208
69. Laughlin R. G. Fundamentals of the zwitterionic hydrophilic group //Langmuir. – 1991. – Т. 7. – №. 5. – С. 842-847.
70. Weers J. G. et al. Effect of the intramolecular charge separation distance on the solution properties of betaines and sulfobetaines //Langmuir. – 1991. – Т. 7. – №. 5. – С. 854-867.
71. Chevalier Y., Le Perchec P. Intercharge distance of flexible zwitterionic molecules in solution //Journal of Physical Chemistry. – 1990. – Т. 94. – №. 5. – С. 1768-1774.
72. Kamenka N., Chevalier Y., Zana R. Aqueous solutions of zwitterionic surfactants with varying carbon number of the interchange group. 1. Micelle aggregation numbers //Langmuir. – 1995. – Т. 11. – №. 9. – С. 3351-3355.
73. Schmidt A. Heterocyclic mesomeric betaines and analogs in natural product chemistry. Betainic alkaloids and nucleobases //Advances in Heterocyclic Chemistry. – 2003. – Т. 85. – С. 68-174.
74. Галкина И. В., Бахтиярова Ю. В., Галкин В. И. Элементоорганические бетаины //Учебное пособие. Казань. – 2007. – С. 49.

75. Scheibler C. Ueber das betain, eine im safte der zuckerrüben (*Beta vulgaris*) vorkommende pflanzenbase // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. – 1869. – T. 2. – №. 1. – C. 292-295.
76. Cromwell B. T., Rennie S. D. The biosynthesis and metabolism of betaines in plants. 1. The estimation and distribution of glycinebetaine (betaine) in *Beta vulgaris* L. and other plants // *Biochemical Journal*. – 1953. – T. 55. – №. 1. – C. 189-192.
77. Georgescu M. et al. Evaluation of antimicrobial potential of *Nigella sativa* oil in a model food matrix // *Farmacia*. – 2018. – T. 66. – №. 6. – C. 1028-1036.
78. Gibbons H. et al. Demonstration of the utility of biomarkers for dietary intake assessment; proline betaine as an example // *Molecular nutrition & food research*. – 2017. – T. 61. – №. 10. – C. 1700037.
79. Sakai R. et al. Novel Betaines from a Micronesian Sponge *Dysidea herbacea* // *The Journal of organic chemistry*. – 2004. – T. 69. – №. 4. – C. 1180-1185.
80. Heidari R. et al. Protective effect of glycine and tri-methyl glycine (betaine) against heavy metals-induced oxidative stress in liver-derived post-nuclear supernatant (PNS) // *Trends in Pharmaceutical Sciences*. – 2018. – T. 4. – №. 2.
81. Wang L. et al. Simulation studies on the role of lauryl betaine in modulating the stability of AOS surfactant-stabilized foams used in enhanced oil recovery // *Energy & Fuels*. – 2017. – T. 31. – №. 2. – C. 1512-1518.
82. Kreicberga J. et al. Synthesis of pyridinium betaine azo chromophores // *Chemistry of heterocyclic compounds*. – 2010. – T. 46. – №. 4. – C. 438-444.
83. Dash J., Lechel T., Reissig H. U. Scope of a novel three-component synthesis of highly functionalized pyridines // *Organic letters*. – 2007. – T. 9. – №. 26. – C. 5541-5544.
84. Wang L., Asthagiri D., Zeng Y., Chapman W.G. Simulation studies on the role of lauryl betaine in modulating the stability of AOS surfactant-stabilized foams used in enhanced oil recovery // *Energy & Fuels*. – 2017. – T. 31. – №. 2. – C. 1512-1518.

85. Song B., Hu X., Shui X., Cui Z., Wang Z. A new type of renewable surfactants for enhanced oil recovery: dialkylpolyoxyethylene ether methyl carboxyl betaines // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. – 2016. – T. 489. – C. 433-440.
86. Teo S. H., Islam A., Masoumi H. R. F., Taufiq-Yap Y. H., Janaun J., Chan E.-S., Khaleque M. A. Effective synthesis of biodiesel from *Jatropha curcas* oil using betaine assisted nanoparticle heterogeneous catalyst from eggshell of *Gallus domesticus* // *Renewable Energy*. – 2017. – T. 111. – C. 892-905.
87. Reissig H. U., Domínguez M. N- Methylpyridinium- 4- phenolates: Generation of a Betaine Dye Library Bearing Different Spacer Units and Their Solvatochromism // *ChemistrySelect*. – 2016. – T. 1. – №. 16. – C. 5270-5275.
88. Li N. et al. Development of green betaine-based deep eutectic solvent aqueous two-phase system for the extraction of protein // *Talanta*. – 2016. – T. 152. – C. 23-32.
89. Day C. R., Kempson S. A. Betaine chemistry, roles, and potential use in liver disease // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. – 2016. – T. 1860. – №. 6. – C. 1098-1106.
90. Kreicberga J. et al. SYNTHESIS OF PYRIDINIUM BETAINE AZO CHROMOPHORES // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2016. – №. 4. – C. 551-559.
91. Heinzmann S. S. et al. Metabolic profiling strategy for discovery of nutritional biomarkers: proline betaine as a marker of citrus consumption // *The American journal of clinical nutrition*. – 2010. – T. 92. – №. 2. – C. 436-443.
92. GRIGORAȘ A. G., Dunca S. I., OCHIUZ L. EVALUATION OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF TWO POLY-(CARBOXYBETAINES) DERIVED FROM POLY (4-VINYLPYRIDINE) // *FARMACIA*. – 2017. – T. 65. – №. 1. – C. 104-108.
93. Xu J. et al. Highly Fluorescent Pyridinium Betaines for Light Harvesting // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2017. – T. 56. – №. 44. – C. 13882-13886.

94. Machado V. G., Stock R. I., Reichardt C. Pyridinium N-phenolate betaine dyes
//Chemical reviews. – 2014. – T. 114. – №. 20. – C. 10429-10475.
95. Birnie C. R., Malamud D., Schnaare R. L. Antimicrobial evaluation of N-alkyl
betaines and N-alkyl-N, N-dimethylamine oxides with variations in chain length
//Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2000. – T. 44. – №. 9. – C. 2514-2517.
96. Uruguchi D., Koshimoto K., Ooi T. Chiral Ammonium betaines: a bifunctional
organic base catalyst for asymmetric Mannich-type reaction of α -nitrocarboxylates
//Journal of the American Chemical Society. – 2008. – T. 130. – №. 33. – C.
10878-10879.
97. Tietze L. F., Evers H., Töpken E. A Novel Concept in Combinatorial Chemistry in
Solution with the Advantages of Solid- Phase Synthesis: Formation of N-
Betaines by Multicomponent Domino Reactions //Angewandte Chemie
International Edition. – 2001. – T. 40. – №. 5. – C. 903-905.
98. Radi M. et al. Microwave-assisted organocatalytic multicomponent
Knoevenagel/hetero Diels–Alder reaction for the synthesis of 2, 3-dihydropyran [2,
3-c] pyrazoles //Tetrahedron Letters. – 2009. – T. 50. – №. 47. – C. 6572-6575.
99. Segovia C. et al. Enantioselective Catalytic Transformations of Barbituric Acid
Derivatives //Catalysts. – 2019. – T. 9. – №. 2. – C. 131.
100. Zia-Ebrahimi M., Huffman G. W. Synthesis and utility of a novel methylene
 Meldrum's acid precursor //Synthesis. – 1996. – T. 1996. – №. 2. – C. 215-218.
101. White J. D., Quaranta L., Wang G. Studies on the Synthesis of (–)-
Gymnodimine. Subunit Synthesis and Coupling //The Journal of organic
chemistry. – 2007. – T. 72. – №. 5. – C. 1717-1728.
102. Seki T. et al. Gymnodimine, a new marine toxin of unprecedented structure
isolated from New Zealand oysters and the dinoflagellate, Gymnodinium sp
//Tetrahedron letters. – 1995. – T. 36. – №. 39. – C. 7093-7096.
103. Tietze L. F., Evers H., Töpken E. Ein neues Konzept der kombinatorischen
Chemie in Lösung mit den Vorteilen der Festphasensynthese: Bildung von N-
Betainen durch Mehrkomponenten-Domino-Reaktionen //Angewandte Chemie. –
2001. – T. 113. – №. 5. – C. 927-929.

104. Mukaiyama T. New synthetic reactions based on the onium salts of azarenes [New synthetic methods (29)] //Angewandte Chemie International Edition in English. – 1979. – T. 18. – №. 10. – C. 707-721.
105. Kobayashi S. Ū., Manabe K. Development of novel Lewis acid catalysts for selective organic reactions in aqueous media //Accounts of chemical research. – 2002. – T. 35. – №. 4. – C. 209-217.