

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

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ
(наименование института полностью)
Кафедра «Химия, химические процессы и технологии»
(наименование кафедры)
04.03.01 Химия
(код и наименование направления подготовки, специальности)
Органическая и биорганическая химия
(направленность (профиль)/ специализация)

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

на тему: Синтез и изучение свойств (проп-2-ин-1-илиден) малоновых кислот

Студент

Н.Х. Мискинова

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Руководитель

А.А. Голованов

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Допустить к защите

Заведующий кафедрой д.х.н., профессор Г.И. Остапенко

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

(личная подпись)

« _____ » _____ 2019 г.

Тольятти 2019

АННОТАЦИЯ

Выпускная квалификационная работа изложена на 62 страницах, содержит 1 рисунок, 38 схем, 5 таблиц, приложение на 18 страницах. Список литературы включает в себя 64 источника.

Целью выпускной квалификационной работы является синтез и изучение свойств (проп-2-ин-1-илиден) малоновых кислот.

Объектами исследования в данной работе являются производные малоновых кислот.

В литературном обзоре представлена информация о строении, синтезах и реакционной способности малоновых кислот, их производных, а также ацетиленовых альдегидов.

По результатам работы был осуществлен синтез 2-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)малоновой кислоты, полученное вещество охарактеризовано современными физико-химическими методами анализа, изучены его кислотно-основные свойства, молекулярная рефракция, определены вероятности проявления различных видов биологической активности.

ABSTRACT

The final qualifying paper is presented on 63 pages, contains 1 drawings, 38 diagrams, application on 18 pages. References include 64 sources.

The main aim of the final qualifying work is the synthesis and study of the properties (prop-2-in-1-ylidene)malonic acids.

The objects of research in this work are the derivatives of malonic acids.

The literature review provides information on the structure, synthesis and reactivity of malonic acids, their derivatives, as well as acetylene aldehydes.

According to the results of the work, syntheses were performed, the obtained substances were characterized by modern physicochemical methods of analysis, and the acid-base properties of the described compounds were studied.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	8
1.1. Малоновая кислота	8
1.2. Ненасыщенные альдегиды	11
2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	45
3.ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	49
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	54
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	56

ВВЕДЕНИЕ

Современная органическая химия ориентирована на нахождение и проведения синтеза биологически активных соединений, обладающих практической значимостью в жизни человека. Такие вещества находят применение в медицине, биологии, сельском хозяйстве. Отдельный интерес вызывают активированные ненасыщенные соединения различной природы, которые служат основой для синтеза многих веществ. Их свойства и способы синтеза мало изучены и поэтому представляют особый интерес, как для фундаментальных, так и для прикладных исследований. К активированным ненасыщенным соединениям можно отнести такой класс как пропаргиловые альдегид. Такие соединения обладают несколькими реакционными центрами, а также имеют большой спектр физико-химических свойств. Огромный интерес представляет изучение данных структур, в качестве биологически активных веществ или прекурсоров, то есть структурных предшественников для получения лекарственных средств, направленных на лечение сердечно-сосудистых, аутоиммунных заболеваний, воспалений, раковых заболеваний и ВИЧ-инфекций.

Объектами исследования в данной работе являются продукты взаимодействия малоновой кислоты и ненасыщенных альдегидов.

Целью выпускной квалификационной работы является синтез производных ненасыщенных альдегидов и изучение их взаимодействие с метилен активным соединением - малоновой кислотой. А также определение некоторых физико-химических параметров 2-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден) малоновой кислоты.

В связи с поставленной целью решались следующие задачи:

1. Синтезировать 2-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден) малоновую кислоту.
2. Методом потенциометрического титрования определить константы кислотности соединения
3. Методом рефрактометрии определить молекулярную рефракцию и поляризуемость 2-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден) малоновой кислоты
4. При помощи квантово-химической программы рассчитать некоторые физико-химические свойства соединения.
5. При помощи программы PassonLine установить вероятности проявления некоторых видов биологической активности.

Список принятых сокращений

AcOH - уксусная кислота

COD - 1,5-циклооктадиенил

Cp - циклопентен

DCE - 1,2-дихлорэтан

DCM - дихлорметан

DFT - теория функционала плотности

DMAD диметилазодикарбоксилат

DMF - диметилформамид

DMSO - диметилсульфоксид

MeCN - ацетонитрил

THF - тетрагидрофуран

TMSCN - триметилсилилцианид

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Современный органический синтез в большинстве своём призван решить ряд конкретных задач, вытекающих из глобальных проблем человечества - старение, онкологические заболевания, вирусы, заболевания растений. Различные лекарственные вещества, биологически активные молекулы позволяют получать новые, ранее не изученные, решения.

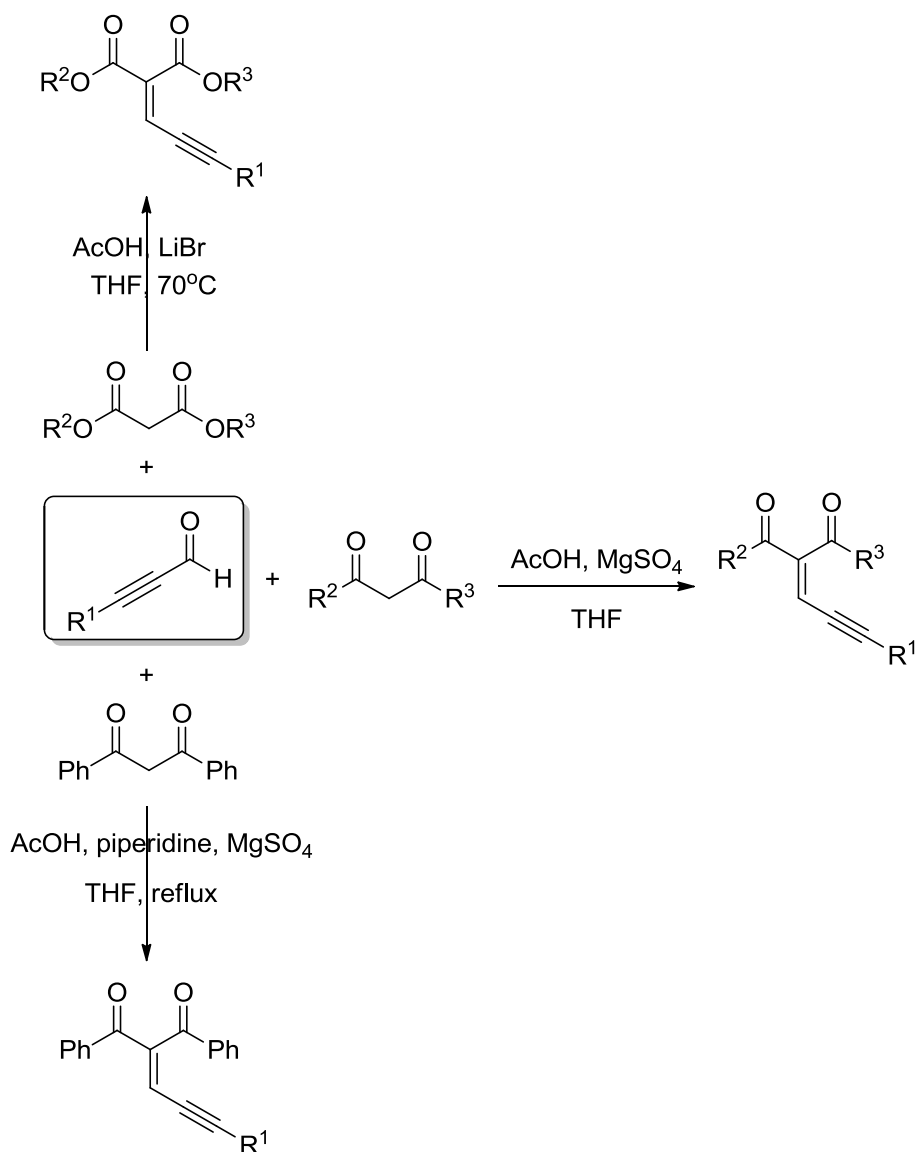
Среди прочих соединений можно выделить ненасыщенные карбонильные соединения - альдегиды и кетоны, содержащие по соседству двойную или тройную ненасыщенные связи. Такие молекулы могут играть роль промежуточных во многих синтезах - наличие нескольких реакционных центров позволяет проводить атаку самыми различными реагентами. Сама природа ненасыщенных карбонильных соединений также вызывает большой интерес - возможность к сопряжению между карбонильной и ненасыщенной связью, как описано в литературе, может служить источником нелинейных оптических свойств соединений.

В рамках данного обзора описаны свойства и получение ненасыщенных альдегидов, содержащих ацетиленовый фрагмент в молекуле, а также свойства и реакционная способность малоновой кислоты и её производных.

1.1. Малоновая кислота

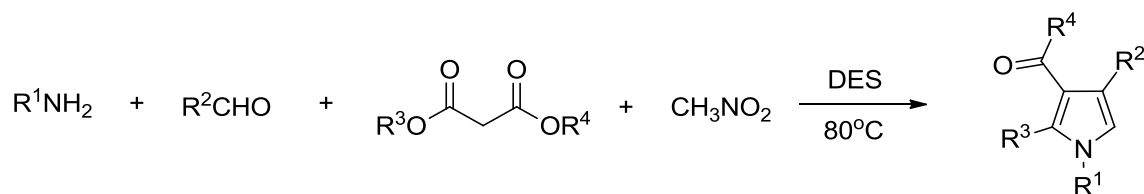
Малоновая кислота относится к двухосновным карбоновым кислотам, соли и сложные эфиры данной кислоты называются малонатами и активно применяются в синтезах, так как метиленовая группа в данной молекуле является очень реакционноспособной. Среди производных малоновой кислоты можно выделить различные сложные эфиры, нитрилы (полный нитрил называется малононитрилом), амиды, хлорангидриды. С точки зрения физико-химических свойств сама по себе малоновая кислота является не самым стабильным соединением - при нагревании свыше 70°C она успешно разлагается до уксусной кислоты. Способна вступать в реакции по Манниху

и Кневенагелю. В литературе систематизирован опыт по созданию ненасыщенных кетонов на основе различных производных малоновой кислоты и ацетиленовых альдегидов[1].

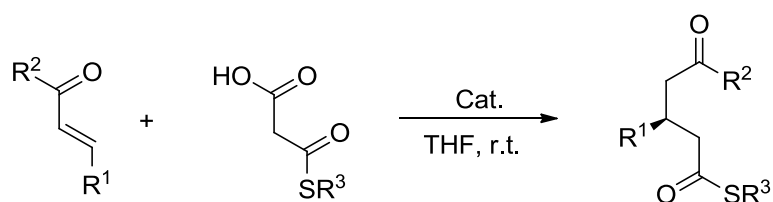


Способность взаимодействия по метиленовому фрагменту с карбонильными соединениями вызывает большой практический интерес - помимо банального получения аддуктов присоединения, возможно получение более интересных продуктов, например в ходе мультикомпонентной реакции. Ученые из Китая [2] в своей работе за 2015 год описали новый способ получения замещенных пирролов на основе one-pot синтеза с применением глубокого эвтектического растворителя. В

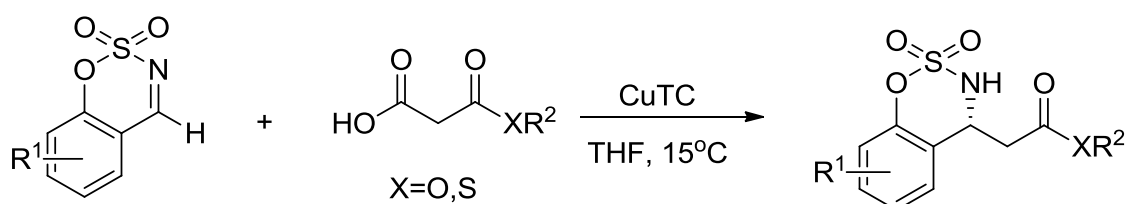
качестве основного компонента растворителя применяется малоновая кислота, а также в роли одного из реагентов.



Кроме описанных ранее реакций малоновая кислота и её производные способны взаимодействовать в условиях органокатализируемой реакции Михаэля с α,β -ненасыщенными кетонами [3]. В качестве катализатора в данном случае выступает первичный амин, выходы целевых продуктов были относительно высоки (до 90%).



Помимо реакций по метиленовому фрагменту возможны и реакции с карбоксильными группами. Например, в литературе [4] можно найти информацию о применении полуэфиров малоновой кислоты с целью получения хиральных эфиров, являющимися скаффолдами для синтеза антагонистов рецептора Брадикинина.



1.2. Ненасыщенные альдегиды

В последние десятилетия немногие промежуточные соединения вызывали такой же интерес, как и карбен. Используя преимущества высокой реакционной способности, реакции переноса карбена широко применяются в синтетической химии [5-7]. Стабильные виды карбенов были успешно использованы как в качестве лигандов в металлоорганической химии [8-11], так и в качестве катализаторов непосредственно в химии органокатализа [12-14]. Карбены обычно образуются при фотолизе, пиролизе или катализируемом металлом разложении диазосоединений. Хотя диазосоединения широко используются в качестве предшественников карбена, иногда даже в крупномасштабных процессах, с ними всегда связаны проблемы безопасности и токсичности, которые серьезно ограничивают дальнейшее применение, особенно в промышленных процессах [5-7]. Поэтому было предпринято много усилий для разработки безопасных предшественников карбена [15-18]. Среди обычно используемых недиазобарбеновых предшественников **енинал/енинон** были одними из самых надежных и полезных источников карбена при образовании фурил- и пирилий-карбена. Эти предшественники карбена были успешно применены в классических реакциях переноса карбена, таких как реакции циклопропанирования и введения C-H/X-H. В этом обзоре мы хотели бы представить недавний прогресс в химии карбенов с использованием ениналов / енинонов в качестве предшественников карбенов. В основном мы сосредоточимся на реакциях переноса карбена, катализируемых переходными металлами, включая циклопропанирования, вставки C-H/X-H, 1,3-диполярное циклоприсоединение, образования илида и его последующие превращения. Этот обзор был организован в основном по схеме реактивности, дальнейшее разделение классифицировалось по катализаторам и субстратам.

В начале 1978 года Шехтер и его коллеги сообщили, что облучение фурил-диазо соединения **1** может привести к получению *Z*-енинона **2** с хорошим выходом. Предполагалось, что реакция протекает через промежуточный 2-фурилкарбен (схема 1а) [19].

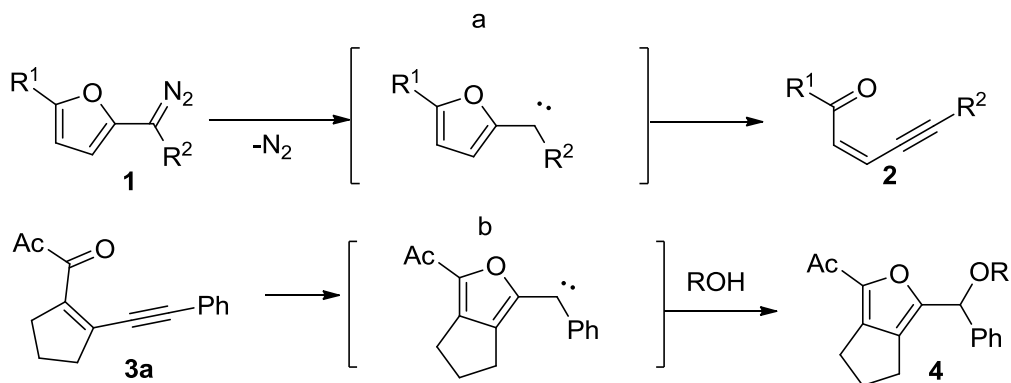


Схема 1

Спустя почти 20 лет Сайто и его коллеги случайно обнаружили, что *Z*-енинон **3а** может превращаться в фуриловый спирт или эфир **4** при аналогичных условиях облучения. В качестве реального промежуточного звена для этого превращения был предложен свободный фурилкарбен (схема 1b) [20-22]. Результаты на схеме 1 показали, что *Z*-енинон можно рассматривать как эффективный заменитель 2-фурилдиазометана, взрывоопасного предшественника карбена.

Хотя свободные частицы фурилкарбена могут быть получены путем фотолиза (или пиролиза при ~ 300 ° C) [20-22], реакция обычно дает очень низкую селективность. Реакции свободного карбена, как правило, механически ценны, но не синтетически полезны. Чтобы решить проблему низкой селективности, в реакции были добавлены переходные металлы, образующие металл-карбеновые частицы. В течение последнего десятилетия различные переходные металлы были успешно использованы для получения металлического 2-фурилкарбеноида из ениналов или енинонов. В следующем тексте мы хотели бы классифицировать реакции образования карбена на

основе типов металлических катализаторов, включая Cr, W, Mo, Re, Rh, Zn, Au, Cu и Pd.

Самое раннее исследование было проведено Ивасавой и его коллегами в 2001 году [23]. Они обнаружили довольно нестабильный комплекс синего цвета при смешивании енинона **3** и $W(CO)_5$ в ТГФ. Полученная смесь может быть дополнительно окислена с помощью ДМСО с образованием альдегида **6**. Авторы предположили, что окрашенный в синий цвет комплекс представляет собой 2-фурил W-карбен **5**. Аналогичные результаты были также сообщены группой Оэ и Уэмуры почти одновременно [24].

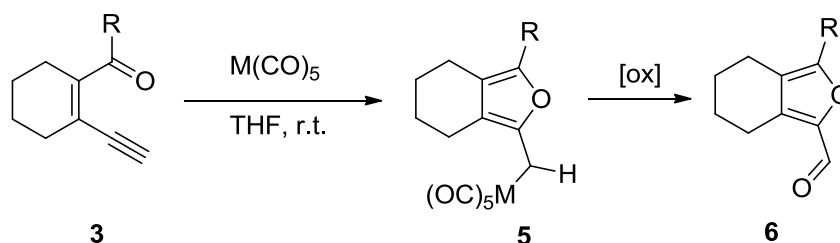


Схема 2

Удивительно, что металлокарбеноиды **5** ($M = W, Cr$) были настолько стабильны, что их можно было даже очистить на колонке с силикагелем и получить в виде синего твердого вещества с выходами 52-59%. Эти металлокарбеноиды могут быть дополнительно окислены до альдегидов **6** в атмосфере кислорода (схема 2). В этих реакциях использовались катализаторы из пентакарбонильных хромовых и вольфрамовых комплексов в стехиометрическом количестве.

После этого открытия Ohe и Uemura разработали Cr-катализируемую реакцию карбен-трансфера с ениноном **3a** (схема 3) в 2002 году [25]. При комнатной температуре 5 мол.% $Cr(CO)_5$ (ТГФ) могут катализировать циклопропанирование алкенов через (2-фурил) карбеновые комплексы из енинона **3a**. В этой реакции богатые электронами алкены были более эффективными субстратами для захвата промежуточного соединения - Cr-

карбеноида. Хотя выходы обычно были хорошими или превосходными, диастереоселективность была низкой.

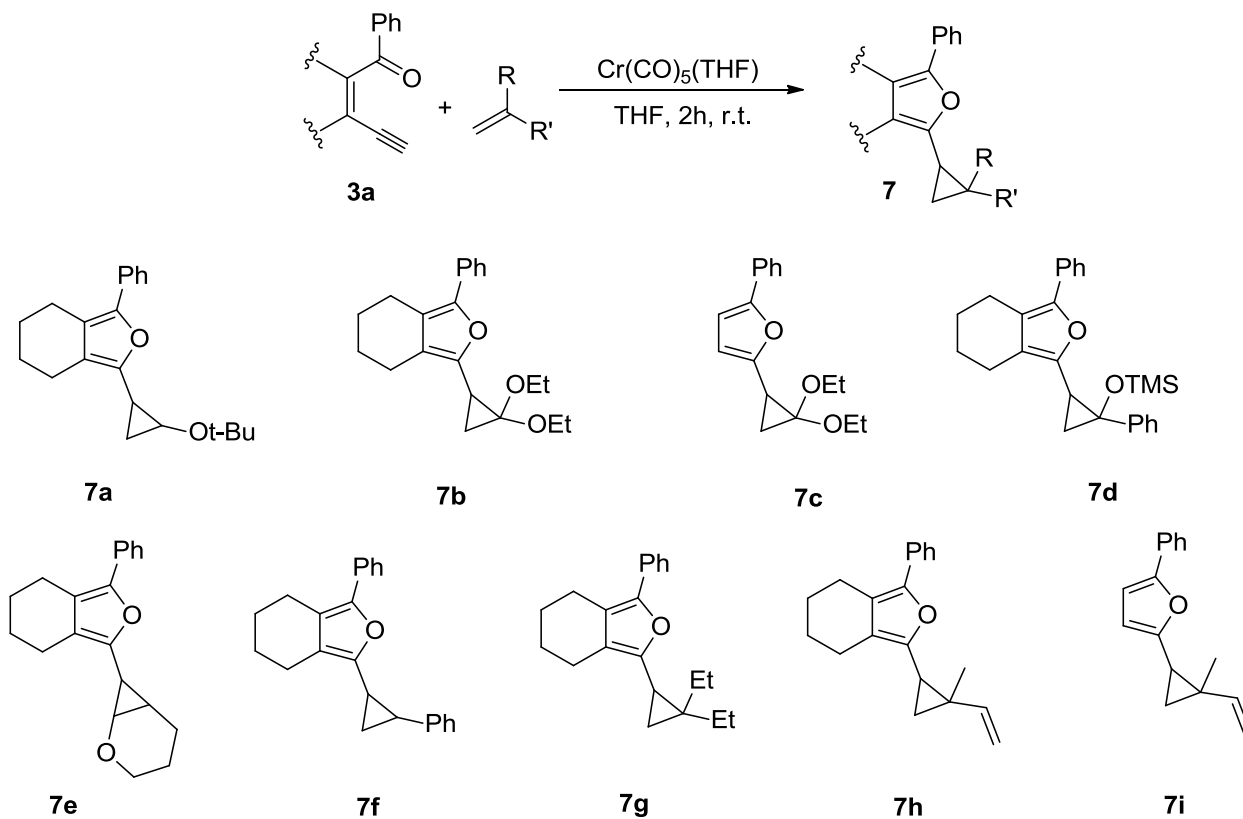


Схема 3

В дополнение к $\text{Cr}(\text{CO})_5(\text{THF})$, другие комплексы металлов, такие как $\text{Mo}(\text{CO})_5$, $\text{W}(\text{CO})_5$, $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$, $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3]_2$, PdCl_2 и PtCl_2 , являются эффективными катализаторами для циклопропанирования. Среди протестированных катализаторов $\text{Cr}(\text{CO})_5(\text{THF})$ и PtCl_2 показали лучшую каталитическую способность, что дало продукт **7f** с превосходными выходами. $\text{Mo}(\text{CO})_5(\text{THF})$ был относительно худшим катализатором для этого превращения. Другие катализаторы, такие как Cr_2Ti , $\text{Mn}(\text{AcAc})_2$, NiCl_2 , CuOTf , $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ и AuCl_3 , оказались неэффективными для этой реакции (таблица 1).

Таблица 1.1

№	Катализатор	Эквивалент, мольные %	Время, ч	Выход, %
1	Mo(CO) ₅ (THF)	5	2	23
2	W(CO) ₅ (THF)	5	2	54
3	[RuCl ₂ (CO) ₃] ₂	2.5	24	42
4	[RhCl(cod)] ₂	2.5	2	69
5	Pd Cl ₂	5	2	79
6	Pd Cl ₂	5	5	81

Охе и Уемига также обнаружили, что реакция енина **3b** в присутствии каталитического количества Cr(CO)₅(ТГФ), но без алкена в ТГФ, дает карбен-димер (1,2-дифурилэтен **8**) с выходом 87% с высокой транс-стереоселективностью [26]. Правдоподобный механизм был предложен Herndonetal (Схема 4) [27, 28].

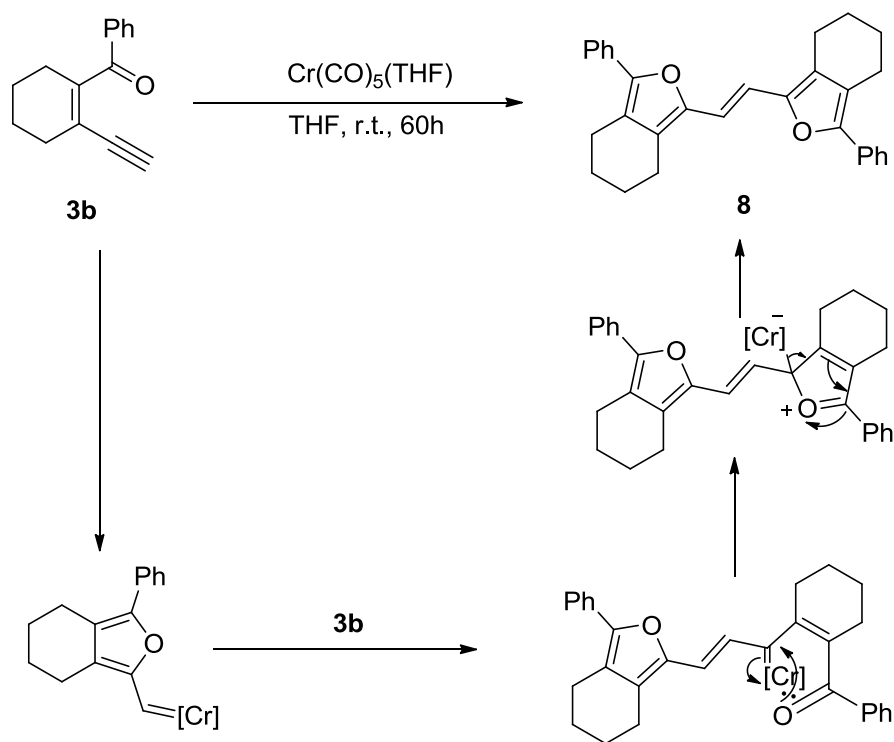


Схема4

По сравнению с желаемым циклопропанированием димеризация происходит медленнее, и, следовательно, медленное добавление енина / енинала не всегда требуется. Это является важным преимуществом по сравнению с диазохимией, в которой диазосоединения обычно требуется добавлять медленно.

Неметаллическая димеризация енина **3** была впоследствии обнаружена Casey et al. в 2005 году [29]. Они обнаружили, что AcOH может стимулировать димеризацию и тримеризацию промежуточного соединения фурилкарбена, которое генерируется *insitu* из енина **3c**, что приводит к образованию алкена **9** и циклопропана **10** соответственно (схема 5).

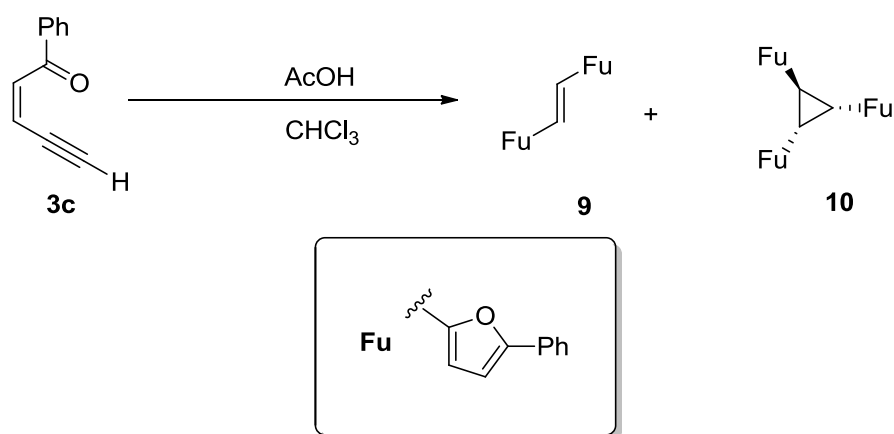


Схема 5

Авторы предложили протон-промотированный механизм как для димеризации, так и для процесса тримеризации. Он начинается с протонирования карбонильного кислорода цис-**3c**, что усиливает электрофильный характер концевого алкинового углерода. Затем происходит электрофильное присоединение ко второй молекуле цис-**3c**, в которой электрофил является концевым алкиновым углеродом протонированного цис-**3c**, а нуклеофил снова является концевым алкиновым углеродом цис-**3c**, которому помогает карбонильный кислород. Это привело к образованию енольного промежуточного соединения, которое затем подвергают циклизации и депротонированию с получением транс-**9**. Образование циклопропанового тримера **10** также начинается с протонирования

карбонильного кислорода *цис-3с*. Полученный электрофил затем добавляет к центральной C=C двойную связь димера *транс-9*, образуя промежуточный стабилизированный карбокатион. Электрофильное присоединение карбокатиона и енольного кислорода через алленовое звено образует циклопропан и одновременно замыкает третье фурановое кольцо.

Наблюдение и выделение металл-карбеноидных комплексов может пролить свет на механизм реакции связанных карбеновых превращений. Кейси и его коллеги успешно изолировали комплексы Re на основе ацетофенона **11** из реакций с енинами **3d** (схема 6) [30].

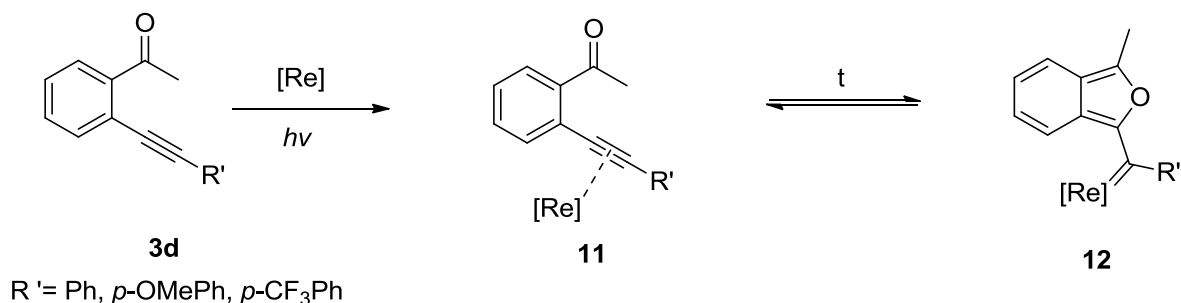


Схема 6

Комплексы $\text{Cp}(\text{CO})_2\text{Re}$ и алкина **11** были получены с низким выходом (4-8%) реакцией 2-6 экв. алкинов **3d** с $\text{CpRe}(\text{CO})_2(\text{THF})$, который был получен фотолизом $\text{CpRe}(\text{CO})_3$ в ТГФ при непрерывной продувке азотом. Интересно, что комплексы алкина **11** были стабильны на воздухе и могли быть выделены препаративной ТСХ. Авторы связывают низкие выходы комплексов Re-алкина с неполным фотолизом (~ 65% по данным ИК-спектроскопии) $\text{CpRe}(\text{CO})_3$ и перегруппировкой **3d** в комплексы изобензофурилкарбена как во время синтеза комплекса алкинов, так и во время очистки ТСХ на силикагеле. Примечательно, что они наблюдали медленное превращение алкин-координированных комплексов **Re11** в комплексы Re-изобензофурилкарбеноидов. Равновесие между **11** и **12** наблюдалось с помощью ^1H ЯМР спектроскопии. Поскольку повторно активированные C-C тройные связи часто образуют свободный карбеновый комплекс, авторы предложили другой путь образования промежуточного

соединения карбена **12**. Однако путь нуклеофильной атаки не может быть исключен.

Образовавшиеся изобензофурилкарбены **12** могут улавливаться диметилацетилендикарбоксилатом (DMAD) или молекулярным кислородом по реакции Дильса-Альдера, давая продукты **13** и **15** с хорошим выходом (схема 7). Структуры аддуктов **13** и **15** подтверждены методом рентгеновской кристаллографии. Выделение и обработка пищевого карбеноидного комплекса **12** на воздухе демонстрирует высокую устойчивость карбеноидных комплексов к окислению [30].

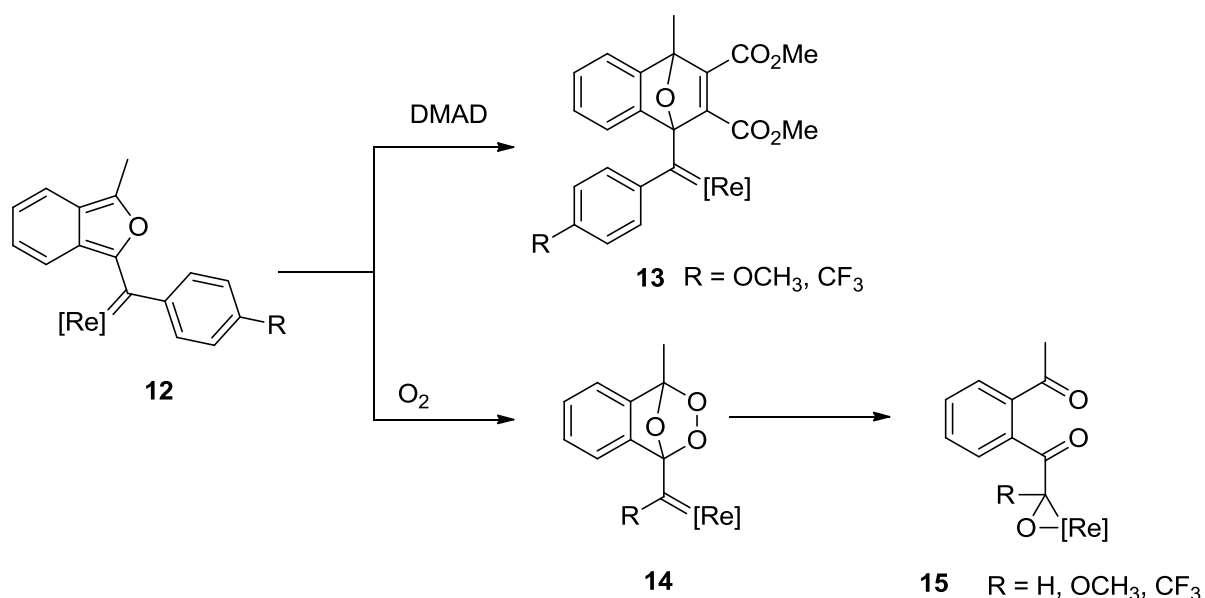


Схема 7

Диродиевые (II) катализаторы широко применяются в реакциях карбенотрансфера, в которых карбены образуются в результате разложения диазосоединений. О диазо-свободной реакции Дойла-Кирмса, катализируемой диродиевыми комплексами, было сообщено Ohe и Uemura в 2003 году (схема 8) [31]. В присутствии 2,5 мол.% Rh(OAc)₄ 2-фурил-родий-карбен мог образовываться из енинона/енинала **3** и реагировать с концевым аллиловым сульфидом с образованием илида серы *insitu*. Последующая реакция [2,3] -сигматропной перегруппировки илида серы происходит с получением фурансодержащих сульфидов **16**. Протокол реакции также

хорошо работал для внутренних аллильных сульфидов. Когда в этой реакции применяли внутренний алкенилсульфид **17**, ожидаемые продукты **18** получали с количественным выходом.

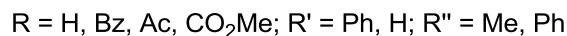
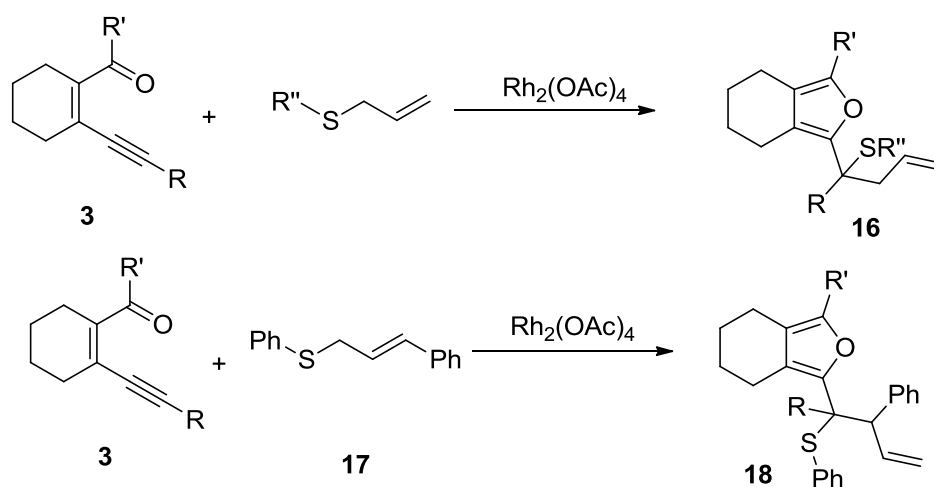


Схема 8

Когда диаллилсульфид использовали в качестве субстрата для улавливания фурил-карбенового промежуточного соединения, можно получить полициклический гетероцикл (Схема 9). Предполагалось, что реакция протекает через тандемную [2,3]-сигматропную перегруппировку / внутримолекулярную реакцию Дильса-Альдера.

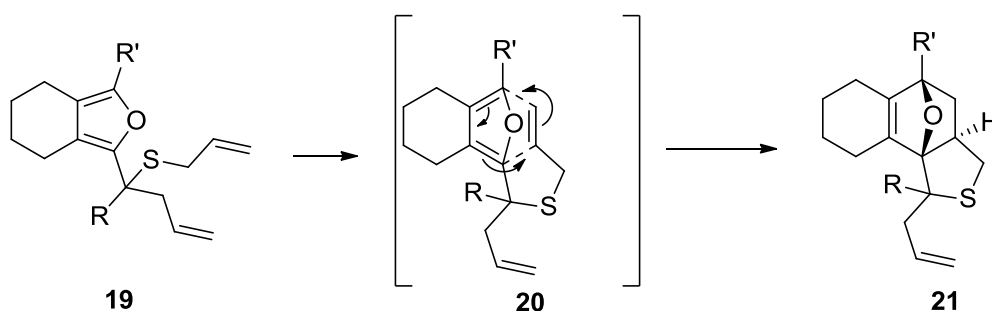


Схема 9

Эта методология может быть распространена на синтез фурилциклопропан- или фурфурилиденсодержащих полимеров (схема 10). Реакции енинонов **3b**, которые обладают винильной группой в фенильном

кольце, в присутствии каталитического количества $Rh_2(OAc)_4$ в CH_2Cl_2 при комнатной температуре, дали (2-фурил) циклопропансодержащий полимер **22** в виде желтого порошка с выходами в диапазон 78-92% (схема 11) [32]. Среднечисленная молекулярная масса (M_n) полимера **22** составляла 6300-6900 Да, что соответствовало степени полимеризации 27-29. УФ спектры полимеров **22** ($\lambda_{max} = 320$ нм) были сходны с неполимерным партнером **7f** ($\lambda_{max} = 316$ нм). Желая продлить сопряжение полимера, авторы исследовали синтез фурфуриленсодержащего полимера **24** посредством реакции Виттига, катализируемой родием. Как показала модельная реакция, образование алкена **24** (2-бензилиденфурана) должно происходить в результате конденсации типа Виттинга образующегося (2-фурил) фосфора илида с бензальдегидом. Степень полимеризации **24** (27-28) была сходна с **22** (27-29). Как и ожидалось, полимеры **24** продемонстрировали заметный сдвиг пика относительно модели молекулы **23** [32].

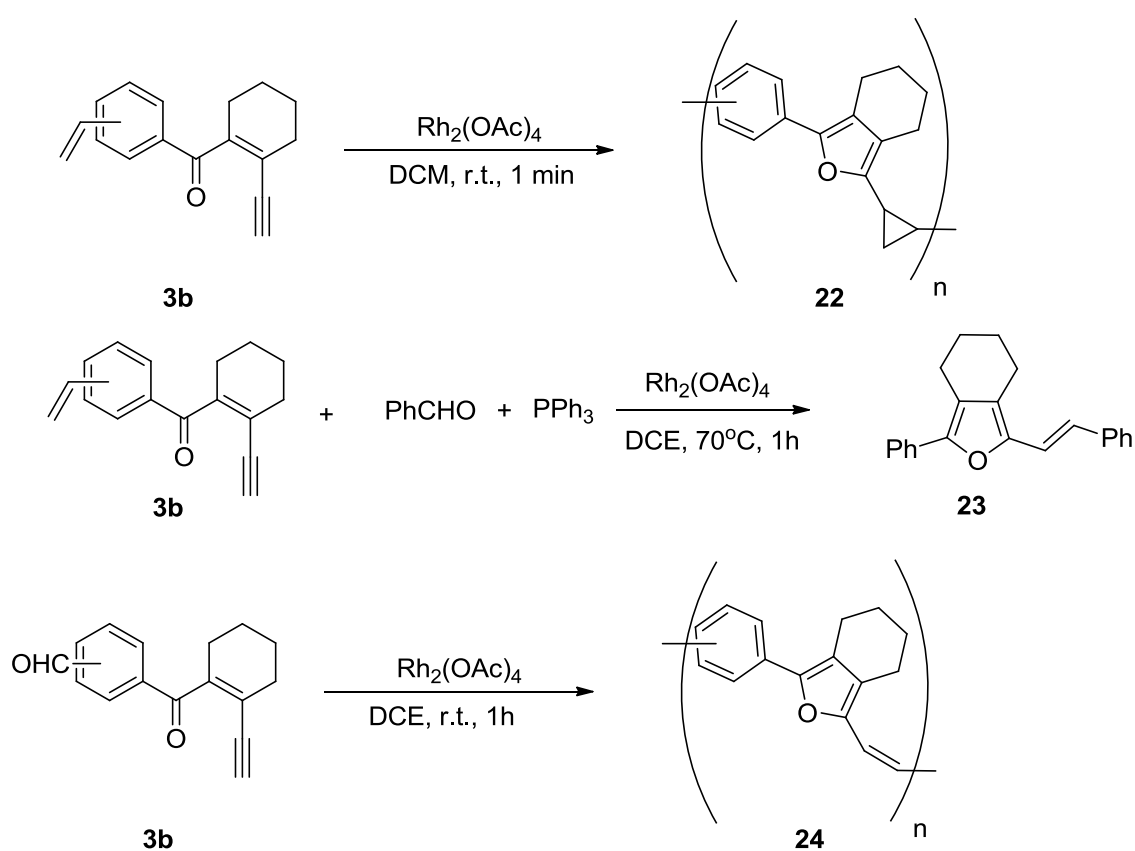


Схема 10

Совсем недавно Лопес и Висенте сообщили о катализируемом родием циклопропенировании с помощью энионов **3h**, и образовавшийся циклопропен **25** может в дальнейшем подвергаться изомеризации с образованием смеси циклопентенов **26** и **27** (схема 11) [33].

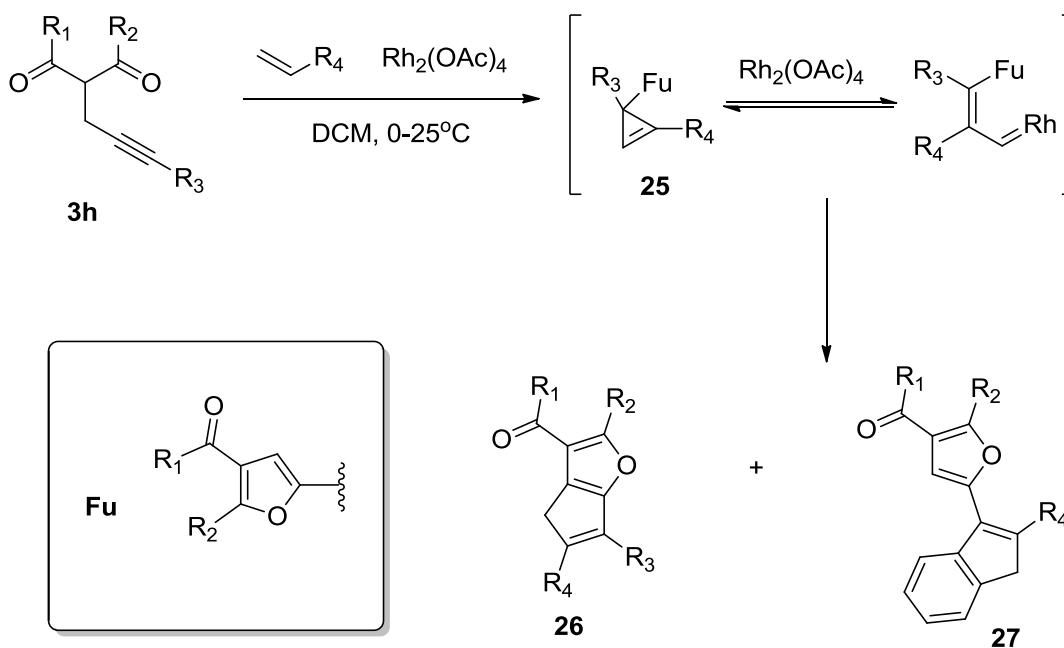


Схема 11

Соли цинка были намного дешевле, чем ранее обсуждаемые комплексы металлов, поэтому катализ Zn имеет практическое значение. В 2012 году группа Лопеса и Висенте сообщила о каталитическом образовании карбена цинка из эниона **3h**. Этот процесс использовали в серии реакций переноса карбена, таких как реакции циклопропанирования и вставки Si-H-связей, которые были проведены каталитическим способом. Кроме того, эта реакция также может быть проведена в одном сосуде в сочетании с известными конденсациями Кновенагеля из 1,3-дикетона **28** и алкинилового альдегида **29** (схема 12). Общий процесс позволил эффективно синтезировать замещенные фураны с использованием недорогого ZnCl₂ в качестве катализатора [34].

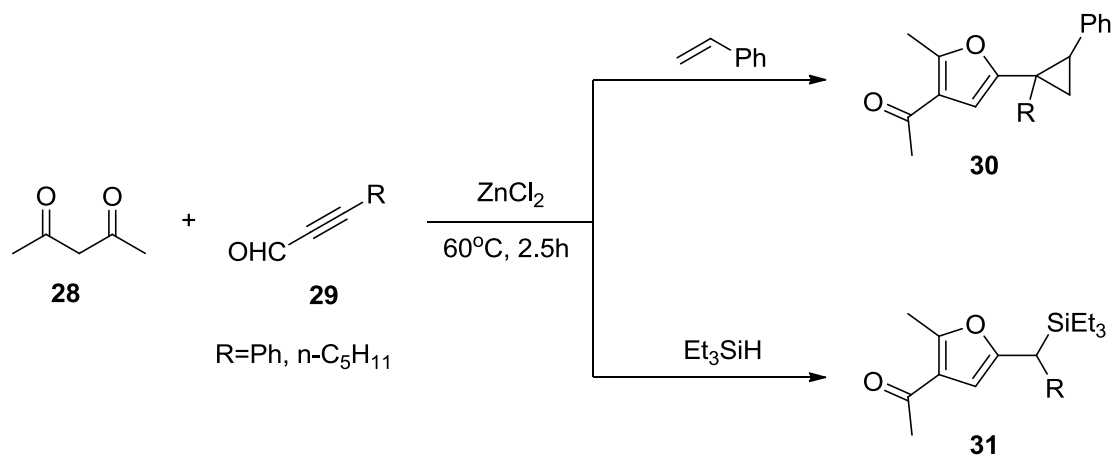


Схема 12

Формальная вставка О-Н и N-Н была исследована той же группой. В О-Н-вставках субстраты с высокой реакционной способностью, такие как аллил-, пропаргил- и бензиловый спирт, давали желаемый продукт **32** с хорошими выходами. Загрузка катализатора ZnCl_2 должна быть увеличена до 50 мол.%, чтобы получить удовлетворительный выход при использовании в качестве субстрата объемного вторичного спирта. Третичный спирт был неэффективным субстратом для этой реакции. Аналогично, реакция вставки N-Н также прошла гладко, давая фуриламины **33** с умеренным или превосходным выходом. Кроме того, хлорид цинка доказал свою способность катализировать каскад, включающий циклизацию / образование С-С-связей, с образованием различных триарилметанов **34** [35]. Кроме того, ZnCl_2 может катализировать реакцию гетеросочетания двух разных предшественников карбеноидов с образованием алкенилфуранов **35** и циклопропенирование алкина с получением циклопропена **25** (схема 13) [36, 37].

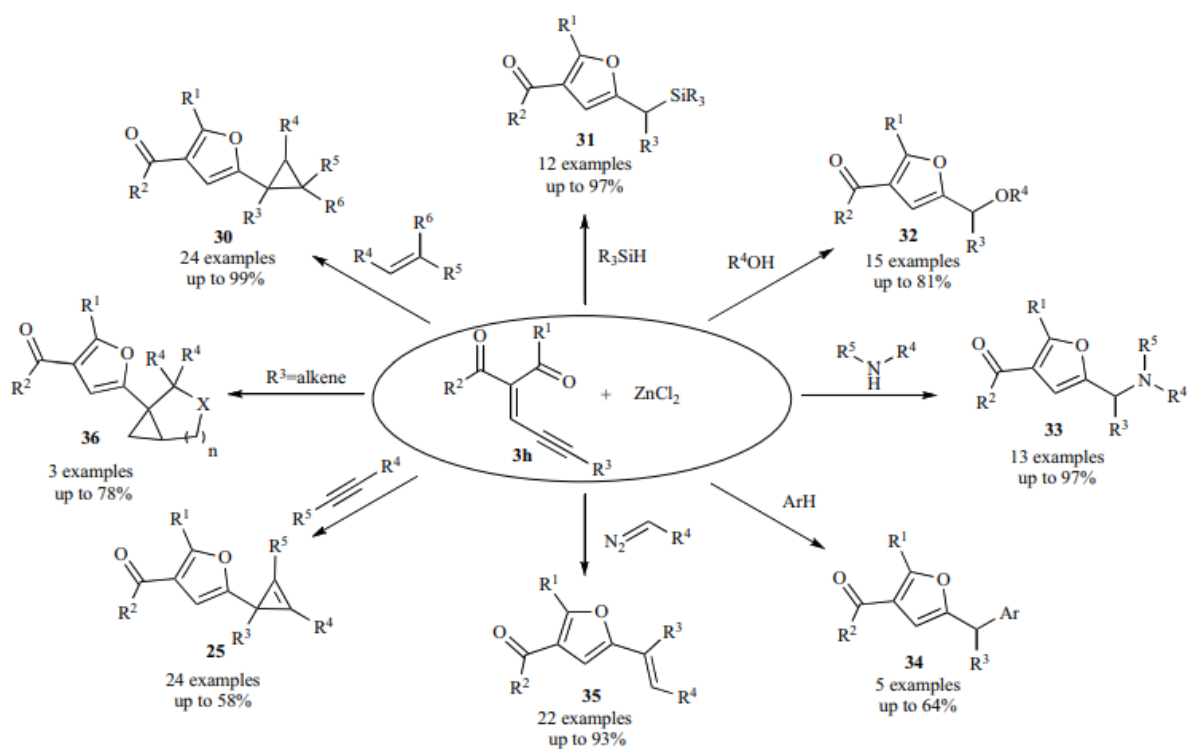


Схема 13

Цинк-карбеноидный промежуточный продукт был первоначально предложен в реакции циклопропанирования. Расчеты по DFT показали, что в качестве возможного промежуточного звена в реакции образовался Фишер-цинк-карбен **37** вместо карбона Симмонса-Смита **38** (схема 14) [34].

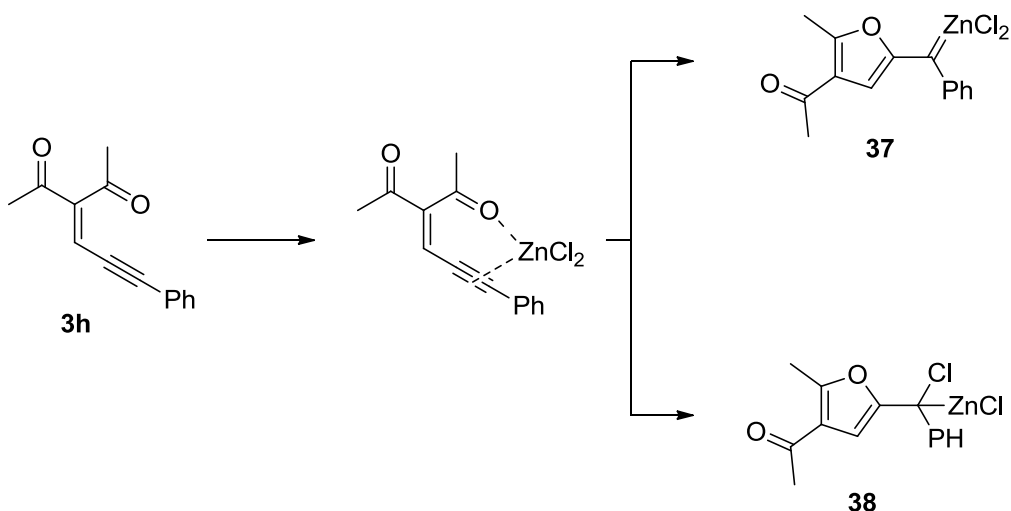


Схема 14

Однако, учитывая способность металлоферментов цинка активировать нуклеофилы (H_2O или спиртовые остатки, такие как серин или треонин),

альтернативный механизмический сценарий, где цинковый катализатор играет двойную роль, также возможен. Например, О-Н, координация цинка со спиртом **I**, в первую очередь, может привести к повышению его кислотности и, таким образом, запустить циклизацию от промежуточного соединения **II** до **III**. Затем атака более нуклеофильного алкоксида цинка **IV** приведет к продукту **32** введения О-Н (схема 15). Аналогичное предложение может учитывать образование **33**, при котором координация цинка с одним из атомов N активирует азол [35].

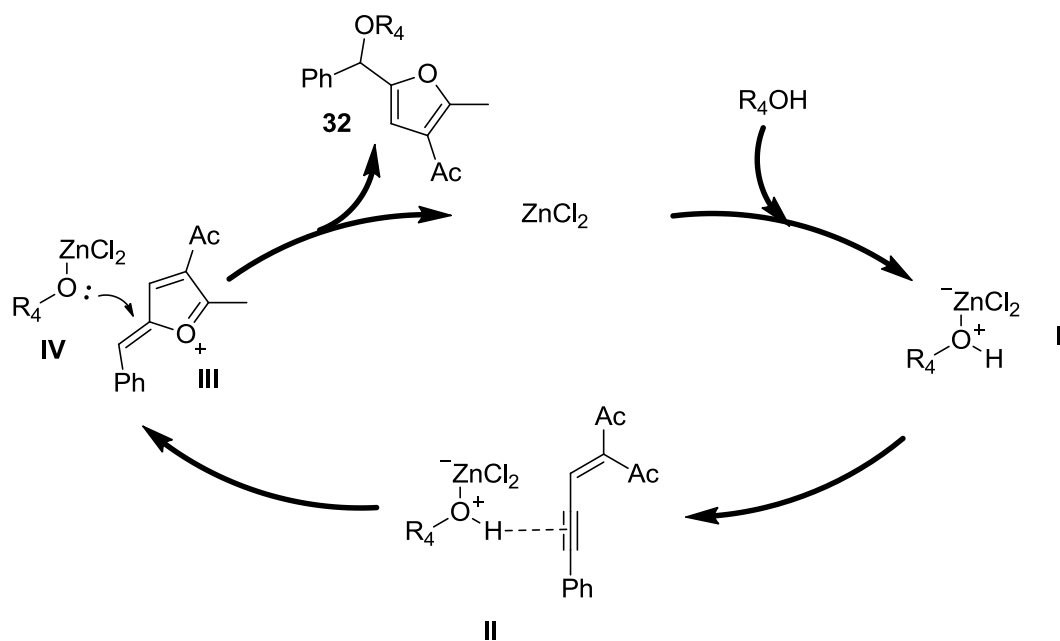


Схема 15

Механизм ионного пути может быть поддержан реакцией алкениленинонов **3h** с 1Н-пиразолом. В соответствии с механизмом, показанным на схеме **16**, реакция енинона с $ZnCl_2$ привела к образованию фуранового промежуточного соединения **39**, в котором нуклеофил может атаковать три возможных реакционных участка с образованием трех изомеров (**40a-c**) [35].

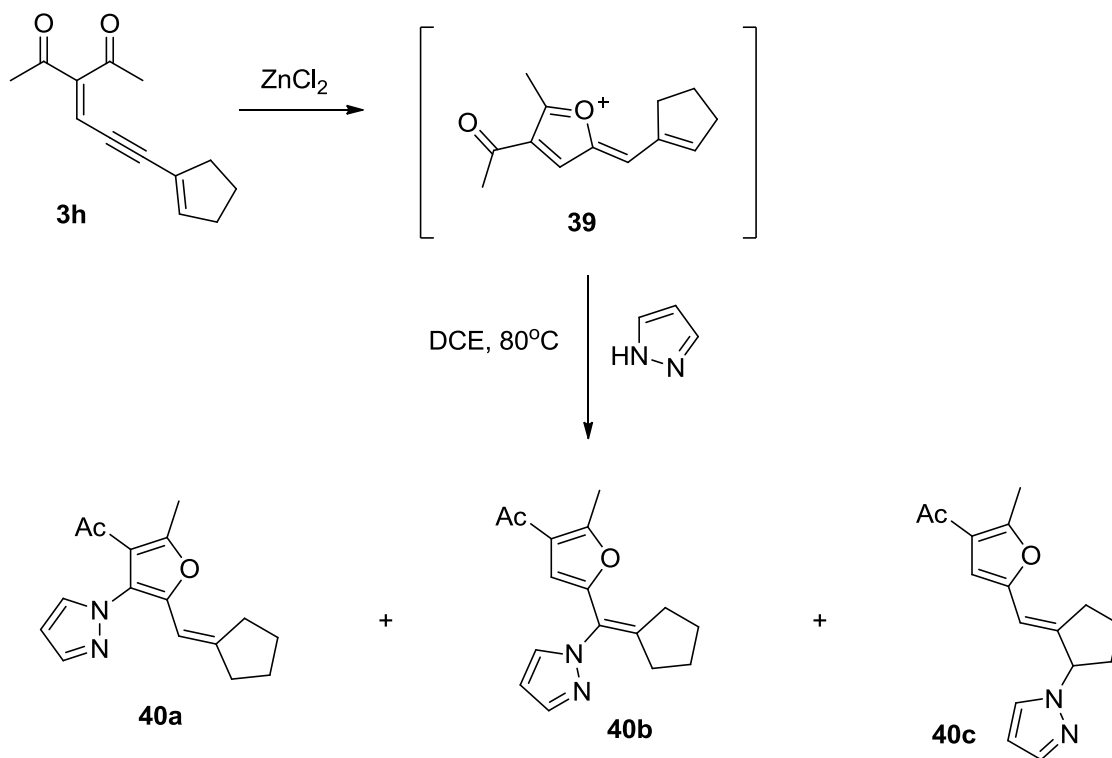


Схема 16

По сравнению с комплексами металлов той же группы (например, Cu и Ag) развитие золотого катализа отставало. В последнее десятилетие золотой катализ с помощью карбеноидных интермедиатов добился замечательных достижений. Чжу и соавт. обнаружили, что $iPrAuCl$ является высокоэффективной каталитической системой для реакций переноса карбена с енинами **3h** в качестве предшественников карбена [38]. В этой реакции даже миллионные доли $iPrAuCl$ способны эффективно катализировать реакции переноса карбена, давая в результате циклопропановый продукт **30** и продукты введения X-N**31-33** (X = Si, O, N) с хорошими выходами (схема 17).

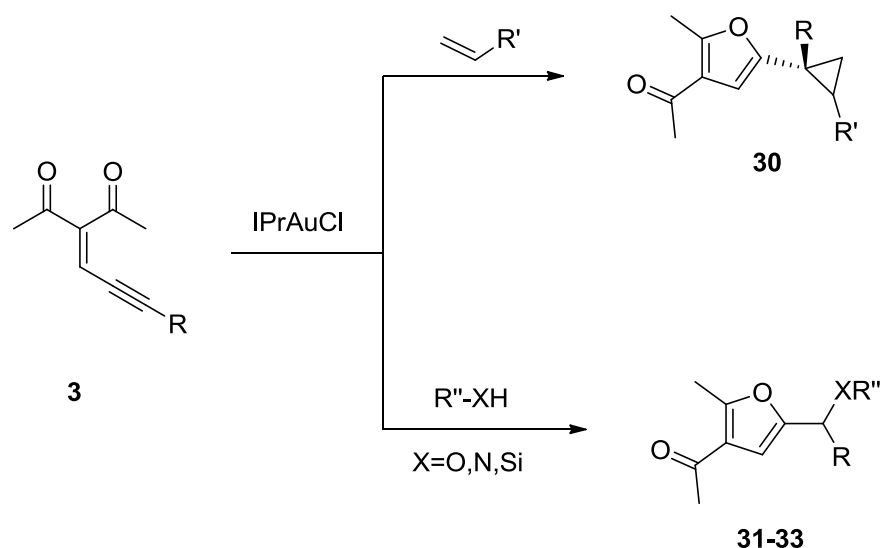
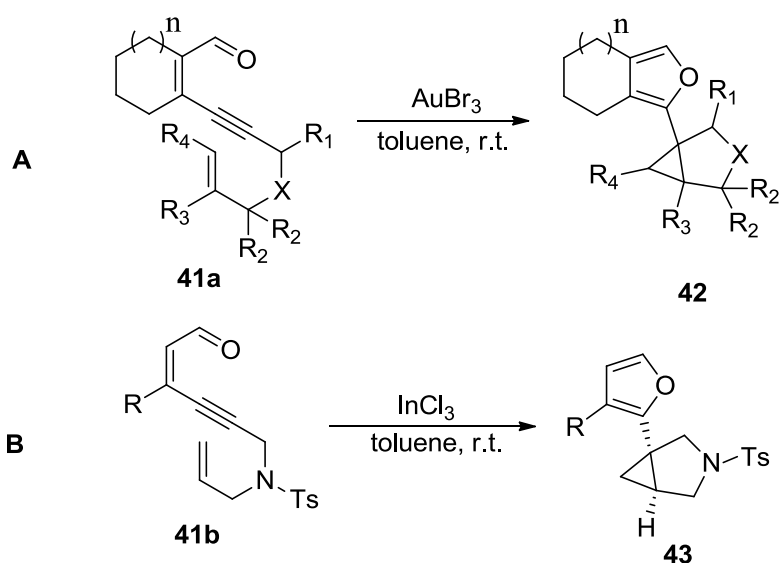


Схема 17

О катализируемом золотом внутримолекулярном циклопропанировании энинала **41a** было сообщено Oh и соавторами в 2008 году (схема 18a) [39]. Реакции проводили в толуоле при комнатной температуре с 5 мол.% AuBr_3 в качестве катализатора, получая конденсированные с циклопропаном продукты **42** с выходами 10-90%. Недавно мы обнаружили, что более дешевый InCl_3 также является эффективным катализатором этого превращения, давая желаемый продукт **43** с хорошим выходом (схема 18b) [40]. Реакция должна была пройти через промежуточное соединение карбена индия.



$n = 1, 2; R_1 = \text{H, OBn, OTBS}; R_2 = \text{H, Me}; R_3 = \text{H, Me, Ph}$
 $R_4 = \text{H, Ph}; X = \text{NTs, NPh, CH}_2, \text{CMe}_2, \text{C(CO}_2\text{Et)}_2$

Схема 18

В 2007 году Барлуэнга сообщил о Si-каталитической перегруппировке сложные эфиры пропаргиловой кислоты **44a** для стереоспецифической генерации енинона **3h**, который затем провел димеризацию с образованием алкена **45** [41,42]. Карбеноид **46** должен быть интермедиатом в данной реакции по предположению авторов (схема 19). В дополнение к димеризации, это предпринял вставку и окисление Si-H и Ge-H с помощью O₂. Кроме того, Si-карбеновое промежуточное соединение **46** может быть захвачено диазореагенты для образования алкена **49** или циклобутена **50** с хорошим выходом.

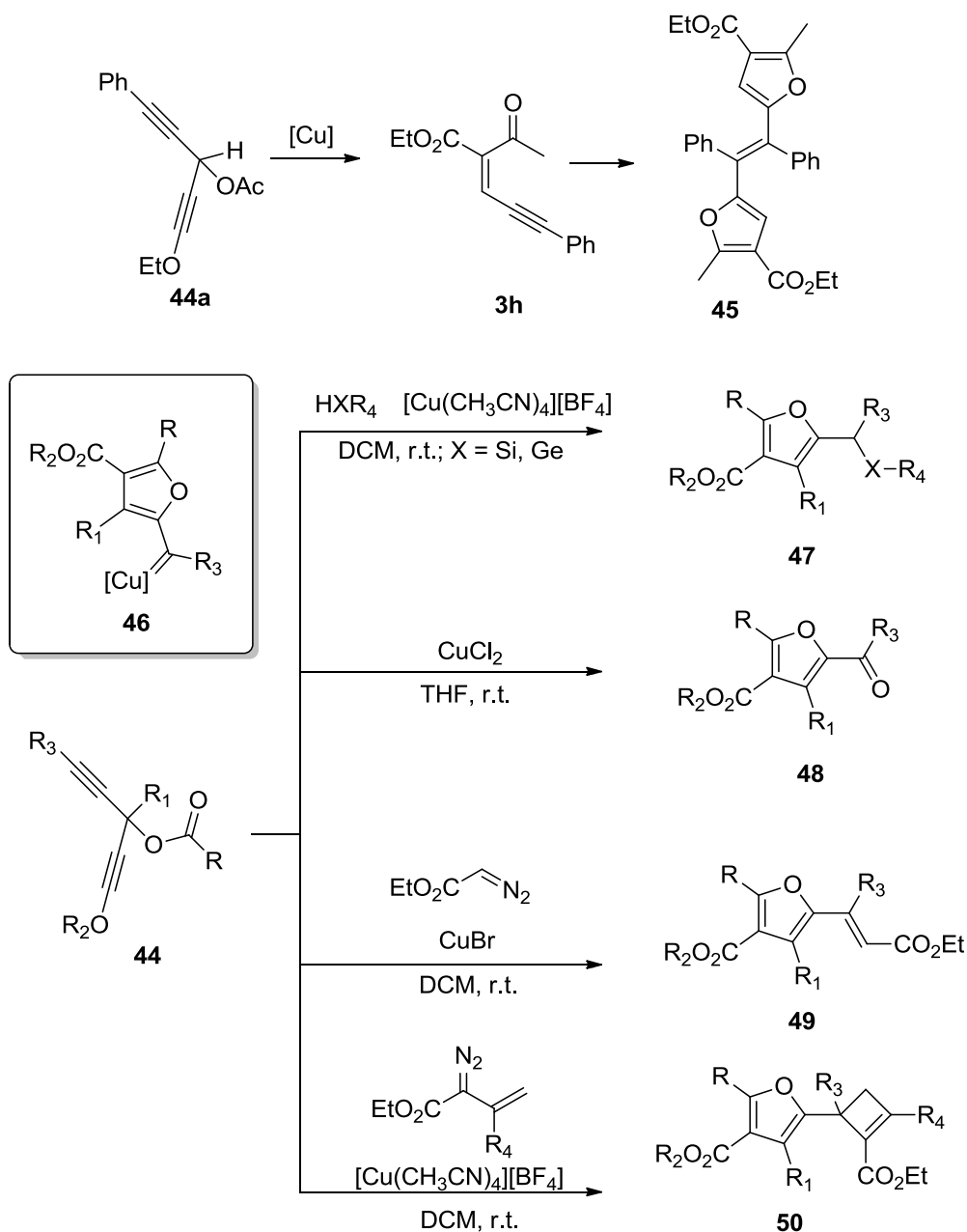


Схема 19

О катализируемом металлом окислении енинов в фурилкетоны независимо сообщалось Рэем и Чжаном в 2010 году (Схема 20). В условиях Рэя в качестве субстратов использовались ениналы **3i**, а в качестве катализатора использовался 10% мол. CuCl [43]. Реакции проводились в водном растворе в атмосфере воздуха. В Условия Чжана, ениноны **3h** были использованы в качестве реагентов [44]. Реакции катализировались 5 мол.% AuCl₃ с 3,0 экв. H₂O₂ в качестве окислителя. Обе реакции протекали через один и тот же промежуточный фурилкарбен.

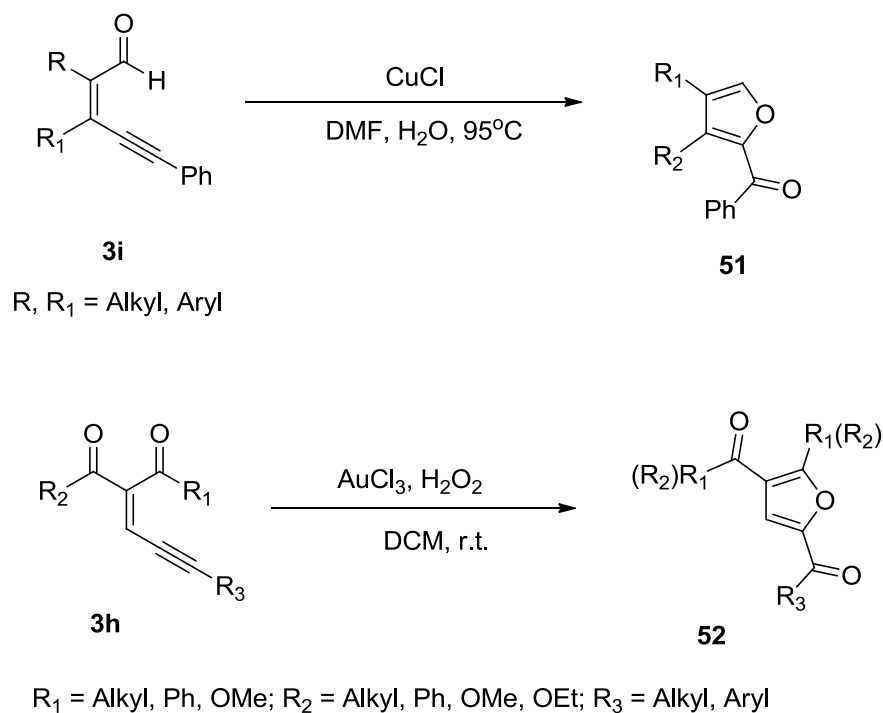


Схема 20

Ениноны **3h** могут быть получены *in situ* из катализируемой CH_3COOH реакция 1,3-дикетона **28** и алкинилового альдегида **29** в CH_3OH . Цзян и Цао сообщили об эффективном способе синтеза ряда фурилкетона **52** (окисление) алкена **53** (сдвиг 1,2-Н) и эфира **32** (вставка О-Н). Все реакции были катализированы CuBr при комнатной температуре. Для сдвига 1,2-Н продукта **43**, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ также был эффективным катализатором (схема 21) [45, 46].

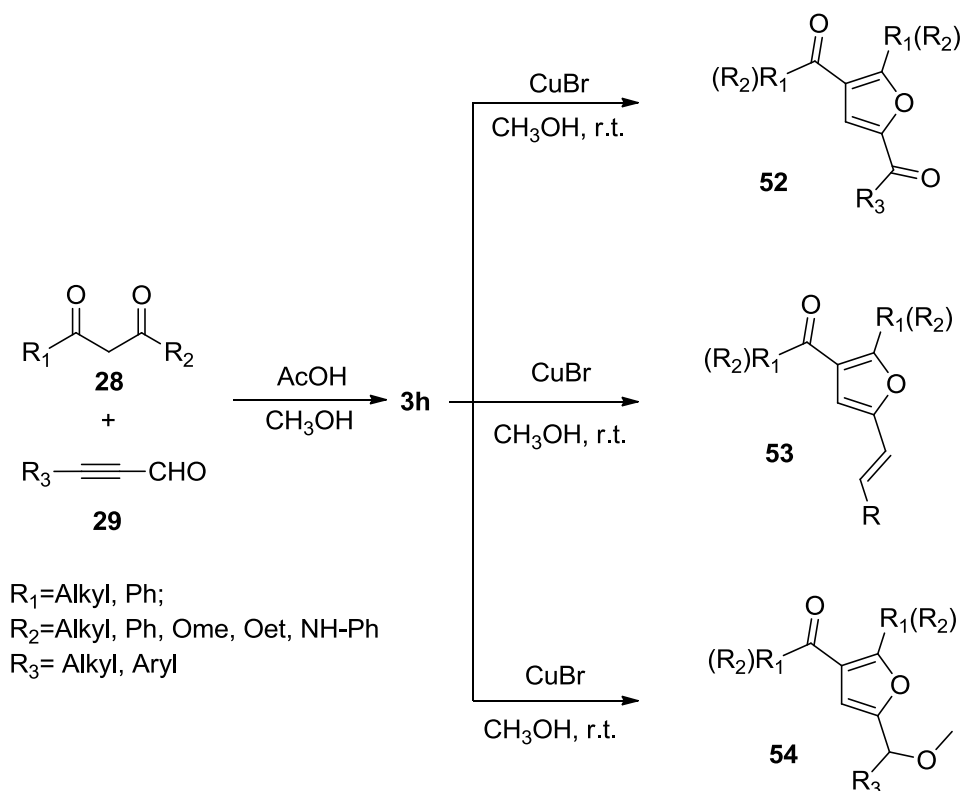


Схема 21

Терминальные алкины также используются для улавливания промежуточных соединений карбеноидов меди. Ван и Ма сообщили о синтезе фурана замещенные аллены **54** через Cu(I) -катализируемое сочетание енинона **3h** с концевыми алкинами в 2014 году (схема 22) [47]. Миграционная вставка медного карбеноида была предложена в качестве ключевого шага в этой трансформации. Реакция завершилась протонированием медных видов, что было подтверждено экспериментом по мечению дейтерия. Предложенный механизм реакции был аналогичен Pd-катализируемому реакция.

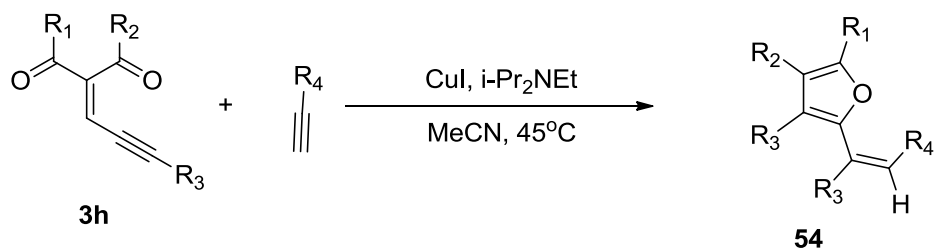


Схема 22

Карбеноидные превращения Pd были особенно полезны в органических синтезах. Катализируемая палладием реакция перекрестного сочетания между галогенидами (например, бензилом, арилом или аллилбромидом) и ениноны **3h**, дающие начало 2-алкенилзамещенным фуранам **55-57**, имеют было сообщено группой Вана в 2013 году (схема 23) [48]. это новая реакция сочетания включает процесс окислительного присоединения, активация-циклизация алкина, миграционная вставка карбенаида палладия, удаление -гидрида и регенерация катализатора.

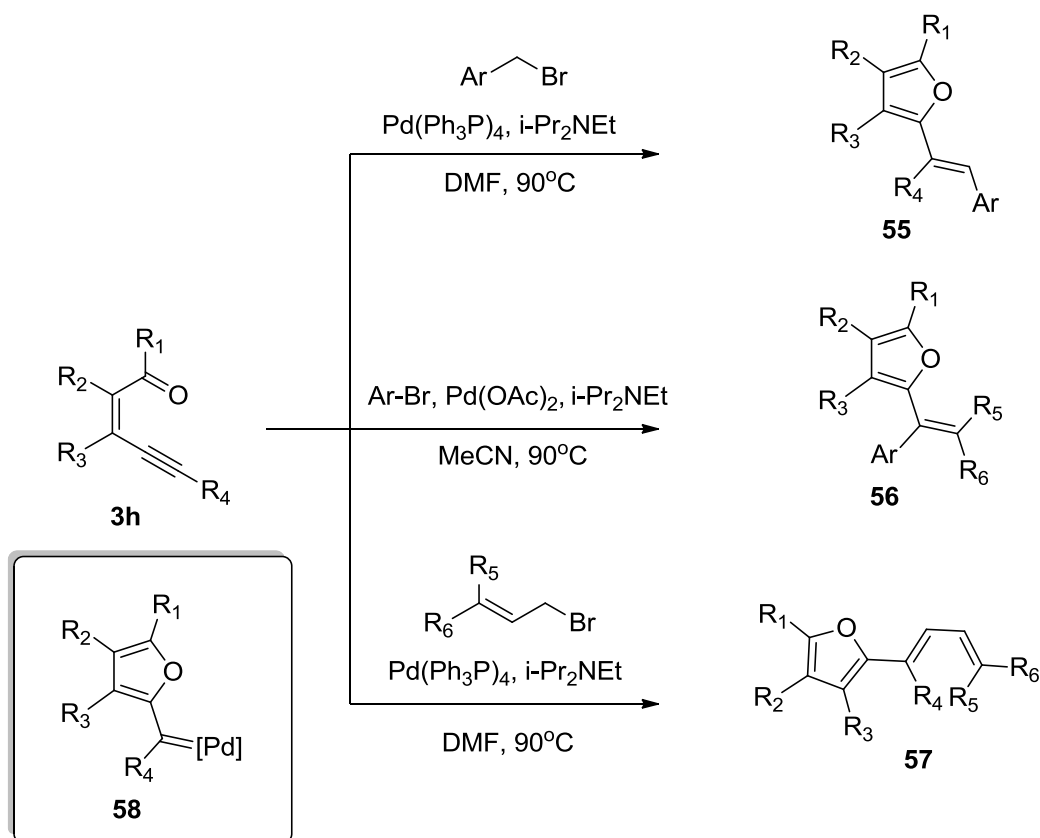


Схема 23

Палладий (2-фурил) карбен **58** предложен в качестве ключевого промежуточного продукта, что подтверждается расчетом DFT. Характер палладия-карбеноида ключевого промежуточного звена подтверждается тремя аспектами такие как длина связи, индексы порядка связи Виберга и молекулярный орбитали. Вычислительные исследования также показали, что

ограничение скорости шагом была циклизация енинона, что привело к образованию палладий (2-фурил) карбен, в то время как последующая миграция карбена была легким процессом с низким энергетическим барьером (<5 ккал / моль) [48].

Пятиступенчатый каталитический цикл, объединяющий химию палладия и была предложена химия карбена (схема 24). Комплекс Pd (0) подвергся окислительному присоединению R_1Br , порождающий $LPdII(R_1)(Br)$ промежуточное соединение, которое дополнительно реагировало с позволить себе основной палладиевый карбеноидный интермедиат. Конечные продукты были сформированы путем миграционной вставки Pd карбеноида с последующим - устранение гидридов. Механистическое исследование DFTпоказало, что циклизация енинона (шаг 2) является определяющим скорость шагом для весь процесс [48].

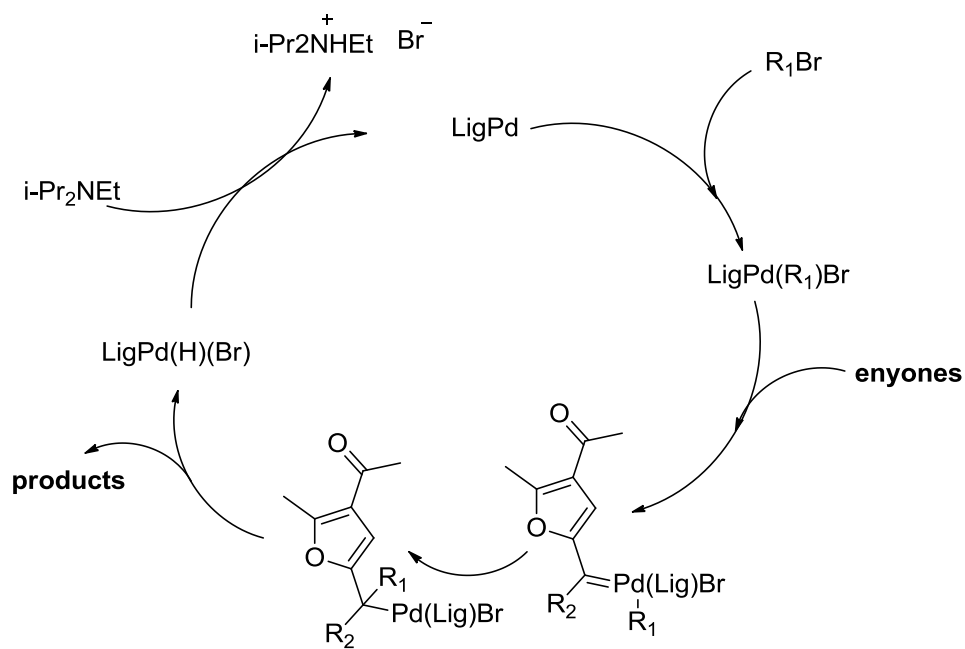


Схема 24

Механистически, циклизация ениалов/енинонов имеет два возможные пути: 5-экзо и 6-эндо-циклизация. Второй путь дает пирилий-промежуточное соединение **D**, которое находится в равновесии с промежуточным соединением **E** (схема 25). Какой путь будет предпочтительным? Это зависит как от структуры субстрата, так и от условий реакции (например,

катализаторов и улавливающих реагентов) [49]. До сих пор было показано, что комплексы металлов W, Pt, Au и Ag способствуют эндоциклической циклизации енинона с образованием металлического пирилий-3-карбена.

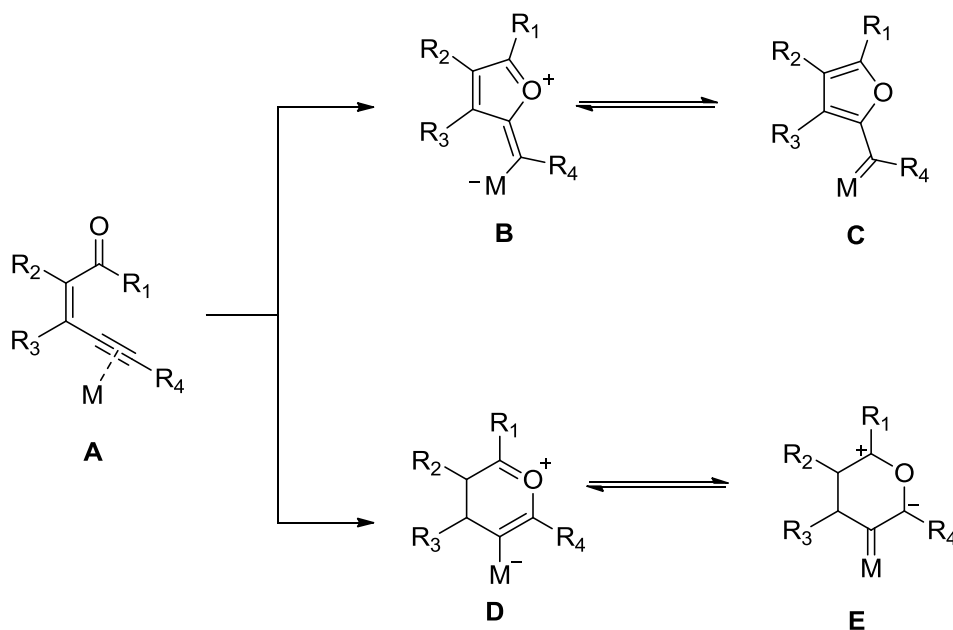
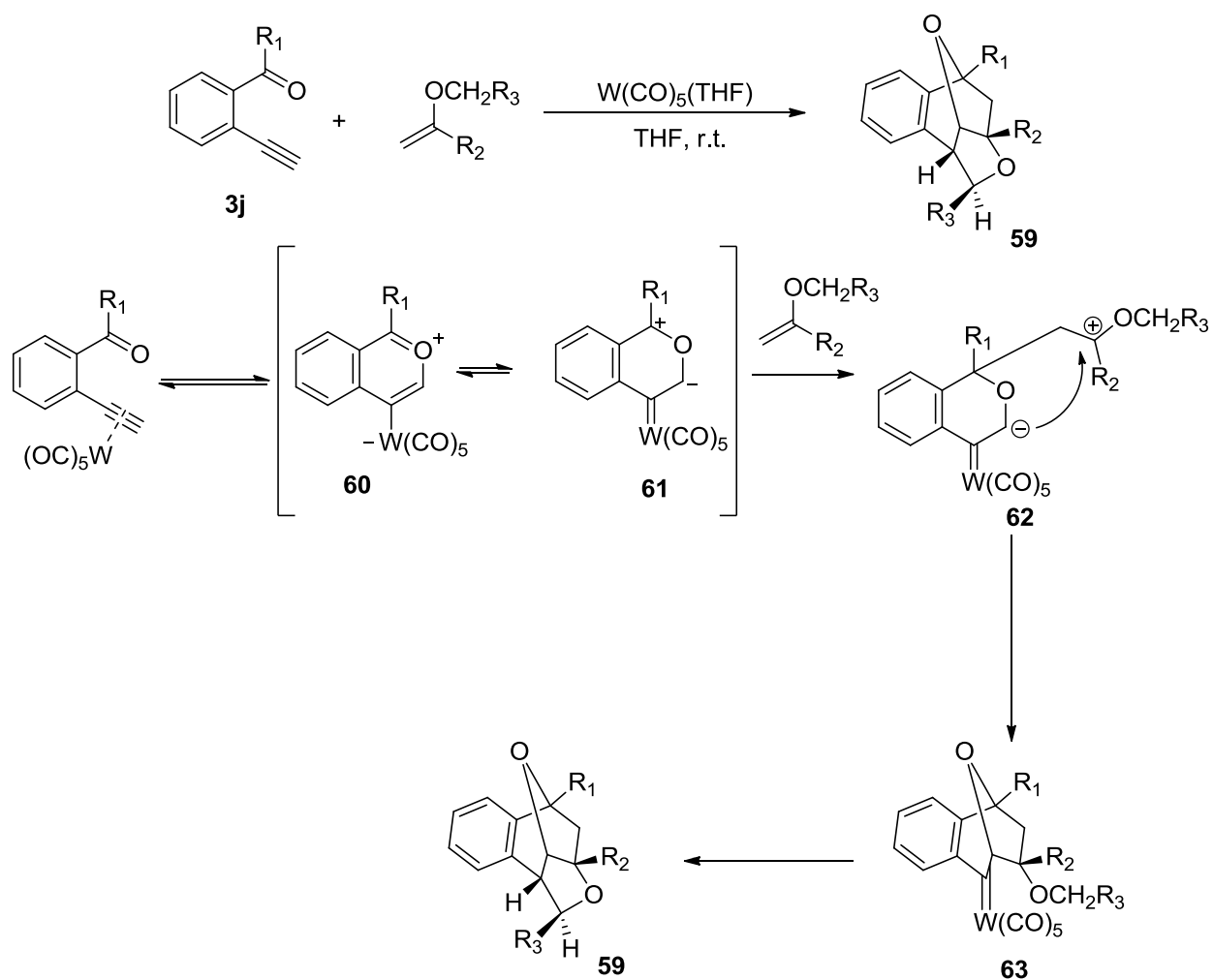


Схема 25

Как показано в работе Ohe и Uemura, $W(CO)_5$ может катализировать 5-экзогенную циклизацию енинона **3a**. Для сравнения, Ивасава и др. обнаружили, что $W(CO)_5$ может также способствовать 6-эндо циклизации енинона **3j**, приводящий к образованию вольфрамового пирилия-3-карбена **61**, который был подвергнут тандемной реакции 1,3-диполярного цитовосстановления / введения СН с 1,1-диэтоксиэтиленом, что привело к полициклическим соединениям **59** в 2001 году (схема 26) [23].



Несколько лет спустя эта же группа дополнительно исследовала механизмы реакции [3+2] циклоприсоединения вольфрамсодержащего карбонилида **60** и олефинов и последующего C-H и реакции вставки Si-H через промежуточные соединения карбенового комплекса **63a,b** (схема 27). Сначала реакция циклоприсоединения [3+2] протекает в обратимом и «согласованным» образом, а циклоприсоединение в эндо-режиме кинетически предпочтительнее по сравнению с цикло-режимом в экзо-режиме на 7,3 кДж / моль⁻¹, согласно расчетам DFT. Во-вторых, высокий эндоэффект доказано, что селективность под кинетическим контролем результат стабилизации переходного состояния эндомоды вторичными орбитальными взаимодействиями.

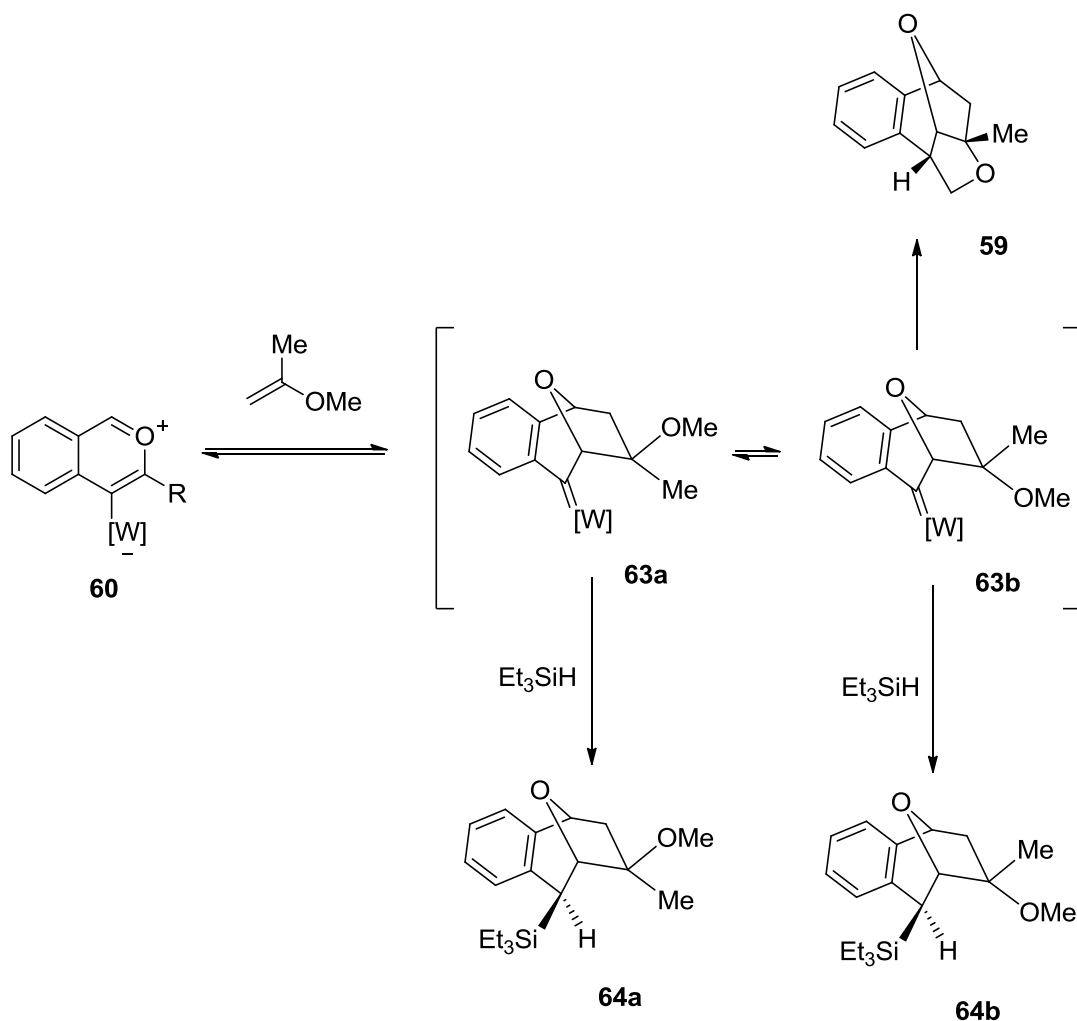


Схема 27

Кроме того, эндо / экзо селективность продукты вставки Si-H не определяются разницей в реакционной способности силана в отношении промежуточного соединения эндокарбенового комплекса и его экзо-аналога; селективность отражает соотношение эндо / экзо промежуточных соединений карбенового комплекса, которые были кинетически генерируется реакцией [3+2] циклоприсоединения илида **60** и винилового эфира. Потому что вставка Si-H намного быстрее, чем реакция вставки C-H, реакция вставки Si-H отражает соотношение карбенового комплекса, генерируемого кинетически с помощью [3+2] циклизация [50].

В последнее время платиновый карбен получил все большее внимание потому что Pt⁺⁴ и Pt⁺² изоэлектронны с Au⁺³ и Au⁺¹, который оказался высокоэффективным катализатором в реакции переноса карбена [51-54]. Ох,

и коллеги сообщили внутримолекулярная циклизация Гюйзген-типа с платиновым связыванием ионы пирилия с алкенами и последующее встраивание в бензильную связь С-Н через пирилий-карбеновое промежуточное соединение в 2008 году [55]. Формирование **65**, **71** и **72** можно понять, рассмотрев два различных способа введения С-Н платино-карбеновых интермедиатов **66** и **67** (схема 28). Платино-карбеноидное промежуточное соединение **67** может подвергаться вставке в бензильную связь С-Н, давая промежуточное соединение **68**, которое можно превратить в продукт **65** при регенерация платинового катализатора. С другой стороны, формирование **71** и **72** можно объяснить через промежуточный **69** полученный из **66**. Платиновый комплекс **69** может быть сформирован через противоположный способ введения Pt-карбена в бензильная С-Н связь. База, которая должна была быть сформирована из растворитель при высокой температуре может выделять бензильный протон **69**. Бензоил платиновый комплекс **70** может подвергаться дальнейшим превращениям по двум возможным путям, которые зависят от ориентация группы PhCOPt и доступная энергия активации в конкретных условиях реакции. Близость между алкокси-атом кислорода (или его протонированная гидроксигруппа) и бензоильная группа в цис-связи могут привести к переносу бензоильной группы по пути А и последующему протолизу для получения **71**. другой изомер с транс-связью между этими двумя группами, однако может подвергнуться внутренней атаке типа SN₂ (путь b) нуклеофил кислорода для получения продукта **72**.

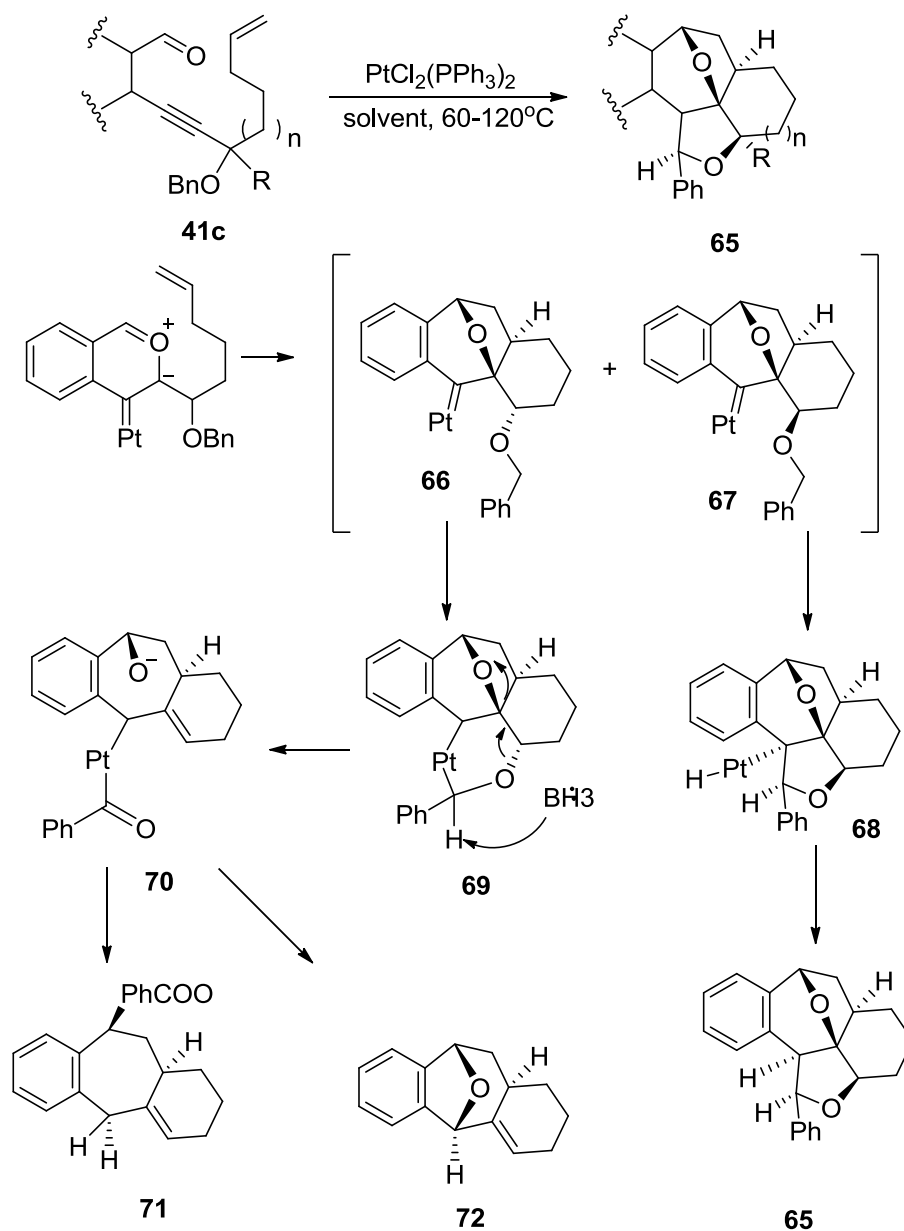


Схема 28

Кроме того, пирилий-Pt-карбеновый промежуточный продукт был способен вставить C-H связи третичных углеродных связей, образуя Циклопропан **73** с хорошим выходом. Интересно, что катализируемая TsOH изомеризация **73** может дать ценные спироциклические соединения **74** (схема 29) [56].

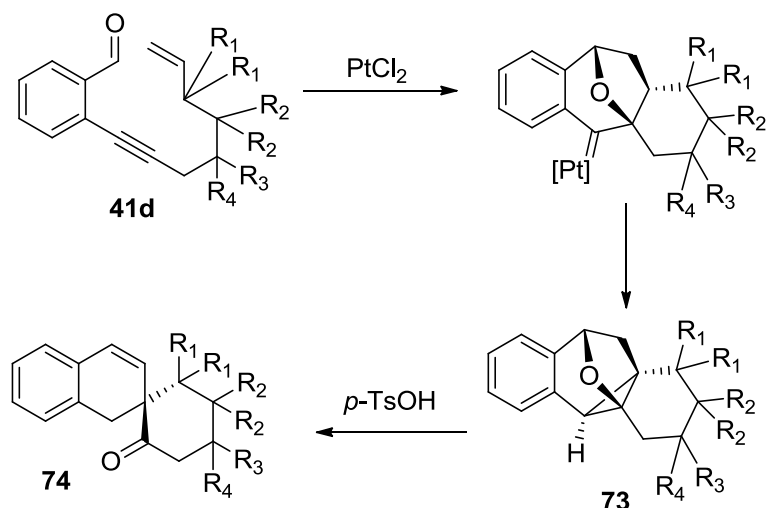


Схема 29

В дополнение к вставке С-Н, Pt-карбен также может подвергаться вставке ОН. Например, обработка энинала **41e**, несущего подвесная углерод-углеродная двойная связь с 1,0 эквивалентом H_2O и 10 мол.% PtCl_2 обеспечивали гидроксилкетон **75** [57]. Был предложен механизм, предусматривающий этап элиминирования (схема 30).

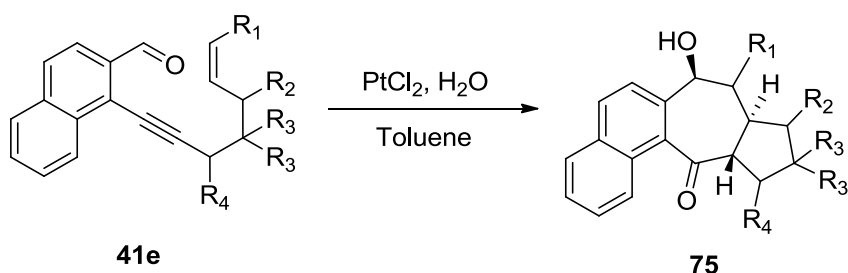


Схема 30

Эта тандемная реакция, катализируемая Pt, может быть применена для синтеза метилового эфира фавелина **79** из энинала **41e** (схема 31).

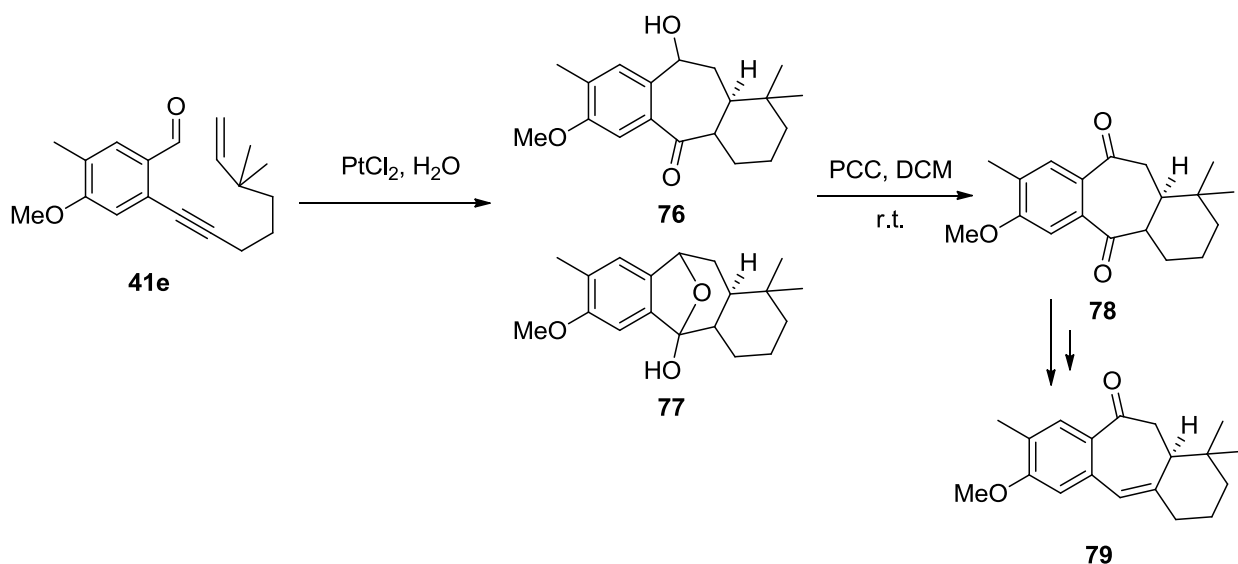


Схема 31

Интересно, что еще один ценный продукт, полициклический кетон **80**, образовывался, когда вместо катализатора использовался $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$. Считалось, что Rh-катализируемая реакция была прервана удалением H_2 (схема 32) [58].

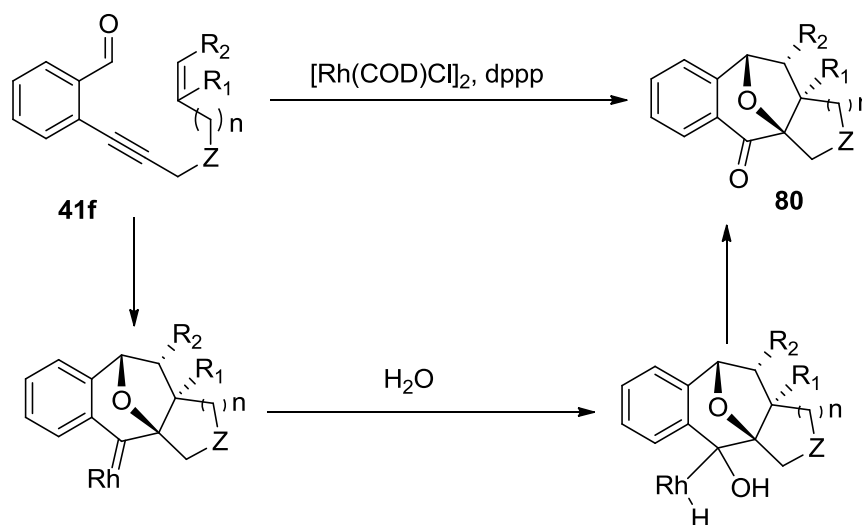


Схема 32

Реакция 2- (3-бензилокси) проп-1-инил) бенzalъдегида **3k** с PtCl_2 в толуоле будет образовывать Pt-пирилий **81**, который затем подвергается [3 + 2] циклоприсоединению с различными алкенами с образованием промежуточных соединений Pt-карбеноида **82a-d** с хорошей стереоселективностью [59]. Их тандемная перегруппировка дала различные типы полициклов в зависимости от электронной природы алкенов.

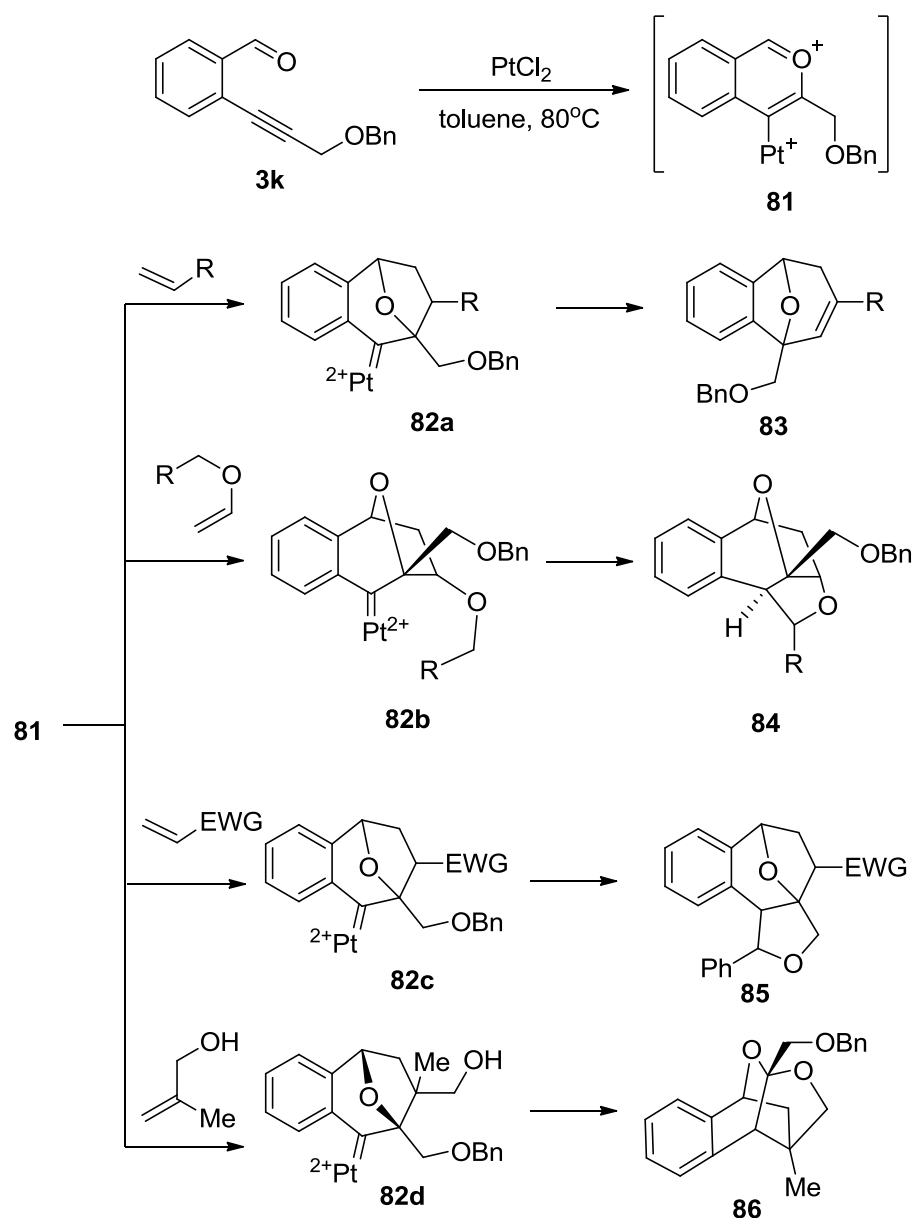


Схема 33

Каждый карбеноид платины должен пройти уникальный путь, чтобы получить соответствующий продукт с хорошим или отличным выходом (схема 33). реакция Pt-пирилий **81** с алкильными или арильными алкенами демонстрирует необычную реорганизация скелета **82a** для получения продуктов **83**, как описано. Богатые электронами алкены подвергались [3 + 2] циклоприсоединению к форме **82b**, которая дополнительно подвергалась вставке в связь C-H рядом с эфиром кислорода, чтобы дать **84**. Отмечено, что не было вставка в бензильный C-H вида **82b**. Дополнительно, Pt-карбеноид **82c**, полученный из циклоприсоединения **81** с бедные электронами алкены

подвергнутся вставке в бензильную СН-связь, чтобы получить продукты **85** с высоким выходом. Аллиловый спирт показал путь, сходный с нормальными алкенами, как и ожидалось; промежуточные соединения **82d**, однако, подвергались алкоксилированию с получением **86** с умеренным выходом

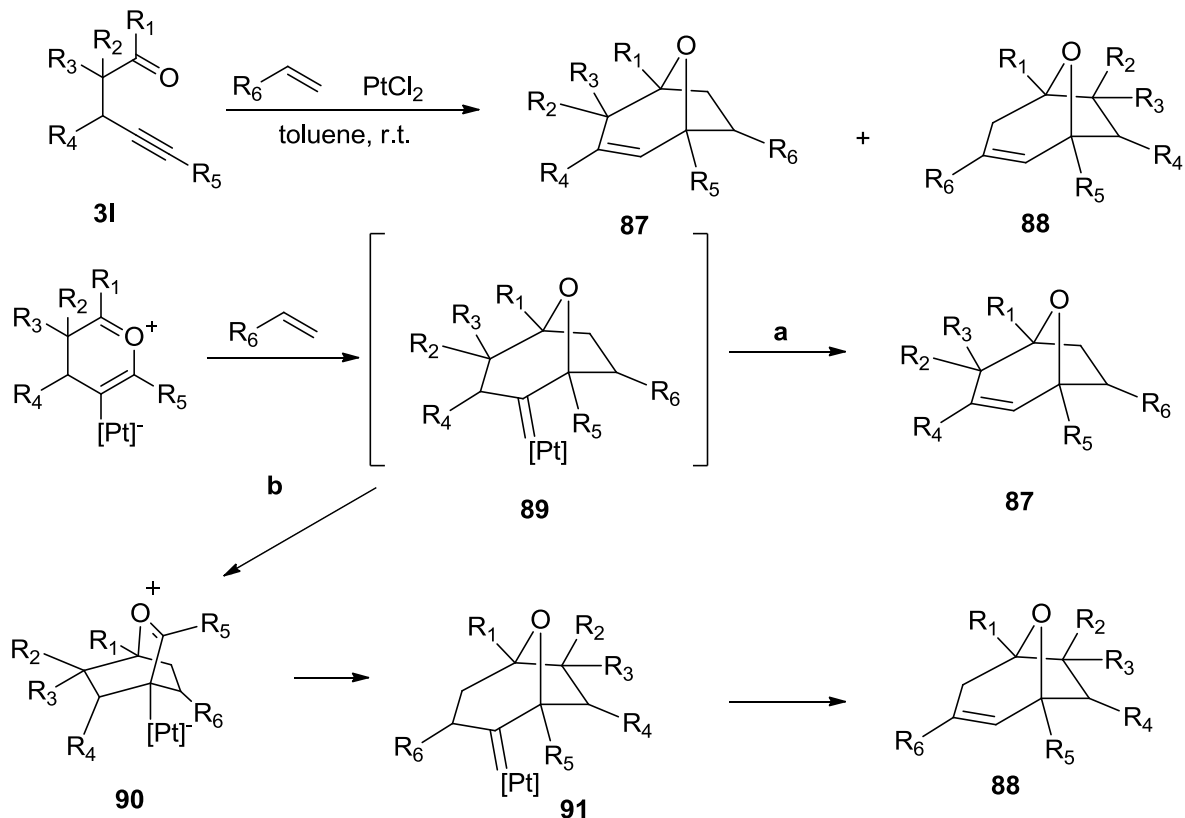


Схема 34

Воспользовавшись промежуточным Pt пирилимкарбеновым продуктом, Ивасава и его коллеги разработали методологию синтеза полезные производные 8-оксабицикло [3.2.1] октана **87** и **88** в 2008 году (Схема 34) [60]. Произошел сдвиг 1, 2-Н (путь а) или последовательная миграция 1,2-алкила/1,2-Н (путь b) карбенового промежуточного соединения **89** дающие продукты **87** и **88** соответственно. Pt-карбеноиды **89** и **91** являются ключевыми промежуточными продуктами для этой реакции. Два года спустя та же группа сообщила об асимметричной версии этой катализируемой платиной реакции циклизации [61]. Реакции способствовали PtCl₂ и AgSbF₆ с Walfhos в качестве хирального лиганд. Серия бициклических алкенов **87** была получена с стереоселективностью до 97% ее, и продукт

внутримолекулярной циклизации **93** может быть получен с 90% ее (схема 35).

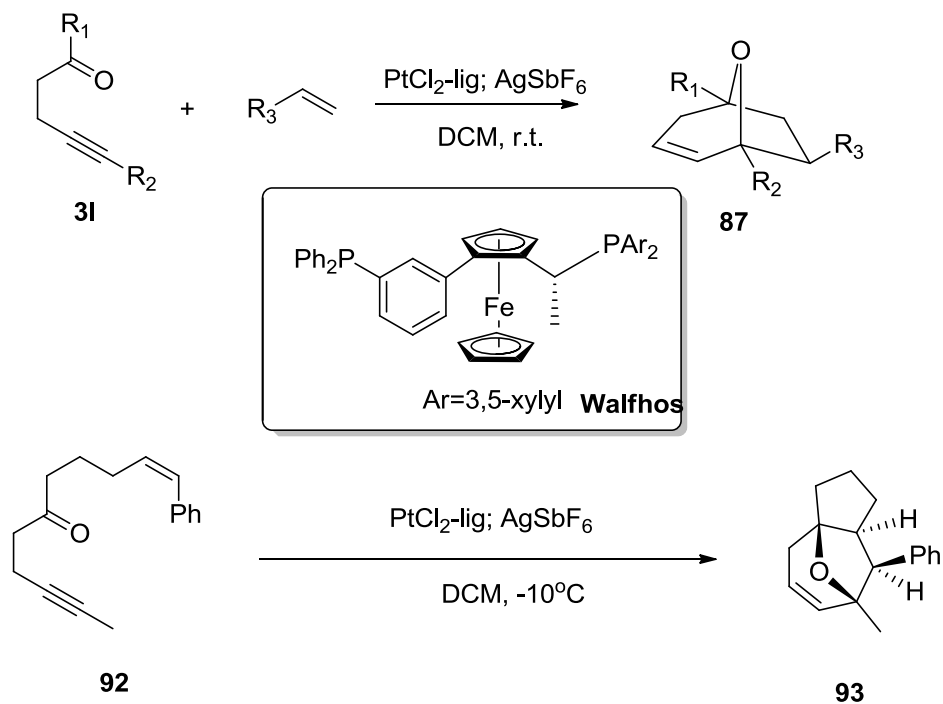


Схема 35

Ивасава и соавт. также обнаружил катализируемую платиной (II) реакцию 2-алкинилбензоатов или бензотиоатов **3m** с виниловыми эфирами до синтезируют производные 1-ацил-4-алкокси- или 1-ацил-4-алкилсульфанилнафталина **94** (схема 36) [62]. Авторы предложили, чтобы реакция протекала через [3+2] -циклоприсоединение платинсодержащих карбонилдов, что сопровождалось миграцией 1,2-алкила с получением продуктов **94**.

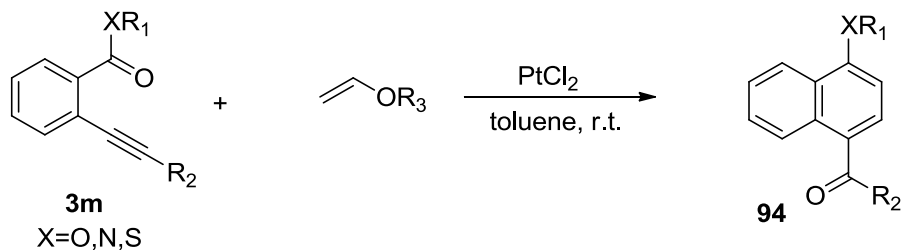


Схема 36

Комплексы золота, такие как $i\text{-PrAuCl}$ и AuBr_3 , могут стимулировать экзо-циклизациюенинонов [34, 35]. Ямамото и его коллеги обнаружили, что

AuCl_3 может катализировать 6-эндо-циклизацию енинон **3j** (схема 37) в 2002 году [62]. Полученный Au-карбен обрабатывается алкином, что приводит к производным нафтилкетона **95**. Вместо общих [3 2] циклизация металлов пирилия, карбена и олефинов, разная [4+2] механизм реакции циклизации был предложен для этой реакции.

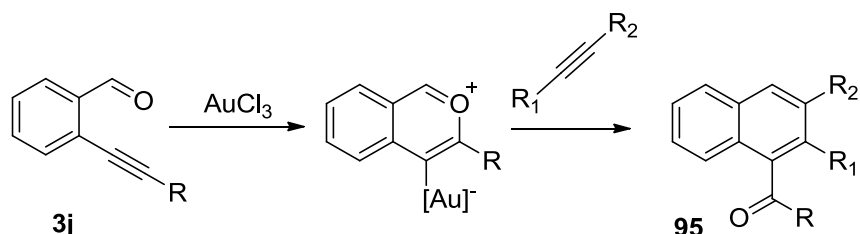


Схема 37

Штрауб провел исследование DFT, чтобы обнаружить активные виды для катализируемых золотом реакций циклизации в 2004 г. (схема 38) [63]. Как упоминалось выше, Ямамото и его коллеги предположили, что при [4 + 2] соединение происходило циклоприсоединение алкиновой подложки (схема 37) [62]. Удивительно, что образование промежуточного карбена **I** не подвергались переходным состояниям циклоприсоединения гетеро-Дильса – Альдера [4+2], а переходу циклоприсоединения типа Гайсгена [3+2] состояния. Затем произошла перегруппировка, чтобы получить формальный [4+2] циклизующий промежуточный продукт **III** (схема 38). Результаты расчетов также указал на практически идентичные общие реакционные барьеры в золоте(I) и золото(III) каталитические процессы. Пока остается неясным, Au (III) является лучшим катализатором или окислителем в данных условиях. Имея данные под рукой, одновременный катализ золотом (I) и золотом (III) нельзя исключать. Авторы также указали, что формальное [4 + 2] циклоприсоединение между оксонинафталином и алкиновым субстратом происходит поэтапно через определяющее селективность [3 + 2] циклоприсоединение с последующими перегруппировками.

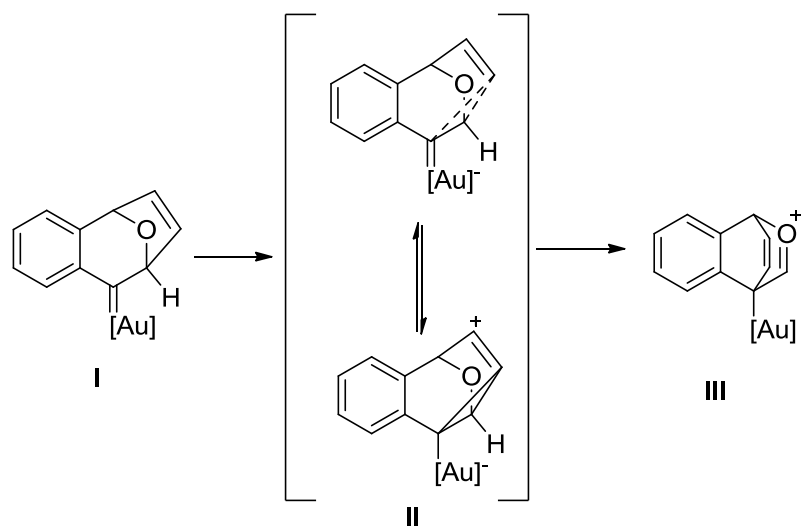
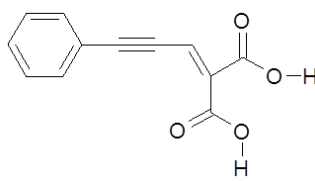


Схема 38

2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исследуемое соединение, чьи физико-химические свойства определялись в данной работе, было получено на кафедре «Химия, химические процессы и технологии» ТГУ по ранее разработанной методике [64].

В результате синтеза получена 2-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)малоновая кислота:



Ее чистота была подтверждена методом ВЭЖХ.

2.1. Кислотные свойства 2-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)малоновой кислоты

Кислота является двухосновной. В работе были определены ее кислотно-основные свойства, а именно – константы диссоциации по двум ступеням. Константы кислотности определяли методом потенциометрического титрования. Титрование проводили спиртовым раствором щелочи. Ход кривой титрования 2-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)малоновой кислоты приведен на рисунке 2.1.

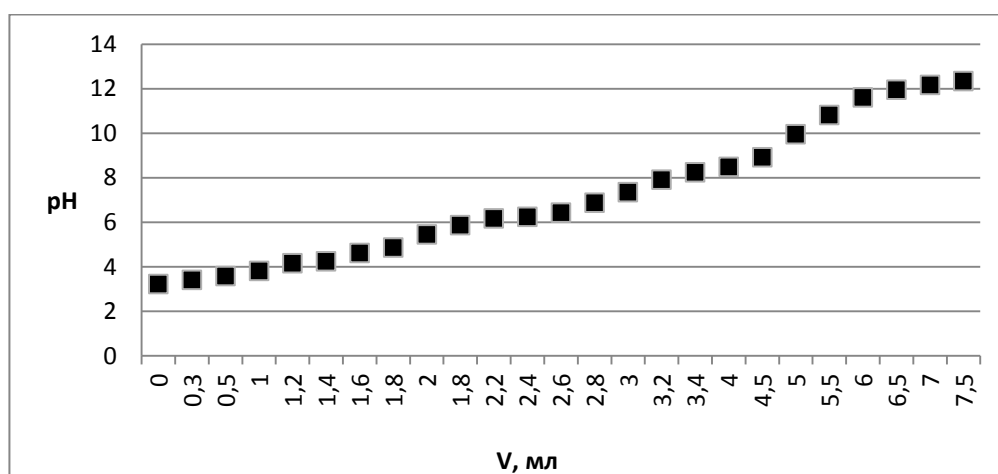


Рисунок 2.1 - Кривая потенциометрического титрования 2-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)малоновой кислоты раствором гидроксида натрия.

На кривой титрования видны две небольшие ступени титрования, соответствующие двум скачкам титрования слабой органической кислоты. Экспериментальные данные для расчета pK_{a1} и K_{a1} и pK_{a2} и K_{a2} этого соединения приведены в таблице 2.1.

Таблица 2.1. Расчет величин pK_a

$V_{\text{титр.}}$, мл	$C_{\text{вещ.}}$, моль/л	$C_{\text{щел.}}=[\text{An-}]$, моль/л	$[\text{HAn}]$, ($C_{\text{вещ.}} - C_{\text{щел.}}$)	Степень нейтрал., %	$pK = pH + \lg \frac{[\text{HAn}]}{[\text{An-}]}$	Среднее значение pK_a
1	2	3	4	5	6	7
1 ступень титрования						
0,7	$1,84 \cdot 10^{-3}$	$0,62 \cdot 10^{-3}$	$1,22 \cdot 10^{-3}$	34	4,10	4,20
1,0	$1,67 \cdot 10^{-3}$	$0,80 \cdot 10^{-3}$	$0,87 \cdot 10^{-3}$	48	4,19	
1,2	$1,64 \cdot 10^{-3}$	$0,95 \cdot 10^{-3}$	$0,69 \cdot 10^{-3}$	58	4,10	
1,4	$1,61 \cdot 10^{-3}$	$1,08 \cdot 10^{-3}$	$0,53 \cdot 10^{-3}$	67	4,30	
1,6	$1,58 \cdot 10^{-3}$	$1,22 \cdot 10^{-3}$	$0,36 \cdot 10^{-3}$	77	-	
2 ступень титрования						
1,6	$3,15 \cdot 10^{-3}$	$1,22 \cdot 10^{-3}$	$1,93 \cdot 10^{-3}$	39	5,05	6,48
1,4	$3,21 \cdot 10^{-3}$	$1,08 \cdot 10^{-3}$	$2,13 \cdot 10^{-3}$	34	4,90	
1,8	$3,10 \cdot 10^{-3}$	$1,34 \cdot 10^{-3}$	$1,76 \cdot 10^{-3}$	43	5,57	
2,0	$3,04 \cdot 10^{-3}$	$1,47 \cdot 10^{-3}$	$1,89 \cdot 10^{-3}$	48	6,09	
2,2	$2,99 \cdot 10^{-3}$	$1,59 \cdot 10^{-3}$	$1,4 \cdot 10^{-3}$	53	6,11	
2,4	$2,94 \cdot 10^{-3}$	$1,70 \cdot 10^{-3}$	$1,24 \cdot 10^{-3}$	58	6,10	

2,6	$2,89 \cdot 10$	$1,81 \cdot 10^{-3}$	$1,08 \cdot 10^{-3}$	63	6,21
2,8	$2,84 \cdot 10$	$1,85 \cdot 10^{-3}$	$0,99 \cdot 10^{-3}$	65	6,60
3,0	$2,79 \cdot 10$	$2,04 \cdot 10^{-3}$	$0,75 \cdot 10^{-3}$	73	6,91

Были проведены последовательные измерения, и по их результатам рассчитаны средние значения констант кислотности.

I ступень	$pK_{a1} = 4.23$	$K_{a1} = 5,89 \cdot 10^{-5}$
II ступень	$pK_{a2} = 6.46$	$K_{a2} = 3.5 \cdot 10^{-7}$

Как видно из результатов исследования, кислота относится к классическим слабым органическим кислотам и имеет тот же порядок констант диссоциации, что и уксусная и пропионовая кислоты, но более слабая, чем исходная малоновая кислота.

2.2. Молекулярная рефракция и поляризуемость 2-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)малоновой кислоты

В работе также было проведено рефрактометрическое исследование для получения значений молекулярной рефракции и поляризуемости.

В таблице 2.2 приведены данные, полученные в рефрактометрическом исследовании.

Таблица 2.2. Данные для расчета молекулярной рефракции

Масса вещества	0,0061 г в 1,2 мл растворителя
Масса раствора	0,8727 г (1 мл)
Масса этанола	0,7635 г
Масса воды	0,1041 г
Мольная доля вещества	$1,05 \cdot 10^{-3}$
Мольная доля этанола	0,7415
Мольная доля воды	0,2584
Молярная масса раствора	39,04 г/моль
Плотность раствора	0,9095 г/см ³
Показатель преломления раствора	1,3590
Показатель преломления этанола	1,3570
Показатель преломления воды	1,3268
Плотность этанола	0,8240 г/см ³
Плотность воды	0,9950 г/см ³

$$MR_{\text{этанола}} = 12,25 \text{ \AA}^3$$

$$MR_{\text{воды}} = 3,66 \text{ \AA}^3$$

$$MR_{\text{раствора}} = 9,45 \text{ \AA}^3$$

$$MR_{\text{раств. вещества}} = 70,84 \text{ \AA}^3$$

Рассчитанное по аддитивной схеме значение молекулярной рефракции для 2-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)малоновой кислоты составляет $57,70 \text{ \AA}^3$. Экспериментальная величина - $70,84 \text{ \AA}^3$. Наблюдаемая экзальтация молекулярной рефракции, по всей видимости, свидетельствует о комплексе

межмолекулярных взаимодействий, в которые вступает кислота в водно-спиртовом растворе.

Из величины молекулярной рефракции определили поляризуемость молекулы, она равна $-28,11 \text{ \AA}^3$, что также несколько больше рассчитанной величины (21,59).

2.3. Расчет физико-химических свойств квантовохимическим методом HyperChem

В работе рассчитаны некоторые физико-химические параметры при помощи программы HyperChem. Результаты приведены в таблице 2.3.

Таблица 2.3. Некоторые физико-химические параметры 2-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)малоновой кислоты

$S_{ap}, \text{\AA}^2$	$S_g, \text{\AA}^2$	$V, \text{\AA}^3$	lgP	MR, \AA^3	$\alpha, \text{\AA}^3$	$\mu, \text{Д}$	$E_{B3MO}, \text{эВ}$	$E_{НСМО}, \text{эВ}$
416.67	409.40	646.01	1.96	57.70	21.59	5.28	-9.55	-1.57

2.4. Вероятности проявления видов биологической активности 2-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)малоновой кислоты

В таблице 2.4 приведены значения вероятностей проявления некоторых видов биологической активности (полностью таблицу см. в Приложении).

Таблица 2.4 Вероятности проявления некоторых видов биологической активности 2-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)малоновой кислоты

P_a	P_i	Вид биологической активности
0,883	0,005	Ингибитор ферулоилэстеразы
0,882	0,006	Противоэксземное
0,868	0,012	Лечение фобических расстройств
0,868	0,004	Ингибитор пуллулаказы
0,858	0,004	Ингибитор фосфатидилхолин-ретинол O-ацилтрансферазы
0,854	0,010	Ингибитор алкенилглицерофосфохолин гидролазы
0,854	0,003	Ингибитор аллил-спиртовой дегидрогеназы
0,852	0,019	Ингибитор аспульвинон-диметилаллилтрансферазы
0,850	0,005	Ингибитор аргинин-2-монооксигеназы
0,845	0,012	Ингибитор хлордеконредуктазы
0,839	0,005	Ингибитор карбоксипептидазы Таq
0,838	0,003	S-алкилцистеиновый ингибитор лиазы
0,835	0,003	Аспарат-фенилпируватный ингибитор трансаминаз
0,831	0,003	Ингибитор арилмалонатдекарбоксилазы
0,831	0,003	Ингибитор N-формилметионилпептидазы
0,568	0,032	Ингибитор нитратредуктазы (цитохрома)
0,568	0,004	Ингибитор пантоат-4-дегидрогеназы
0,567	0,030	Ингибитор 9-редуктазы простагландина-E2
0,389	0,032	Гематопэтический ингибитор
0,389	0,005	Селеноцистеиновый ингибитор лиазы

0,388	0,077	Ингибитор высвобождения гидрокситриптамина
0,388	0,024	Ингибитор морфина 6-дегидрогеназы
0,388	0,011	Ингибитор пируватдегидрогеназы (липоамида)
0,388	0,008	Ингибитор ретинальной дегидрогеназы

Как видно из таблицы, у соединения большой набор видов биологического действия с высокой вероятностью проявления, все эти виды активности связаны с ингибирующими действиями по отношению к ряду ферментов. Кроме этого, с вероятностью в пределах 0,3-0,5 исследованное соединение, обладает широким спектром видов биологического действия, а это диапазон, в котором следует искать принципиально новые фармацевтические препараты.

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Методика синтеза

2,6 г фенилпропаргилальдегида и 2,1г малоновой кислоты, растворенных в 20мл ледяной уксусной кислоты, выдерживают в течение 48 часов. Всю реакционную массу выливают в 200 мл ледяной воды. Осадок отфильтровывают, растворяют в бикарбонате, и выдерживают с углем до обесцвечивания раствора (повторяют дважды). Раствор подкисляют разбавленной соляной кислотой, для осаждения 2,8г 65,2% ной желтой 2-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден) малоновой кислоты.

3.2. Хроматографическое определение чистоты методом ВЭЖХ

Для определения физико-химических свойств, следовало установить степень чистоты полученной кислоты. Эксперимент проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1220, со спектрофотометрическим детектором (длина волны определения 220 и 254 нм). Элюент метанол-вода, в соотношении 6:4 (по объему), расход 1 мл/мин. Колонка – октадецилсиликагель (C18, 4,6×100 мм).

3.3. Потенциометрическое определение констант кислотности

Для 2-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)малоновой кислоты с помощью потенциометрического титрования определяли константы диссоциации. При таком виде титрования с каждым добавлением заданного количества щёлочи происходит отщепление протона. Значения pK_a фиксировали на ионометр И-160М. Измерения проводили стеклянным электродом, выдержанном в этаноле, а в качестве электрода сравнения использовали насыщенный хлорсеребряный электрод, приготовленный растворением KCl в этаноле.

В качестве титранта использовали раствор NaOH в 80% этаноле. Раствор щелочи был стандартизован по раствору соляной кислоты. Перед каждым измерением ионометр калибровали по буферным растворам

3.4. Рефрактометрическое исследование

В работе проводили измерение молекулярной рефракции и расчет поляризуемости методом рефрактометрии. Для этого экспериментально определяли показатель преломления и плотность раствора. Плотность раствора определяли пикнометрическим методом. Расчет плотности (г/см^3) проводили по формуле:

$$\rho = \rho_{\text{H}_2\text{O}} * (g_2 - g_0) / (g_1 - g_0)$$

где g_0 - масса пустого пикнометра, где g_1 - масса пикнометра с водой, где g_2 - масса пикнометра с исследуемым раствором, где $\rho_{\text{H}_2\text{O}}$ - плотность воды при температуре термостата, г/см^3 .

Показатель преломления определяли на рефрактометре Пульфриха PR-2 в V-образной призме для измерения отклонения света в V-образном подшипнике.

Рефракцию растворенного вещества определяли из рефракции его раствора. Для определения молекулярной рефракции чистого растворителя или раствора использовали формулу Лоренца-Лорентца;

$$MR = (n^2 - 1) / (n^2 + 2) * M / \rho$$

где MR - молекулярная рефракция ($\text{см}^3/\text{моль}$); показатель преломления, M - молекулярная масса, г/моль ; ρ - плотность, г/см^3 .

Молекулярную рефракцию растворенного вещества рассчитывали по формуле:

$$MR_{\text{ЭКСП}} = (MR_{\text{р-ра}} - X_{\text{р-ля}} * MR_{\text{р-ля}}) / X_{\text{в-ва}}$$

Где $x_{р-ля}$, $x_{в-ва}$ -мольные доли растворителя и растворенного вещества соответственно.

Предел погрешностей, связанных с измерением показателей преломления составляет 2,5%.

3.5. Квантово-химический расчет свойств

Некоторые физико-химические параметры полученного соединения были рассчитаны в работе при помощи пакета программ HyperChem 8.0

3.6. Определение вероятностей проявления видов биологической активности.

Определение проводили при помощи ресурса PassOnLine <http://way2drug.com/passonline/>

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Изучены способы получения и основные области применения производных малоновой кислоты;
2. Описаны возможные реакционные центры производных ацетиленовых альдегидов и малоновой кислоты;
3. Синтезирована 2-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)малоновая кислота с выходом
4. Для полученной кислоты методом потенциометрического титрование определены констант кислотности по 2 ступеням $pK_{a1}=4.23(K_{a1}=5.89 \cdot 10^{-5}), pK_{a2}=6.46 (K_{a2}=3.51 \cdot 10^{-7})$.
5. В результате рефрактометрического исследования получены экспериментальные значения молекулярной рефракции и поляризуемости, экзальтация M_R указывает на межмолекулярные взаимодействия в растворе 2-(3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)малоновой кислоты.
6. Рассчитаны некоторые физико-химические параметры и определены вероятности проявления видов биологической активности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. YuY. et al. Facile synthesis of cyanofurans via Michael-addition/cyclization of ene-yne-ketones with trimethylsilyl cyanide //Chemical Communications. – 2017. – Т. 53. – №. 3. – С. 640-643.
2. Zhu C. Z. et al. Phosphine-Mediated Dimerization of Conjugated Ene-Yne Ketones: Stereoselective Construction of Dihydrobenzofurans //Advanced Synthesis & Catalysis. – 2017. – Т. 359. – №. 8. – С. 1263-1270.
3. Hu H. C. et al. Deep eutectic solvent based on choline chloride and malonic acid as an efficient and reusable catalytic system for one-pot synthesis of functionalized pyrroles //RSC Advances. – 2015. – Т. 5. – №. 10. – С. 7720-7728.
4. Ren Q. et al. A highly enantioselective Michael reaction between α , β -unsaturated ketones and malonic acid half-thioesters //New Journal of Chemistry. – 2015. – Т. 39. – №. 7. – С. 5100-5103.
5. Jia C. M. et al. Catalytic Asymmetric Decarboxylative Mannich Reaction of Malonic Acid Half Esters with Cyclic Aldimines: Access to Chiral β -Amino Esters and Chroman-4-amines //The Journal of organic chemistry. – 2016. – Т. 81. – №. 18. – С. 8561-8569.
6. Ye, T.; McKervey, M.A. Organic Synthesis with α -Diazo Carbonyl Compounds. Chem. Rev., 1994, 94, 1091-1160.
7. Doyle, M.P.; McKervey, M.A.; Ye, T. Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds; Wiley: New York, 1998.
8. Zhang, Z.; Wang, J. Recent studies on the reactions of α -diazocarbonyl compounds. Tetrahedron, 2008, 64, 6577-6605.
9. Herrmann, W.A. N-heterocyclic carbenes: A new concept in organometallic catalysis. Angew. Chem. Int. Ed., 2002, 41, 1290-1309.
10. Hahn, F.E.; Jahnke, M.C. Heterocyclic carbenes: Synthesis and coordination chemistry. Angew. Chem. Int. Ed., 2008, 47, 3122-3172.
11. Gorin, D.J.; Sherry, B.D.; Toste, F.D. Ligand effects in homogeneous Au catalysis. Chem. Rev., 2008, 108, 3351-3378.
12. Namitharan, K.; Zhu, T.S.; Cheng, J.J.; Zheng, P.C.; Li, X.Y.; Yang, S.; Song, B.A.; Chi, Y.R. Metal and carbene organocatalytic relay activation of alkynes for stereoselective reactions. Nat. Commun., 2014, 5.

13. Biju, A.T.; Kuhl, N.; Glorius, F. Extending NHC-catalysis: Coupling aldehydes with unconventional reaction partners. *Acc. Chem. Res.*, 2011, 44, 1182-1195.
14. Bugaut, X.; Glorius, F. Organocatalytic umpolung: N-heterocyclic carbenes and beyond. *Chem. Soc. Rev.*, 2012, 41, 3511-3522.
15. Zhang, L. A non-diazo approach to alpha-oxo gold carbenes via goldcatalyzed alkyne oxidation. *Acc. Chem. Res.*, 2014, 47, 877-888.
16. Li, G.T.; Zhang, L.M. Gold-catalyzed intramolecular redox reaction of sulfinyl alkynes: Efficient generation of alpha-oxo gold carbenoids and application in insertion into R-CO bonds. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, 46, 5156-5159.
17. Davies, P.W.; Albrecht, S.J.C. Gold- or platinum-catalyzed synthesis of sulfur heterocycles: Access to sulfur ylides without using sacrificial functionality. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, 48, 8372-8375.
18. Qian, D.Y.; Zhang, J.L. Gold-catalyzed cyclopropanation reactions using a carbenoid precursor toolbox. *Chem. Soc. Rev.*, 2015, 44, 677-698.
19. Hoffman, R.V.; Shechter, H. Carbenic, cationic, metal ion catalyzed, and photolytic decompositions of ethyl (2-furyl)diazoacetate. *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 7934-7940.
20. Nakatani, K.; Maekawa, S.; Tanabe, K.; Saito, I. -Diazo ketones as photochemical DNA cleavers: A mimic for the radical generating system of neocarzinostatin chromophore. *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117, 10635-10644.
21. Nakatani, K.; Tanabe, K.; Saito, I. Novel synthesis of bifurans via furanforming photocyclization of -diketones conjugated with ene-yne. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 1207-1210.
22. Nakatani, K.; Adachi, K.; Tanabe, K.; Saito, I. Tandem cyclizations involving carbene as an intermediate: Photochemical reactions of substituted 1,2- diketones conjugated with ene-yne. *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121, 8221- 8228.

23. Iwasawa, N.; Shido, M.; Kusama, H. Generation and reaction of metal-containing carbonyl ylides: Tandem [3+2]-cycloaddition-carbene insertion leading to novel polycyclic compounds. *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123, 5814-5815.
24. Miki, K.; Yokoi, T.; Nishino, F.; Ohe, K.; Uemura, S. Synthesis of 2-pyryliumidene or (2-furyl)carbene-chromium complexes from conjugated enyne carbonyl compounds with Cr(CO)₅(THF). *J. Organomet. Chem.*, 2002, 645, 228-234.
25. Miki, K.; Nishino, F.; Ohe, K.; Uemura, S. Novel approach for catalytic cyclopropanation of alkenes via (2-furyl)carbene complexes from 1-benzoylcis-1-buten-3-yne. *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124, 5260-5261.
26. Miki, K.; Yokoi, T.; Nishino, F.; Kato, Y.; Washitake, Y.; Ohe, K.; Uemura, S. Catalytic cyclopropanation of alkenes via (2-furyl)carbene complexes from 1-benzoyl-cis-1-buten-3-yne with transition metal compounds. *J. Org. Chem.*, 2004, 69, 15571564.
27. Herndon, J.W.; Wang, H. Coupling of Fischer carbene complexes with conjugated enynealdehydes and ketones: A novel synthesis of furan derivatives. *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 4564-4565.
28. Zhang, Y.; Herndon, J.W. Synthesis of furano[2,3-c]pyran-3-one and thieno[2,3-c]pyran-3-one derivatives through the coupling of 3-alkynyl-2-heteroaromatic carboxaldehydes with Fischer carbene complexes: Total synthesis of abaccharis-derived cadinene derivative. *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 4177-4185.
29. Casey, C.P.; Strotman, N.A. Furan forming reactions of cis-2-alken-4-yn-1-ones. *J. Org. Chem.*, 2005, 70, 2576-2581.
30. Casey, C.P.; Strotman, N.A.; Guzei, I.A. Equilibrium between 2-(oethynylbenzoyl)rhenium complexes and rhenium isobenzofuryl carbene complexes and subsequent reactions of isobenzofuryl carbene complexes. *Organometallics*, 2004, 23, 4121-4130.

31. Kato, Y.; Miki, K.; Nishino, F.; Ohe, K.; Uemura, S. Doyle-Kirmse reaction of allylic sulfides with diazoalkane-free (2-furyl)carbenoid transfer. *Org. Lett.*, 2003, 5, 2619-2621.
32. Miki, K.; Washitake, Y.; Ohe, K.; Uemura, S. Polyaddition and polycondensation reactions of (2-furyl)carbenoid as step-growth polymerization strategies: Synthesis of furylcyclopropane- and furfurylidene-containing polymers. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, 43, 1857-1860.
33. Gonzalez, M.J.; Lopez, E.; Vicente, R. Rhodium-catalyzed carbene transfer to alkynes via 2-furylcarbenes generated from enynones. *Chem. Commun.*, 2014, (14), 5379-5381.
34. Vicente, R.; Gonzalez, J.; Riesgo, L.; Gonzalez, J.; Lopez, L.A. Catalytic generation of zinc carbenes from alkynes: Zinc-catalyzed cyclopropanation and Si-H bond insertion reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, 51, 8063-8067.
35. Gonzalez, J.; Gonzalez, J.; Perez-Calleja, C.; Lopez, L.A.; Vicente, R. Zinc-catalyzed synthesis of functionalized furans and triarylmethanes from enynones and alcohols or azoles: Dual X-H bond activation by zinc. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, 52, 5853-5857.
36. Gonzalez, J.; Lopez, L.A.; Vicente, R. Zinc-catalyzed synthesis of 2-alkenylfurans via cross-coupling of enynones and diazo compounds. *Chem. Commun.*, 2014, (62), 8536-8538.
37. Gonzalez, M.J.; Lopez, L.A.; Vicente, R. Zinc-catalyzed cyclopropanation of alkynes via 2-furylcarbenoids. *Org. Lett.*, 2014, 16, 5780-5783.
38. Ma, J.; Jiang, H.; Zhu, S. NHC-AuCl/Selectfluor: A highly efficient catalytic system for carbene-transfer reactions. *Org. Lett.*, 2014, 16, 4472-4475.
39. Oh, C.H.; Lee, S.J.; Lee, J.H.; Na, Y.J. Regioselectivities in alkyne activation: Synthesis of 2-(bicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)furan derivatives by Au-catalyzed cyclization and cyclopropanation. *Chem. Commun.*, 2008, (44), 5794-5796.

40. Zhu, S.; Huang, X.; Zhao, T.Q.; Ma, T.; Jiang, H. Metal-catalyzed formation of 1, 3-cyclohexadienes: A catalyst-dependent reaction. *Org. Biomol. Chem.*, 2015, 13, 1225-1233.
41. Barluenga, J.; Riesgo, L.; Vicente, R.; López, L.A.; Tomás, M. Rearrangement of propargylic esters: Metal-based stereospecific synthesis of (E)- and (Z)-Knoevenagel derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 7772-7773.
42. Barluenga, J.; Riesgo, L.; Vicente, R.; Lopez, L.A.; Tomas, M. Cu(I)-catalyzed regioselective synthesis of polysubstituted furans from propargylic esters via postulated (2-furyl)carbene complexes. *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130, 13528-13529.
43. Jana, R.; Paul, S.; Biswas, A.; Ray, J.K. Copper-catalyzed addition of water affording highly substituted furan and unusual formation of naphthofuran ring from 3-(1-alkenyl)-2-alkene-1-al. *Tetrahedron Lett.*, 2010, 51, 273-276.
44. Wang, T.; Zhang, J. Synthesis of 2-acylfurans from 3-(1-alkynyl)-2-alken-1-ones via the oxidation of gold-carbene intermediates by H₂O₂. *Dalton Trans.*, 2010, 39, 4270-4273.
45. Cao, H.; Zhan, H.; Cen, J.; Lin, J.; Lin, Y.; Zhu, Q.; Fu, M.; Jiang, H. Copper-catalyzed C-O bond formation: An efficient one-pot highly regioselective synthesis of furans from (2-furyl)carbene complexes. *Org. Lett.*, 2013, 15, 1080-1083.
46. Zhan, H.; Lin, X.; Qiu, Y.; Du, Z.; Li, P.; Li, Y.; Cao, H. Palladiumcatalyzed formation of C=C bonds: A regioselective strategy for the synthesis of 2-vinylfurans by 1,2-H shift of palladium-carbene complexes. *Eur. J. Org. Chem.*, 2013, (12), 2284-2287.
47. Hu, F.; Xia, Y.; Ma, C.; Zhang, Y.; Wang, J. Cu(I)-catalyzed cross-coupling of conjugated ene-yne-ketones and terminal alkynes: Synthesis of furansubstituted allenes. *Org. Lett.*, 2014, 16, 4082- 4085.
48. Xia, Y.; Qu, S.L.; Xiao, Q.; Wang, Z.X.; Qu, P.Y.; Chen, L.; Liu, Z.; Tian, L.M.; Huang, Z.X.; Zhang, Y.; Wang, J.B. Palladium-catalyzed carbene

- migratory insertion using conjugated ene-yne-ketones as carbenoid precursors. *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, 135, 13502-13511.
49. Kusama, H.; Funami, H.; Shido, M.; Hara, Y.; Takaya, J.; Iwasawa, N. Generation and reaction of tungsten-containing carbonyl ylides: [3+2]cycloaddition reaction with electron-rich alkenes. *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 2709-2716.
50. Ito, K.; Hara, Y.; Mori, S.; Kusama, H.; Iwasawa, N. Theoretical study of the cycloaddition reaction of a tungsten-containing carbonyl ylide. *Chem. Eur. J.*, 2009, 15, 12408-12416.
51. Nevado, C.; Cárdenas, D.J.; Echavarren, A.M. Reaction of enol ethers with alkynes catalyzed by transition metals: 5exo-dig versus 6endo-dig Cyclizations via Cyclopropyl platinum or gold carbene complexes. *Chem. Eur. J.*, 2003, 9, 2627 -2635.
52. Mamane, V.; Gress, T.; Krause, H.; Furstner, A. Platinum- and goldcatalyzed cycloisomerization reactions of hydroxylated enynes. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, 8654 -8655.
53. Chatani, N.; Furukawa, N.; Sakurai, H.; Murai, S. PtCl₂-catalyzed conversion of 1,6- and 1,7-enynes to 1-vinylcycloalkenes. Anomalous bond connection in skeletal reorganization of enynes. *Organometallics*, 1996, 15, 901-903.
54. Furstner, A.; Davies, P.W.; Gress, T. Cyclobutenes by platinum-catalyzed cycloisomerization reactions of enynes. *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 8244- 8245.
55. Oh, C.H.; Lee, J.H.; Lee, S.J.; Kim, J.I.; Hong, C.S. Intramolecular Huisgentype cyclization of platinum-bound pyrylium ions with alkenes and subsequent insertion into a benzylic C-H bond. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, 47, 7505 -7507.
56. Oh, C.H.; Lee, J.H.; Lee, S.M.; Yi, H.J.; Hong, C.S. Divergent insertion reactions of Pt-carbenes generated from [3+2] cyclization of platinum-bound pyryliums. *Chem. Eur. J.*, 2009, 15, 71-74.

57. Oh, C.H.; Lee, S.M.; Hong, C.S. Pt-catalyzed hydrative cyclization of 2-enynylbenzaldehydes and its application to faveline synthesis. *Org. Lett.*, 2010, 12, 1308-1311.
58. Shin, S.; Gupta, A.K.; Rhim, C.Y.; Oh, C.H. Rhodium-catalyzed tandem cyclization-cycloaddition reactions of enynebenzaldehydes: Construction of polycyclic ring systems. *Chem. Commun.*, 2005, (35), 4429-4431.
59. Oh, C.H.; Yi, H.J.; Lee, J.H.; Lim, D.H. Stereocontrolled synthesis of oxygen-bridged polycycles via intermolecular [3+2] cyclization of platinumbound pyrylium with alkenes. *Chem. Commun.*, 2010, 46, 3007-3009.
60. Kusama, H.; Ishida, K.; Funami, H.; Iwasawa, N. Platinum (II)-catalyzed reaction of gamma,delta-ynones with alkenes for the construction of 8-oxabicyclo 3.2.1 octane skeletons: Generation of platinum-containing carbonyl ylides from acyclic precursors. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, 47, 4903- 4905.
61. Ishida, K.; Kusama, H.; Iwasawa, N. Enantioselective preparation of 8-oxabicyclo[3.2.1]octane derivatives via asymmetric [3+2]-cycloaddition of platinum-containing carbonyl ylides with vinyl ethers. *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132, 8842-8843.
62. Kusama, H.; Funami, H.; Takaya, J.; Iwasawa, N. Platinum(II)-catalyzed reaction of 2-alkynylbenzoates or benzothioates with vinyl ethers: A concise method for synthesis of 1-acyl-4-alkoxy- or 1-acyl-4-alkylsulfanylnaphthalene derivatives. *Org. Lett.*, 2004, 6, 605-608.
63. Asao, N.; Takahashi, K.; Lee, S.; Kasahara, T.; Yamamoto, Y. AuCl₃-catalyzed benzannulation: Synthesis of naphthyl ketone derivatives from oalkynylbenzaldehydes with alkynes. *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124, 12650-12651.
64. Straub, B.F. Gold(I) or gold(III) as active species in AuCl₃-catalyzed cyclization/cycloaddition reactions: A DFT study. *Chem. Commun.*, 2004, (15), 1726- 1728.

65. Голованов А.А. Синтез и ацилирование 3-арил-5-(2-фенилэтинил)-4,5-дигидро-1Н-пиразолов/ А.А Голованов [и д.р.] //Химия гетероциклических соединений.-2013.-№11.-с.1818-1820.