

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Інститут високих технологій

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії
д.х.н., професор Ігор Володимирович Комаров
Протокол № ____ засідання кафедри
Від «__» _____ 20__ року

**Дослідження особливостей механізму взаємодії
циклічних кетонів із пропаргіламіном**

Випускна кваліфікаційна робота магістра
студента напряму підготовки
102 хімія
(ОП хемоінформатика) **Андросюка
Ярослава Руслановича**

Науковий керівник, д.х.н
Волочнюк Дмитро Михайлович

Оцінка захисту роботи

Київ 2021 р.

ЗМІСТ

ВСТУП	3
Розділ 1. Огляд літератури	4
1.1. Вступ	4
1.2. Методи синтезу похідних піридину	6
1.3. Вплив природи каталізатора та умов проведення реакції на вихід продуктів конденсації	14
Розділ 2. Практична частина	18
2.1. Матеріали та методи	18
2.2. Хід експерименту	18
2.3. Приєднання спиртів та амінів до циклічних кетонів із різним розміром кільця	24
2.3.1. Вступ	24
2.3.2. Термодинаміка реакції приєднання циклічними кетонами метанолу та метиламіну	25
2.3.3. Механізм реакції приєднання циклічними кетонами метанолу та метиламіну у відсутності кислотного каталізу	29
2.3.4. Кінетика та термодинаміка реакції приєднання циклічними кетонами метанолу та метиламіну	32
ВИСНОВКИ	33
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ	34
ДОДАТКИ	41

ВСТУП

Одним із найважливіших напрямків у органічній хімії на сьогоднішній день є пошук та створення нових лікарських засобів. Проте складність підготовки сполук, що можуть стати кандидатами для них зазвичай стає однією з найбільших проблем в медичній хімії. Таким чином, розробка невибагливих, дешевих методів, які можна легко масштабувати, для синтезу так званих «білдинг блоків» є надзвичайно актуальною. Яскравим прикладом виступає реакція каталітичної циклоконденсації циклічних кетонів та пропаргіл аміну. Ця реакція не потребує особливих умов (наприклад застосування автоклаву) чи дорогих реактивів (іридію або рутенію), а в її результаті отримуються похідні піридинів які при анелюванні до насичених циклів проявляють біологічну активність. Для детальнішого вивчення механізму реакції ми вирішили провести кінетичне дослідження для оцінки константи швидкості реакції та встановлення її порядку. Було проведено декілька серій ЯМР експериментів з використанням різних кетонів в різних умовах.

Ключові слова: білдинг блоки, циклічні кетони, кінетичне дослідження, ЯМР

Розділ 1. Огляд літератури

ЧАСТКОВО НАСИЧЕНІ БІЦИКЛІЧНІ ПОХІДНІ ПІРИДИНУ

1.1. Вступ.

Похідні піридину постійно знаходяться в центрі уваги дослідників завдяки як універсальні «будівельні блоки» в синтезі природних сполук [1] та нових матеріалів з оригінальними фото-, електрохімічними та каталітичними властивостями [2] та в розробці нових терапевтичних засобів [3], [4]. В природі ядро піридину міститься у коферменті вітамінів сімейства B₆ та багатьох алкалоїдів [5]. Практичний синтез алкалоїдів вимагає використання доступних методів синтезу похідних піридину із функціоналізованим ядром [6]. Крім того, гетероциклічні молекули з низькою молекулярною масою є перспективними шаблонами, що дають змогу розширити можливості пошуку кандидатів для створення нових лікарських засобів [7]. Тому розробка ефективних методів синтезу бібліотек заміщених піридинів має важливе значення в пошуку біологічно активних сполук для фармацевтичної та агрохімічної промисловості. Селективна активація або інгібування специфічних підкласів рецепторів є ефективним інструментом в медичній хімії для проектування конформаційно обмежених сполук, які точно відповідають конкретному типу рецепторів [8]. Зокрема, заміщені піридини знайшли широке застосування як антиартеріосклеротики, оскільки вони є ефективними інгібіторами HMG-КоА-редуктази та транспортних білків холестерину [9]. Особливий інтерес представляють похідні піридину, анельованого із насиченим аліфатичним (гетеро)циклом як фрагменти та прекурсори до ряду біологічно активних сполук, зокрема, похідних **1.1-1.4**, наведених для прикладу на рис. 1.1 та продуктів, що знаходяться на різних стадіях біологічних випробувань (рис. 1.2) [10]. Так, сполука **1.5** проявляє антибактеріальні властивості, сполуки **1.6** та **1.7** проходять доклінічну стадію випробувань як анти-ВІЛ засоби. Сполука **1.8** є ефективним антагоністом рецептора ендотеліну, продукти **1.9** та **1.10** мають антирезорптивну дію.

Сполука **1.11** проходить доклінічну стадію випробувань як засіб проти мігрені, а похідна **1.12** є антагоністом серотонінового рецептора 5-HT_{1A}.

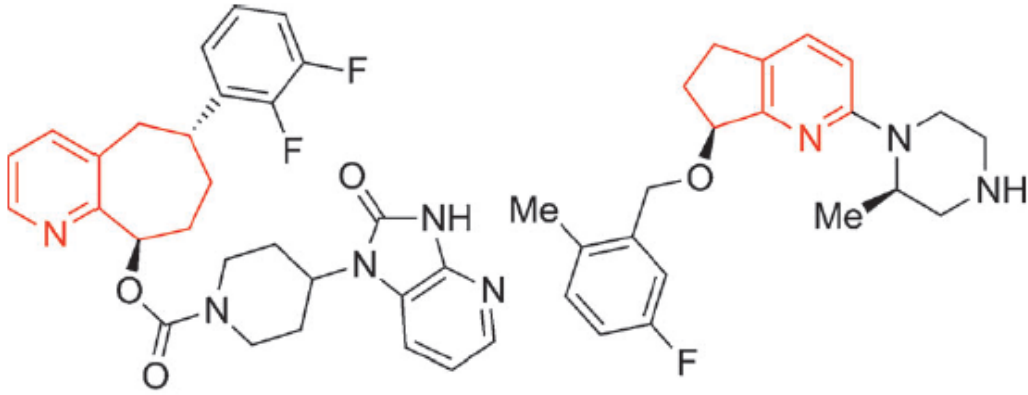
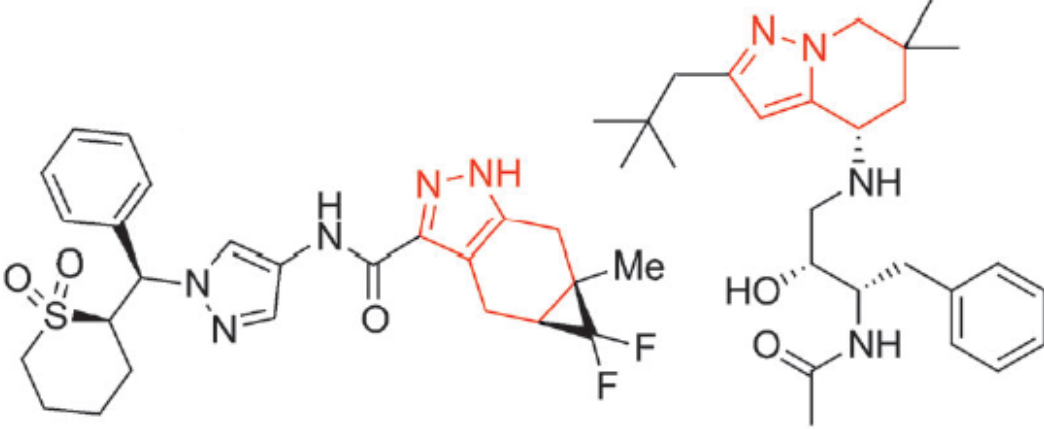
	
1.1	1.2
BMS-846372, антагоніст рецептора CGRP, $K_i = 0.07$ нМ [11]	Антагоніст рецептора 5HT ₂ , $K_i = 1.5$ нМ [12], [13]
	
1.3	1.4
GNE-4997, інгібітор ІТК, $K_i = 0.09$ нМ [14]	Інгібітор VACE-1, $K_i = 99$ нМ [15]

Рис. 1.1. Приклади біологічно активних сполук, що включають фрагменти функціоналізованих частково насичених біциклічних похідних піридину.

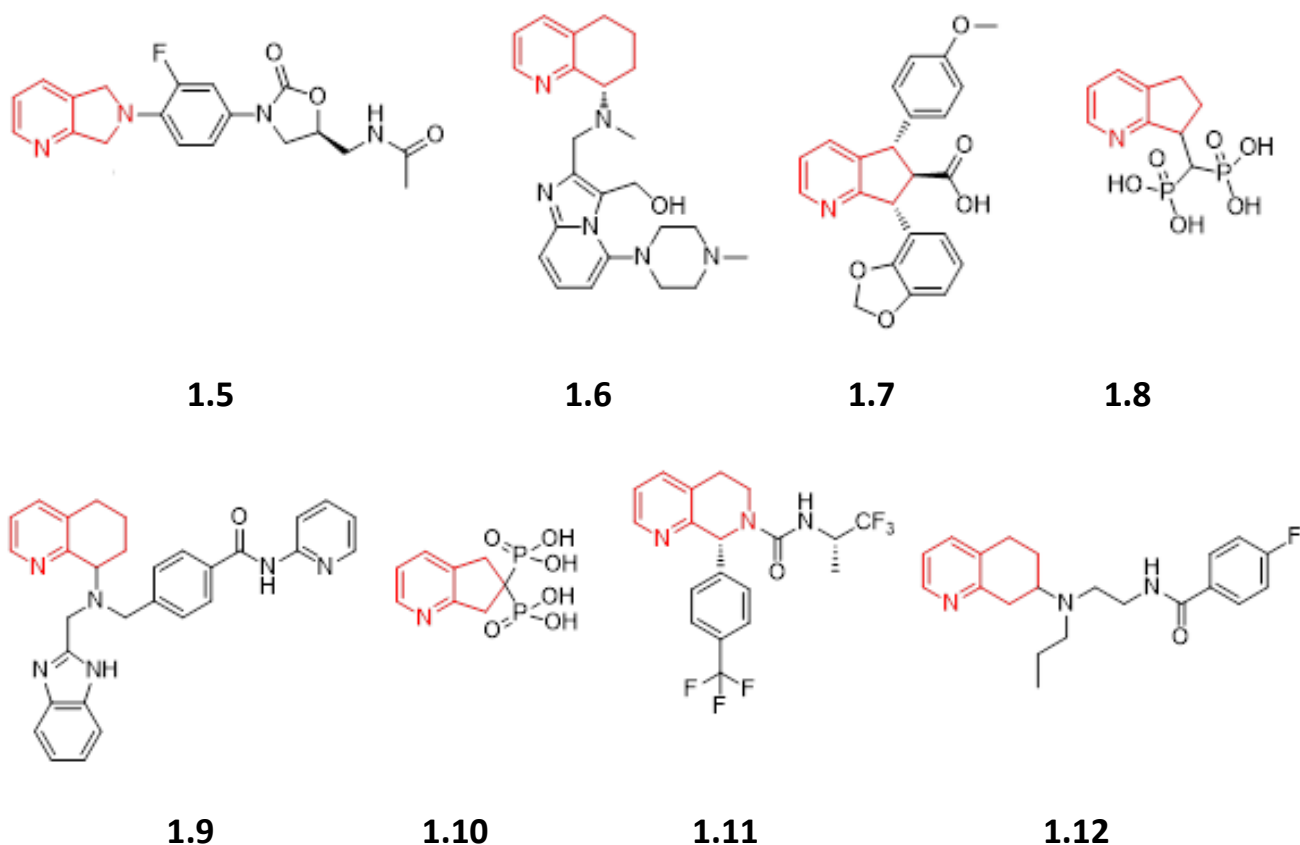


Рис. 1.2. Приклади похідних частково насичених біциклічних похідних піридину, що проходять різні стадії біологічних випробувань [10].

1.2. Методи синтезу похідних піридину

На сьогодні, частково насичені біциклічні похідні піридину вважаються надзвичайно важливими елементами конструювання лікарських засобів, що базується на фрагментах або будівельних блоках [16]. В найбільш ефективних методах синтезу похідних піридину як вихідні сполуки використовуються циклічні кетони або їх похідні. Однак для деяких із цих методів характерна відсутність селективності, жорсткі умови проведення реакцій та низькі виходи, тому вони мало придатні для синтезу широких серій функціоналізованих частково насичених біциклічних похідних піридину в (мульти)грамових кількостях. Зокрема, широкому застосуванню

відомої [17] міжмолекулярної реакції 1,2,3-триазинів **1.13** із відповідними енамінами **1.14** (схема 1.1) заважає низька доступність триазинів.

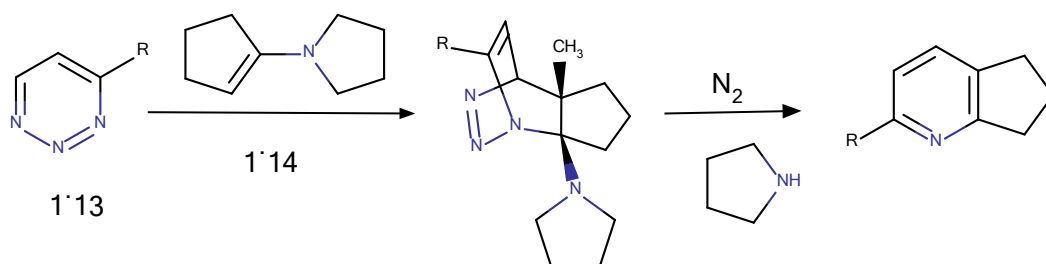


Схема 1.1. Синтез біциклічних похідних піридину за методом, запропонованим в роботі [17].

[2,3]-Сигматропне перегрупування О-алільних етерів оксимів циклічних кетонів (**1.15**) із подальшою термічною циклізацією продукту перегрупування **1.16** в присутності кисню (схема 1.2 [18]) вимагає застосування жорстких умов для реакції (нагрівання при 190 °С в запаяній скляній трубці). Цей процес, як правило, приводить до низьких виходів, тому реакція не придатна для масштабування.

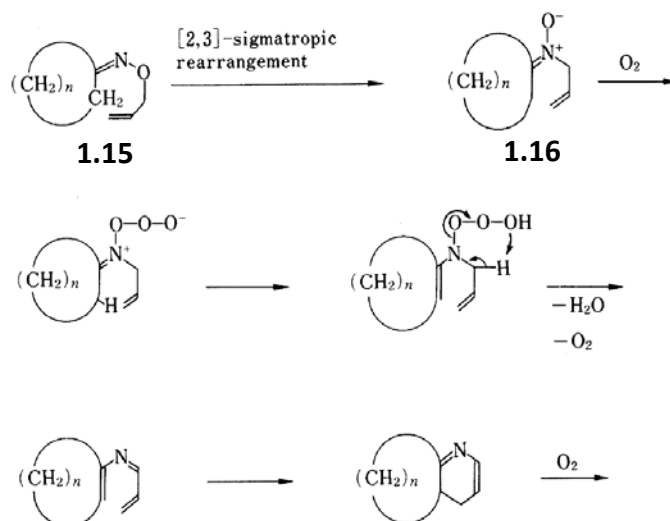


Схема 1.2. Синтез біциклічних похідних піридину із О-алільних етерів оксимів циклічних кетонів [18].

Біциклічні частково насичені похідні піридину можна отримувати шляхом [4+2]-циклоконденсації відповідних циклічних кетонів із Z-3-

аміноакролеїном (**1.17**) (схема 1.3) [19]. Слід зазначити, що введення в реакцію циклічних 3-аміноакролеїнів дає трициклічні похідні піридину як продукти. Практичне застосування даного метода обмежується низькою доступністю 3-аміноакролеїнів і, як наслідок, неможливістю масштабування процесу.

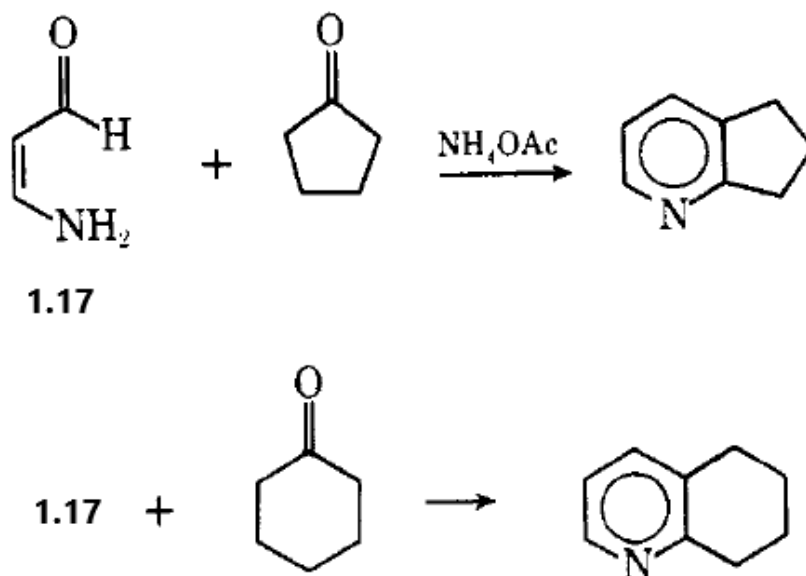


Схема 1.3. Синтез частково насичених біциклічних похідних піридину шляхом [4+2]-циклоконденсації відповідних циклічних кетонів із Z-3-аміноакролеїном [19].

Нещодавно було розроблено кілька процедур синтезу частково насичених біциклічних анельованих піридинів із відповідних циклічних кетонів або спиртів як вихідних сполук з використанням перехідних металів як каталізаторів. Пропаргіламін (**1.18**) [20], бензиламін [21], 1,3-діамінопропан [22] або 3-амінопропан-1-ол [23]–[25] вводили в реакції як вихідні сполуки, що містять азот. В першому випадку (схема 1.4) як каталізатор використовувалися солі золота (тетрахлороаурат натрію) та міді (хлорид міді(II)), однак при застосуванні мідного каталізатора виходи цільових продуктів різко знижувалися. В цілому, широкому застосуванню

даного процесу для мультиграмового синтезу похідних піридину перешкождали не тільки висока вартість каталізатора (в разі використання солі золота) та поганий вихід (в разі застосування солей міді), але й необхідність проведення реакції в автоклаві [20], що дуже перешкождало масштабуванню процесу.

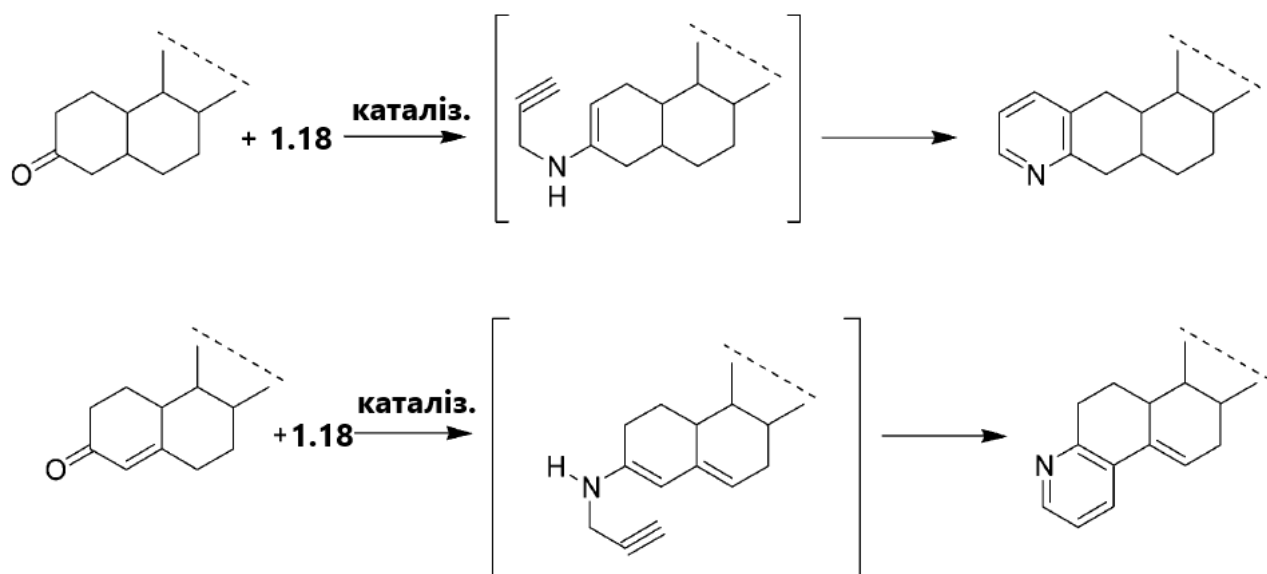


Схема 1.4. Приклад синтезу частково насичених біциклічних похідних піридину із циклічних кетонів та пропаргіламіну (**1.18**) із роботи [20].

Метод синтезу, запропонований в роботі [21] (схема 1.5), є багатостадійним. Крім того, його використання не гарантує збереження важливих функціональних груп, важливих для подальшого синтетичного планування.

В роботі [22] конденсацією циклічних кетонів із 1,3-діамінопропаном в присутності трифлату міді (схема 1.6) отримали лише два частково ненасичених біциклічних продукти, причому із досить низьким виходом (рис. 1.3).

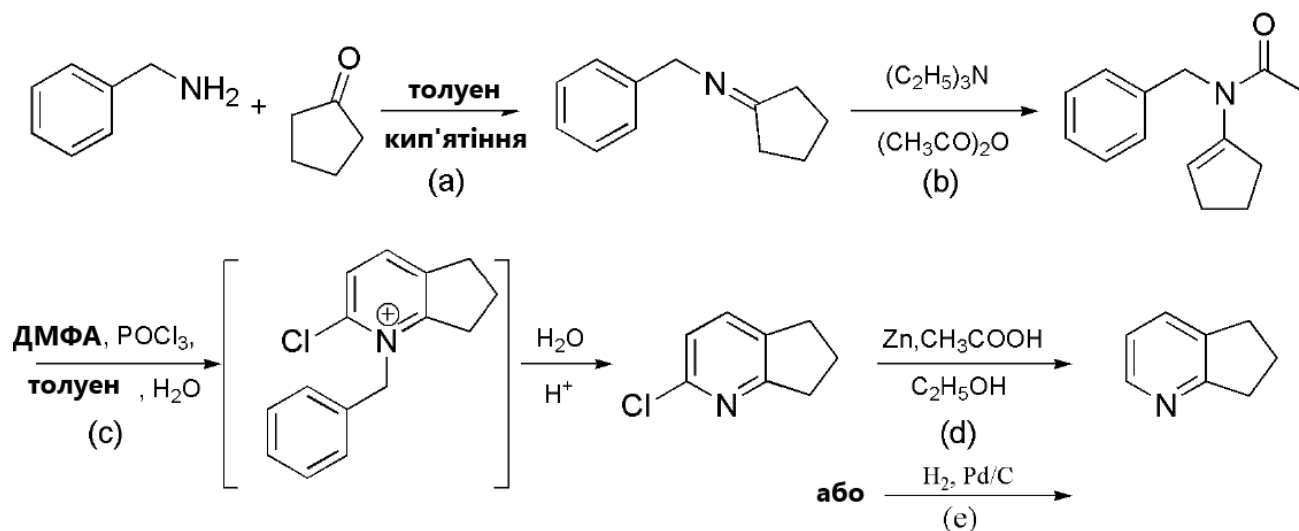


Схема 1.5. Схема синтезу анельованих похідних піридину із циклічних кетонів та бензиламіну із роботи [21].

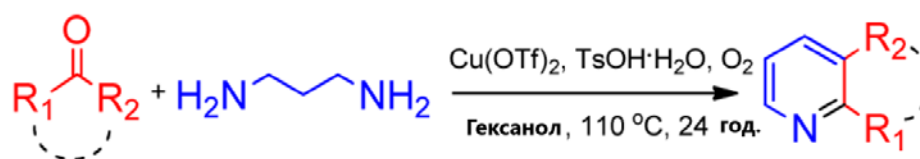
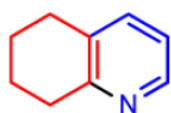
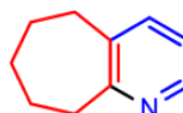


Схема 1.6. Схема синтезу анельованих похідних піридину із циклічних кетонів та бензиламіну із роботи [22].



1.19, 33%

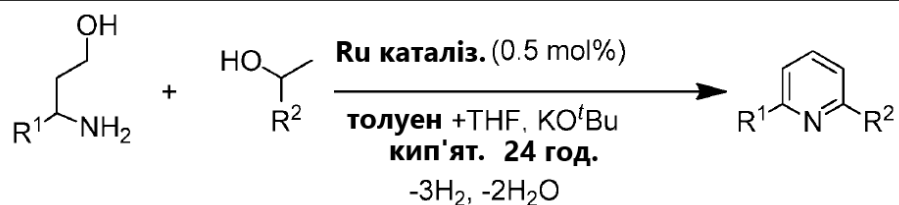


1.20, 35%

Рис. 1.3. Анельовані похідні піридину, синтезовані в роботі [22].

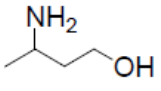
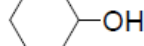
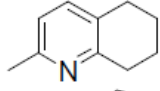
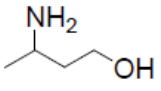
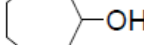
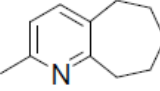
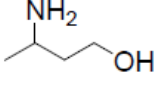
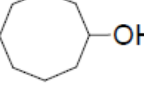
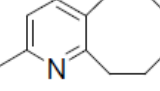
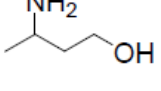
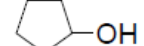
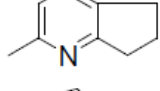
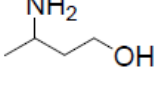
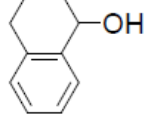
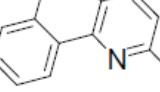
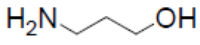
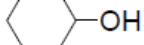
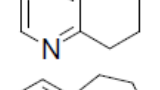
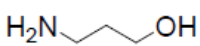
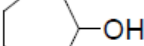
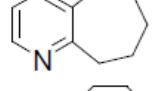

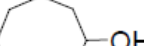
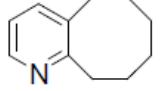
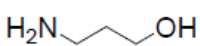
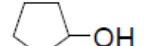
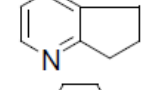
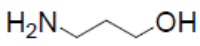
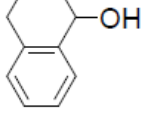
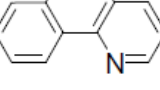
Нарешті, в роботі [23] була синтезована широка серія анельованих похідних піридину, виходячи із відповідних циклічних спиртів та 3-амінопропан-1-олу (таблиця 1.1).

Таблиця 1.1. Анельовані похідні піридину, синтезовані в роботі [23].



Сполука	Вихідні речовини	Продукт	Вихід, %
1.20			70
1.19			53
1.21			24
1.22			80
1.23			55
1.24			67
1.25			55
1.26			55
1.27			71
1.28			45

Таблиця 1.2. Анельовані похідні піридину, синтезовані в роботі [24].

Сполука	Вихідні речовини	Продукт	Вихід
1.23	 		73 (35)
1.22	 		82 (64)
1.29	 		92
1.30	 		37
1.31	 		44
1.19	 		62
1.20	 		83 (65)
1.32	 		84
1.21	 		40 (23)
1.33	 		66

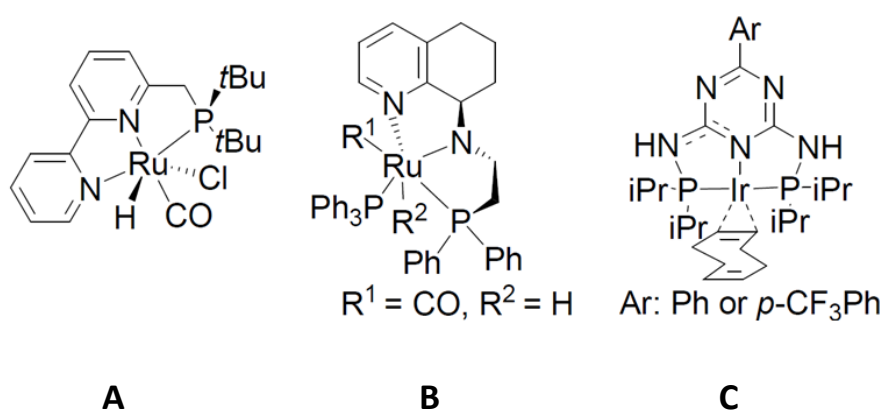
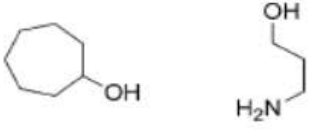
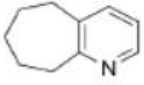

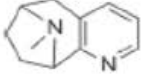
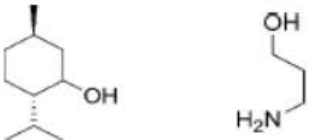
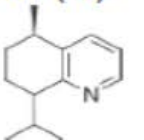
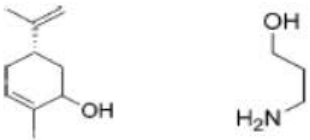
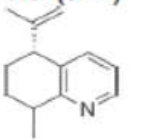
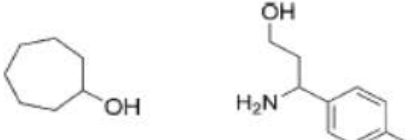
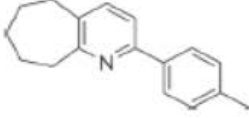
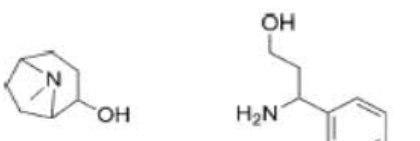
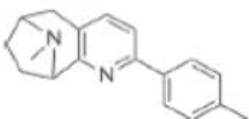
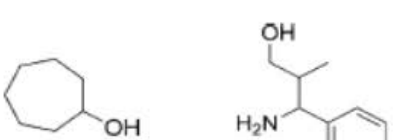
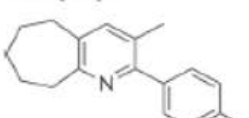
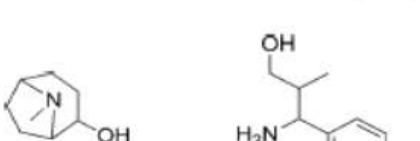
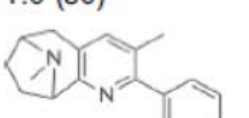


Рис. 1.4. Рутенієві та іридієвий каталізатори, які використовувалися в роботах [23] (каталізатор **A**), [24] (каталізатор **B**) та [25] (каталізатор **C**).

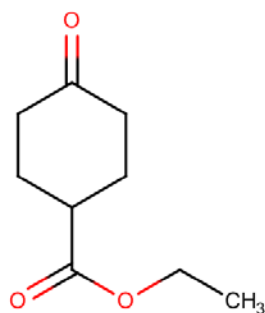
Таблиця 1.3. Анельовані похідні піридину, синтезовані в роботі [25].

Сполука	Вихідні речовини	Продукт
1.20		 0.5 (91)
1.34		 0.5 (70)
1.35		 0.5 (82 ^[d])
1.36		 1.0 (76 ^[d])
1.37		 0.5 (96)
1.38		 0.5 (84)
1.39		 1.0 (80)
1.40		 1.0 (84)

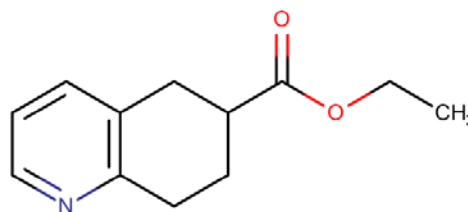
Незважаючи на великий набір синтезованих сполук та прийнятні препаративні виходи, отримані авторами робіт [23]–[25], головним недоліком методів, що застосовувалися, є використання комерційно недоступних та високовартісних каталізаторів на основі рутенію та іридію, відсутність оцінки толерантності до загальноживаних захисних функціональних груп і, нарешті, погана чи невідома можливість масштабування зумовлюють необхідність пошуку більш ефективних синтетичних методів [26].

1.3. Вплив природи каталізатора та умов проведення реакції на вихід продуктів конденсації.

Оскільки метод, запропонований Абіатті [20], вимагає досить жорстких умов, а також високовартісного каталізатора на основі Au, нещодавно була здійснена оптимізація протоколу з використанням солей міді як каталізатора [10], [27]. Як модельну реакцію використовували взаємодію реакція етилциклогекса-4-он-1-карбоксилату (**1.41**) із пропаргіламіном. Реакція є характерною для серії, що досліджується, а її продукт – етил 5,6,7,8-тетрагідрохінолін-6-карбоксилату (**1.42**) – є типовим «будівельним блоком» для медичної хімії [28]. Реакцію проводили, використовуючи 1,5 г вихідного кетону з різними солями Cu(II) та автоклавну техніку, подібну до описаної в роботі Абіатті [20]. Виходи у цих експериментах були значно нижчими, порівняно з експериментами, де як каталізатор застосовувався $\text{NaAuCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Після цього провели ту саму реакцію кетону **1.41** з пропаргіламіном **1.18** у круглодонній колбі на повітрі при атмосферному тиску, використовуючи ефективний холодильник для запобігання випаровуванню пропаргіламіну ($T_{\text{кип.}} = 83 \text{ }^\circ\text{C}$). Цей підхід дав кращі результати: в присутності 2,5 mol.% CuCl_2 вихід продукту - етил 5,6,7,8-тетрагідрохінолін-6-карбоксилату (**1.42**) - складав 40% [10].



1.41



1.42

Наступним кроком оптимізації умов реакції була варіація джерела міді як катализатора. Зокрема випробовували каталітичний ефект різних солей Cu(II): CuCl₂·2H₂O, CuCl₂, Cu(OAc)₂, Cu(OTf)₂, Cu(NO₃)₂·6H₂O, HKUST-1; кількість катализатора; вплив розчинника (EtOH, *i*-PrOH, (CF₃)₂CHOH, *t*-BuOH, (CH₃)₂CHCH₂CH₂OH та діоксан); додавання потенційного співкатализатора - електронного носія для полегшення окиснення повітряним киснем (K₃[Fe(CN)₆], хінгідрон, аскорбінова кислота) та деякі модифікації процедури (наприклад, барботаж кисню, повільніше додавання реагентів тощо). Серед солей міді найкращим вибором виявився безводний CuCl₂. Оптимальна кількість Cu(II) залежала від розчинника, що застосовувався (приблизно 2,5 моль% в етанолі та приблизно 5,0 моль% в ізо-пропанолі). Подальше збільшення кількості катализатора приводило лише до падіння виходу. Виявилося, що ізо-пропанол є оптимальним розчинником для реакції. Додавання K₃[Fe(CN)₆], хінгідрону та аскорбінової кислоти та внесення інших змін до початково обраних умов не мали позитивного впливу на результат реакції. Отже, кип'ятіння реакційного розчину в ізо-пропанолі в присутності 5,0 моль% CuCl₂ при доступі атмосферного кисню виявилося оптимальним протоколом. За цих умов реакція кетону **1.41** з пропаргіламіном **1.18** приводила до утворення бажаного продукту **1.42** з виходом 61%, причому, без використання автоклаву та з можливістю масштабування реакції.

В роботі [20] Абіатті та співавтори стверджували, що утворення піридинового кільця відбувалося шляхом послідовного амінування карбонільних сполук з наступною регіоселективною циклізацією проміжного продукту N-пропаргіленаміну з подальшою ароматизацією. Обидві стадії, амінування та циклізацію, каталізувалися солями Au(III), але детальний опис ролі каталізатора не було наведено. У нещодавній роботі Ямаучі [29], присвяченій термічній реакції без каталізу перехідними металами пропонувався складніший механізм. Він включав перегруповання аза-Кляйзена з наступною таутомеризацією N-пропаргіленаміну, що забезпечує алленовий енамін. Після 1,5-сигматропного зсуву водню відбувається π -електронна циклізація до дигідропіридину з наступним окисненням останнього до відповідного піридину. Перегрупування аза-Кляйзена пропаргільного фрагмента є логічним кроком запропонованого механізму. Термічні перегруповання аза-Кляйзена для пропаргільних похідних потребують жорстких умов через невідповідність геометрії вихідної молекули оптимальній конфігурації, необхідній для проходження реакції. Найкращими каталізаторами для таких типів перегруповань є сполуки Au(I) [28], але похідні Cu(I) також проявляли каталітичну активність у цьому процесі [30], [31]. Наскільки нам відомо, утворення комплексів π -типу для видів Cu(II) з алкінами, необхідних для каталітичної активності при перегрупованні Кляйзена для пропаргільного фрагмента, досі невідоме [32], [33]. Однак генерація солей Cu(I) із Cu(II), очевидно, здійснюється за рахунок відновлення Cu(II) спиртами, які використовувалися як розчинники, або в результаті реакції Глазера кінцевих субстратів алкінів [34]. Отже, було б логічно припустити, що сполуки Cu(II) відіграють важливу роль у всьому каталітичному циклі, оскільки такі сполуки є відомими каталізаторами для утворення іміну [35], а також для окислювальної ароматизації дигідропіридину [36], [37].

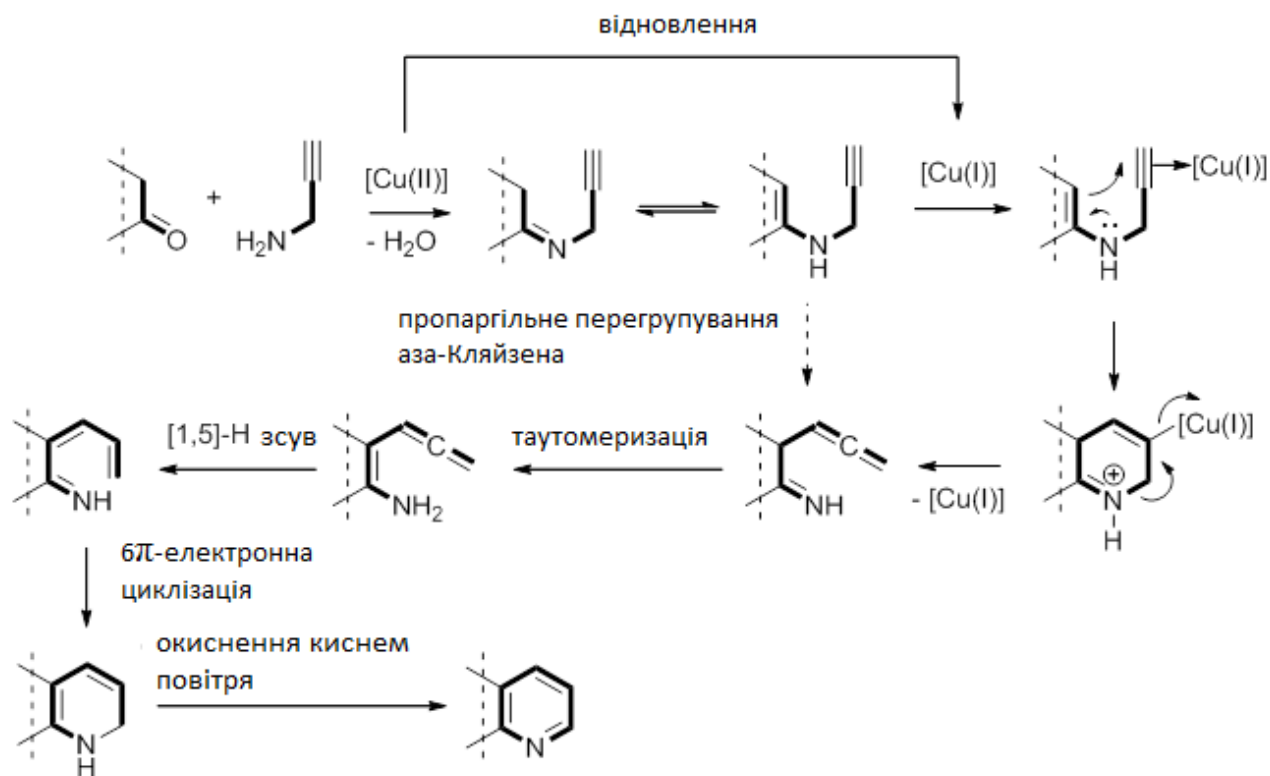


Схема 1.7. Імовірний механізм синтезу анельованих похідних піридину із циклічних кетонів та пропаргіламіну із роботи [10].

Механізм, запропонований в роботі [10], представлений на схемі 1.7. На першому етапі з кетону та пропаргіламіну утворюється імін. Ця стадія, очевидно, каталізується солями міді(II). Імін існує у рівновазі з відповідним енаміном. Наступним етапом трансформації є перегрупування аза-Клізена пропаргілу, каталізоване Cu(I), що приводить до аллену. Наступні етапи подібні до реакції без перехідних металів і включають таутомеризацію, 1,5-сигматропний зсув водню та бл-електронна циклізація до дигідропіридину. Останній окислюється до похідної піридину безпосередньо за допомогою кисню повітря або за допомогою каталізатора Cu(II). Імін-енамінова таутомерія може визначати регіоселективність реакцій із замісниками, що стабілізують відповідну енамінову форму. Для підтвердження, або спростування цього механізму, а також для оцінки порядку реакції та визначення константи швидкості реакції ми вирішили провести кінетичне дослідження за допомогою спектроскопії ЯМР.

Розділ 2. Практична частина

2.1. Матеріали та методи

Для проведення експериментів використовувались прилади Varian Mercury+ 300 МГц та Varian Mercury+ 200 МГц з стандартними широполосними датчиками від фірми Varian. Для оперування приладами використовувалась програма vnmrj. Для аналізу та обробки спектрів використовувались програми SpinWorks 4 та MestReNova версії 11.0.3. В якості реактивів використовувались етил 4-оксоциклогексанкарбосилат, 4-метокси-циклогексанон, 4-трифлуорометил-циклогексанон, пропаргіл амін, тетрахлораурат(III) натрію виробництва НВП "УКРОРГСИНТЕЗ".

Загальна методика експерименту в умовах кінетичного експерименту ЯМР

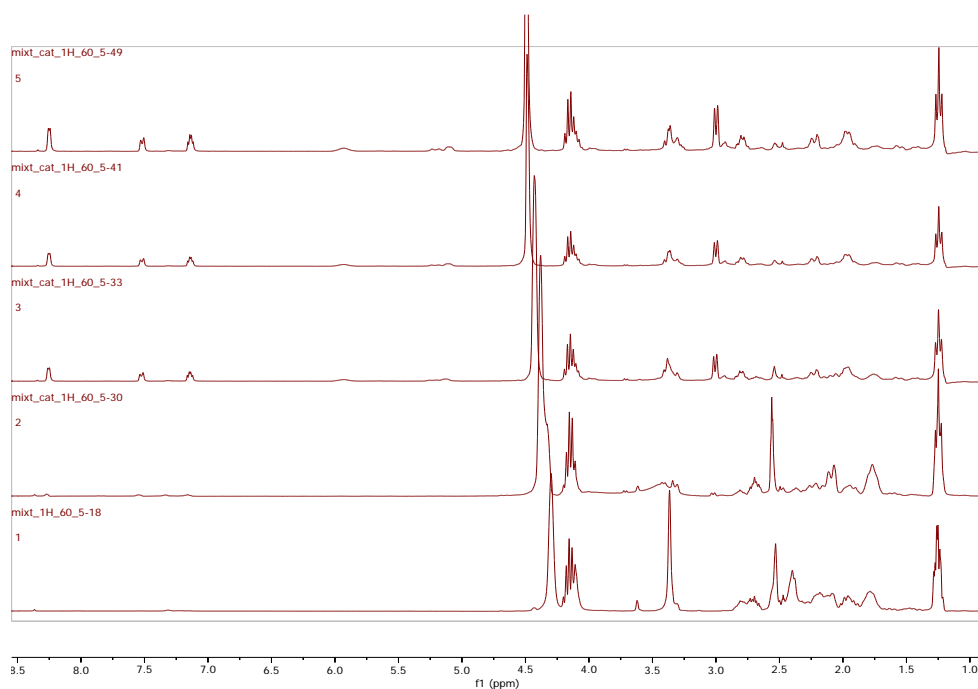
В ампулу додається CD_3OD (0,5 ml), після чого додається послідовно 4-заміщений циклогексанон (0.659 mmol) та пропаргіламін (6 mg, 6,9 μ l, 2.062 mmol). Отриманий розчин вмішують у спектрометр, знімають спектр, після чого додають 0.1 ml розчину $NaAuCl_4$ повертають у спектрометр, запрограмований на зняття серії спектрів.

2.2. Хід експерименту

Для з'ясування оптимальних умов проведення кінетичного експерименту ми вирішили оптимізувати реакцію приведену в роботі [10]. Незважаючи на те, що найкращі виходи були отримані в реакції в присутності солей купруму(II), як каталізатора, для дослідження методом ЯМР він не придатний за рахунок діамагнітності йонів купруму. З більш ранньої роботи Абіатті[20], де був проведений широкий скринінг каталізаторів цієї реакції, гарні виходи показали, як солі купруму, так і солі ауруму. Зважаючи на близькість їх хімічних властивостей, знаходження в одній підгрупі та магнітні властивості солей ауруму, ми вирішили використовувати

$\text{NaAuCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Він діамагнітний, а отже, дозволяє нам знімати ЯМР спектри готуючи реакційну суміш безпосередньо в ампулі. Іншим важливим компонентом вивчення реакції є розчинник. В попередніх дослідженнях був проведений скринінг розчинників, з яких найбільш оптимальними виявились етиловий та ізопропиловий спирти. Для того, щоб в дослідженнях методом ПМР сигнали не перекривались необхідно використовувати їх дейтеровані аналоги. Але такі розчинники не можна віднести до доступних. Тому ми звернули свою увагу на CD_3OD , як дешевий аналог, який найбільш близький за хімічною поведінкою.

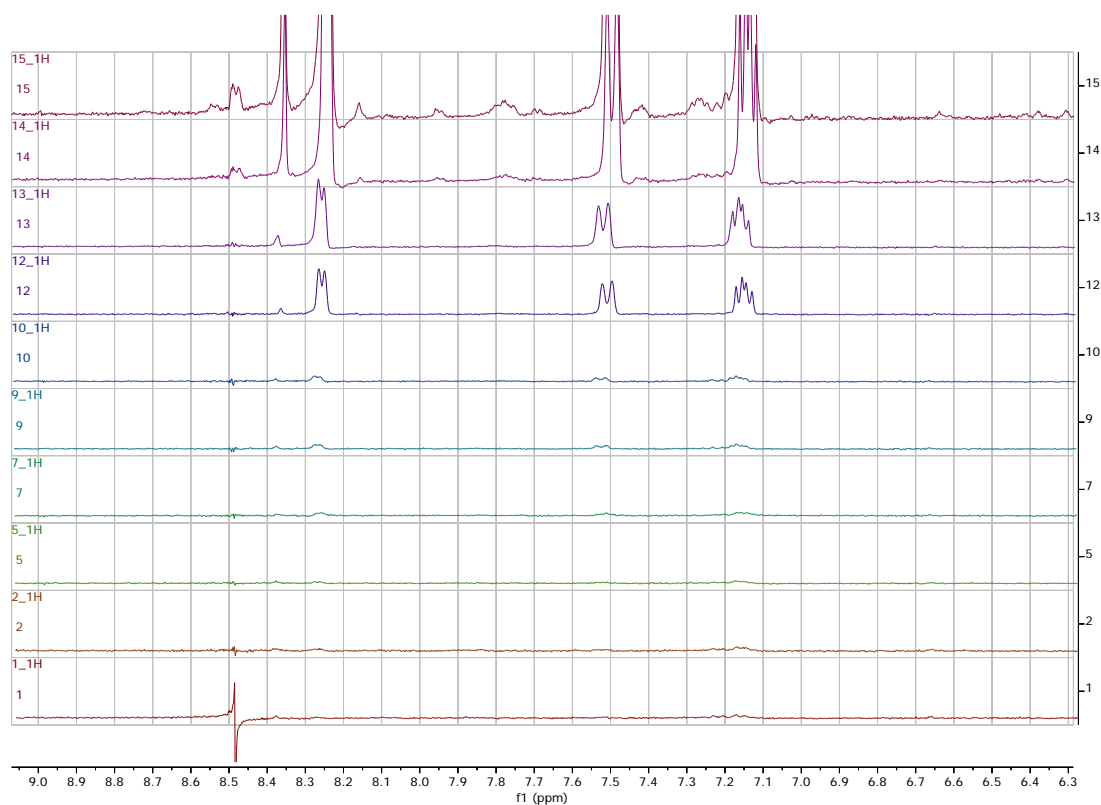
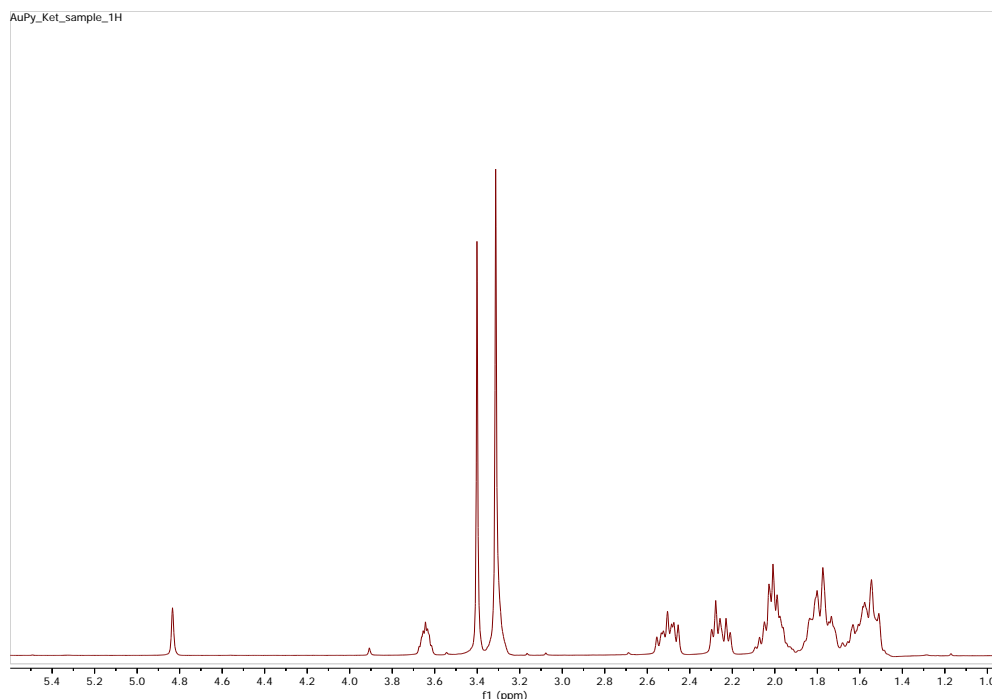
Модельний субстрат не менш важлива частина дослідження. Найбільш вдалий вибір субстрату має дозволити контролювати, як і отримання продукту реакції, так і витрати вихідних речовин. Пропаргіламін має похідні, заміщені по потрібному зв'язку, але літературні джерела вказують на те, що реакції з ними не вивчені. На відміну від пропаргіламінової компоненти, кетони були вивчені достатньо і їх залежність виходів від структури більш цікава у подальшому вивченні. Спочатку ми обрали етил 4-оксоциклогексанкарбоксилат, який досліджувався в минулих роботах. Для ідентифікації витрат кетону планувалось використати сигнали етилу та альфа-протону до карбоксильної групи. Після проведення серії експериментів нам вдалося виявити умови за яких ми змогли записати серію ЯМР спектрів: температура $60\text{ }^\circ\text{C}$, 0.105 мл кетону, 0.131 мл пропаргіламіну, 8.1 мг натрій тетрахлораурату(III) в 0.7 мл розчинника.



Отримані серії спектрів були оброблені та проаналізовані. В якості сигналу для референсу був взятий сигнал води в метанолі та побудовані криві залежності витрати пропаргіламіну та росту продукту. За пів години конверсія була повною. Також з ростом концентрації продукту, був помічений ріст сигналів в області 5,0-6,0 м.д., що належить інтермедіату. Для отримання залежності між кількістю продукту та референсу даний кетон був задовільний, але сигналів за якими можна було б отримати витрати кетону, накладалися на сигнали проміжних сполук. Сигнали етилу біля карбоксильної групи розходились занадто мало, щоб за ними можна було судити про конверсію. Рівно як і альфа-протон до третинної групи, зміщення якого було недостатнім для точної характеристики відношення речовин. Накопичення інтермедіату ймовірно пов'язане з тим, що закінчився кисень необхідний для окиснення інтермедіату в кінцевий продукт. Для побудови більш якісних кінетичних кривих треба була оптимізація протоколу, направлена на збільшення часу, який проходить реакція.

Тому для оптимізації умов експерименту ми вирішили підібрати температурний діапазон, в якому реакція протікає повільніше, а також змінити модельний кетон. З комерційно доступних 4-заміщених

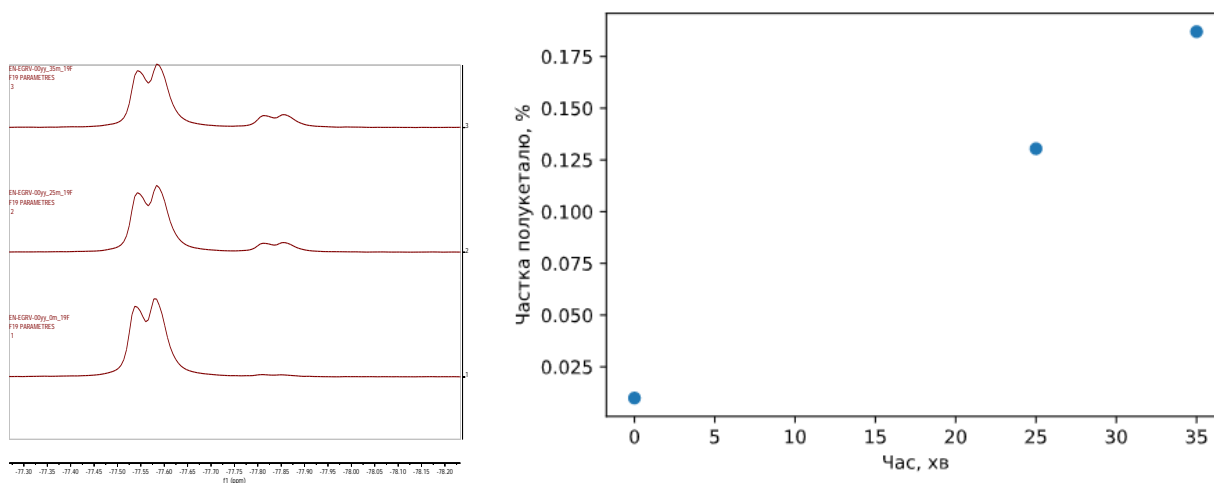
циклогексанонів ми звернули увагу на метокси-заміщений. На відміну від попереднього кетону, метокси-група на спектрі ПМР є синглетом, що повинно спростити ідентифікацію інтегральних інтенсивностей проміжних сполук. Для нової серії була обрана температура 40°C, щоб сповільнити процес.



Запис цих серій проводився 6 годин, після чого, ампула з реакційною сумішшю була розміщена в термостатованій шафі. На наступний день серія була продовжена. З самого початку було зрозуміло, що сигнали пропаргіламіну перекриваються з сигналами кетону. Також за температури 40 градусів був помічений ріст небажаного неідентифікованого продукту реакції з сигналом 8,35 м.д.. Після проходження реакції для реакційної суміші був знятий спектр COSY для співвіднесення сигналів інтермедіатів та продукту (Додаток 1). З аналізу двовимірного експерименту були виділені декілька спінових систем: перша – що відповідає продукту та була підтверджена за допомогою двовимірного експерименту для продукту, що був спеціально синтезований попередньо (Додаток 2), друга – містить в собі сигнали 5,18 та 5,95, та третя, що поєднує групу сигналів в більш сильному полі ніж кетон. Була висунена гіпотеза, що крім реакції між кетоном та пропаргіламіном існує ще один процес, який йде паралельно з досліджуваною реакцією. Для дослідження кетон був розчинений в дейтерометанолі, був знятий спектр після чого розчин впродовж трьох хвилин розчин перемішувався. Після цього був знятий повторний спектр. Отриманий спектр відрізнявся від вихідного сигналами в межах 1,5-1,9 м.д.. Розчин був використаний у двовимірному експерименті COSY (Додаток 3) де його кореляції відповідали аналогічним на COSY реакційної суміші.

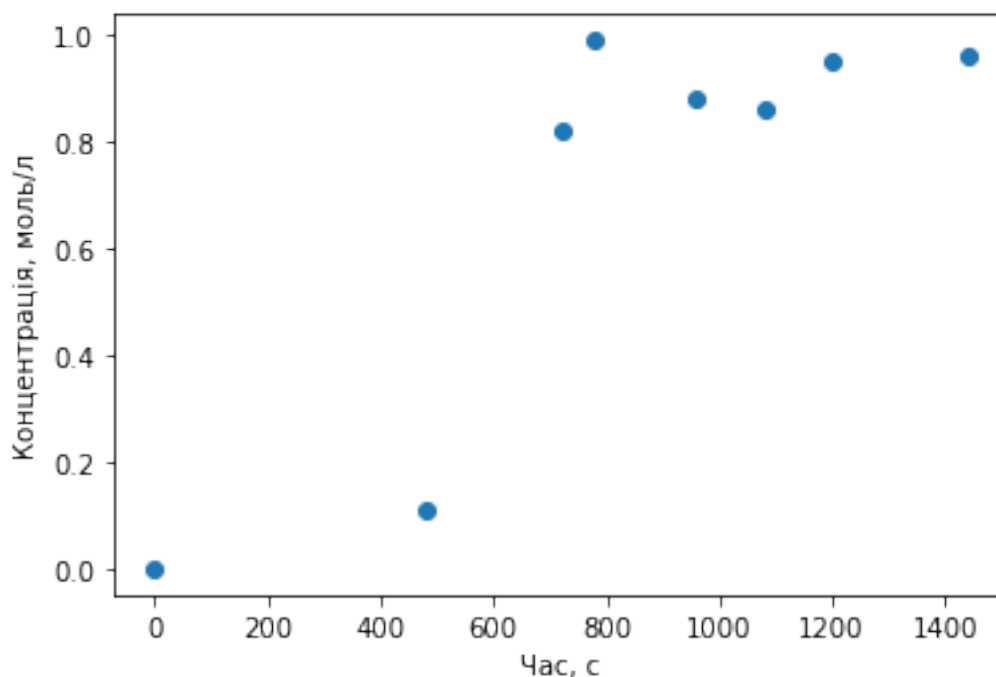
Розвиток нашої гіпотези привів до двох можливих варіантів реакції, що заважає нашому дослідженню – кето-енольна таутомерія та утворення напівацеталів. Враховуючи, складність отриманої системи реакцій, логічним було додати фактор, який спростив би інтерпретацію спектрів та розрахунок відношення речовин в реакційній суміші. Таким фактором ми обрали флуорну мітку. Пошук кетонів привів нас до трьох можливих субстратів: 4-флуоро-циклогексанон, 4,4-дифлуоро-циклогексанон та 4-трифлуорометил-циклогексанон. Перший та другий були відкинуті через занадто великий вклад електронно-акцепторних груп, що можуть дати

викривлення в розумінні процесу. Тому, був обраний третій кетон. Для початку трифлуорометилкетон був розчинений в метанолі. Та почали запис серії спектрів ^{19}F ЯМР.



Впродовж півгодини, спостерігався ріст проценту похідної кетону. Під кінець спостережень конверсія кетону в невідому похідну була майже 20%. Для встановлення структури був відзнятий спектр ^{13}C ЯМР (Додаток 4). Подвоєння кватетів CF_3 -групи було очікуваним і підтвердило наші попередні міркування. Сигналів характерних для алкенів не було виявлено, що вказує на те, що інша речовина не є енолом, зате є подвоєння сигналу в області 95 м.д. вказує на наявність діастереомерів, які може утворювати напівкеталь.

Після виявлення побічної реакції, ми провели реакцію з цим кетоном та бензолом в якості стандарту. Результати експерименту виявились подібними до результатів попереднього, однак час за який пройшла реакція виявився більш придатним для досліджень ЯМР. Також не було зафіксовано росту небажаного продукту. Був побудований графік залежності концентрації продукту від часу.



Інсайти з вивчення реакції методом ЯМР, навели на думку, що залежність між виходом та структурою субстрату може бути пояснена за допомогою різної ефективності утворення аміналю та напівкеталю, що було досліджено квантово-механічними методами у наступній частині роботи.

2.3. Приєднання спиртів та амінів до циклічних кетонів із різним розміром кільця.

2.3.1. Вступ.

Як було показано в роботі [10], вихід похідних піридину як продуктів реакції конденсації циклічних кетонів із пропаргіламіном суттєво залежить від розміру циклу. Найкращі виходи вдалося отримати для шестичленних кетонів, для п'ятичленних семи- та восьмичленних циклічних кетонів він значно нижчий. Крім того, виявилось, що деякі кетони взагалі не дають цільових продуктів. З іншого боку, ЯМР-вимірювання в розчинах дейтерометанолу ускладнюються побічною реакцією утворення напівацеталів (див. розділ *.*).

Як показав аналіз літературних даних, утворення напівацеталів відбувається в умовах кислотного каталізу, однак, як показали наші дослідження, напівацеталі легко утворюються також і у відсутності кислоти, при простому змішуванні циклічного кетону з метанолом.

Першою стадією взаємодії циклічних кетонів із пропаргіламіном, є безумовно, приєднання аміну до карбонільної групи з утворенням напіваміналю. Оскільки з цією реакцією у спиртовому розчині конкурує утворення напівацеталів [38], особливо за умови великого надлишку спирту, що застосовується як розчинник, ця побічна реакція буде суттєво впливати на швидкість утворення та подальшого перетворення напіваміналю. Однак, наскільки нам відомо, термодинаміка утворення напівацеталів вивчалася вкрай мало [39], тоді як реакція кетонів із амінами досліджувалась лише для окремих і дуже спеціальних випадків [40], [41].

Для з'ясування особливостей конкурентної взаємодії кетонів із амінами та спиртами нами квантово-хімічними методами досліджена термодинаміка реакції приєднання метанолу та метиламіну до серії циклічних кетонів із розміром циклу кетону від 3 до 7 атомів вуглецю (рис. 3.1, структури **3.1-3.5**). Розраховані продукти реакції наведені на рис. 3.2 (напівацеталі **3.6-3.10**) та 3.3 (напівамінали **3.11-3.15**).

2.3.2. Термодинаміка реакції приєднання циклічними кетонами метанолу та метиламіну.

З метою встановлення, як залежить енергія реакції від розміру циклу ми провели ряд квантово-хімічних розрахунків вихідних кетонів та продуктів приєднання до них метанолу та метиламіну, використовуючи пакет програм GAUSSIAN-09 [42] в наближенні DFT (PCM/M062X/aug-cc-pVTZ//M062X/cc-pVTZ) [43], [44]. Загальновідомим є той факт, що функціонал M062X добре відтворює термодинаміку хімічних реакцій. В той же час, широкі базисні набори Даннінга cc-pVTZ [45], а особливо додатково розширені за рахунок додавання дифузних функцій базисні набори aug-cc-pVTZ також гарантують відсутність значних відхилень у оптимізованих сполук чи їх сумарних

енергіях через недосконалість базисних наборів. Нарешті, ефекти розчинника (метанол) враховувалися в рамках емпіричної моделі PCM [46].

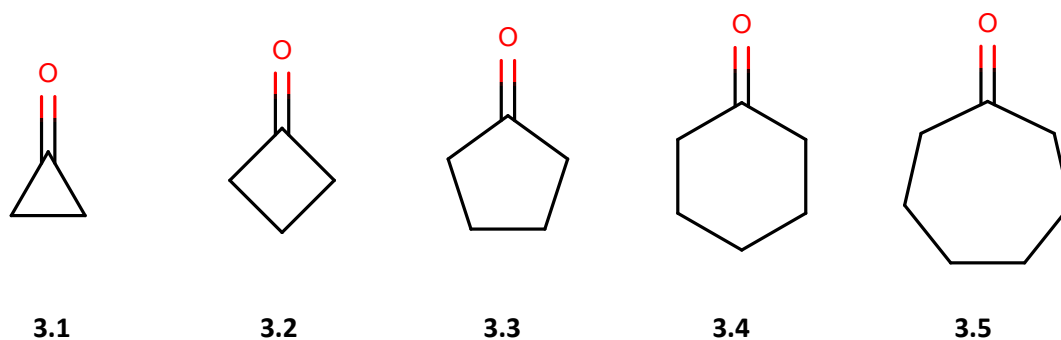


Рис. 3.1. Досліджені структури циклічних кетонів **3.1-3.5**.

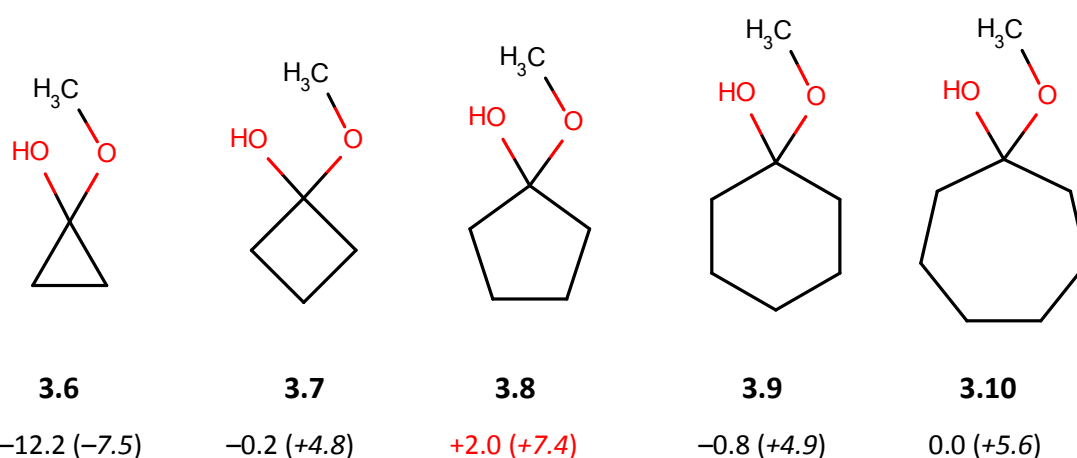


Рис. 3.2. Досліджені структури напівацеталів **3.6-3.10** та вільні енергії Гіббса (ккал·моль⁻¹), розраховані для реакції (3.1) (в дужках наведені значення, отримані при врахуванні ефекту розчинника в наближенні PCM).

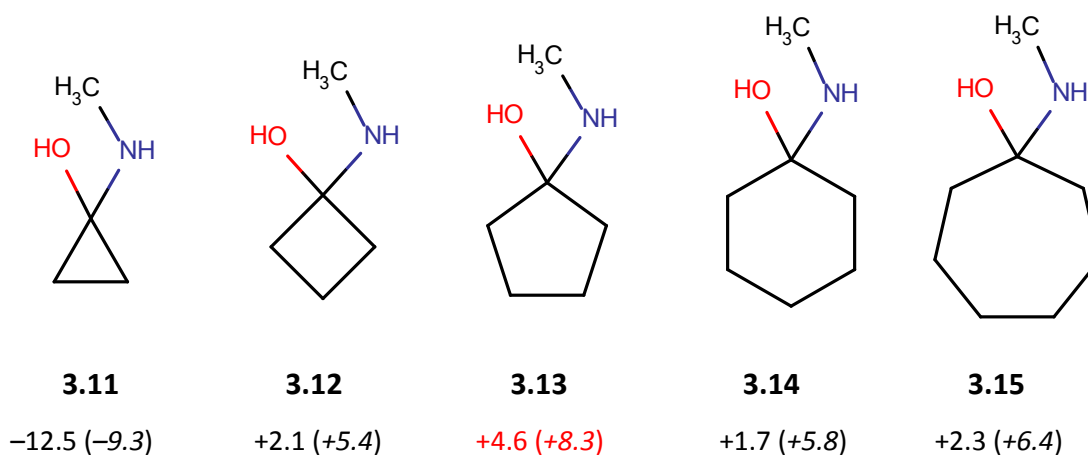
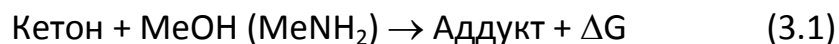


Рис. 3.3. Досліджені структури напіваміналів **3.11-3.15** та вільні енергії Гіббса (ккал·моль⁻¹), розраховані для реакції (3.1) (в дужках наведені значення, отримані при врахуванні ефекту розчинника в наближенні РСМ).



Як видно із даних, наведених на рис. 3.2., найбільш екзергонічною (найвище негативне значення ΔG) є приєднання метанолу до циклопропанону (**3.1**). Очевидно, внаслідок переходу від sp^2 -гібридизації атома вуглецю до sp^3 , малі валентні кути в тричленному циклі напівацеталю **3.6** спричиняють менше напруження для sp^3 -гібридизованого атома вуглецю, ніж коли гібридизація sp^2 , як в кетоні **3.1**. Цікаво, що аналогічний ефект вже не спостерігається для циклобутанону **3.2**, і відповідного напівацеталю **3.7**. Із позосталих кетонів, найвищий екзергонічний ефект спостерігається для циклогексанону **3.4**, в той час як у випадку циклопентанону **3.3** утворення напівацеталю **3.8** виявилось вже відверто ендергонічним ($\Delta G = +2.0$ ккал·моль⁻¹). Для позосталих циклічних кетонів розраховані проміжні значення ΔG . Цікаво, що врахування ефекту розчинника зсуває всі значення, крім енергії реакції для циклопропанону, в область більш позитивних значень, однак загальна тенденція залишається незмінною: найнижче прогнозоване позитивне значення залишається за циклогексаноном.

Знайдена тенденція зберігається і для серії циклічних напіваміналів. Загалом, в присутності метанолу, розрахунки прогнозують зміщення рівноваги від напіваміналів в бік напівацеталів (крім похідної циклопропану **3.11**). Однак, за цим єдиним винятком, напіваміналь із шестичленним циклом (**3.14**) є помітно стабільнішим, ніж аддукти на основі інших циклічних кетонів, в першу чергу, на основі п'ятичленного циклопентанону (**3.13**). Слід також зазначити, що в разі утворення аддуктів значення ΔG реакції зміщується в сторону позитивних величин через переоцінку несприятливого

впливу ентропійної складової – результат утворення великого агрегату із окремих молекул. Однак ізольовані молекули у розчині ж вони сольватовані. Отже несприятливий прогноз квантово-хімічних розрахунків щодо утворення напівацеталів та напіваміналів спричинений недосконалим описуванням процесів сольватації в рамках емпіричного методу РСМ.

Приклади оптимізованих структур напівацеталів та напіваміналів наведені на рис. 3.4. Розраховані значення міжатомних відстаней C–O та C–N є типовими для відповідних одинарних зв'язків.

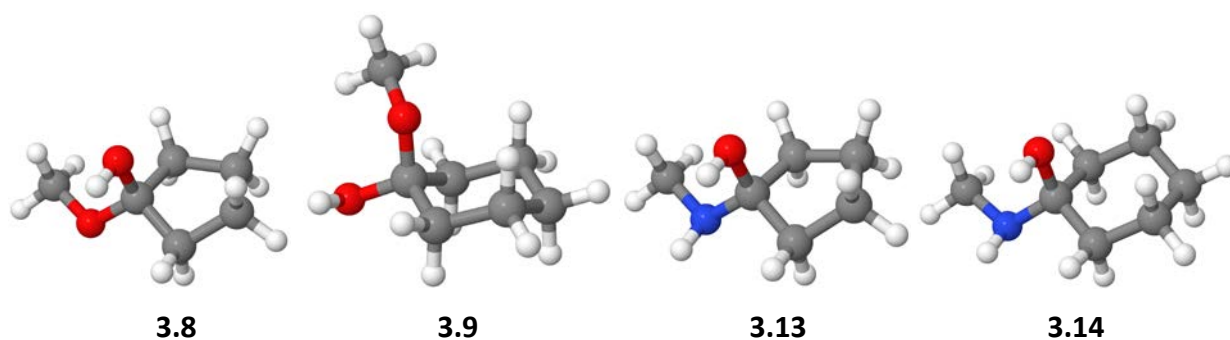


Рис. 3.3. Графічне представлення оптимізованих структур напівацеталів **3.8**, **3.9** та напіваміналів **3.13**, **3.14**. за допомогою програми Jmol [47]–[49]. Тут і далі: кодування кольорів атомів: С – сірий, Н – білий, N – синій, О – червоний.

2.3.3. Механізм реакції приєднання циклічними кетонами метанолу та метиламіну у відсутності кислотного каталізу.

Попри існуючу думку щодо можливості реалізації механізму утворення напівацеталів у відсутності кислотного каталізу (схема 3.1), відповідного бімолекулярного шляху приєднання метанолу до циклогексанону не знайдено. Перешкодою є утворення проміжного продукту приєднання А, який не є мінімумом на поверхні потенційної енергії даної гіпотетичної реакції. Синхронний механізм через перехідний стан Б також не вдалося реалізувати, оскільки при поступовому вкороченні міжатомної відстані $O \cdots C(=O)$ очікуваний чотиричленний перехідний стан не реалізується. Очевидно, дана реакція не є бімолекулярною і, можливо, проходить за участю молекул розчинника (метанолу). В такому випадку відбувається синхронний процес приєднання атома кисню метанолу (азоту метиламіну) до атома вуглецю карбонільної групи та перенос протону на атом кисню карбонільної групи через шестичленний перехідний стан (схема 3.2).

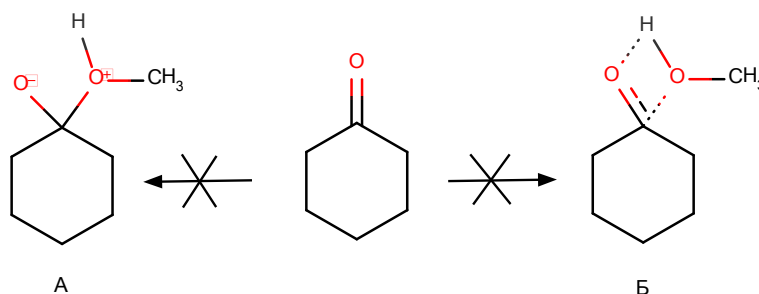


Схема 3.1. Не підтверджені бімолекулярні механізми утворення напівацеталу у відсутності кислотного каталізу.

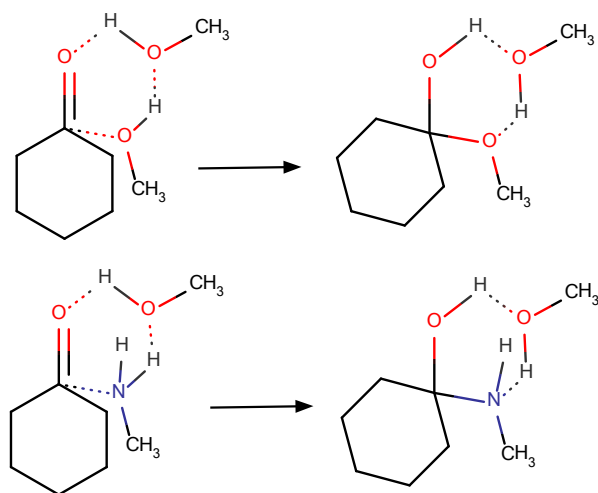


Схема 3.2. Імовірний механізм утворення напівацеталю та напіваміналю у відсутності кислотного каталізу за участю молекули розчинника (метанолу).

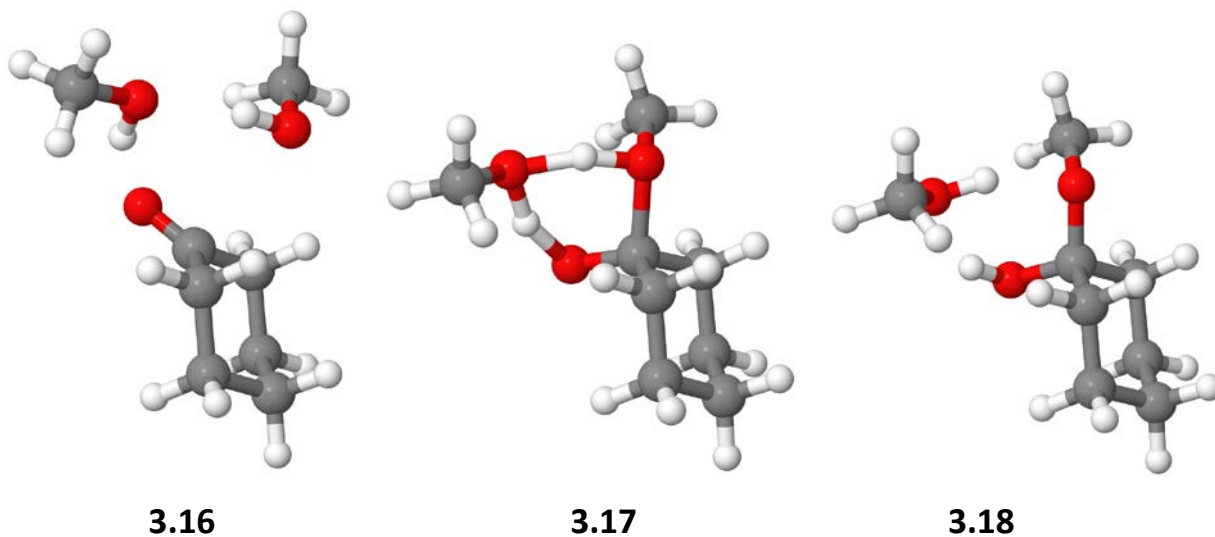


Рис. 3.4. Оптимізовані структури молекулярного комплексу циклогексанону з двома молекулами метанолу (**3.16**), перехідного стану реакції утворення напівацеталю (**3.17**) та комплексу напівацеталю з молекулою метанолу (**3.18**).

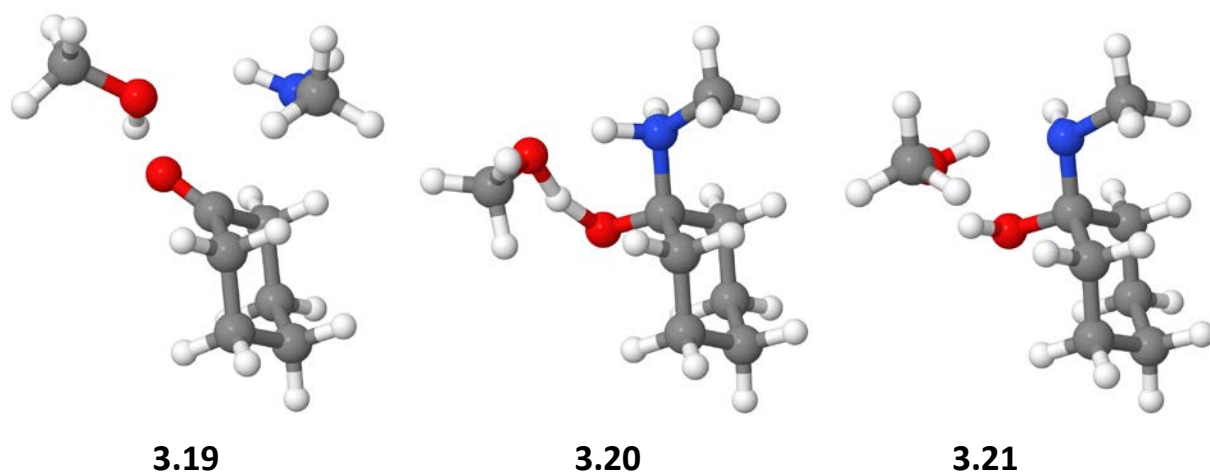


Рис. 3.4. Оптимізовані структури молекулярного комплексу циклогексанону з молекулами метанолу та метиламіну (**3.19**), перехідного стану реакції утворення напіваміналю (**3.20**) та комплексу напіваміналю з молекулою метанолу (**3.21**).

На початку процесу молекулярний комплекс **3.16** справді відповідає наведеному на схемі 3.2. В наявності два водневі зв'язки $O \cdots H$ з довжинами 1.86 та 1.88 Å та вкорочена відстань $O \cdots C(=O)$ (2.87 Å при сумі ван-дер-ваальсових атомних радіусів 3.22 Å [50]). Міжатомна відстань $C=O$ в карбонільній групі (1.214 Å) цілком відповідає стандартній величині для подвійного зв'язку $C=O$. В перехідному стані **3.17** зв'язок $C=O$ вже помітно подовжений (1.305 Å), а інша відстань $O \cdots C(=O)$ (1.68 Å) вказує на утворення нового зв'язку. Атоми водню гідроксильних груп розташовані майже посередині між атомами кисню, хоч усе ще ближче до «власного» атома кисню в молекулі метанолу (1.15 проти 1.28 Å та 1.13 проти 1.30 Å). Аддукт додатково стабілізується за рахунок слабого водневого зв'язування з чотирма атомами водню α -метиленових груп циклогексанону (2.5-2.8 Å). Нарешті, в продукті реакції обидва зв'язки $C-O$ майже однакові за довжиною (1.40 та 1.43 Å), а два водневі зв'язки (2.00 та 1.93 Å) знову стабілізують комплекс напівацеталю з позostalою молекулою метанолу.

В цілому, геометрія аддуктів **3.19-3.21** є дуже схожою на відповідні структури **3.16-3.18** і детально обговорюватися не буде.

2.3.4. Кінетика та термодинаміка реакції приєднання циклічними кетонами метанолу та метиламіну.

Як показують розраховані значення енергії активації процесів, наведених на рис. 3.2, утворення аддукту напівацеталю **3.18** є слабкоекзергонічним процесом ($\Delta G = -3.1$ та -1.7 ккал·моль⁻¹, відповідно, в наближенні газової фази та в рамках сольватаційної моделі РСМ). При цьому енергія активації реакції складає 23.1 та 23.4 ккал·моль⁻¹ в тих самих наближеннях. Отже, в повній відповідності із експериментом, дана реакція може спонтанно відбуватися вже при кімнатній температурі. При цьому утворення відповідного напіваміналю вимагає набагато нижчого бар'єра активації -15.7 ккал·моль⁻¹ для газової фази, який ще додатково знижується при врахуванні ефекту розчинника до -9.7 ккал·моль⁻¹. При цьому негативне значення енергії Гіббса реакції утворення напіваміналю **3.21** в метанолі (модель РСМ) також дещо вище (-3.5 ккал·моль⁻¹), ніж величина, передбачена для напівацеталю **3.18** (-1.7 ккал·моль⁻¹). Отже, в умовах кінетичного контролю утворення напіваміналю **3.21** відбуватиметься значно швидше, ніж напівацеталю **3.18**, однак з часом між ними встановлюватиметься термодинамічна рівновага, що передбачає присутність в реакційному розчині обох аддуктів згідно з розподілом Больцмана.

Цікаво, що енергія реакції приєднання метиламіну до циклічних кетонів добре корелює із виходами в синтезі похідних піридину як продуктів реакції конденсації циклічних кетонів із пропаргіламіном [10]. Так енергія утворення напіваміналю із циклопентанону близька до нуля (-0.2 та -0.8 ккал·моль⁻¹, відповідно, для газової фази та моделі РСМ), в той час як для циклогептанону відповідні значення навіть позитивні (0.4 та 1.0 ккал·моль⁻¹). Цілком можливо, що саме ця перша стадія визначає швидкість та ступень перетворення кетону в кінцевий продукт, де найкращі виходи характерні для шестичленних циклічних кетонів, і значно гірші – для п'ятичленних та семичленних кетонів [10].

ВИСНОВКИ

Таким чином, була показана принципова можливість дослідження механізму реакції *in situ*, безпосередньо в ампулі ЯМР. Це відкриває перспективи для подальших досліджень. Була проведена оптимізація умов для проведення досліджень методом ЯМР (модельних субстратів, концентрації субстратів, концентрації каталізатора, дейтерованого розчинника і температури). Виявлено, що температура від 40 °С до 60 °С, дейтерований метанол у якості розчинника є сприятливими умовами для проведення досліджень. В якості підходящого модельного кетону запропоновано 4-трифлуорометил-циклогексанон. Були розраховані енергії активації процесів утворення напівацецалів та напіваміналів. Показано, що ймовірною причиною низьких виходів п'ятичленних кетонів є менш ефективне утворення аміналів. В результаті досліджень, було зафіксовано сигнали які були ідентифіковані, як сигнали аллену, який є інтермедіатом запропонованого механізму реакції, що є аргументом правильності останнього.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

- [1] X.-L. Wu and L. Dong, “Synthesis of α -Ketone-isoquinoline Derivatives via Tandem Ruthenium(II)-Catalyzed C–H Activation and Annulation,” *Org. Lett.*, vol. 20, no. 22, pp. 6990–6993, Nov. 2018, doi: 10.1021/acs.orglett.8b02759.
- [2] R. Tanaka *et al.*, “Thia-calix[n]pyridines, synthesis and coordination to Cu(i,ii) ions with both N and S donor atoms Electronic supplementary information (ESI) available: emission spectra of compound 1. See <http://www.rsc.org/suppdata/cc/b2/b203540e/>,” *Chem. Commun.*, no. 16, pp. 1686–1687, Jul. 2002, doi: 10.1039/b203540e.
- [3] J. B. Brenneman and S. F. Martin, “Application of Intramolecular Enyne Metathesis to the Synthesis of Aza[4.2.1]bicyclics: Enantiospecific Total Synthesis of (+)-Anatoxin-a,” *Org. Lett.*, vol. 6, no. 8, pp. 1329–1331, Apr. 2004, doi: 10.1021/ol049631e.
- [4] P. Narendar, J. Parthiban, N. Anbalagan, V. Gunasekaran, and J. Thomas Leonard, “Pharmacological Evaluation of Some New 2-Substituted Pyridine Derivatives,” *Biol. Pharm. Bull.*, vol. 26, no. 2, pp. 182–187, 2003, doi: 10.1248/bpb.26.182.
- [5] A. O. Plunkett, “Pyrrole, pyrrolidine, pyridine, piperidine, and azepine alkaloids,” *Nat. Prod. Rep.*, vol. 11, no. 6, p. 581, 1994, doi: 10.1039/np9941100581.
- [6] M. A. Ciufolini, “Synthetic studies on heterocyclic natural products,” *Farm.*, vol. 60, no. 8, pp. 627–641, Aug. 2005, doi: 10.1016/j.farmac.2005.01.007.
- [7] A. Sutherland and T. Gallagher, “Versatile Synthesis of 3,5-Disubstituted 2-Fluoropyridines and 2-Pyridones,” *J. Org. Chem.*, vol. 68, no. 8, pp. 3352–3355, Apr. 2003, doi: 10.1021/jo026864f.

- [8] S. C. Turner, H. Zhai, and H. Rapoport, "Enantiospecific Synthesis of Annulated Nicotine Analogues from d - and l -Glutamic Acid. Pyridotropanes," *J. Org. Chem.*, vol. 65, no. 3, pp. 861–870, Feb. 2000, doi: 10.1021/jo991609p.
- [9] N. A. Yehia, K. Polborn, and T. J. J. Müller, "A novel four component one-pot access to pyridines and tetrahydroquinolines," *Tetrahedron Lett.*, vol. 43, no. 39, pp. 6907–6910, Sep. 2002, doi: 10.1016/S0040-4039(02)01615-5.
- [10] S. O. Sotnik *et al.*, "Cu-Catalyzed Pyridine Synthesis via Oxidative Annulation of Cyclic Ketones with Propargylamine," *J. Org. Chem.*, p. acs.joc.0c03038, May 2021, doi: 10.1021/acs.joc.0c03038.
- [11] G. Luo *et al.*, "Discovery of BMS-846372, a Potent and Orally Active Human CGRP Receptor Antagonist for the Treatment of Migraine.," *ACS Med. Chem. Lett.*, vol. 3, no. 4, pp. 337–341, Apr. 2012, doi: 10.1021/ml300021s.
- [12] K. K.-C. Liu *et al.*, "Orally active and brain permeable proline amides as highly selective 5HT_{2c} agonists for the treatment of obesity.," *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 20, no. 7, pp. 2365–2369, Apr. 2010, doi: 10.1016/j.bmcl.2010.01.107.
- [13] K. K.-C. Liu *et al.*, "Design and synthesis of orally-active and selective azaindane 5HT_{2c} agonist for the treatment of obesity.," *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 20, no. 1, pp. 266–271, Jan. 2010, doi: 10.1016/j.bmcl.2009.10.112.
- [14] D. G. Twigg *et al.*, "Partially Saturated Bicyclic Heteroaromatics as an sp³-Enriched Fragment Collection," *Angew. Chemie Int. Ed.*, vol. 55, no. 40, pp. 12479–12483, Sep. 2016, doi: 10.1002/anie.201606496.
- [15] C. Sund *et al.*, "Design and synthesis of potent hydroxyethylamine (HEA) BACE-1 inhibitors carrying prime side 4,5,6,7-tetrahydrobenzazole and 4,5,6,7-tetrahydropyridinoazole templates.," *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 22, no. 21, pp. 6721–6727, Nov. 2012, doi: 10.1016/j.bmcl.2012.08.097.
- [16] D. G. Twigg *et al.*, "Partially Saturated Bicyclic Heteroaromatics as an sp³-

- Enriched Fragment Collection,” *Angew. Chemie - Int. Ed.*, vol. 55, no. 40, pp. 12479–12483, 2016, doi: 10.1002/anie.201606496.
- [17] H. Neunhoeffler, M. Clausen, H.-D. Vötter, H. Ohl, C. Krüger, and K. Angermund, “1,2,3-Triazine, III Synthese von N-Aminopyrazolen und deren Oxidation zu 1,2,3-Triazinen. Molekülstruktur des 1,2,3-Triazins,” *Liebigs Ann. der Chemie*, vol. 1985, no. 9, pp. 1732–1751, Sep. 1985, doi: 10.1002/jlac.198519850903.
- [18] J. Koyama, T. Sugita, Y. Suzuta, and H. Irie, “Thermolysis of oxime O-allyl ethers: A new method for pyridine synthesis,” *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, vol. 31, no. 8, pp. 2601–2606, 1983, doi: 10.1248/cpb.31.2601.
- [19] R. P. Thummel and D. K. Kohli, “Preparation and Properties of Annelated Pyridines,” *J. Org. Chem.*, vol. 42, no. 16, pp. 2742–2747, 1977, doi: 10.1021/jo00436a019.
- [20] G. Abbiati, A. Arcadi, G. Bianchi, S. Di Giuseppe, F. Marinelli, and E. Rossi, “Sequential amination/annulation/aromatization reaction of carbonyl compounds and propargylamine: A new one-pot approach to functionalized pyridines,” *J. Org. Chem.*, vol. 68, no. 18, pp. 6959–6966, 2003, doi: 10.1021/jo0347260.
- [21] J. Zhou, H. Gao, H. Sun, and Y. Wu, “A new approach for the synthesis of 6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine,” *Adv. Mater. Res.*, vol. 634–638, no. 1, pp. 1211–1214, 2013, doi: 10.4028/www.scientific.net/AMR.634-638.1211.
- [22] L.-Y. Xi, R.-Y. Zhang, S. Liang, S.-Y. Chen, and X.-Q. Yu, “Copper-Catalyzed Aerobic Synthesis of 2-Arylpyridines from Acetophenones and 1,3-Diaminopropane,” *Org. Lett.*, vol. 16, no. 20, pp. 5269–5271, Oct. 2014, doi: 10.1021/ol5023596.
- [23] D. Srimani, Y. Ben-David, and D. Milstein, “Direct synthesis of pyridines and quinolines by coupling of γ -amino-alcohols with secondary alcohols liberating H₂ catalyzed by ruthenium pincer complexes,” *Chem. Commun.*, vol. 49, no. 59, pp. 6632–6634, 2013, doi: 10.1039/c3cc43227k.

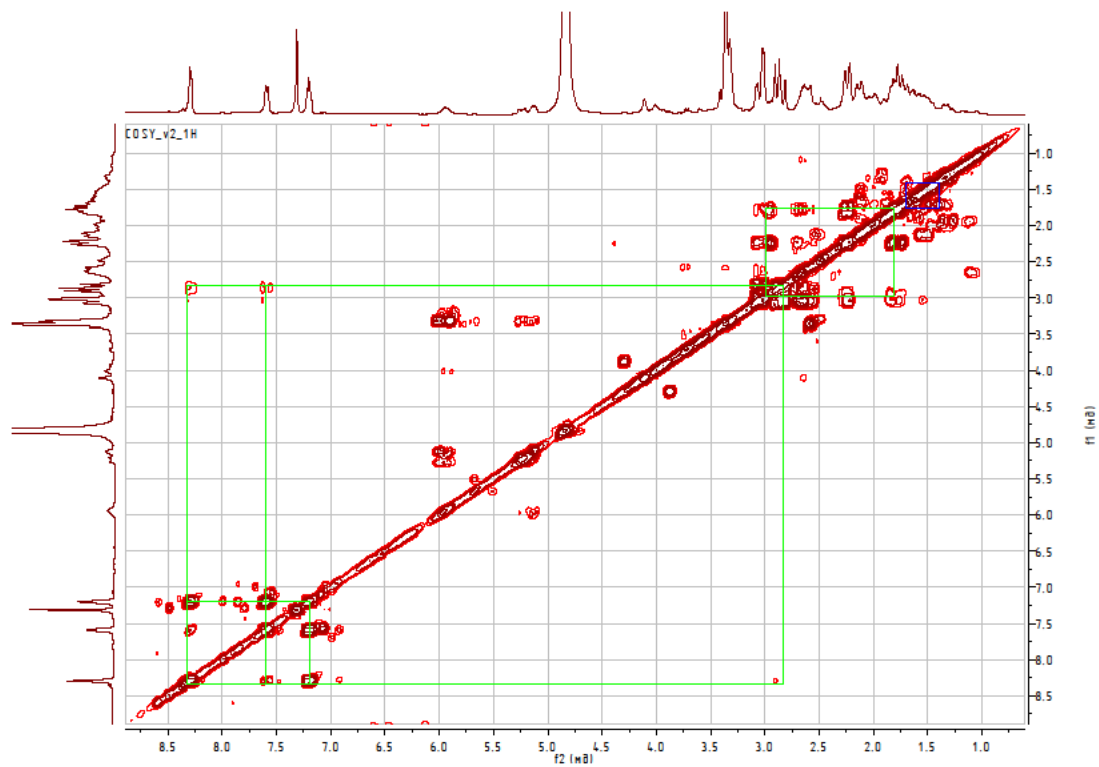
- [24] B. Pan *et al.*, “A Ruthenium Catalyst with Unprecedented Effectiveness for the Coupling Cyclization of α -Amino Alcohols and Secondary Alcohols,” *ACS Catal.*, vol. 6, no. 2, pp. 1247–1253, 2016, doi: 10.1021/acscatal.5b02638.
- [25] S. Michlik and R. Kempe, “Regioselectively functionalized pyridines from sustainable resources,” *Angew. Chemie - Int. Ed.*, vol. 52, no. 24, pp. 6326–6329, 2013, doi: 10.1002/anie.201301919.
- [26] J. H. Zhou, H. L. Gao, H. Z. Sun, and Y. X. Wu, “A New Approach for the Synthesis of 6,7-Dihydro-5H-Cyclopenta[b]pyridine,” *Adv. Mater. Res.*, vol. 634–638, pp. 1211–1214, Jan. 2013, doi: 10.4028/www.scientific.net/AMR.634-638.1211.
- [27] S. Sotnik, A. Subota, S. Ryabukhin, S. Kolotilov, and D. Volochnyuk, “One-step Synthesis of Functionalized Pyridines by Reaction of Propargylamine and Ketones Catalyzed by Cu(II) Compounds.,” in *Abstracts of papers of the American Chemical Society, 257th National Meeting of the American Chemical Society, Orlando, FL, 2019*, p. 119.
- [28] T. Yoshizumi *et al.*, “Practical syntheses of enantiomerically pure key intermediates of opioid receptor-like 1 (ORL1) antagonists,” *Synthesis (Stuttg.)*, vol. 1, no. 7, pp. 1153–1162, 2009, doi: 10.1055/s-0028-1087989.
- [29] D. V. S. Sotnik, A. Subota, S. Ryabukhin, S. Kolotilov, “No Title,” 2019, p. 119.
- [30] S. Cacchi, G. Fabrizi, and E. Filisti, “N-propargylic β -enaminones: Common intermediates for the synthesis of polysubstituted pyrroles and pyridines,” *Org. Lett.*, vol. 10, no. 13, pp. 2629–2632, 2008, doi: 10.1021/ol800518j.
- [31] Y. Zhu, H.-T. Tang, and Z.-P. Zhan, “Copper(I)-Catalyzed Stereoselective Synthesis of (1 E ,3 E)-2- Sulfonyl-1,3-dienes from N -Propargylic Sulfonylhydrazones,” *Adv. Synth. Catal.*, vol. 355, no. 7, pp. 1291–1296, May 2013, doi: 10.1002/adsc.201300126.
- [32] L. D. Pettit and D. S. Barnes, “The stability and structures of olefin and acetylene complexes of transition metals,” *π Complexes Transit. Met.*, pp.

- 85–139, 2006, doi: 10.1007/bfb0051450.
- [33] J. S. Thompson, A. Z. Bradley, K. H. Park, K. D. Dobbs, and W. Marshall, “Copper (I) complexes with bis(trimethylsilyl)acetylene: Role of ancillary ligands in determining π back-bonding interactions,” *Organometallics*, vol. 25, no. 11, pp. 2712–2714, 2006, doi: 10.1021/om060162p.
- [34] G.-C. Kuang *et al.*, “Experimental Investigation on the Mechanism of Chelation-Assisted, Copper(II) Acetate-Accelerated Azide–Alkyne Cycloaddition,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 133, no. 35, pp. 13984–14001, Sep. 2011, doi: 10.1021/ja203733q.
- [35] A. Mobinikhaledi, P. J. Steel, and M. Polson, “Rapid and efficient synthesis of schiff bases catalyzed by copper nitrate,” *Synth. React. Inorganic, Met. Nano-Metal Chem.*, vol. 39, no. 4, pp. 189–192, 2009, doi: 10.1080/15533170902858047.
- [36] N. Jori *et al.*, “Unexpected oxidation of nitrendipine. Properties of oxidized nitrendipine and its Cu(II) complex,” *J. Mol. Struct.*, vol. 1177, no. ii, pp. 199–203, 2019, doi: 10.1016/j.molstruc.2018.09.065.
- [37] S. Dehghanpour, M. Heravi, and F. Derikvand, “N,N’-Ethylene-bis(benzoylacetoneiminato) Copper (II), Cu(C₂₂H₂₂N₂O₂), a New Reagent for Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines,” *Molecules*, vol. 12, no. 3, pp. 433–438, Mar. 2007, doi: 10.3390/12030433.
- [38] D. Kubler and L. Sweeney, “Notes- Ketal versus Hemiketal Formation for Cyclohexanone and Methanol,” *J. Org. Chem.*, vol. 25, no. 8, pp. 1437–1440, Aug. 1960, doi: 10.1021/jo01078a606.
- [39] K. B. Wiberg, K. M. Morgan, and H. Maltz, “Thermochemistry of Carbonyl Reactions. 6. A Study of Hydration Equilibria,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 116, no. 24, pp. 11067–11077, Nov. 1994, doi: 10.1021/ja00103a024.
- [40] S. S. Zhu *et al.*, “Anion binding to resorcinarene-based cavitands: the importance of C-H...anion interactions.,” *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, vol. 47, no. 4, pp. 788–792, Jan. 2008, doi: 10.1002/anie.200703451.
- [41] H. Yue, W. Zhang, H. Liu, Z. Liu, G. Zhong, and Y. Yang, “Synthesis and

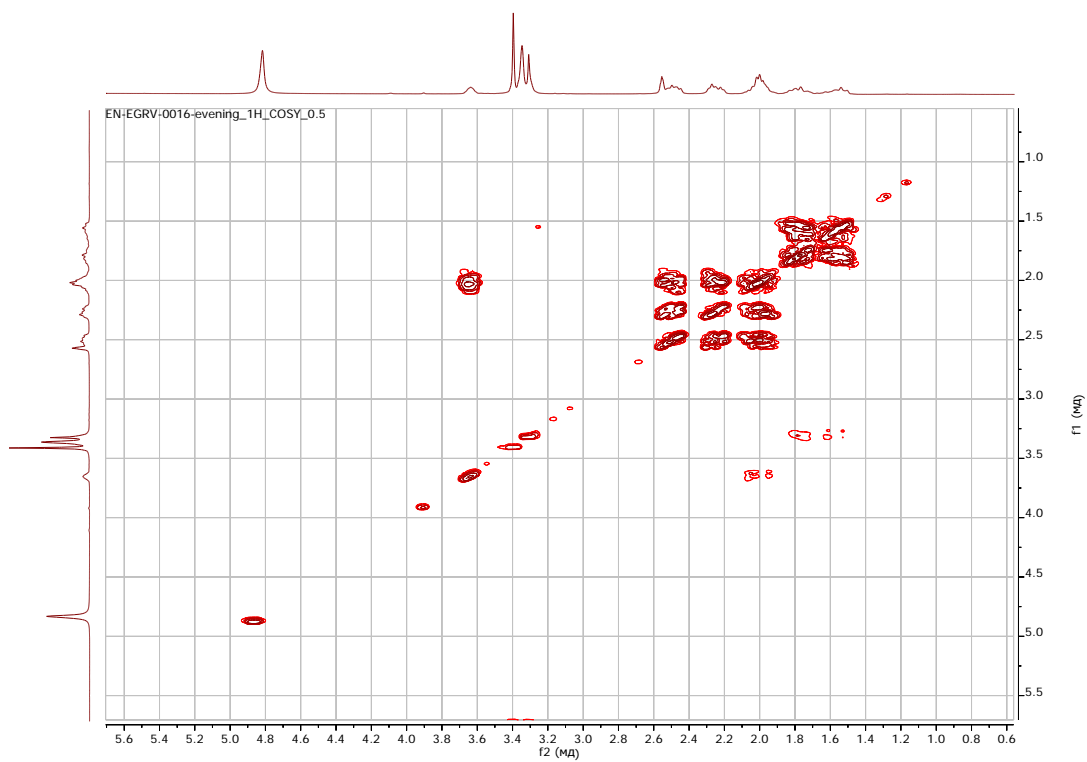
- characterization of fluorinated carbon nanotubes for lithium primary batteries with high power density.,” *Nanotechnology*, vol. 24, no. 42, p. 424003, 2013, doi: 10.1088/0957-4484/24/42/424003.
- [42] M. J. Frisch *et al.*, *Gaussian 09, Revision D.01*, Gaussian,. Wallingford CT, 2013.
- [43] Y. Zhao and D. G. Truhlar, “The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function,” *Theor. Chem. Acc.*, vol. 120, no. 1–3, pp. 215–241, Jul. 2008, doi: 10.1007/s00214-007-0310-x.
- [44] Y. Zhao and D. G. Truhlar, “Density functionals with broad applicability in chemistry.,” *Acc. Chem. Res.*, vol. 41, no. 2, pp. 157–167, Feb. 2008, doi: 10.1021/ar700111a.
- [45] T. H. Dunning, “Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen,” *J. Chem. Phys.*, vol. 90, no. 2, pp. 1007–1023, 1989, doi: 10.1063/1.456153.
- [46] G. Scalmani and M. J. Frisch, “Continuous surface charge polarizable continuum models of solvation. I. General formalism,” *J. Chem. Phys.*, vol. 132, no. 11, p. 114110, Mar. 2010, doi: 10.1063/1.3359469.
- [47] R. M. Hanson, “Jmol – a paradigm shift in crystallographic visualization,” *J. Appl. Crystallogr.*, vol. 43, no. 5, pp. 1250–1260, Sep. 2010, doi: 10.1107/S0021889810030256.
- [48] *Jmol: an open-source Java viewer for chemical structures in 3D.*
<http://www.jmol.org/> .
- [49] P. Canepa, R. M. Hanson, P. Ugliengo, and M. Alfredsson, “J-ICE: A new Jmol interface for handling and visualizing crystallographic and electronic properties,” *J. Appl. Crystallogr.*, vol. 44, no. 1, pp. 225–229, 2011, doi: 10.1107/S0021889810049411.
- [50] A. Bondi, “van der Waals Volumes and Radii,” *J. Phys. Chem.*, vol. 68, pp.

441–451, 1964, doi: 10.1021/j100785a001.

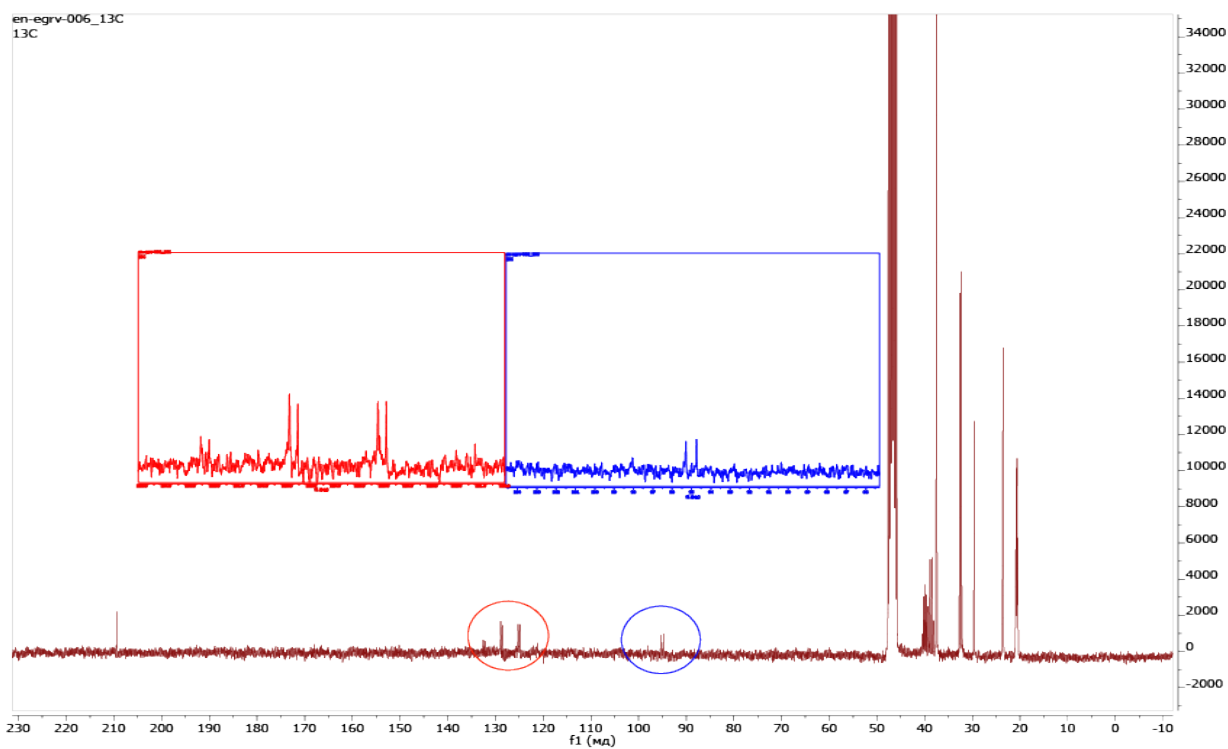
ДОДАТКИ



Додаток 1



Додаток 3



Додаток 4