

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Уфимский федеральный исследовательский центр
Российской академии наук (УФИЦ РАН)

Институт нефтехимии и катализа - обособленное структурное подразделение
Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского
федерального исследовательского центра Российской академии наук
(ИНК УФИЦ РАН)

На правах рукописи

ЗАЙНУЛЛИНА ФИРУЗА ТИМИРЬЯНОВНА

**КАТАЛИТИЧЕСКОЕ АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ α,ω -ДИАЦЕТИЛЕНОВ В
СИНТЕЗЕ ПРОПАРГИЛАМИНОВЫХ МАКРОЦИКЛОВ**

02.00.03 – органическая химия

НАУЧНЫЙ ДОКЛАД

Уфа 2019

Работа выполнена в Институте нефтехимии и катализа – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

Научный руководитель: – Ибрагимов Асхат Габдрахманович, доктор химических наук, профессор, Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН, заведующий лабораторией гетероатомных соединений

Рецензенты:

- Зайнуллин Радик Анварович, доктор химических наук, профессор УГНТУ
- Парфенова Людмила Вячеславовна, доктор химических наук, доцент, заведующая лабораторией органического синтеза ИНК УФИЦ РАН.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Пропаргиламиновые макроциклы являются одними из наиболее значимых представителей класса непредельных макрогетероциклов, обладающих широким спектром биологической активности, что делает их привлекательными для разработки биологически активных препаратов. На сегодняшний день известны методы синтеза азаацетиленовых макрогетероциклов с антимикробными, противовирусными и противоопухолевыми свойствами. Уникальные свойства этих соединений побуждают химиков-исследователей к развитию новых подходов и методов синтеза макрогетероциклов пропаргиламинового ряда. Проведенный анализ мировой литературы свидетельствует о том, что азаацетиленовые макроциклы представляют собой чрезвычайно перспективную в практическом отношении группу органических соединений. На момент начала нашего исследования были известны немногочисленные способы конструирования пропаргиламиновых макроциклов, сведения о которых ограничивались синтезом O,N-содержащих ацетиленовых макроциклов трехкомпонентной циклоконденсацией вторичных диаминов с формальдегидом и ароматическими бис-пропаргиловыми эфирами, диазамоноендиацетиленовых макроциклов реакцией кросс-сочетания вторичных диаминов с дипропаргиловыми эфирами, тетраазидентетраиновых макроциклов гетероциклизацией α,ω -дигалогенидов с α,ω -диацетиленами по реакции Соногашира, а также 1,3-диининовых макроциклов межмолекулярной циклизацией путем окислительного сочетания α,ω -диацетиленов. Сведения о методах синтеза циклических тетраазатетраацетиленов в литературе отсутствовали.

В этой связи, разработка способов синтеза новых аза-ацетиленовых макроциклов, а также их открытоцепных предшественников представляет собой важную научную проблему. В диссертационной работе обсуждаются методы направленного синтеза неописанных в литературе макроциклических три(тетра)азади(тетра)ацетиленов, перспективных для практического применения.

Цель исследования. Разработка методов синтеза новых ди- и тетраацетиленовых азамacroциклов каталитическим аминометилированием α,ω -диацетиленовых соединений.

В рамках диссертационной работы определены следующие наиболее важные задачи:

- поиск эффективных аминометилирующих реагентов и активных катализаторов на основе комплексов и солей переходных металлов для селективного синтеза бис-пропаргиламинов аминометилированием α -ацетиленов;

- разработка каталитических методов одnoreакторного синтеза ациклических моно(ди)азатетраацетиленов и макроциклических азадиацетиленов аминометилированием α,ω -диацетиленов;

- разработка способа каталитической гетероциклизации ациклических моно(ди)азатетраацетиленов с получением новых классов три(тетра)азатетраацетиленовых макроциклов пропаргиламинового ряда.

Научная новизна. Разработан препаративный метод синтеза ациклических *N*-алкил(арил)замещенных азатетраацетиленов CuCl -катализируемой реакцией *N*-алкил(арил)замещенных *N,N*-бис(этоксиметил)аминов или 1,5,3-диоксазепанов с α,ω -диацетиленами.

Разработан препаративный метод синтеза *N*-алкилазациклоалкадииннов катализируемой CuBr_2 реакцией *N*-алкил-*N,N*-бис(этоксиметил)аминов или 1,5,3-диоксазепанов с α,ω -диацетиленами.

Разработан эффективный метод синтеза ациклических триазатетраинов четырехкомпонентной циклоконденсацией *N*-алкилзамещенных 1,5,3-диоксазепанов, α,ω -диацетиленов, вторичных аминов и формальдегида под действием CuCl .

Предложен эффективный метод синтеза диазатетраацетиленов катализируемой хлоридом меди реакцией аминометилирования α,ω -диацетиленов с альдегидами или циклическими кетонами и вторичными диаминами.

Разработан метод синтеза тетраазатетраацетиленовых макроциклов каталитической циклоконденсацией диазатетраацетиленов с формальдегидом и пиперазином в диоксане в присутствии в качестве катализатора CuCl .

Практическая ценность работы. В результате проведенного исследования впервые разработаны каталитические методы синтеза перспективных для практического применения *N*-алкилзамещенных азатетраацетиленов и азазациклоалкадииннов реакцией α,ω -диацетиленов с аминометилирующими реагентами (*N*-алкилзамещенные бис-этоксиметиламины, 1,5,3-диоксазепаны) с участием в качестве катализаторов галогенидов меди. Осуществлен синтез ациклических диазатетраацетиленов каталитической реакцией диаминов с альдегидами (циклическими кетонами) и α,ω -диацетиленами в условиях ультразвукового излучения. Циклоконденсация впервые полученных ациклических диазатетраацетиленов с вторичными диаминами и альдегидами или циклическими кетонами в диоксане с участием CuCl в качестве катализатора позволила осуществить синтез новых тетраазатетраацетиленовых макроциклов.

При изучении фунгицидной активности впервые полученных азаацетиленовых соединений по отношению к фитопатогенным грибкам *Rhizoctoniasolani*,

Bipolarissorokiniana и *Fusariumoxysporum*, поражающие сельскохозяйственные культуры, найдено, что наиболее высокой фунгицидной активностью по отношению к указанным грибкам обладают *N*-(*mpet*-бутил)-*N,N*-бис(3-фенил-2-пропинил)амин и *N*-бутил-10-(пиперидин-1-ил)-*N*-(10-(пиперидин-1-ил)дека-2,8-диин-1-ил)дека-2,8-диин-1-амин.

При изучении антибактериальной и противогрибковой активности синтезированных азаацетиленовых соединений по отношению к патогенным грибкам: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* обнаружена высокая противогрибковая активность синтезированного *in vitro* 1,4-ди(нона-2,8-диин-1-ил)пиперазина по отношению к *Cryptococcus neoformans* Ver. *Grubi* (MIC = 4 мг/мл), а также 1,12,15,26-тетраазатрицикло[24.2.2.2^{12,15}]дотриаконта-3,9,17,23-тетраина по отношению к *Cryptococcus neoformans* (MIC = 0,5 мг/мл) и *Candida albicans* (MIC = 32 мг/мл).

Апробация работы и публикации. Материалы диссертационной работы были представлены на XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии «Медицинская химия: фундаментальные и прикладные аспекты» (г. Екатеринбург, 2016); Всероссийской научной конференции с международным участием «Современные проблемы органической химии» (г. Новосибирск, 2017); III Всероссийской молодежной школа-конференции с международным участием «Достижения химии в агропромышленном комплексе» (г. Уфа, 2017); Всероссийской конференции молодых ученых, посвященная празднованию 100-летия образования Республики Башкортостан «Химия и технология гетероциклических соединений» (г. Уфа, 2017); II Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (г. Уфа, 2017); V Международной молодежной научно-практической школа-конференции «Актуальные вопросы современного химического и биохимического материаловедения» (г. Уфа, 2018); Четвёртом Междисциплинарном Симпозиуме по Медицинской, Органической и Биологической Химии и Фармацевтике (Крым, 2018); IV Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (г. Уфа, 2018); XXIX Российской молодёжной научной конференции с международным участием «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (г. Екатеринбург, 2019).

По материалам диссертационной работы опубликовано 19 научных трудов, из них 5 статей в центральных рецензируемых российских и зарубежных журналах, тезисы 10 докладов на конференциях. Получено 3 патента РФ и 1 положительное решение на выдачу патента.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, литературного обзора на тему «Синтез ациклических и циклических азотсодержащих ацетиленов

пропаргиламинового ряда», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы из 161 наименований. Диссертация изложена на 163 страницах машинописного текста, включает 15 схем, 8 рисунков, 8 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтеза бис-пропаргиламинов аминотетилированием α -ацетиленов

Согласно поставленной цели первоначальной задачей исследования являлась разработка способа синтеза ациклических бис-пропаргиламинов аминотетилированием α,ω -диацетиленов. Для подбора оптимальных условий мы изучили данную реакцию на примере дешевых и более доступных 1-ацетиленов. Установили, что реакцией *N*-алкил-*N,N*-бис(этоксиметил)аминов **1a,b** с фенилацетиленом **3** удастся получить *N*-бутил-*N,N*-бис(3-фенил-2-пропинил)амин **4a** (~83%) и *N*-трет-бутил-*N,N*-бис(3-фенил-2-пропинил)амин (~81%) **4b** с участием в качестве катализатора 5 мол % CuCl (схема 1). Выбор катализаторов на основе соединений меди обусловлен их высокой активностью в реакциях 1-ацетиленов с аминами и альдегидами. На примере модельной реакции фенилацетилена (**2**) с *N*-алкил-*N,N*-бис(этоксиметил)аминами (**1a,b**) установили, что из числа испытанных нами Cu-содержащих катализаторов (CuBr, CuI, CuCl₂, CuBr₂, CuCl₂ · 2H₂O / Al₂O₃, CuSO₄, Cu(CH₃CO₂)₂) наиболее высокие выходы (~80%) *N*-алкил-*N,N*-бис(3-фенил-2-пропинил)аминов **4a,b** удастся получить с участием в качестве катализатора 5 мол % CuCl в условиях: 80°C, растворитель – толуол, 6ч, аргон.

Для селективного синтеза дипропаргиламинов и бис-(алкадиинил)аминов мы изучили каталитическую реакцию терминальных ацетиленов с *N*-замещенными 1,5,3-диоксазепанами, проявивших высокую активность в реакциях аминотетилирования α,ω -дителиолов.

В найденных условиях (5мол % CuCl, 80°C, толуол, 6 ч, аргон) в реакцию с фенилацетиленом (**3**) мы вовлекли эквимольное количество *N*-алкил-1,5,3-диоксазепана **2a,b** (схема 1) в присутствии CuCl в качестве катализатора и получили с выходом ~90% *N*-алкил-*N,N*-бис(3-фенил-2-пропинил)амины **4a,b**. Структура *N*-трет-бутил-*N,N*-бис(3-фенил-2-пропинил)амин **4b** подтверждена методом РСА (рис. 1.).

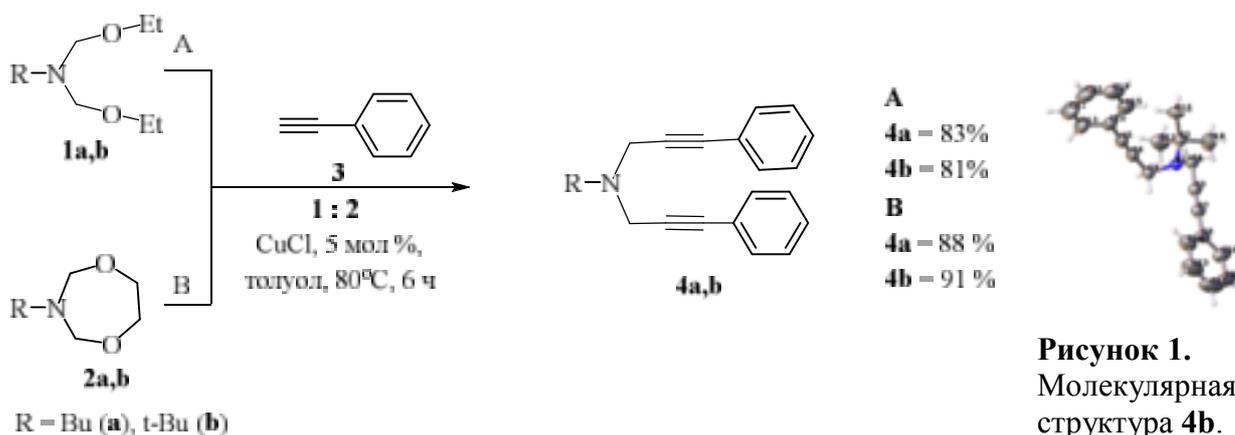


Схема 1. Синтез *N*-алкил-*N,N*-бис(3-фенил-2-пропинил)аминов 4a,b.

С целью расширения области применения осуществленной нами реакции аминотетирования ацетиленов, а также синтеза новых производных бис-пропаргиламинов, мы вовлекли в реакцию с *N*-замещенными 1,5,3-диоксазепанами 2a-d гексин-1 (3b), пентин-1 (3c) и пропаргиловые эфиры [*трет*-бутил пропаргиловый эфир (3d), фенил пропаргиловый эфир(3e), бензил пропаргиловый эфир (3f)] (схема 2). Установили, что в разработанных условиях (толуол, 80°C, аргон) в реакции аминотетирования терминальных ацетиленов с *N*-алкил- и *N*-фенилзамещенными 1,5,3-диоксазепанами 2a-d с участием в качестве катализатора CuCl (5 мол %) образуются *N*-алкил- и *N*-фенилзамещенные дипропаргиламины 4a-j с выходами 47-93 %. Следует отметить, что с аминами, содержащими объемные заместители (аденин, гуанин, малеопимаровая кислота) нам не удалось получить 1,5,3-диоксазепаны и их этоксиметилированные производные. В качестве аминотетизирующих реагентов для получения бис-пропаргиламинов мы применили 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазины.

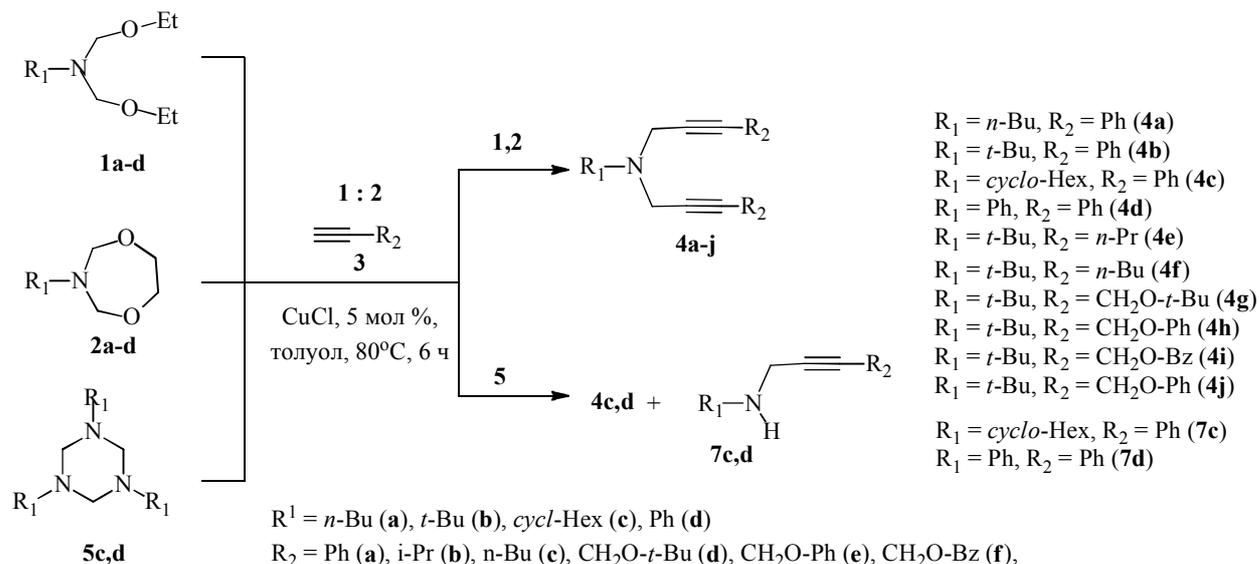


Схема 2. Синтез *N*-алкил- и *N*-фенилзамещенных дипропаргиламинов

На примере реакции 1,3,5-трициклогексил-1,3,5-триазиана **5c** с фенилацетиленом установили, что из числа испытанных катализаторов на основе солей и комплексов переходных металлов (Ni, Pd, Cu, Ti, Zr, Co, Fe) наиболее активным является CuCl. С участием в данной реакции 5 мол % CuCl за 6 часов при температуре 80°C с выходом 15 % образуется N,N-бис(3-фенилпроп-2-ин-1-ил)циклогексиламин **4c** (схема 2). Проведенные эксперименты показали, что каталитическое аминотилирование терминальных ацетиленов с помощью триазианов проходит неселективно. Наряду с бис-пропаргиламином **4c** образуется монопропаргиламин N-(3-фенилпроп-2-ин-1-ил)циклогексиламин **7c** с выходом 85%. Найдено, что серосодержащие N-замещенные 1,5,3-дителиазепан и 1,5,3-оксателиазепан не вступают в реакцию аминотилирования терминальных ацетиленов в разработанных условиях.

Полученные результаты свидетельствуют, что из числа испытанных аминотилирующих реагентов для получения бис-пропаргиламинов наиболее эффективным является 1,5,3-диоксазепан. Этот реагент оказался эффективным в реакции аминотилирования газообразного ацетилена. В условиях (5 мол% CuCl, температура 80°C) из газообразного ацетилена получены бис-пропаргиламины **8a-e** с выходами до 44 % (схема 3).

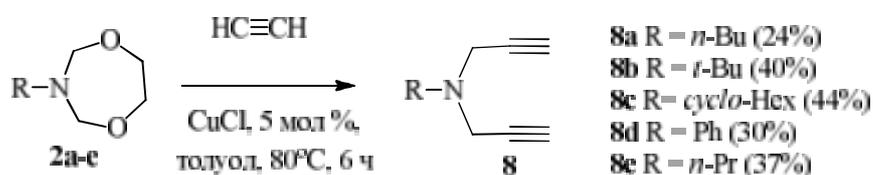


Схема 3. Аминотилирование газообразного ацетилена с N-замещенными 1,5,3-диоксазепанами.

Следует отметить, что в условиях реакции Соногаширы подобные бис-пропаргиламины образуются только лишь при температуре 120°C за сутки с выходом не более 32%. Полученные результаты по поиску реагентов и катализаторов для синтеза бис-пропаргиламинов аминотилированием 1-ацетиленов позволили перейти к следующему этапу исследования - синтезу ациклических моно(ди)азатетраацетиленов и макроциклических азидацетиленов избирательным аминотилированием α,ω -диацетиленов.

2. Синтез α,ω -диацетиленовых бис-пропаргиламинов

Для аминотилирования α,ω -диацетиленов мы выбрали наиболее активные аминотилирующие реагенты - это бис-этоксиметиламины и 1,5,3-диоксазепаны. Предварительно проведенные на 1-ацетиленовых исследования показали, что в условиях

аминометилирования наиболее активными являются катализаторы на основе галогенидов меди.

В условиях (5 мол % CuCl, 80°C, толуол, 6 ч, аргон) в реакцию с *N*-бутил-*N,N*-бис(этоксиметил)амином (**1a**) мы попытались вовлечь эквимольное количество 1,7-октадиина (**9b**) с целью получения соответствующего азацicloалкадиина (схема 4). Обнаружили, что под действием катализатора CuCl в условиях выше приведенной реакции образуется *N*-бутил-*N,N*-ди(2,8-нонадиинил)амин (**10b**) и в минорных количествах 1-бутил-1-аза-3,9-циклоундекадин (**11b**) в соотношении 9 : 1 с общим выходом 48%. При соотношении исходных реагентов **1a** : **9b** = 1 : 2 наблюдается образование преимущественно продукта **10b**.

Последующие эксперименты по синтезу *N*-алкил-*N,N*-ди(алкадиинил)аминов реакцией *N*-алкил-*N,N*-бис(этоксиметил)аминов (**1a-c**) с α,ω -диацетиленами (**9a-d**) проводили при соотношении исходных реагентов **1** : **4** = 1 : 2 с участием 5 мол % CuCl.

Для выяснения возможности преимущественного синтеза азацicloалкадиinov мы изучили влияние катализаторов на основе Cu(I) (CuCl/-макро-SiO₂, CuCl/-микро-SiO₂, CuCl/Al₂O₃, CuBr, CuI) и на основе Cu(II) (CuCl₂, CuBr₂, CuBr₂/-микро-SiO₂, CuCl₂·2H₂O/Al₂O₃, CuSO₄, Cu(OAc)₂) на направление реакции *N*-бутил-*N,N*-бис(этоксиметил)амин (**1a**) с 1,7-октадином (**9b**). Установили, что при проведении реакции с участием в качестве катализатора 5 мол % CuBr₂ образуется селективно (~100%) 1-бутил-1-аза-3,9-циклоундекадин **11b** при соотношении исходных реагентов **1a** : **9b** = 1 : 1. Под действием других катализаторов, в том числе гетерогенизированных, образуется смесь ациклических **10b** и циклических **11b** пропаргиламинов. В реакциях **1b** с **9a-d** с увеличением длины алкильной цепи, находящейся между двумя ацетиленовыми связями наблюдается образование наряду с **10c,d** 1-алкил-1-азацicloалкадиinov **11c,d** (схема 4).

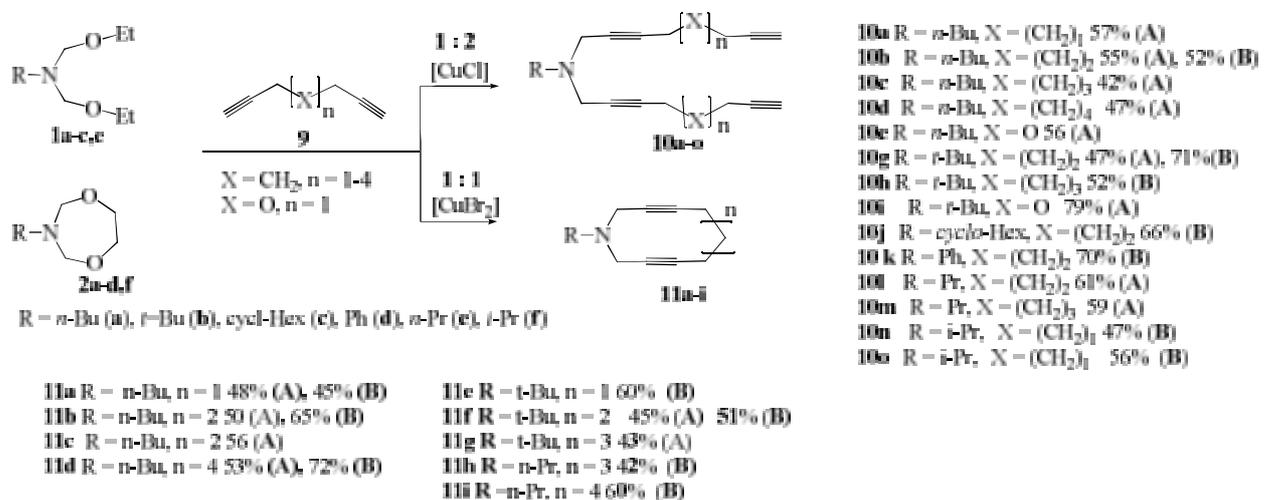


Схема 4. Реакция *N*-алкил-*N,N*-бис(этоксиметил)аминов или 1,5,3-диоксазепаном с α,ω -диацетиленами.

Из полученных результатов следует, что селективный синтез 1-алкил-1-азадициклоалкадинов **11a-f** может быть осуществлен циклоаминометилированием α,ω -диацетиленов с помощью *N*-алкил-*N,N*-бис(этоксиметил)аминов **1** с участием 5 мол.% CuBr₂ в качестве катализатора при эквимольных количествах исходных мономеров **1** : **4**.

Для синтеза *N*-алкил-*N,N*-ди(алкадиинил)аминов **10** в реакцию аминотетилирования с α,ω -диацетиленами **9** были вовлечены *N*-алкил- и *N*-арил-1,5,3-диоксазепаны **2a-d** в условиях – толуол, 80°C, аргон, 5 мол % CuCl (схема 4). Под действием катализаторов AgNO₃, FeCl₃, CoCl₂, VO(acac)₂, SmCl₃ · 6H₂O, Sm(NO₃)₃ · 6H₂O, CuI, CuSO₄ в реакции 3-бутил-1,5,3-диоксазепан **1a** с 1,7-октадином (**9b**) целевой продукт **10b** не образуется, а с участием других галогенидов меди выход **10b** составляет CuBr – 33%, CuBr₂ – 15%, CuCl₂ – 30%, CuCl₂ · 2H₂O – 58%.

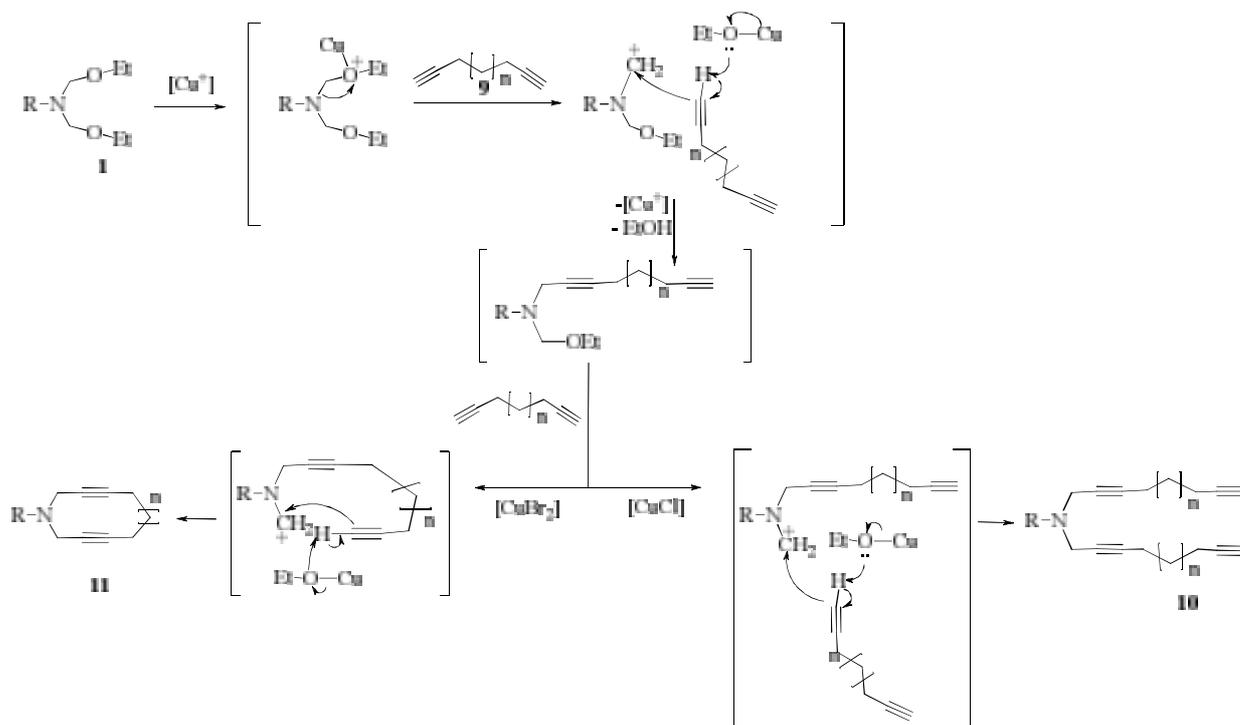


Схема 5. Вероятный механизма формирования ациклических и циклических бис-пропаргиламинов.

Касаясь механизма формирования ациклических пропаргиламинов, можно предположить, что в условиях циклоаминометилирования α,ω -диацетиленов первоначально происходит координация молекулы *N*-алкил-*N,N*-бис(этоксиметил)амин **1** с ионом центрального атома катализатора, последующее нуклеофильное присоединение α,ω -диацетилена **9** к образовавшемуся в условиях реакции карбокатиону приводит через ряд стадий к формированию молекулы *N*-алкил-*N,N*-ди(алкадиинил)амин **9** или 1-алкил-1-

азациклодиин **10** в зависимости от используемого катализатора CuCl или CuBr₂ по схеме 5. Направление реакции обусловлено, вероятно, влиянием стерического фактора. Менееобъемный CuCl позволяет проникнуть в каталитическую матрицу двум молекулам α,ω -диацетилена с образованием ациклических продуктов **10**, а объемный CuBr₂ лишь одной молекуле α,ω -диацетилена с образованием циклических продуктов **11**. По аналогичной схеме происходит формирование ациклических *N*-алкил-*N,N*-ди(алкадиинил)аминов **10** с участием в качестве аминотетилирующего реагента 1,5,3-диоксазепана **2**. Образование этиленгликоля в этой реакции аминотетилирования терминальных ацетиленов зафиксировано с помощью ГХ-МС.

Таким образом, разработан эффективный способ одnoreакторного синтеза *N*-алкил(арил)замещенных дипропаргиламинов и бис(алкадиинил)аминов аминотетилированием терминальных ацетиленов с помощью *N*-замещенных 1,5,3-диоксазепанов с участием CuCl в качестве катализатора.

На примере реакции 3-бутил-1,5,3-диоксазепана (**2a**) с 1,7-октадином (**9b**) мы установили, что при использовании содержащих медь гомогенных [CuCl (5%), CuBr (16%), CuI (25%), CuCl₂ (36%), CuBr₂ (65%), CuSO₄ (7%)] и иммобилизованных катализаторов [CuCl₂·2H₂O- γ -Al₂O₃ (25%), CuBr₂- γ -Al₂O₃ (23%), CuBr₂-микро-SiO₂ (7%), CuBr₂-мезо-SiO₂ (16%), CuBr₂-макро-SiO₂ (15%), CuBr₂-ASM-40 (14%), CuBr₂-НУ-БС (10%)] наиболее высокий выход (65%) 1-бутил-1-азацикло-ундека-3,9-диина (**11b**) достигается с участием в качестве катализатора 5 мол. % CuBr₂ за 6 ч при 80°C в толуоле и атмосфере аргона. Реакция α,ω -алкадинов **9a-d** с 1,5,3-диоксазепанами **2a-d** приводит к 1-алкил-1-азациклоалкадиинам **11a,b,d-f,h,i** с выходами 42–72%. В этих условиях известная трехкомпонентная реакция по Манниху не позволяет получать циклические бис-пропаргиламины.

Циклоалкил(циклопропил, циклопентил, циклогексил) и арилзамещенные 1,5,3-диоксазепаны в приведенных выше условиях нам не удалось вовлечь в реакцию с α,ω -диацетиленами, поскольку в разработанных условиях указанные 1,5,3-диоксазепаны образуют 1,3,5-триазинаны. Гетероатомсодержащие α,ω -диацетилены [ди-(пропин-2-ил)эфир и *N,N*-ди(пропин-2-ил)амин] малоактивны в реакции с алкилзамещенными 1,5,3-диоксазепанами, вероятно, из-за конформационной жесткости, обусловленной влиянием неподеленной электронной пары гетероатома на структуру α,ω -диацетилена. Таким образом, разработан новый одnoreакторный метод синтеза азациклодиинов циклоаминотетилированием α,ω -диацетиленов с помощью *N*-замещенных 1,5,3-диоксазепанов с использованием в качестве катализатора CuBr₂.

В результате проведенных экспериментов аминотетраацетиленов **9** с помощью бис-этоксиметиламинов **1** или 1,5,3-диоксазепанов **2** установили, что в зависимости от природы галогена в медьсодержащем катализаторе реакция проходит с образованием ациклических азатетраацетиленов **10** и макроциклических азидацетиленов **11** в разных соотношениях.

3. Синтез ациклических диазатетраацетиленов

В продолжение исследований в области синтеза дипропаргиламинов, а также разработки эффективного способа получения ациклических и макроциклических ди(тетра)азатетраацетиленовых соединений с учетом выше полученных результатов мы изучили реакцию ди(этоксиметил)диаминов с 1-алкинами с участием катализаторов на основе галогенидов меди.

С помощью реагентов **12a,b** аминотетраацетиленовое 1-ацетиленовое, например, фенилацетиленовое **3a** с участием в качестве катализатора CuCl приводит к N^1, N^2 -диэтил- N^1, N^2 -бис(3-фенил-2-пропинил)-1,2-этандиамину (**13a**) и N^1, N^2 -ди(*трет*-бутил)- N^1, N^2 -бис(3-фенил-2-пропинил)-1,2-этандиамину (**13b**) с выходами 47 и 44% соответственно (схема 6). Нам не удалось осуществить гетероциклизацию α, ω -диацетиленов с помощью N^1, N^2 -бис(этоксиметил)- N^1, N^2 -диэтил-1,2-этандиамина **12a** и N^1, N^2 -ди(*трет*-бутил)- N^1, N^2 -бис(этоксиметил)-1,2-этандиамина **12b** в разработанных условиях с участием CuBr₂ в качестве катализаторов.

Аминотетраацетиленовое этим реагентом α, ω -диацетиленов под действием катализатора CuCl приводило к диазатетраацетиленам с выходом не более 30%. Кроме того, на основе циклических вторичных аминов, например, пиперазина нам не удалось получить их этоксиметилзамещенные производные.

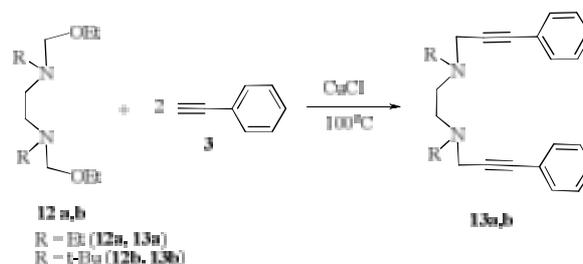


Схема 6. Аминотетраацетиленовое фенилацетиленовое с помощью ди(этоксиметил)диаминов.

Для синтеза ациклических диазатетраацетиленов на основе вторичных диаминов была использована каталитическая трехкомпонентная реакция диаминов с альдегидами и α, ω -диацетиленами. Показано, что при взаимодействии α, ω -диацетиленов **9a-d** с параформом и вторичными диаминными (2 : 2 : 1) в присутствии катализатора CuCl (10 мол.%) в толуоле при 100°C за 8 ч образуются ациклические дипропаргиламины **14** с выходами 29 и 38% соответственно (схема 7). В отсутствие катализатора реакция не идет.

В тех же условиях реакцией N^1, N^2 -ди(*трет*-бутил)-1,2-этандиамина получены диазатетраины **14c-f**. Взаимодействие циклических вторичных диаминов (имидазолидин, пиперазин, 1,4-дiazепан) с α, ω -диацетиленами **9a-d** и параформормом или 4-фторбензальдегидом проходит с образованием диазатетраинов **15a-i** с выходами 31-68% (схема 7). При использовании в качестве катализатора CuBr_2 выходы целевых продуктов не превышают 25%.

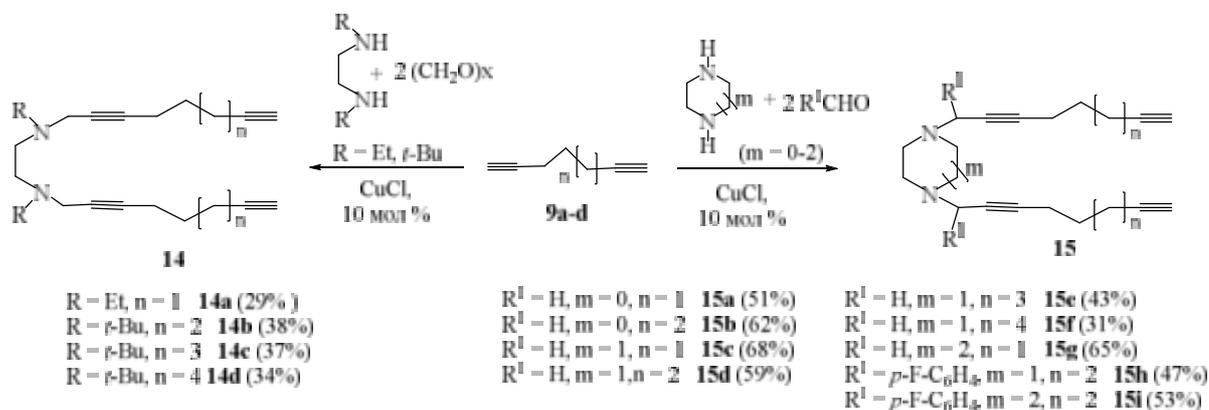


Схема 7. Синтез ациклических диазотетраацетиленов на основе вторичных диаминов.

Структура полученных диазотетраацетиленовых соединений **14**, **15** доказана на основании ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии и MALDI-TOF спектрометрии. В масс-спектрах MALDI-TOF положительные ионы $[\text{M}+\text{H}]^+$ образуются в результате протонирования молекул: $\text{M} + \text{H}^+ \rightarrow [\text{M}+\text{H}]^+$, где протон образуется в результате диссоциации матрицы в растворе. Также протонированные молекулы $[\text{M}+\text{H}]^+$ могут участвовать в распаде с отрывом молекулы водорода, в результате чего образуется депротонированная молекула: $[\text{M}+\text{H}]^+ \rightarrow [\text{M}-\text{H}]^+ - \text{H}_2$.

Следует отметить, что из двух соединений **15h** и **15i**, содержащих в структуре два асимметрических центра, ожидаемое диастереомерное расщепление сигналов в ЯМР спектрах наблюдается только для соединения **15i**. По-видимому, в соединении **15h** из-за симметрии пиперазин-содержащего циклического фрагмента и конформационной однородности двух N-заместителей, эффект удвоения сигналов отсутствует.

Соединение **15d** является кристаллическим веществом, для которого было проведено рентгеноструктурное исследование. На рисунке 4. представлены данные рентгеноструктурного анализа 1,4-ди(2,8-нонадиинил)пиперазина **15d**.

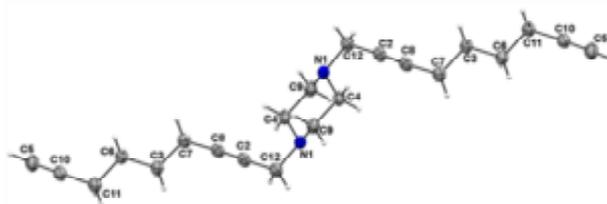


Рисунок 4. Молекулярная структура соединения **15d**. Атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний ($p=30\%$).

В развитие проводимых исследований по синтезу диазатетраацетиленов мы попытались вовлечь в реакцию с 1,7-октадином **9b** циклический диамин (пиперазин) и циклический кетон (циклогексанон) (схема 8). В этом случае открывалась перспектива синтеза трициклических диазатетраацетиленовых соединений **16**. Осуществить эту реакцию удалось только лишь под действием медного катализатора при температуре 100-110°C при ультразвуковом излучении (частота излучения 22 КГц, мощность 20 Вт) в растворе толуола. Целевой продукт **16b** был получен с хорошим выходом 44%. 1,4-Бис(1-(окта-1,7-диин-1-ил)циклогексил)пиперазин **16b** образуется с выходом 10% при ультразвуковом облучении без растворителя в присутствии катализатора CuCl. В более полярных растворителях (1,4-диоксан, ДМФА) при ультразвуковом излучении выход продукта составляет ~40%.

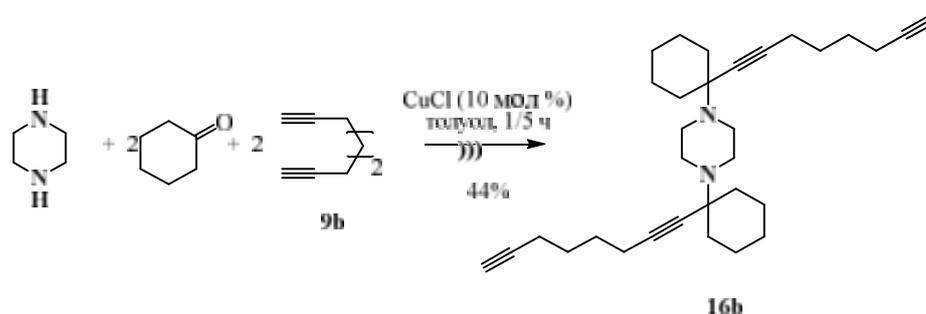


Схема 8. Синтез трициклических диазатетраацетиленовых соединений.

Эти результаты позволили вовлечь в каталитическую реакцию с ультразвуковым излучением различные циклические кетоны (циклопентанон, циклогексанон), диамины (имидазолидин, пиперазин, 1,4-дiazепан) и α,ω -диацетилены (1,6-гептадиин, 1,7-октадиин, 1,8-нонадиин, 1,9-декадиин) с образованием трициклических α,ω -диацетиленовых дипропаргиламинов с выходами 20-62% (схема 9).

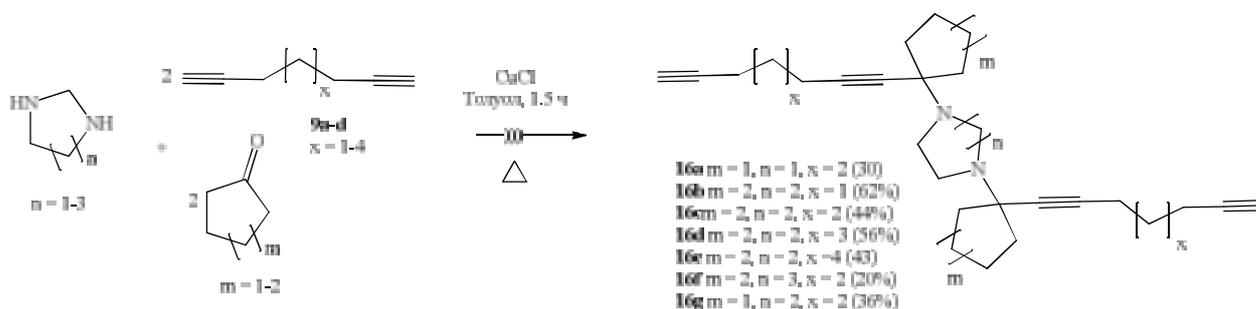


Схема 9. Синтез трициклических диазатетраацетиленовых соединений.

В изученных условиях (толуол, 1,4-диоксан, ДМФА, 2 ч), нам не удалось вовлечь в реакцию N^1,N^2 -ди(*tert*-бутил)-1,2-этанdiamин с циклогексаноном или циклооктаноном и 1,7-октадином **9b**, вероятно, вследствие влияния стерических факторов.

Трициклические диацетиленовые соединения **16a,b** являются кристаллическими соединениями, структура которых была установлена с помощью рентгеноструктурного анализа (рис. 3).

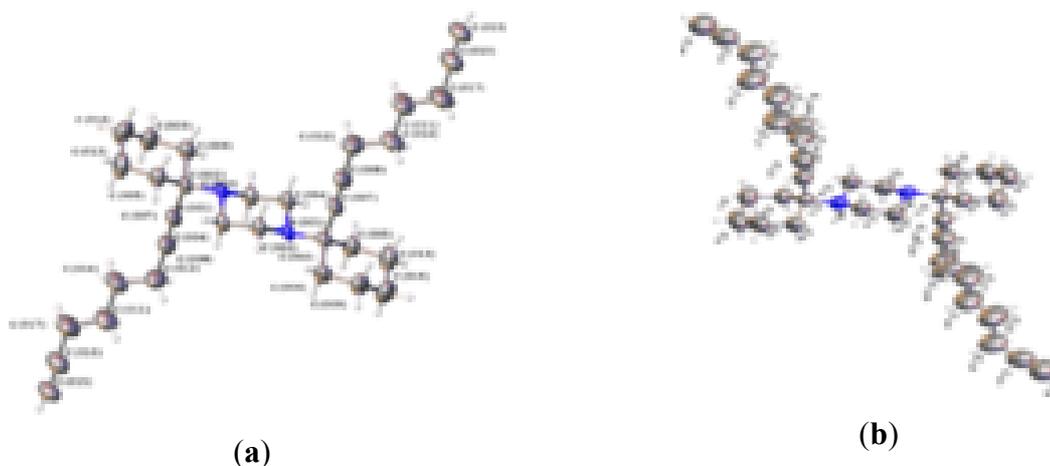


Рисунок 3. Структура соединений **16a** (а) и **16b**(б) в кристалле согласно РСА.

Таким образом, катализируемая хлоридом меди реакция аминотилирования α,ω -диацетиленов с параформом (4-фторбензальдегидом) или циклическими кетонами и вторичными диаминами является эффективным методом синтеза диазатетраацетиленов.

4. Синтез три(тетра)азатетраацетиленовых макроциклов

С целью разработки эффективного метода получения макроциклов пропаргиламинового ряда нами изучена реакция *N*-замещенных 1,5,3-диоксазепанов с α,ω -диацетиленами, альдегидами (галогенсодержащие бензальдегиды, формальдегид) и циклическими вторичными аминами под действием CuCl в качестве катализатора, проявившего высокую активность в реакциях аминотилирования терминальных ацетиленов.

На примере реакции азатетраацетиленов **10** со вторичными моноаминами **17** (пиперидином (а) или морфолином (б)) и альдегидами **18a-e** было показано, что концевые тройные связи азатетраинов **10** вовлекаются в реакции аминотилирования с образованием ациклических азатетраацетиленов **19** (схема 10).

На примере взаимодействия *N*-(*n*-бутил)-1,5,3-диоксазепана **2a** с 1,7-октадином **9b**, пиперидином **17a** в качестве вторичного амина и *n*-бром-бензальдегидом **18c** установили, что данная реакция может быть реализована одnoreакторным способом четырехкомпонентной конденсацией исходных реагентов (метод А) или двустадийным способом с выделением промежуточного азатетраина **10b**, который далее взаимодействует с пиперидином **17a** и *n*-бром-бензальдегидом **18c** (метод Б) в условиях (CuCl 5 мол %,

толуол, 80°C, 6 ч) с образованием целевого *N,N*-бис[10-(4-бромфенил)-10-пиперидин-1-илдека-2,8-диинил]-*N*-бутиламина **19c**.

Однореакторный способ (метод **A**) реализован предварительным перемешиванием *n*-бутил-1,5,3-диоксазепана **2a** с 1,7-октадином **9b** в течение 6 ч в атмосфере аргона при 80°C в толуоле в присутствии катализатора CuCl (5 мол %) с последующей загрузкой пиперидина **17a**, *n*-бром-бензальдегида **18c**, CuCl (5 мол %) и перемешиванием (при 80°C, 6 ч). В этих условиях образуется триазатетраацетилен **19c** с выходом ~ 10%.

Двухстадийный путь (метод **B**) предполагает предварительное выделение азатетраина **10b**, в этом случае выход триазатетраина **19c** составляет 51% в пересчете на азатетраин **10b** (6 ч, аргон, 80°C, толуол, CuCl 5 мол %, схема 10). В этих условиях в реакцию аминотетраинирования азатетраина **10** были вовлечены бензальдегиды **18** [*m*- (**a**), *n*-фтор-бензальдегид (**e**), *m*-хлор-бензальдегид (**b**), *n*-бром-бензальдегид (**c**), *m*-(трифторметил)бензальдегид (**d**)], 1,6-гексадин **9a** и морфолин **17b**. В результате, способом **B** получены триазатетраины **19a-g** с выходами 46-69 % в пересчете на азатетраин **10** (суммарный выход 27-37%). В данную реакцию не удалось вовлечь *o*-галогенсодержащие бензальдегиды, что связано, возможно, с влиянием стерических факторов. Реакция с формальдегидом по способу **A** проходит с образованием целевых продуктов **19h,i** (выход 39 и 42%, табл. 3) и по способу **B** с выходом 65 и 69% соответственно (суммарный выход 34 и 36%). Следует отметить, что в четырехкомпонентных реакциях с участием формальдегида (метод **A**) наряду с **19h,i** идентифицируется азатетраин **10b,c** в количестве 39%. Для способа **A** выход рассчитан относительно 1,5,3-диоксазепана, для способа **B** выход рассчитан относительно азатетраина.

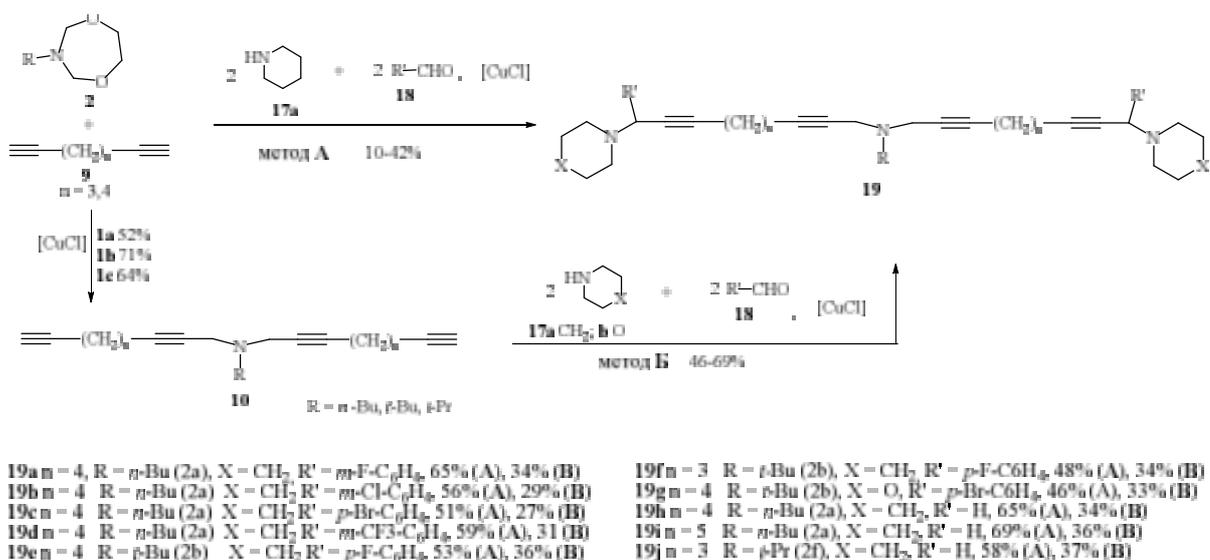


Схема 10. Синтез триазатетраацетиленовых соединений.

Соединения **19a-j** идентифицированы методами ЯМР ¹H, ¹³C и масс-

спектрометрии. В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **19a-j** отсутствуют сигналы, характерные для фрагментов с терминальной тройной связью, которые присутствуют в соединениях **10b,c,f,o**. Отнесения сигналов магнитно-неэквивалентных *sp*-гибридизованных атомов углерода выполнены на основании данных $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ НМВС эксперимента.

Таким образом, предложен CuCl-катализируемый метод синтеза новых *N*-замещенных тетрапропаргиламинов четырехкомпонентной реакцией α,ω -диацетиленов с *N*-замещенными 1,5,3-диоксазепанами, формальдегидом и пиперидином, а также реакцией аминометилирования дипропаргиламинов с альдегидами и циклическими аминами.

На момент начала наших исследований в области химии азаацетиленовых макроциклов в мировой литературе практически отсутствовали сведения, касающиеся каталитической циклоконденсации α,ω -моно(ди)азатетраацетиленов с альдегидами и вторичными аминами. Важно отметить, что, замена вторичного моноамина на диамин, например, пиперазин в этих условиях не приводила к циклоаминаметилированию азатетраацетиленов **10** и нам не удавалось осуществить синтез соответствующих макроциклов. Основную причину мы видели в удаленности друг от друга концевых тройных связей, что следует из данных РСА (рис. 2). В связи с этим предположили, что координирование протонов концевых ацетиленовых связей к двум электроотрицательным атомам, например, к атомам кислорода в молекуле 1,4-диоксана, а потом замена диоксана на 1,4-диамин приведет к гетероциклизации с образованием макроциклов.

Действительно, при замене растворителя толуола на диоксан ранее полученные ациклические азатетраацетилены удалось вовлечь в реакции циклизации с образованием макроциклических тетраазатетраацетиленов.

Циклоконденсацией диазатетраацетиленовых соединений **15** с параформом и пиперазином в разработанных условиях показана возможность синтеза тетраазатетраацетиленовых макроциклов **21** (схема 11). Соотношение исходных реагентов **15** : $(\text{CH}_2\text{O})_x$: вторичный диамин 1 : 2 : 1, выходы продуктов циклизации **21a-f** 32-39%. Выделенные из фильтрата растворимые макрогетероциклы **21a-f** при выдерживании в течение 1 недели при комнатной температуре превращаются в малорастворимые в органических растворителях (ДМСО, хлороформ) продукты. Попытки получения макроциклов на основе диазатетраацетиленов **15a,g** и диазацикланов (имидазолидин, 1,4-диазепан) дают продукты, которые при выделении формируют малорастворимые в хлороформе и ДМСО субстанции, идентификация которых затруднена. Ациклические диазатетраацетилены **15c,d** удалось вовлечь в реакцию циклизации с параформальдегидом и ациклическими вторичными аминами [N^1,N^2 -бис(этоксиметил)- N^1,N^2 -диэтил-1,2-

этандиамина **12a**, N^1, N^2 -ди(*трет*-бутил)- N^1, N^2 -бис(этоксиметил)-1,2-этандиамина **12b**] в диоксане с образованием несимметричных макроциклических тетраазатетраацетиленов с выходами **21a** (32%) и **21b** (33%).

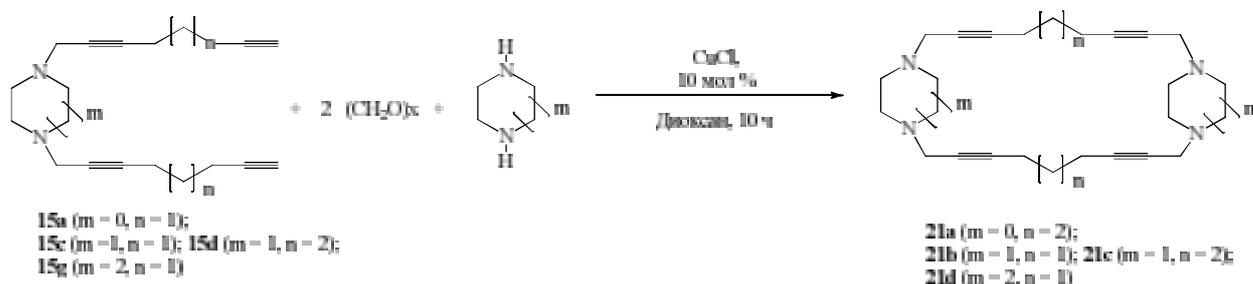


Схема 11. Синтез циклических тетраазатетраацетиленовых соединений.

В масс-спектре MALDI-TOF положительных ионов тетраазамакрогетероциклов **21** наблюдаются пики с m/z MALDI-TOF, m/z : 519.4242 $[M+H]^+$, 557.3435 $[M+K]^+$ (для соединения **21a**) и 557.3754 $[M+K]^+$ (для соединения **21b**), z 405.4745 $[M+H]^+$, 427.297 $[M+Na]^+$, 443.263 $[M+K]^+$ (для соединения **21d**) и 433.3190 $[M+H]^+$, 455.2800 $[M+Na]^+$, 471.2477 $[M+K]^+$ (для соединения **21e**), что соответствует массе макрогетероциклов. В масс-спектрах положительных ионов этих соединений, полученных химической ионизацией при атмосферном давлении (ХИАД), регистрируются интенсивные пики молекулярных ионов с m/z 405 и 433 $[M+H]^+$ соответственно. Наряду с ожидаемым пиком соединения **21e** обнаружен малоинтенсивный пик с m/z 650, интенсивность которого не превышает 4%. В масс-спектре ХИАД, кроме соединения **21d**, наблюдаются пики с m/z 607 и 497, а в масс-спектре MALDI-TOF — пик с m/z 697.4434. Согласно ВЭЖХ общий выход минорных побочных продуктов составляет не более 10%. Попытки очистки продуктов **21** от примесей с помощью колоночной хроматографии приводили к образованию труднорастворимых олигомеров.

В спектрах ^{13}C ЯМР макроциклических соединений **21e,d** наблюдаются сигналы с ожидаемыми для данных структур химическими сдвигами в области ~ 75 и ~ 84 м.д. для *sp*-гибридизованных углеродных атомов и в области ~ 18 и ~ 28 м.д. для насыщенного углеводородного спейсера, а также в области ~ 47 и ~ 51 м.д. для соответствующих $N-CH_2$ фрагментов. Отнесения сигналов в спектрах 1H и ^{13}C ЯМР надежно выполнены на основании двумерных гомо- и гетерокорреляционных ЯМР экспериментов. Сигналы протонов пиперазинового цикла при ~ 2.52 м.д. значительно уширены (рисунок 7-а), очевидно, вследствие заторможенной динамики шестичленного гетероцикла в составе полученных макроциклов. Учитывая отсутствие в литературе информации о конформационном поведении в растворе макроциклических систем, содержащих в своей

структуре пиперазиновый фрагмент [1,2], мы выполнили низкотемпературные ЯМР эксперименты для соединения **21d** (рис. 7). Как следует из рисунка (b) при $T = 268\text{K}$ сигнал метиленовых протонов двух шестичленных гетероциклов расщепляется на два синглета при 2.76 м.д. и 2.25 м.д. Наблюдаемая диастереотопность данных протонов свидетельствует о заторможенности движения пиперазиновых колец в шкале времени ЯМР при 273K и ниже (рис. 7c). конформеров соединения **21d** (1,6-гептадиновый спейсер). С целью оценки конформационного состава изучаемых макроциклов, взяв в качестве модели соединение **21d** с меньшим количеством метиленовых групп (рис. 4), мы нашли относительные энергии (Программа PBE/3 ζ , Природа 6.0) возможных устойчивых конформеров соединения **21d** (1,6-гептадиновый спейсер). Конформационная подвижность макроцикла **21d** в газовой фазе связана как с различным положением пиперазиновых циклов относительно друг друга (**A**, **C**), так и с движением спейсера - $\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-\text{C}\equiv\text{C}-$ с двумя линейными ацетиленовыми фрагментами (**B**, **D**).

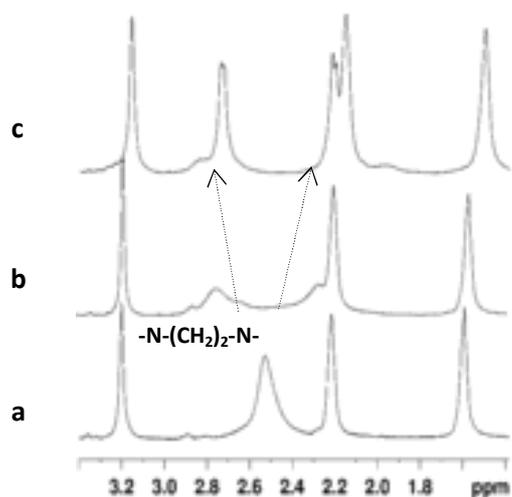


Рисунок 7. Спектр ЯМР ^1H соединения **21d** в CD_2Cl_2 при температуре 298K (a); 268K (b); 213K (c).

Поворот хотя бы одного шестичленного гетероцикла сопровождается повышением энергии молекулы от 1.0 до 1.7 ккал•моль $^{-1}$. Энергия конформационного состояния, в котором атомы углерода обоих пиперазиновых циклов (в конформации кресло) находятся в одной плоскости, выше на 0.4 ккал•моль $^{-1}$ относительно представленной конформации **C**. Кроме того, конформационные состояния, возникающие при вращении связей $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ подвижного пропиленового спейсера, также повышают энергию от 0.6 (**B**) до 2.3 ккал•моль $^{-1}$ (**D**) относительно наиболее выгодного конформера **A**.

Каждый из представленных на рисунке 4 конформеров **B**, **C** и **D** является представителем серии конформационных состояний, близких по энергии. Установлено, что наименьшей энергией обладает макроцикл в конформации **A** (см. рис. 4), в структуре которого пиперазиновые фрагменты (в конформации *кресло*) параллельны, а метиленовые протоны пропиленового фрагмента находятся в *гош-гош*-конформации.

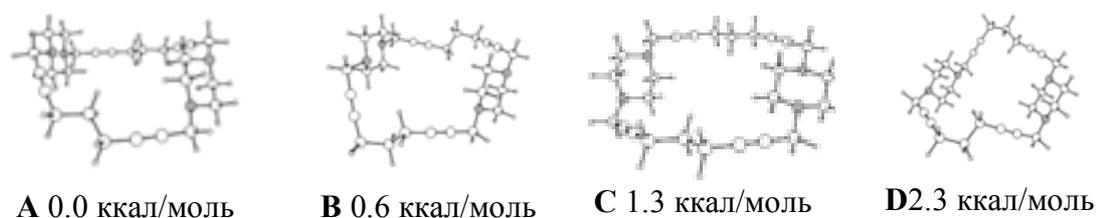


Рисунок 4. Оптимизированные структуры наименьших (**A**) и высших (**D**) конформеров для соединения **21d**.

При взаимодействии соединения **15a** с формальдегидом и имидазолидином в описанных выше условиях, привело к получению реакционной массы, при исследовании которой методом MALDI-TOF спектрометрии наблюдали пик молекулярного иона $[M-H]^+ cm/z$ 375.2075 ($C_{24}H_{31}N_4$; вычислено: 375.2549 $[M-H]^+$), соответствующий массе макрогетероцикла **21c**. Диазатетраацетилен **15g** в описанных выше условиях вступает в реакцию циклоконденсации с параформом и 1,4-дiazепаном с образованием макрогетероцикла **15f**, идентифицированный в реакционной массе методом MALDI-TOF регистрацией пика молекулярного иона $[M+H]^+ cm/z$ 405.4745 ($C_{26}H_{37}N_4$; вычислено: 405.4745 $[M+H]^+$). При упаривании растворителя из реакционной массы, содержащей макрогетероцикл **15a** или **15f**, образуются пленкообразные труднорастворимые в хлороформе и ДМСО продукты, идентификация которых пока затруднена.

Таким образом, катализируемая хлоридом меди реакция циклоаминометилирования α,ω -ди(тетра)ацетиленов с параформом и вторичными диаминами является эффективным методом синтеза циклических азотсодержащих тетраацетиленовых соединений пропаргиламинового ряда.

5. Некоторые аспекты биологической активности синтезированных пропаргиламинов

Учитывая, что *N*-содержащие пропаргиламины весьма востребованы в синтетической химии, медицине и промышленности, мы рассмотрели области практического применения некоторых впервые синтезированных азадианов.

5.1 Противомикробные свойства пропаргиламинов

Синтезированные нами *N*-алкил-*N,N*-бис(3-фенил-2-пропинил)амин **4b**, ациклические диазатетраины **14b**, **15b**, **f**, **g**, **h**, ациклические триазатетраины **19b**, **j** и тетраазатетраацетиленовый макроцикл **21e** были испытаны *invitro* на антибактериальную активность по отношению к патогенным микробам *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*. Из числа синтезированных нами азаацетиленов соединения **15b** и **15d** эффективно подавляют развитие *Staphylococcus aureus* в концентрации 32 мг/мл.

Соединение **19b** показало максимальную активность и в концентрации 32 мг/мл в ДМСО полностью подавляет *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*. Соединения **15f,g,h**, ациклический триазатетраин **19b** и тетраазатетраацетиленовый макроцикл **21e** не проявили фунгицидную активность к тест-объектам. Скрининг на противомикробные свойства проводились Wellcome Trust (Великобритания) и Университетом Квинсленда (Австралия).

5.2 Противогрибковые свойства пропаргиламинов

В центре Wellcome Trust (Великобритания) и Университете Квинсленда (Австралия) проведен первичный скрининг противогрибковой активности путем тестов на ингибирование размножения клеток с использованием образцов одной концентрации (32 мг/мл). Изучалось ингибирование роста разновидностей патогенных грибов: *Candida albicans* и *Cryptococcus neoformans*. Испытаны на противогрибковую активность ациклические диазатетраины **15c-e,f,g,h**, ациклические триазатетраины **19b,j** и тетраазатетраацетиленовый макроцикл **21e**. Выявлено, что соединения **15c-e** подавляют патогенные грибки *Cryptococcus Neoformans* var. *Grubi*, триазатетраин **19b** при концентрации (4 мг/мл) подавляет *Candida albicans* и *Cryptococcus Neoformans* var. *Grubi* при (32 мг/мл).

Оценка фунгицидной активности осуществлена с использованием фитопатогенных микроскопических грибов *Bipolaris sorokiniana*, *Fusarium oxysporum*, которые вызывают корневые гнили зерновых культур. Кроме того, в тест-систему включены *Rhizoctonia solani* – фитопатогенный гриб, возбудитель бурой и сухой гнили (ризоктониоза), поражающий 230 видов сельскохозяйственных растений (картофель, томат, капуста, редис, свекла, фасоль, чечевица, люцерна, лен и др.). Полученные результаты испытаний показывают, что соединения **4b** подавляет лишь один фитопатогенный гриб *Bipolaris sorokiniana*, соединения **8b** и **15a** подавляют развитие *Rhizoctonia solani*. Соединения **19j** и **19h** проявляют фунгицидную активность по отношению к *Bipolaris sorokiniana*, *Fusarium oxysporum* и *Rhizoctonia solani*. Соединения **15b** и **15d**, **19i** проявили фунгицидную активность лишь к *Bipolaris sorokiniana*. Ни одно из испытанных соединений не проявило фунгицидной активности к *Fusarium oxysporum*. Диазатетраин **15c** подавляет *Bipolaris sorokiniana* и *Rhizoctonia solani*. Соединения сравнивались с препаратом «Флуконазол».

Таким образом, испытанные азаацетиленовые пропаргиламины обладают противогрибковой активностью по отношению к фитопатогенным (*Bipolaris sorokiniana*, *Rhizoctonia solani*, *Fusarium oxysporum*) и патогенным (*Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*) грибкам. Полученные результаты свидетельствуют о том, что соединения

могут быть использованы для предпосевной обработки семян, а также опрыскивания надземной части растения в период бутанизации.

Выводы

1. Разработан препаративный метод синтеза ранее труднодоступных *N*-алкил-*N,N*-ди(алкадиинил)аминов и 1-алкил-1-азацicloалкадиенов, катализируемой галогенидами меди (CuCl , CuBr_2) реакцией *N*-алкил-*N,N*-бис(этоксиметил)аминов с α,ω -диацетиленами.
2. Разработан эффективный способ одnoreакторного синтеза *N*-алкил- и *N*-арилзамещенных дипропаргиламинов и бис(алкадиинил)аминов аминометилированием терминальных ацетиленов с помощью *N*-замещенных 1,5,3-диоксазепанов с участием CuCl в качестве катализатора.
3. Разработан новый одnoreакторный метод синтеза азацicloдиенов циклоаминометилированием α,ω -диацетиленов с помощью *N*-замещенных 1,5,3-диоксазепанов с использованием в качестве катализатора CuBr_2 .
4. Предложен катализируемый CuCl метод синтеза новых *N*-замещенных тетрапропаргиламинов четырехкомпонентной реакцией α,ω -диацетиленов с *N*-замещенными 1,5,3-диоксазепанами, формальдегидом и пиперидином, а также реакцией аминометилирования дипропаргиламинов с альдегидами и циклическими вторичными аминами.
5. Катализируемая хлоридом меди реакция аминометилирования α,ω -диацетиленов с параформом или 4-фторбензальдегидом и вторичными ациклическими и циклическими диаминами является эффективным методом синтеза диазатетраацетиленов. Каталитическая циклоконденсация ди-азатетраацетиленов с формальдегидом и пиперазином в диоксане в присутствии CuCl позволила осуществить синтез тетраазатетраацетиленовых макроциклов.
6. В результате проведенных исследований обнаружена высокая противогрибковая активность *in vitro* синтезированных азаацетиленов в отношении патогенных (*Candida albicans*, *Cryptococcus Neoformans ver. Grubi*) и фитопатогенных грибов (*Bipolaris sorokiniana*, *Rhizoctonia solani*, *Fusarium oxysporum*).

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Хабибуллина Г.Р., Зайнуллина Ф.Т., Валиахметова А.Р., Ибрагимов А.Г., Джемелев У.М.
A New Strategy for the Synthesis of Bis(alkadiynyl)amines and Azacycloalkadienes Using Copper-Containing Catalysts // Synthesis, 2016, 48, 2294-2302.

2. Хабибуллина Г.Р., Зайнуллина Ф.Т., Карамзина Д.С., Ибрагимов А.Г., Джемелев У.М. Efficient one-pot method for the synthesis of bis-propargylamines by the reaction of terminal acetylenes with 1,5,3-dioxazepanes catalyzed by copper // *Tetrahedron*, 2017, 73, 2367-2373.
3. Хабибуллина Г.Р., Зайнуллина Ф.Т., Кутепов Б.И., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. Синтез циклических пропаргиламинов аминометилированием α,ω -диацетиленов с помощью 1,5,3-диоксазепанов с участием CuBr_2 -содержащих катализаторов. // *ХГС*, 2018, 54(1).
4. Хабибуллина Г.Р., Зайнуллина Ф.Т., Тюмкина Т.В., Абдуллин М.Ф., Ибрагимов А.Г. Синтез N-замещенных тетрапропаргиламинов каталитическим аминометилированием α,ω -диацетиленов // *ХГС*, 2019, 55(1), 97–102.
5. Хабибуллина Г.Р., Зайнуллина Ф.Т., Тюмкина Т.В., Яныбин В.М., Ибрагимов А.Г. Каталитическое аминометилирование α,ω -диацетиленов вторичными диаминами и альдегидами — эффективный путь к диазаалкатетраинам и тетраазатетраацетиленовым макроциклам // «Известия Академии наук» ISSN 1026-3500, 2019, № 6, 1407.
6. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., Хабибуллина Г.Р., Зайнуллина Ф.Т. Способ получения 1-алкил-1-азацicloалкадинов. // Патент РФ № 2632674, Бюл. № 28 (2017).
7. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., Хабибуллина Г.Р., Зайнуллина Ф.Т., Якупова Л.Р. Способ получения N-алкил-N,N-ди(алкадиинил)аминов. // Патент РФ № 2626008. Бюл. № 21 (2017).
8. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., Хабибуллина Г.Р., Зайнуллина Ф.Т. Способ получения N-алкил(фенил)-N,N-бис[4-алкокси(фенокси, бензилокси, проп-2-инилокси)-2-бутинил]аминов // Патент РФ № 2016146964, Бюл. № 16 (2018).
9. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., Хабибуллина Г.Р., Зайнуллина Ф.Т. Способ получения N-алкил(фенил)-N,N-бис[4-алкокси(фенокси, бензилокси, проп-2-инилокси)-2-бутинил]аминов // положительное решение на выдачу патента от 5.06.19, № 2019116558.
10. Хабибуллина Г.Р., Зайнуллина Ф.Т., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. Эффективный синтез пропаргиламинов каталитической реакцией аминометилирования - диацетиленов с 1,5,3-диоксазепанами // Тезисы докладов XX Менделеевского съезда по общей и прикладной химии, Екатеринбург, 26-30 сентября 2016 Т.4. Медицинская химия: фундаментальные и прикладные аспекты, с. 624 ISBN-978-5-7691-2453-2.
11. Зайнуллина Ф.Т., Хабибуллина Г.Р., Хакимзянова Г.Ф., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. Эффективный метод синтеза азотсодержащих ди- и тетраацетиленов каталитическими превращениями 1,5,3-диоксазепанов // Тезисы докладов Всероссийской

научной конференции с международным участием "Современные проблемы органической химии", Новосибирск, 5-9 июня 2017, с 188.

12. Зайнуллина Ф.Т., Хабибуллина Г.Р., Ибрагимов А.Г. Эффективный медь-катализируемый синтез N-замещенных бис-пропаргиламинов // Материалы III Всероссийской молодежной конференции-школа с международным участием "Достижения химии в агропромышленном комплексе", Уфа, 30 май – 1 июня 2017, С. 26-29. Диплом I степени автору за лучшую работу. ISBN 984-5-7456-0565-9.

13. Зайнуллина, Г. Р. Хабибуллина, Г. Ф. Хакимзянова, А. Г. Ибрагимов, У. М. Джемилев. Однореакторный метод синтеза N- замещенных гетероциклов пропаргилового ряда // Всероссийская конференция молодых ученых, посвященная празднованию 100-летия образования Республики Башкортостан "Химия и технология гетероциклических соединений" Российский фонд фундаментальных исследований Академия наук Республики Башкортостан Уфимский государственный нефтяной технический университет Уфа, 21–24 ноября 2017 года, ISBN 978-5- 9905793-5-4.

14. Ф.Т. Зайнуллина, Г.Ф. Хакимзянова, Г.Р. Хабибуллина, А.Г. Ибрагимов. Эффективный метод синтеза N-замещенных бис- пропаргиламинов // II Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» Министерство образования и науки Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный университет» 15 - 18 ноября 2017 г. Уфа.

15. Гумеров Д.Р., Зайнуллина Ф.Т., Хабибуллина Г.Р., Ибрагимов А.Г., Каталитический синтез бис(пропаргил)аминов аминотилированием ацетиленом с помощью 1,5,3-диоксизепанов // Материалы V Международной молодежной научно-практической школы-конференции «Актуальные вопросы современного химического и биохимического материаловедения» Башкирский государственный университет; отв. ред. О.С. Куковинец. Уфа, 04-05 июня 2018, стр 109-110.

16. Хакимзянова Г.Ф., Зайнуллина Ф.Т., Хабибуллина Г.Р., Ибрагимов А.Г., Синтез дипропаргиламинов аминотилированием α,ω -диацетиленов с помощью вторичных диаминов и формальдегида с участием CuCl // Материалы V Международной молодежной научно-практической школы-конференции «Актуальные вопросы современного химического и биохимического материаловедения» Башкирский государственный университет; отв. ред. О.С. Куковинец. Уфа, 04-05 июня 2018, стр 291-292.

17. Ф.Т. Зайнуллина, Г.Р. Хабибуллина, А.Г. Ибрагимов, У.М. Джемилев, Эффективный синтез ацетиленсодержащих азакарбомакроциклов // Четвёртый

Междисциплинарный Симпозиум по Медицинской, Органической и Биологической Химии и Фармацевтике / под редакцией К.В. Кудрявцева и Е.М. Паниной. – М.: «Перо», 2018, ISBN 978-5-00122-561-4, Новый Свет, Крым, Российская Федерация 23-26 сентября 2018 года, стр 129.

18. Е.С. Федотова, Г.Р. Хабибуллина, Е.В. Третьякова, Ф.Т. Зайнуллина, А.Г. Ибрагимов, Эффективный метод синтеза дитиазациклоалкановых производных метилового эфира малеопимаровой кислоты // IV Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки» 16-19 мая 2018 г., с 212-213.