ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ ИРКУТСКИЙ ИНСТИТУТ ХИМИИ ИМ. А. Е. ФАВОРСКОГО СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РАН

На правах рукописи

Черимичкина Наталья Александровна

ОСНОВНО-КАТАЛИТИЧЕСКИЕ ОДНОРЕАКТОРНЫЕ СИНТЕЗЫ НОВЫХ КАРБО- И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ С УЧАСТИЕМ КЕТОНОВ И АЦЕТИЛЕНА

Специальность 02.00.03 – органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

> Научный руководитель: доктор химических наук Шмидт Елена Юрьевна

Иркутск – 2017

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ4
Глава 1. Нуклеофильное присоединение кетонов к ацетиленам как основа синтеза
карбо- и гетероциклических систем (литературный обзор)8
Введение
1.1. Нуклеофильное присоединение кетонов к арил(гетарил)ацетиленам9
1.2. Нуклеофильное присоединение кетонов к ацетиленам как основа синтеза
карбоциклических систем12
1.2.1. Однореакторный диастереоселективный синтез гексагидроазуленонов12
1.2.2. Однореакторный синтез ацилтерфенилов и ацилированных
полиароматических соединений14
1.3. Нуклеофильное присоединение кетонов к ацетиленам как основа синтеза
гетероциклических систем17
1.3.1. Однореакторный синтез 2,5-диарилфуранов17
1.3.2. Однореакторный синтез Δ^2 -изоксазолинов19
1.3.3. Однореакторный синтез 4,5-дигидропиразолов
1.3.4. Однореакторный синтез 4,5-дигидропиразолкарботиоамидов24
1.3.5. Однореакторный синтез 1-формил-4,5-дигидропиразолов
1.3.6. Однореакторный синтез 2-аминопиримидинов27
1.3.7. Однореакторный синтез бензоксепинов 29
1.4. Основно-каталитическая реакция кетонов с ацетиленом. Однореакторный синтез
7-метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов31
Заключение
Глава 2. Основно-каталитические однореакторные синтезы новых карбо- и
гетероциклических систем с участием кетонов и ацетилена
2.1. Однореакторный синтез 7-метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов из
диалкил(циклоалкил)кетонов и ацетилена
2.1.1. Оптимизация условий синтеза на модельных реакциях пинаколина и
циклогексанона с ацетиленом

2.1.2. Реакция диалкил(циклоалкил)кетонов с ацетиленом в суперосновной системе
КОН/ДМСО. Основные закономерности и особенности
2.2. Однореакторный синтез 3-ацилциклопент-2-ен-1-олов из кетонов и ацетиленов46
2.2.1. Оптимизация условий синтеза на модельной реакции ацетофенона с
ацетиленом
2.2.2. Реакция метиларил(гетарил)кетонов с ацетиленом в суперосновной системе
КОН/ДМСО. Основные закономерности и особенности51
2.3. Однореакторный синтез замещенных фуранов из стерически затрудненных
кетонов и ацетилена
2.3.1. Оптимизация условий синтеза на модельной реакции мезитилметилкетона с
ацетиленом
2.3.2. Реакция стерически затрудненных кетонов с ацетиленом в суперосновной
системе КОН/ДМСО. Основные особенности и закономерности60
Глава 3. Экспериментальная часть65
3.1. Физические методы65
3.2. Исходные реагенты
3.3. Синтез 7-метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов65
3.4. Синтез 3-ацилциклопент-2-ен-1-олов
3.5. Синтез фуранов
ВЫВОДЫ
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Поиск простых и эффективных методов синтеза сложных молекул из легкодоступных прекурсоров является одной из основных и наиболее устойчивых тенденций органической химии. В этом направлении весьма привлекательными являются каскадные реакции, сопровождающиеся образованием нескольких углерод-углеродных связей и приводящие к новым синтетически и фармацевтически важным карбо- и гетероциклическим системам. Ацетилен, благодаря его высокой И многогранной реакционной способности, является особенно ценным блоком для таких реакций, о чем свидетельствует строительным лавинообразный рост публикаций (в том числе, монографий [1 - 3] и обзоров [4 - 8]) в высокорейтинговых химических журналах. Это связано, в значительной способностью степени, co ацетилена выступать одновременно в качестве нуклеофильного и электрофильного реагента. В супероснований (гидроксид или алкоксид присутствии щелочного металла/полярный негидроксильный растворитель), эта двойственная способность ацетилена наиболее реакционная выражена, отчасти вследствие его более глубокого депротонирования. Кроме того, анионы, атакующие тройную связь, в присутствии супероснований являются более реакционными в силу их частичной десольватации, то же самое происходит и В случае ацетиленид-ионов. Сочетание ЭТИХ ДВУХ конкурирующих процессов (депротонирование ацетилена И обеспечивает нуклеофильное присоединение К тройной связи) новых реакций, собой возможность протекания представляющих однореакторные многоступенчатые сборки сложных структур с участием нескольких молекул.

К каскадным сборкам такого типа относятся недавно открытые реакции с участием ацетилена и кетонов в присутствии супероснований, в

результате которых две простые молекулы (ацетилен и кетон), претерпевая каскад превращений селективно (в ряде случаев диастереоселективно) образуют сложные циклические структуры (гексагидроазуленоны, ацилтерфенилы, диоксабициклооктаны, фураны, бензоксепины и др.).

Настоящая диссертация представляет собой дальнейшее развитие этого перспективного подхода к синтезу циклических структур на основе реакций ацетилена и кетонов в суперосновных системах.

Цель работы – поиск и систематическое изучение новых основнокаталитических каскадных реакций ацетилена с кетонами и разработка на их основе эффективных и селективных однореакторных синтезов практически важных карбо- и гетероциклических систем. Установление границ применимости новых реакций, определение основных факторов, контролирующих их хемо-, регио- и стереоселективность.

Исследования, проведенные в рамках диссертационной работы, выполнены в соответствии с планами НИР Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН по теме: «Разработка новых атомэкономных реакций ацетилена и его замещенных и производных, фундаментальных гетероциклов, фосфора, элементного фосфорорганических и фосфорхалькогеноорганических соединений, в том числе с участием активированных анионов, цвиттер-ионов, карбенов и радикалов с целью получения физиологически активных веществ и материалов для передовых технологий» (N⁰ инновационных гос. регистрации 01201281991). Отдельные результаты были получены при финансовой поддержке грантов Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ (НШ-7145.2016.3), Российского научного фонда (№ 14-13-00588) и Российского фонда фундаментальных исследований (№№ 11-03-00270, 12-03-31075, 16-03-00449).

Научная новизна и практическая значимость работы. Разработан однореакторный синтез алкилзамещенных 7-метилен-6,8диоксабицикло[3.2.1]октанов на основе каскадной реакции

диалкил(циклоалкил)кетонов с ацетиленом в суперосновной системе КОН/ДМСО, открывающий прямой путь к новым производным феромонов насекомых и их ранее неизвестным тетрациклическим семействам.

Открыта однореакторная диастереоселективная сборка 3ацилциклопентен-2-ол-1-ов из кетонов и ацетилена, протекающая в системе КОН/ДМСО. С использованием реакции 1,5-дикетонов с ацетиленами разработан однореакторный синтез функционализированных циклопентенов – перспективных строительных блоков для тонкого органического синтеза.

Открыта однореакторная сборка фуранов, сопряженных с ароматическими, полиароматическими, гетероароматическими и металлоценовыми системами, из стерически затрудненных кетонов и ацетилена в системе КОН/ДМСО.

Личный вклад автора. Представленные в диссертации результаты получены лично автором или при его непосредственном участии. Соискатель самостоятельно планировал и выполнял экспериментальную работу, анализировал результаты, участвовал в интерпретации спектральных данных, в подготовке и написании публикаций.

публикации. Отдельные Апробация работы И результаты были представлены Всероссийской настоящего исследования на молодежной научной конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Шерегеш, 2015), на конкурсе проектов молодых ученых ИрИХ СО РАН в рамках «III Научных чтений, посвященных памяти ак. А. Е. Фаворского» (Иркутск, 2015), на школе-конференции молодых ученых с международным участием «V Научные чтения, посвященные памяти ак. А. (Иркутск, E. 2017). По Фаворского» материалам диссертации опубликовано 9 статей в международных и отечественных журналах, тезисы 2 докладов.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 118 страницах. Первая глава – обзор литературы, посвященный открытию и

разработке новой общей реакции нуклеофильного присоединения кетонов к ацетиленам и ее использованию в синтезе карбо- и гетероциклических систем. Результаты собственных исследований обсуждаются во второй главе, необходимые экспериментальные подробности приведены в третьей главе. Завершается рукопись выводами и списком цитируемой литературы (246 наименований).

Глава 1. Нуклеофильное присоединение кетонов к ацетиленам как основа синтеза карбо- и гетероциклических систем (*литературный обзор*)

Введение

Химия ацетилена – это важная и быстро развивающаяся область органического синтеза. Причина – его высокая и уникальная реакционная способность [9 - 15]. Большинство превращений с участием ацетилена – это реакции присоединения, которые являются атом-экономными и энергосберегающими (протекают с выделением тепла), т.е. соответствуют принципам "зеленой" химии.

Наибольшее развитие сегодня получают реакции, протекающие через карбанионные интермедиаты различной природы – реакции Фаворского (ацетилен-алленовая изомеризация, винилирование, этинилирование). Как правило, они катализируются гидроксидами или алкоксидами щелочных металлов, которые могут образовывать с ацетиленом выделяемые комплексы (комплексы Тедески) [16], т.е., по своей природе приближаются к металлокомплексным. Как известно, концентрация карбанионов и их реакционная способность повышаются в присутствии сильных оснований. Поэтому для стимулирования этих реакций используют суперосновные среды, реагенты и катализаторы [17 -20]. Концепция суперосновности, впервые сформулированная академиком Б. А. Трофимовым [21], систематически развивается в течение последних десятилетий в Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского СО РАН [22 - 26] и успешно используется другими коллективами [27 - 32].

Именно в суперосновных системах недавно была открыта новая общая реакция формирования углерод-углеродной связи – регио- и стереоселективное нуклеофильное присоединение кетонов к арил- и гетарилацетиленам, приводящее к образованию β,γ-этиленовых кетонов

[33 - 38]. Эта новая фундаментальная реакция не только открывает неизвестные грани химии ацетиленов и кетонов (двух важнейших классов органических соединений), но и быстро становится основой для высокоэффективных, зачастую однореакторных синтезов синтетически и фармацевтически важных карбо- и гетероциклических систем. Краткому рассмотрению особенностей этой новой реакции и использованию до сих пор труднодоступных β,γ-этиленовых кетонов как синтонов И дизайне сложных молекул посвящен интермедиатов в настоящий литературный обзор.

1.1. Нуклеофильное присоединение кетонов к арил(гетарил)ацетиленам

Поскольку кетоны как СН-кислоты [39, 40] в присутствии сильных депротонируются, их карбанионы теоретически должны оснований присоединяться к тройной С-С-связи как С-нуклеофилы. Действительно, было найдено, что при температуре 80-100 °C кетоны в суперосновных системах [MOH (M = Na, K, Cs)/ДМСО] [33 - 36], а также в гомогенных суперосновных системах КОН/НОВи^t/ДМСО [37] или КОВи^t/ДМСО [38] регио- и стереоселективно присоединяются к арил- и гетарилацетиленам, образуя В,у-этиленовые кетоны 1 Е-конфигурации (Схема 1.1). Наиболее эффективной этой реакции оказалась суперосновная В система КОВи^t/ДМСО [38].

Схема 1.1

$$R^{1} \rightarrow R^{2} + = R_{3} \xrightarrow{MOR/ДMCO} R^{1} + R_{3} \xrightarrow{MOR/ДMCO} R^{1} = Alkyl, Aryl, Hetaryl; R^{2} = H, Alkyl, Aryl; R^{1}-R^{2} = cyclo-Alkyl; R^{3} = Aryl, Hetaryl; M = Na, K, Cs; R = H, Bu^{t}$$

Как и все процессы основно-каталитического винилирования ацетиленами, эта реакция представляет собой нуклеофильное присоединение депротонированного кетона **A** к тройной связи. Такие реакции обычно протекают с образованием аддуктов Z-конфигурации (согласованное *транс*-присоединение нуклеофилов с одновременным переносом протона среды ИЛИ реагента К формирующемуся [41]. Наблюдаемое карбанионному центру) нарушение трансприсоединения объясняется [38] изомеризацией интермедиата в его депротонированной форме Б, в которой возможно свободное вращение арильной группы. Движущей силой такой изомеризации может быть хелатирование катиона калия карбонильной группой и карбанионной частью в шестичленном шести р-электронном псевдо-ароматическом цикле В, который фиксирует *Е*-конфигурацию (Схема 1.2).

Схема 1.2



Удивительно, что в данном случае не происходит ожидаемой изомеризации β,γ-этиленовых кетонов в сопряженные α,β-изомеры, очевидно из-за конкурирующего сопряжения этиленового фрагмента с ароматическим кольцом.

В алифатические, циклоалифатические, реакцию вступают алкилгетероароматические Реакция алкилароматические И кетоны. эффективна в ряду различных арил- и гетарилацетиленов, а также в случае функционализированных ацетиленов. Например, под действием супероснований КОН/ДМСО или КОВи^t/ДМСО (100 °C, 1 ч) кетоны присоединяются к пропаргиловым эфирам [42] как по интернальному, так и по терминальному положениям (Схема 1.3). В первом случае образуются

аддукты 2 *Z*-конфигурации, соответствующие присоединению одной молекулы кетона к одной молекуле ацетилена. Во втором случае образуются аддукты одной молекулы кетона и двух молекул пропаргилового эфира, диаддукты 3 *E*-конфигурации.

Схема 1.3



 $R^1 = Ph, 4-PhC_6H_4; R^2 = Me, Bu^n$

Поскольку известно [18], что при комнатной температуре (КОН/ДМСО, 15 мин) пропаргиловые эфиры изомеризуются В соответствующие аллены, то при 100 °С с кетонами фактически реагируют аллениловые эфиры. Действительно, те же самые результаты были получены как с пропаргиловыми, соответствующими так И С аллениловыми эфирами [42].

Неожиданным (в отличие от моноаддуктов 2 [43]) является образование диаддуктов 3, а также отсутствие в реакционных смесях моноаддуктов к терминальному углеродному атому. Это объясняется [42] тем, что первоначально образующийся винильный карбанион **Б** (Схема 1.4) не гасится на этой стадии протоном среды. Вместо этого происходит внутримолекулярный перенос протона и образование α-карбаниона **B**, который присоединяется к терминальному углероду второй молекулы алленилового эфира.

Схема 1.4



Такой перенос протона не имеет места при присоединении к интернальному углеродному атому аллена (Схема 1.5), поскольку аллильный карбанион Γ является менее основным, чем винильный карбанион **Б** [40], а также стерически более доступным для атаки протоном среды.

Схема 1.5



 β , γ -Этиленовые кетоны **1** являются ценными строительными блоками в органическом синтезе [44, 45] и дизайне ряда лекарств [46 - 50]. Эти кетоны гораздо менее доступны, чем их термодинамически более устойчивые α , β -изомеры, легко получаемые кротоновой конденсацией. Синтез β , γ -этиленовых кетонов, как правило, многостадиен [51, 52], нередко требует экзотических исходных реагентов [53, 54] и металлокомплексных катализаторов [55, 56].

Одним из перспективных направлений является использование реакции нуклеофильного присоединения кетонов к ацетиленам (Свинилирование кетонов ацетиленами) как первой стадии в синтезах более сложных молекул (без предварительного выделения β,γ-этиленовых кетонов). Рассмотрим примеры.

1.2. Нуклеофильное присоединение кетонов к ацетиленам как основа синтеза карбоциклических систем

1.2.1. Однореакторный диастереоселективный синтез гексагидроазуленонов

Найдено [57], что результатом взаимодействия 2алкилциклогексанонов с арилацетиленами в суперосновной системе КОН/ДМСО (100 °C, 1 ч) является диастереоселективное образование гексагидроазулен-4(5*H*)-онов **4** (Схема 1.6).



Первой стадией этой реакции является нуклеофильное присоединение кетонов к арилацетиленам (Схема 1.7) [57]. Образующиеся 2-стирилкетоны 1 этинилируются второй молекулой арилацетилена. Далее происходит синхронная перегруппировка кислород-центрированного шестичленного циклического аниона **A** (по мнению авторов [57] с гидридным переносом) с сужением в пятичленный цикл **Б**. Циклизация аниона **B** завершает образование гексагидроазуленонов **4**.

Схема 1.7



Идентификация в реакционных смесях первичных аддуктов (стирилкетонов 1) подтверждает, что первой стадией сборки гексагидроазуленонов 4 является присоединение 2-алкилциклогексанонов к арилацетиленам [57].

Важно подчеркнуть, что в ходе синтеза гексагидроазуленонов **4** из молекулы кетона и двух молекул арилацетилена в одну препаративную стадию образуются четыре С-С-связи и диастереоселективно формируется сложная бициклическая система.

Азуленоновые структуры привлекают внимание исследователей, благодаря их биологической и фармацевтической значимости (селективные ингибиторы вируса иммунодефицита человека) [58 - 60]. Тем не менее, синтетические подходы к диастереоселективным методам их получения до сих пор немногочисленны. Среди известных синтезов можно отметить катализируемую солями родия внутримолекулярную циклизацию β -арил- α -диазокетонов (внутримолекулярная реакция Бюхнера) [61 - 64] и циклоприсоединение 2-ацил-2-фенилкетенов к ацетиленовым эфирам [65].

1.2.2. Однореакторный синтез ацилтерфенилов и ацилированных полиароматических соединений

Недавно нуклеофильное присоединение кетонов к арилацетиленам было успешно использовано для однореакторного синтеза ацилированных терфенилов и конденсированных полиароматических соединений [66, 67]. Обнаружено [66], что при нагревании ацетиларенов с арилацетиленами в суперосновной системе КОВи^t/ДМСО (4-4.5 ч) образуются ацилированные терфенилы **5** с выходом 53-80% (Схема 1.8).

Схема 1.8



Aryl = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-PhC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2-Phenanthrenyl, 2-Thienyl; R = H, 4-Me, 4-Ph, 3-F

Реакция осуществляется следующим образом: смесь кетона, арилацетилена и KOBu^t (мольное соотношение кетон : арилацетилен : KOBu^t = 1 : 1 : 1) в ДМСО нагревается при 100 °C в течение 4-4.5 ч. Выяснилось, что для повышения эффективности синтеза следует использовать подкисляющую добавку (вода, гидрокарбонат натрия, уксусная кислота), понижающую основность среды. Так, если после выдерживания смеси кетона и арилацетилена (100 °C, 0.5 ч) в системе КОВи^т/ДМСО, в нее вводится подкисляющая добавка и нагревание продолжается в течение 4 ч, выходы целевых продуктов резко повышаются. Лучшие результаты были достигнуты при использовании уксусной кислоты (0.66 экв. по отношению к реагентам).

В реакционных смесях, кроме терфенилов 5, идентифицированы (ГЖХ, ЯМР) толуол 6а (если реакция проводилась с фенилацетиленом) 6б или его производные, например 4-метил-1,1'-бифенил (при 4-этинил-1,1'-бифенила использовании В качестве ацетиленовой компоненты, Схема 1.9). Данный факт указывает на то, что процесс элиминирования метилароматических соединений является общим.

Схема 1.9



Согласно предложенной схеме образования терфенилов 5 (Схема 1.10) [66], первой стадией является нуклеофильное присоединение кетонов к арилацетиленам. Далее аддукты (β , γ -этиленовые кетоны **1**) подвергаются кротоновой димеризации с образованием триенов A, которые изомеризуются в сопряженные триены Б. Последние циклизуются в дигидробензолы В (основно-каталитическая или электроциклизация), ароматизирующиеся путем элиминирования метилароматических соединений (вероятно по механизму E1cb с участием основания).



Для дополнительного подтверждения схемы этого превращения была проведена конденсация предварительно выделенных β , γ -этиленовых кетонов **1** \mathbf{a} , \mathbf{b} – предполагаемых ключевых интермедиатов – под действием KOBu^t (0.66 экв. по отношению к кетону **1**) в ДМСО [66]. Ожидаемые терфенилы **5** \mathbf{a} , \mathbf{b} были получены с хорошими выходами (Схема 1.11).

Схема 1.11



Показано [66], что в реакции пропиофенона с фенилацетиленом в вышеуказанных условиях образуется лишь равновесная смесь изомерных β,γ- и α,β-этиленовых кетонов в соотношении 2:1 (Схема 1.12). Это связано, очевидно, с тем, что в данном случае кротонизация (как необходимая стадия каскадной последовательности) становится невозможной.

Схема 1.12



Функционализированные терфенилы широко используются в материаловедении как строительные блоки для получения теплоносителей, лазерных красителей, сцинтилляторов, термостойких полимерных

материалов [68 - 70]. Некоторые производные терфенилов обладают нейропротекторной, цитотоксической, иммунодепрессантной И антикоагулянтной активностью [71, 72]. Классическими методами синтеза терфенилов являются замещенных реакции свободно-радикального замещения в ароматическом кольце, реакция Ульмана, конденсация хинонов [72]. Недавно были опубликованы синтезы терфенилов с использованием кросс-сочетания бистрифлатов дигидроксибензофенонов с арилборными кислотами (катализ комплексами палладия) [73], [2+2+2]сочетания 1,3-дикарбонильных соединений с терминальными ацетиленами (катализ комплексами марганца) [74] и [4+2]-бензаннелирования ениналей с енолами (катализ комплексами золота) [75, 76]. Рассмотренный выше синтез терфенилов представляет собой однореакторный легкий И эффективный путь получения ацилтерфенилов родственных И полиароматических соединений с использованием основнокаталитической реакции кетонов и арилацетиленов.

1.3. Нуклеофильное присоединение кетонов к ацетиленам как основа синтеза гетероциклических систем

1.3.1. Однореакторный синтез 2,5-диарилфуранов

Впервые о возможности основно-каталитического однореакторного синтеза диарилфуранов из алкиларилкетонов и арилацетиленов сообщалось в работе [33]. Было обнаружено, что ацетофенон и 2-ацетилнафталин реагируют с 4-нитрофенилацетиленом в суперосновной системе КОН/ДМСО (100 °C, 1 ч) с образованием 2-(4-нитрофенил)-5-фенилфурана **7a** и 2-нафтил-5-(4-нитрофенил)фурана **76** с препаративными выходами 22 и 26%, соответственно (Схема 1.13).



На первой стадии кетоны как С-нуклеофилы присоединяются к арилацетиленам. Образующиеся диеноляты калия **A** далее циклизуются в дигидрофураны **Б** (Схема 1.14), которые окисляются (возможно, под действием ДМСО или кислорода воздуха) в фураны **7**.

Схема 1.14



Дальнейшее развитие синтез 2,5-диарилфуранов 7 из алкиларилкетонов и арилацетиленов получил в работе [77]. Целевые фураны 7 были получены в две препаративные стадии. Предварительно синтезированные β,γ-этиленовые кетоны 1 (путем нуклеофильного присоединения алкиларилкетонов к арилацетиленам) далее вовлекались в реакцию окислительной циклизации в системе (NH₄)₂Ce(NO₃)₆/KBr. 2,5-Диарилфураны 7 были выделены с выходами 42-92% (Схема 1.15).

Схема 1.15



Отметим, что 2,5-диарилзамещенные фураны являются структурными фрагментами соединений, обладающих противораковыми [78] и противовоспалительными [79] свойствами. Таким образом, нуклеофильное присоединение кетонов к ацетиленам открывает простой путь к широкому ряду дизамещенных фуранов из широкодоступных реагентов.

1.3.2. Однореакторный синтез Δ^2 -изоксазолинов

В работе [80] нуклеофильное присоединение кетонов к арилацетиленам было успешно использовано в однореакторном синтезе 5бензил- Δ^2 -изоксазолинов 8. Реакция кетонов с арилацетиленами в присутствии системы КОВи^t/ДМСО (100 °C, 0.5 ч) с последующей обработкой реакционной смеси водой и гидрохлоридом гидроксиламина (70 °C, 1.5-3.5 ч), а затем гидроксидом калия (70 °C, 0.5 ч) завершается образованием изоксазолинов 8 с выходом 45-88% (Схема 1.16).

Схема 1.16



 $R^{1} = Me, Pr^{n}, Bu^{n}, Ph, 4-PhC_{6}H_{4}, 4-FC_{6}H_{4}, 4-AcC_{6}H_{4}, 2-Naphtyl;$ $R^{2} = H, Et, Pr^{n};$ $R^{3} = H, 4-Me, 4-Ph, 3-F$

Сборка Δ^2 -изоксазолинов, по-видимому, включает следующие основные стадии (Схема 1.17) [80]: образующиеся в результате нуклеофильного присоединения кетонов к арилацетиленам диеноляты калия **A** высвобождают β , γ -этиленовые кетоны **1**, которые реагируют с гидроксиламином. Далее происходит замыкание кольца, вероятно, через предварительную прототропную изомеризацию оксимов **Б** в оксимы соответствующих α , β -этиленовых кетонов **B** *Z*-конфигурации.



Предложенную схему авторы [80] подтверждают синтезом оксимов **Б** (**9а-г**) из β,γ-этиленовых кетонов **1**, выделенных из реакционных смесей в этих же условиях. Показано, что оксимы диалкил- и циклоалкилкетонов **9а,б** селективно образуются как *E,E*-изомеры, в то время как алкиларилкетоны при оксимировании дают *Z,E*-изомеры **9в,г** (Схема 1.18). Схема 1.18



Найдено [80], что оксимы **9а-г** циклизуются в соответствующие Δ^2 изоксазолины **8а-г** под действием гидроксида калия (70 °C, 0.5 ч), что подтверждает, как предполагалось выше (Схема 1.17), легкую изомеризацию как оксимного фрагмента (для оксимов *E*,*E*-конфигурации **9а**,**б**), так и этиленового фрагмента.

 Δ^2 -Изоксазолины привлекают внимание исследователей благодаря их противотуберкулезной [81], противогрибковой [82], антибактериальной [83], антидепрессантной [84] и противовирусной активности [85]. Кроме того, Δ^2 -изоксазолины являются ценными строительными блоками, например, в синтезе β-аминокислот [86, 87], β-гидроксинитрилов [88], βгидроксикетонов [89 - 92], γ-аминоспиртов [93 - 98]. Δ^2 -Изоксазолины получают чаще всего путем 1,3-диполярного циклоприсоединения алкенов к нитрилоксидам [81, 99 - 101] или циклизацией α , β -ненасыщенных кетонов с гидроксиламином [83, 85, 102, 103]. Похожие на синтезированные в работе [80] 5-бензил-3-фенил- Δ^2 -изоксазолины недавно были получены по реакции Дильса-Альдера ароматических альдоксимов с алкенами [81, 100, 104].

1.3.3. Однореакторный синтез 4,5-дигидропиразолов

В работе [105] нуклеофильное присоединение кетонов к ацетиленам было положено в основу однореакторного синтеза замещенных 4,5дигидропиразолов **10** (к сожалению, без ссылок на авторов, открывших эту реакцию). После обработки кетонов арилацетиленами в системе KOBu^t/ДМСО (100 °C, 0.5 ч) и последующего добавления арилгидразинов (100 °C, 3-6 ч), дигидропиразолы **10** образуются с препаративными выходами 28-88% (Схема 1.19).

Схема 1.19



4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2-Naphthyl, 2-Pyridyl, 2-Thienyl, 2-Furyl, 2-Benzofuryl; $R^2 = H$, Me, Et; $R^3 = H$, Et, MeO, F; $R^4 = Ph$, 4-MeOC₆H₄, 3-ClC₆H₄

Как и выше рассмотренные реакции, образование пиразолинов начинается с нуклеофильного присоединения кетонов к арилацетиленам (Схема 1.20). Аддукты 1 реагируют с гидразинами, далее следует прототропная изомеризация β,γ-этиленовых гидразонов **A** в сопряженные α,β-изомеры **Б**, внутримолекулярная циклизация которых завершает формирование дигидропиразольного цикла.



В ряде случаев авторам удалось выделить из реакционных смесей предполагаемые интермедиаты, например, β , γ -этиленовый кетон **1** и гидразон **A**. Последний в условиях реакции (КОВи^t/ДМСО, 100 °C, 4 ч) образует соответствующий 4,5-дигидропиразол **10** (выход 95%), что подтверждает предложенную схему образования (Схема 1.20).

В работе [106] схожие по строению 4,5-дигидропиразолы **11** были получены однореакторно (по той же схеме) из кетонов, фенилацетилена (КОН/ДМСО, 100 °С, 1 ч) и алкилгидразинов (Схема 1.21).

Схема 1.21



Однако, в данном случае (Схема 1.21), кроме 4,5-дигидропиразолов **11**, из реакционных смесей были выделены изомерные 5- и 3бензилпиразолы **12**, **13**, суммарный выход которых не превышал 20% [106].

Очевидно, что 5-бензилпиразолы **12** являются результатом ароматизации 5-бензил-4,5-дигидропиразолов **11** (окисление

диметилсульфоксидом [107] или кислородом воздуха, присутствующим в реакционной смеси).

Образование изомерных 3-бензилпиразолов 13 (Схема 1.22), вероятно, происходит путем атаки $NH(R^2)$ -функции гидразина на карбонильную группу кетона 1 и последующего внутримолекулярного присоединения NH_2 -группы к стирольному фрагменту (примеры нуклеофильного присоединения к стиролам известны [108 - 110]). Повидимому, дигидропиразолы **B** в условиях реакции количественно ароматизируются в пиразолы 13 (в реакционной смеси полностью отсутствуют дигидропиразолы **B**).

Схема 1.22



Соединения, содержащие дигидропиразольный цикл, обладают противоопухолевыми, антибактериальными [112], противовирусными, противогрибковыми и противовоспалительными свойствами [113, 114] и активно используются в синтезе медицинских препаратов [115 - 117].

Одним из самых распространенных подходов к получению 4,5дигидропиразолов является реакция халконов с гидразинами [118 - 120]. Успешно разрабатываются энантиоселективные синтезы дигидропиразолов, например, каталитическое 1,3-диполярное циклоприсоединение диазоалканов [121], диазоацеталей [122, 123], а также нитрилиминов [124] к ненасыщенным карбонильным соединениям, [3+2]циклоприсоединение азометиниминов к замещенным ацетиленам [125] и гидразонов к терминальным олефинам [126].

1.3.4. Однореакторный синтез 4,5-дигидропиразолкарботиоамидов

Результаты, полученные в работе [127] – пример использования нуклеофильного присоединения кетонов к арилацетиленам в однореакторном синтезе 4,5-дигидропиразол-1-карботиоамидов **14**.

Путем последовательной реакции кетонов с фенилацетиленом в системе КОН/ДМСО (100 °C, 1 ч) и затем с тиосемикарбазидом (70 °C, 1 ч) в одну препаративную стадию были синтезированы 4,5-дигидропиразол-1-карботиоамиды **14а,6** с выходами 56 и 58%, соответственно (Схема 1.23).

Схема 1.23



Пиразолиновый цикл, как уже рассматривалось выше, образуется за счет присоединения NH_2 -функции тиосемикарбазида к карбонильной группе β , γ -этиленового кетона **1** (Схема 1.24). Второй стадией реакции, повидимому, является прототропное перемещение двойной связи в α , β -положение гидразонной функции, при этом, как известно, резко возрастает ее нуклеофильность и облегчается замыкание пиразолинового цикла. Прототропной перегруппировке, по мнению авторов [127], должно способствовать присутствие эквимольного количества КОН, выделяющегося при разложении енолята **A**.



В то же время авторы [127] не исключают нуклеофильное присоединение NH-тиосемикарбазидного фрагмента к двойной связи β,γаддукта **Б** без его предварительной прототропной изомеризации, поскольку, как уже упоминалось, нуклеофильное присоединение к стирольному фрагменту также возможно [108 - 110].

Показано [105], что дигидропиразол-1-карботиоамиды можно получать по этой схеме с использованием замещенных тиосемикарбазидов.

Тиоамиды пиразольного ряда находят применение в дизайне противораковых препаратов [128 - 130], следовательно, рассмотренный выше однореакторный синтез из широко доступных кетонов и ацетиленов, открывает новые возможности для поиска лекарственных препаратов в ряду пиразолтиоамидов.

1.3.5. Однореакторный синтез 1-формил-4,5-дигидропиразолов

В работах [131, 132] был успешно реализован однореакторный синтез 1-формил-4,5-дигидропиразолов **15** (выход 52-81%, Схема 1.25) путем последовательной реакции кетонов с арилацетиленами (KOBu^t/ДМСО, 100 °C, 0.5 ч), затем с гидразин гидратом (25 °C, 2-3 мин) и муравьиной кислотой (100 °C, 1 ч).



 $R_3 = H, 4-Me, 3-F$

Сборка 1-формил-4,5-дигидропиразолов 15, как и пиразолинов 10, 11 и 14 протекает по схеме нуклеофильного присоединения кетонов к арилацетиленам с последующим взаимодействием β,γ-этиленовых кетонов 1 с гидразином. Далее аддукты A реагируют с муравьиной кислотой (Схема 1.26) с образованием формилгидразонов Б, которые циклизуются в дигидропиразолы 15 (вероятно после прототропной изомеризации в α,βэтиленовые гидразоны).

Схема 1.26



В литературе имеются лишь единичные примеры синтеза 1формил-4,5-дигидропиразолов, в основном, основанные на реакции халконов с гидразином в муравьиной кислоте [133, 134]. Известно, что некоторые из их представителей проявляют противоопухолевые [135, 136], [137, 138]. [139 антибактериальные антимикробные 141] И противовоспалительные [142] свойства. Таким образом, однореакторный синтез из кетонов и ацетиленов принципиально дополняет существующие получения 1-формил-2-пиразолинов, вносит методы вклад В ИХ структурное разнообразие и может быть использован для поиска и дизайна новых лекарственных средств.

1.3.6. Однореакторный синтез 2-аминопиримидинов

В работе [143] был успешно реализован однореакторный синтез 2аминопиримидинов. Реакция кетонов с арилацетиленами в присутствии системы КОВи^t/ДМСО (100 °C, 0.5 ч) с последующей обработкой реакционной смеси солью гуанидина (70 °C, 0.5-4.0 ч), а затем гидроксидом калия (70 °C, 0.5 ч) завершается образованием 2-амино-4бензилпиримидинов **16** или 4-незамещенных 2-аминопиримидинов **17** с выходом 30-80% (Схема 1.27).

Схема 1.27



Первой стадией образования обоих типов 2-аминопиримидинов является С-винилирование кетонов ацетиленами (Схема 1.28). β , γ -Этиленовые кетоны **1** образуют с гуанидином аддукты **A**, циклизующиеся в дигидропиримидины **Б**, дальнейшая ароматизация которых протекает по двум направлениям: когда $R^2 = H$, происходит дегидрирование с образованием 4-бензил-2-амино-пиримидинов **16**, когда $R^2 \neq H$, имеет место элиминирование метилароматических соединений (идентифицированы методами ГЖХ и ЯМР) из дигидропиримидинового кольца, что приводит к 4-незамещенным 2-аминопиримидинам **17**.



Синтез 2-аминопиримидинов эффективен в широком ряду кетонов (диалкил-, циклоалкил-, алкиларил- и алкилгетарилкетоны) и замещенных арилацетиленов.

Показано [143], что ароматизация промежуточных дигидропиримидинов **Б** не протекает без дополнительного добавления КОН. При этом, ароматизация происходит при проведении экспериментов в атмосфере аргона, что исключает участие в процессе окисления кислорода воздуха. ДМСО также в этом случае не является окислителем, поскольку по данным хромато-масс-спектрометрии в реакционных смесях, полученных по завершению синтеза аминопиримидинов, диметилсульфид не был обнаружен даже в следовых количествах.

В качестве дополнительного доказательства схемы образования 2аминопиримидинов была проведена реакция предварительно полученных β,γ -этиленовых кетонов **1в-д** с нитратом гуанидина в найденных выше условиях. Ожидаемые 2-аминопиримидины **16а,б** и **17а** были получены с выходами 67, 56 и 72%, соответственно (Схема 1.29).



Пиримидиновое структурным фрагментом кольцо является нуклеиновых кислот [144 - 149], многих известных медицинских [150 152]. Открытие препаратов рядов 2-аминопиримидинов, ингибирующих протеинкиназу [144, 153, 154], является прорывом в области синтетической химии 2-аминопиримидинов, стимулирующим развитие удобных методов получения. Наиболее поиск И ИХ распространенным конденсация подходом является халконов С гуанидином [155 - 159]. По сути, этот метод является двухстадийным, поскольку требует предварительного получения халконов и имеет ограниченный субстратный охват (ароматические заместители). Реакция кетонов с арилацетиленами и гуанидином обеспечивает прямой (одна препаративная стадия) путь к 2-аминопиримидинам из простейших реагентов и имеет более широкий охват.

1.3.7. Однореакторный синтез бензоксепинов

В работе [160] разработан однореакторный синтез бензоксепинов на основе реакции нуклеофильного присоединения кетонов к 2фторфенилацетиленам под действием супероснования КОВи^t/ДМСО (Схема 1.30). Получен широкий ряд (41 пример) бензоксепинов **18** с алифатическими, ароматическими и гетероароматическими заместителями с выходами 54-91%.



Образующиеся на первой стадии реакции β,γ-этиленовые кетоны **1** (аддукты кетонов и *орто*-фторфенилацетиленов, Схема 1.31) подвергаются внутримолекулярной циклизации путем замещения фтора в интермедиате **A** (енольная форма кетонов **1**).

Схема 1.31



Схему образования бензоксепинов авторы [160] подтверждают выделением предполагаемого интермедиата (β , γ -этиленового кетона **1**е – аддукта 2-ацетилфурана и 2-фторфенилацетилена), дальнейшее нагревание которого в присутствии системы KOBu^t/ДМСО приводит к ожидаемому бензоксепину **18а** (Схема 1.32).

Схема 1.32



Показано, что реакция ограничена только 2-фторарилацетиленами и не имеет места для других галогенарилацетиленов, например, в случае

взаимодействия 2-ацетилфурана с 2-хлорфенилацетиленом в тех же условиях образования бензоксепина не происходит.

Бензоксепины ____ ЭТО структурные фрагменты некоторых биологически активных природных соединений, таких как птерулиновая кислота [161]. птероксилин [162] И артористильбен [163]. бензоксипины Функционализированные получают катализируемыми переходными металлами реакциями внутримолекулярной циклизации ароматических алкинолов [164] или пропинилоксибензальдегидов [165], внутримолекулярного гидроацилирования олефинов [5+2]-[166]. ароилметоксиарилборных аннелирования кислот С алкинами ИЛИ алленоатами [167, 168], циклизации *орто*-гало-*β*-хлорстиролов с кетонами [169] или орто-винилфенолов с алкинами [170].

1.4. Основно-каталитическая реакция кетонов с ацетиленом. Однореакторный синтез 7-метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов

В работе [171] впервые показано, что реакция алкиларил- и алкилгетарилкетонов с незамещенным ацетиленом в суперосновных системах МОН/ДМСО (М – щелочной металл, 80 °C, 1 ч) не останавливается на стадии первичного аддукта кетона с ацетиленом. В данном случае происходит сложный каскад превращений, завершающийся образованием 7-метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов **19** с выходом 15-86% (Схема 1.33).

Схема 1.33

$$R^{1} \rightarrow HC \equiv CH \xrightarrow{MOH/ДMCO} R^{1} \rightarrow HC \equiv CH \xrightarrow{MOH/ДMCO} R^{1} \rightarrow R^{2} \rightarrow R^{1} \rightarrow R^{2}$$

$$R^{1} = Ph, 4-ClC_{6}H_{4}, 2-Naphthyl, \qquad 19, \text{ до 86\%}$$

2-Phenantrenyl, 2-Thienyl;

$$R^{2} = H, \text{ Me};$$

$$M = K, Cs$$

Предложена схема образования 6,8-диоксабициклооктанов 19 1.34), согласно которой депротонированный (Схема кетон (αкарбонильный карбанион А) присоединяется к ацетилену с образованием аддукта 1, прототропно изомеризующегося в сопряженный α,β-изомер Б. Далее вторая молекула депротонированного кетона (карбанион А) присоединяется к активированной двойной связи аддукта Б. 1,5-Дикетон В этинилируется (реакция Фаворского) второй молекулой ацетилена по одной из карбонильных групп. Третичный пропаргиловый спирт Г образует полуацеталь Д в результате внутримолекулярной атаки гидроксильной функции на карбонильный углерод. Нуклеофильное присоединение образующейся гидроксильной группы к ацетиленовому фрагменту приводит к замыканию второго цикла и формированию экзоциклической двойной связи.

Схема 1.34



Важной особенностью этой неожиданной реакции является то, что в ходе одной синтетической стадии образуются сразу три С-С-связи и две связи С-О с высокой стереоселективностью: из нескольких возможных диастереомеров образуется только один. Кроме того, реакция хемо- и региоселективна, учитывая многочисленность возможных первичных и промежуточных реакций кетонов и ацетилена в присутствии оснований (прямая и обратная реакции Фаворского, альдольно-кротоновая

конденсация исходных кетонов, винилирование ацетиленом кетонов, ацетиленовых спиртов, альдолей и енолов, основно-каталитическая полимеризация ацетиленов и т.п.).

Для подтверждения схемы сборки бициклооктанов **19** был синтезирован 3-метил-1,5-дифенил-1,5-пентандион (предполагаемый интермедиат **B**). Показано, что его реакция с ацетиленом (КОН/ДМСО, 80 °C, 1 ч) действительно завершается образованием бициклооктана **19а** (Схема 1.35).

Схема 1.35



На основании данного наблюдения был разработан однореакторный синтез бициклооктанов **20** с использованием реакции широкого ряда 1,5дикетонов с ацетиленом и его арил(гетарил)замещенными в суперосновной системе КОН/ДМСО (70 °C, 0.5-4 ч) [172] (Схема 1.36). Выходы бициклооктанов составили 37-92%.

Схема 1.36



Эта реакция не только подтверждает схему образования бициклооктанов из кетонов и ацетилена, но и существенно раздвигает ее границы, поскольку появляется возможность введения заместителей в различные положения бициклического ядра в разнообразных комбинациях. Это обусловлено доступностью 1,5-дикетонов (легко синтезируются конденсацией кетонов с альдегидами) и разнообразием арилацетиленов.

6,8-Диоксабицикло[3.2.1]октановый скелет является структурным элементом феромонов насекомых (фронталин [173, 174], бревикомин [200, 175], мультистриатин [176, 177]), гормонов млекопитающих [178 - 181], токсинов растений [182] и морских организмов [183 - 188]. Некоторые производные 6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов проявляют широкий спектр ценных фармакологических свойств [189 - 191].

Функционализированные 6,8-диоксабициклооктаны – это еще и ценные строительные блоки органического синтеза [192-195].

Анализ имеющихся в литературе данных показывает, что существующие синтезы 6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов, в основном, многостадийны [196-200] и/или требуют экзотических исходных соединений [173, 196, 197, 199]. Схема 1.37 кратко иллюстрирует некоторые из них.

Схема 1.37



Заключение

Таким образом, еще несколько лет назад неизвестная реакция кетонов с арил(гетарил)ацетиленами под действием супероснований – нуклеофильное присоединение кетонов (как С-нуклеофилов) к ацетиленам – быстро становится основой для разработки на ее основе однореакторных синтезов самых разнообразных карбо- и гетероциклических систем. Менее изученной остается реакция кетонов с незамещенным ацетиленом, в результате которой две молекулы кетона и две молекулы ацетилена, претерпевая каскад превращений, начинающийся с нуклеофильного присоединения кетона к ацетилену, диастереоселективно организуются в сложные структуры 1.33). бициклические (Схема Эта реакция продемонстрирована лишь на 5 алкиларил(гетарил)кетонах. Практическая важность образующихся продуктов (производные феромонов насекомых и гормонов теплокровных, перспективные строительные блоки для тонкого органического синтеза), а также уникальность самой реакции (высокая хемо-, регио- и стереоселективность) диктуют необходимость дальнейшего исследования этой реакции, a именно, установление границ ee применимости (распространение на другие классы кетонов), определение основных факторов (эффекты строения кетонов, природа и концентрация катализирующего основания), контролирующих ее хемоселективность и возможность управления хемоселективностью. Решению этих задач посвящена настоящая диссертация.

Глава 2. Основно-каталитические однореакторные синтезы новых карбо- и гетероциклических систем с участием кетонов и ацетилена

2.1. Однореакторный синтез 7-метилен-6,8диоксабицикло[3.2.1]октанов из диалкил(циклоалкил)кетонов и ацетилена

Как уже упоминалось в литературном обзоре, катализируемый супероснованием МОН/ДМСО (M = K, Cs) однореакторный синтез 7метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов из кетонов и ацетилена (Схема 1.33) [171] был кратко описан только на единичных примерах алкиларил(гетарил)кетонов. Алифатические кетоны в этой реакции изучены не были, за исключением ацетона. Однако, среди продуктов ожидаемый 1,3,5-триметил-7-метилен-6,8автоконденсации ацетона, диксабицикло[3.2.1]октан был зафиксирован в реакционной смеси только спектроскопически (ЯМР¹Н), при этом его содержание не превышало 10%. Такой более чем скромный результат не оставлял надежды на успешное распространение этой реакции на алифатические кетоны. Между тем, именно алкилзамещенные 6,8-диоксабицикло[3.2.1]октаны являются наиболее близкими по структуре к природным представителям феромонов насекомых семейства фронталина. Более того, подобная реакция циклоалифатических кетонов с ацетиленом может привести к новому семейству аналогов фронталина, аннелированных с алифатическими циклами.

Настоящий раздел диссертации посвящен систематическому изучению реакции диалкил- и циклоалкилкетонов с ацетиленом в присутствии супероснования.
2.1.1. Оптимизация условий синтеза на модельных реакциях пинаколина и циклогексанона с ацетиленом

Для разработки препаративно приемлемого синтеза 7-метилен-6,8диоксабицикло[3.2.1]октанов из диалкил- и циклоалкилкетонов и ацетилена был проведен поиск оптимальных условий реакции, а также поиск оптимальных процедур выделения целевых продуктов [201, 202].

В качестве моделей были выбраны реакции с ацетиленом двух кетонов – пинаколина **1a** (как представителя диалкилкетонов, Таблица 1) и циклогексанона **1e** (как представителя циклоалкилкетонов, Таблица 2).

Таблица 1

Реакция пинаколина **1а** с ацетиленом в системе КОН/ДМСО: влияние условий на выход бициклооктана



	2a				1.1.0	
	Мольное	т	t	Конверсия	Выход	Выход
Опыт	соотношение	1, °C	ι,	кетона 1а ,	бициклооктана	спирта
	KOH : 1a	C	4	$\%^{a}$	2a , $\%^{\circ}$	3a , %°
1	1:1	70	0.5	98	17	33
2	1:1	80	0.5	100	84	-
3	1:1	90	0.5	100	72	-
4	0.5 : 1	90	1.0	62	27	31
5	0.5 : 1	90	3.0	87	41	38
		1				

^а По данным спектров ЯМР ¹Н реакционной смеси.

⁶Препаративный выход после перегонки с паром.

Реакции проводились в суперосновной системе КОН/ДМСО в избытке ацетилена (под давлением). В качестве оптимизируемых параметров варьировались мольное соотношение КОН и кетона, температура и время синтеза.

Как следует из данных Таблицы 1, бициклооктан 2a образуется селективно (выход 84%, опыт 2) при мольном соотношении КОН : 1a = 1 :

1 (80 °C, 0.5 ч). В этих условиях конверсия исходного кетона **1a** близка к 100%. При более низкой температуре (опыт 1) и меньшем содержании КОН (опыты 4, 5), выход бициклооктана **2a** уменьшается. Реакционная смесь в этих случаях содержит значительное количество третичного ацетиленового спирта **3a** (продукт этинилирования пинаколина **1a** по Фаворскому [203, 204], Схема 2.1).

Схема 2.1



Проведена серия экспериментов по поиску оптимальных методик выделения целевого продукта и найдено, что лучшей процедурой выделения бициклооктана 2а является перегонка реакционной смеси с паром с последующей вакуумной перегонкой органического слоя дистиллята.

Таблица 2

Реакция циклогексанона 1е с ацетиленом в системе КОН/ДМСО: влияние условий на выход бициклооктана 2е



Опыт ^а	T, °C	t, ч	Выход бициклооктана 2е , % ⁶	Выход побочных продуктов, % ^б
1	70	0.5	17	4e , 6
2	70	1.0	51	-
3	80	0.5	следы	3e , 40 + 4e , 11
4	90	1.0	следы	3e , 12 + 4e , 40

^а Мольное соотношение КОН : **1е** во всех опытах составляло 1 : 1. ^б Препаративный выход после колоночной хроматографии.

Лучший выход бициклооктана 2е достигает лишь 51% (Таблица 2, опыт 2). Это связано, вероятно, с более высокой склонностью исходного циклогексанона 1е к процессам конденсации в присутствии сильного основания, снижающим выход целевого продукта. Любые другие

изменения условий синтеза (Таблица 2) способствуют образованию третичного ацетиленового спирта **3e** (этинилирование Фаворского [203, 204]), а также его винилового эфира **4e**. Синтез винилового эфира **4e** непосредственно из циклогексанона **1e** и ацетилена был опубликован ранее (Схема 2.2) [205].

Схема 2.2



Во всех опытах (Таблица 2), согласно данным спектров ЯМР ¹Н, в реакционных смесях не наблюдалось заметного количества исходного циклогексанона **1e**, т.е., во всех случаях конверсия циклогексанона была практически полной.

Найдено, что целевой продукт **2e** лучше выделять колоночной хроматографией на силикагеле.

2.1.2. Реакция диалкил(циклоалкил)кетонов с ацетиленом в суперосновной системе КОН/ДМСО. Основные закономерности и особенности

Основываясь на результатах, полученных при изучении модельных превращений (Таблицы 1, 2), была проведена реакция различных диалкили и циклоалкилкетонов **1а-к** с ацетиленом в условиях, близких к оптимальным для кетонов **1а,е** (Таблица 3).

Таблица 3

Реакция кетонов **1а-к** с ацетиленом в системе КОН/ДМСО. Синтез 7-метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов **За-к**

$$R^{1} \rightarrow HC \equiv CH \xrightarrow{KOH/ДMCO} R^{1} \rightarrow R^{2} \rightarrow R^{1} \rightarrow R^{2}$$

Кетон 1	Условия реакции	Бициклооктан 2	Выход, % ^а
Me Me Me O 1 a	80 °С, 0.5 ч	$ \begin{array}{c} $	84
Me Me Me O 16	80 °С, 0.5 ч	Me Me O Me Me 26	75
СМе О 1в	70 °С, 1.0 ч	о <u>о</u> -ме 2в	25
Ме 0 1 г	70 °С, 1.0 ч	<u>о</u> -ме	54
↓ 1д	70 °С, 1.0 ч		34
O 1e	70 °С, 1.0 ч	о - ме о - ме 2е ⁶	51



^а Препаративный выход после перегонки с паром (бициклооктаны **2а,б**) или колоночной хроматографии (бициклооктаны **2в-к**). ⁶ Основной изомер.

Эксперименты проводились под давлением ацетилена В суперосновной системе КОН/ДМСО при эквимольном соотношении кетона 1 и щелочи. В большинстве случаев реакционные смеси (по данным спектров ЯМР¹Н) содержат только бициклооктаны **2**. В некоторых случаях присутствуют небольшие количества третичных ацетиленовых спиртов 3 или непрореагировавших кетонов 1. Более низкие выходы соединений 2вколоночной хроматографией, сравнению К, очищенных по с бициклооктанами 2а,б (получены перегонкой с паром), можно объяснить

частичным превращением этих соединений на поверхности оксида кремния.

Важной особенностью изучаемой реакции является ee стереоселективность. В спектрах ЯМР (¹Н и ¹³С) бициклооктанов **2а-**г имеется только один набор сигналов, т.е., они образуются в виде одного Тетрациклические производные 2д-к диастереомера. состоят ИЗ нескольких изомеров (в основном, из трех, с преобладанием одного). Эта изомерия, вероятно, обусловлена, различным сочленением алифатических циклов с бициклооктановым скелетом (по аналогии с изомерией декалина [206]).

Для установления строения бициклооктанов **2а-к** и определения их относительной стереохимии проведен сравнительный анализ их спектров ЯМР (¹H, ¹³C, 2D спектры HSQC, HMBC, COSY, NOESY) со спектрами бициклооктанов, полученных ранее из алкилароматических кетонов и ацетилена [171]. Рисунок 1 иллюстрирует основные корреляции в спектре 2D NOESY, полученном для соединения **2e**.



Рис. 1. Основные 2D NOESY корреляции в спектре ЯМР бициклооктана 2e

Схема образования бициклооктанов 2а-к, по-видимому, аналогична представленной [171] ранее И включает несколько каскадных превращений, первым из которых является присоединение кетона как Снуклеофила образованием 2-пропенилкетона К ацетилену С [38],

прототропно изомеризующегося в сопряженный 1-пропенилкетон A (Схема 2.3).

Схема 2.3



Следующая стадия представляет собой присоединение второй молекулы кетона **1** к активированной двойной связи интермедиата **A** и образование 1,5-дикетона **Б** (Схема 2.4).

Схема 2.4



Далее следует стадия присоединения ацетилена (ацетиленид-иона) к одной из карбонильных групп 1,5-дикетона **Б** и образование ацетиленового кетоспирта **B** (Схема 2.5).

Схема 2.5



Завершают сборку бициклооктанов 2 две последовательные циклизации – обратимое образование полуацеталя Г (внутримолекулярное присоединение гидроксильной группы к карбонильной функции интермедиата В) и нуклеофильное присоединение образующегося гидроксила к тройной связи (Схема 2.6).

Схема 2.6



Наблюдаемая диастереоселективность образования 7-метилен-6,8диоксабицикло[3.2.1]октанов **2а-г** обеспечивается на завершающей стадии замыкания второго цикла ($\Gamma \rightarrow 2$), которая возможна только тогда, когда гидроксильная группа и тройная связь находятся в *цис*-ориентации относительно искаженной тетрагидропирановой плоскости полуацеталя Γ . Равновесный характер образования полуацеталя Γ способствует его полному превращению с образованием конечного продукта **2** в виде одного диастереомера.

Важная роль, вероятно, также принадлежит катиону калия с его лигандом (ДМСО), который может выступать в качестве темплата, региои стереоселективно организующего как исходные молекулы, так и интермедиаты.

Возникает (ацетиленид-ион) вопрос: почему ацетилен присоединяется к карбонильной группе 1,5-дикетона Б и в тоже время он не присоединяется к исходному кетону 1 (вместо этого происходит присоединение карбаниона кетона к ацетилену). Ответ заключается в обратимом характере основно-каталитического этинилирования кетонов (реакция Фаворского [203, 204]). Действительно, при повышенной температуре равновесие этой реакции смещается в сторону исходных соединений (кетона 1 и ацетилена), что и происходит, по-видимому, в самом начале последовательности превращений. В случае 1,5-дикетона Б, этинилкарбинольный фрагмент, обратимо образующийся, пусть даже в низкой концентрации (интермедиат **B**), фиксируется за счет присоединения ко второй карбонильной группе, что, в конечном счете, полностью сдвигает равновесие в сторону циклического полуацеталя Г.

В представленном каскаде превращений ярко проявляется двойственная реакционная способность ацетилена – его способность в оснований присутствии попеременно выступать как В качестве электрофила (Схема 2.3 – присоединение кетона к ацетилену и Схема 2.6 – присоединение гидроксильной группы к тройной связи), так и в качестве нуклеофила (Схема 2.5 – присоединение ацетилена к карбонильной группе дикетона).

Еще одной важной особенностью синтеза бициклооктанов 2 является возможность реализации при атмосферном давлении его проведении реакции пинаколина Например, при ацетилена. **1**a С ацетиленом в проточном реакторе (КОН/ДМСО, 80 °С, 1 ч), бициклооктан 2а был выделен с выходом 41%, при этом конверсия пинаколина 1а составила 70%. Синтез без использования ацетилена под давлением является более безопасным и может быть реализован В любой лаборатории, не имеющей навыков работы со сжатым ацетиленом.

систематически Таким образом, изучена катализируемая КОН/ДМСО суперосновной системой реакция диалкил-И циклоалкилкетонов с ацетиленом И на основе разработан ee 7-метилен-6,8однореакторный синтез алкилзамещенных диоксабицикло[3.2.1]октанов, обеспечивающий прямой путь к новым феромонов насекомых производным И ИХ ранее неизвестным тетрациклическим семействам. Достоинства синтеза – простые исходные реагенты (кетоны и ацетилен), дешевый катализатор (КОН), одна препаративная стадия, мягкие условия проведения (70-80 °C, 0.5-1 ч), простые процедуры обработки и выделения целевых продуктов.

2.2. Однореакторный синтез 3-ацилциклопентен-2-ол-1-ов из кетонов и ацетиленов

В ходе исследования однореакторного синтеза бициклооктана 2л из ацетофенона и ацетилена в системе КОН/ДМСО, было замечено, что эта реакция иногда сопровождается образованием минорного продукта 5а, который был выделен с выходом <1% (Схема 2.7).

Схема 2.7



Структура соединения **5a** (3-ацилциклопентен-2-ол-1) была установлена на основании данных РСА (Рис. 2) и подтверждена спектрами ЯМР (Рис. 3). Ацилциклопентенол **5a** образован, как и бициклооктан **2**л, из двух молекул ацетофенона **1**л и двух молекул ацетилена и выделен в виде одного диастереомера.



H O Me

Рис. 2. Структура циклопентенола **5а** по данным РСА



Известно, что функционализированные циклопентены являются противораковых прекурсорами и/или интермедиатами В синтезе препаратов Энглерин А [207] и Неоманжикол [208], вакцины против коровьей оспы и вируса острого респираторного синдрома [209], терпеноидов с цитотоксическими свойствами [210]. природных Циклопентенольный фрагмент состав антибиотика входит В Аристеромицин [211], анти-ВИЧ/СПИД препаратов Карбовир и Абокавир [212-215].

Введение функциональных заместителей в циклопентеновое кольцо до сих пор остается синтетической проблемой. Например, сообщалось о функционализированных получении циклопентенолов двойным последовательным присоединением электрофилов к циклопентеновому синтону [216], восстановительным циклоприсоединением еналей к ацетиленам В присутствии комплексов Ni(0) [217], циклизацией ненасыщенных 1,6-дикарбонильных соединений [218] или ненасыщенных альдегидную тиоэфиров, содержащих функцию [219]. Особенно трудоемким является синтез 5-бензилоксициклопентенола из 2,3-Оизопропилиденглицеральдегида (9 стадий) [220].

Ценность ацилциклопентенолов как перспективных прекурсоров лекарственных препаратов, а также очевидные трудности их получения, стимулировали проведение систематического исследования этой, хотя и побочной реакции (Схема 2.7), которая при успешной оптимизации может обеспечить удобный путь к функционализированным циклопентенам из простых реагентов.

Изучению возможности контроля хемоселективности основнокаталитической реакции кетонов с ацетиленом (ее переориентации в сторону преимущественного образования ацилциклопентенолов) путем изменения условий проведения процесса и разработке селективного однореакторного синтеза ацилциклопентенолов из кетонов и ацетилена посвящен настоящий раздел диссертации.

2.2.1. Оптимизация условий синтеза на модельной реакции ацетофенона с ацетиленом

Поиск условий селективного образования циклопентенолов **5** проводился на модельной реакции ацетофенона **1**л с ацетиленом под давлением (Схема 2.7) [221-223].

Сначала было исследовано влияние природы катиона щелочного металла в суперосновных системах типа гидроксид (алкоксид) щелочного металла/ДМСО на эффективность (суммарный выход структурных изомеров **2**л + **5**а) и селективность (соотношение **2**л : **5**а) реакции (Таблица 4).

Таблица 4

Реакция ацетофенона 1л с ацетиленом: эффекты природы супероснования МОР/ДМСО на выход продуктов и их соотношение^а



MOR	Выход $2\pi + 5a$, % ⁶ Мольное соотношение $2\pi : 5$	
LiOH		нет реакции
LiOMe	64	29:71
NaOH	80	40 : 60
NaOMe	44	77:23
NaOEt	50	71:29
NaOBu ^t	42	77:23
KOH·0.5H ₂ O	94	99:1
KOBu ^t	42	67:33
RbOH·2H ₂ O	40	100 : 0
CsF/LiOH	38	77:23

^а Условия реакции: ацетофенон 1л (17 ммоль, 2.00 г), мольное соотношение MOR : 1л = 1 : 1, ДМСО (25 мл), 70 °С, 15 мин.

^б Препаративный выход.

^в Определено по спектрам ЯМР ¹Н.

Выяснилось (Таблица 4), что наибольшей каталитической активностью (в выбранных условиях) обладают суперосновные системы КОН·0.5H₂O/ДМСО и NaOH/ДМСО. Неплохая активность наблюдается у

пары LiOMe/ДМСО. Триада CsF/LiOH/ДМСО в этих условиях не обеспечивает высокого суммарного выхода изомеров.

Далее были изучены эффекты второго компонента супероснований (растворителя) на основе гидроксида калия и показано, что ДМСО является наиболее активным вторым компонентом (суммарный выход продуктов 94%, Таблица 5), при этом, в данных условиях циклопентенол **5a** образуется лишь в следовых количествах (~ 1%).

Таблица 5

Реакция ацетофенона 1л с ацетиленом: эффекты второго компонента суперосновной системы КОН/полярный негидроксильный растворитель на выход продуктов и их соотношение^а



КОН/негидроксильный	BUYOU $2\pi + 50 (0/2)^{6}$	Мольное	
растворитель	Dыход $2JI + Ja, (%)$	соотношение 2 л : 5 а ^в	
КОН [.] 0.5H ₂ O/ДМСО	94	99:1	
КОН·0.5H ₂ O/ДМСО/МеОН	32	67:33	
КОН [.] 0.5H ₂ O/ДМФА	10	0:100	
КОН·0.5H ₂ O/бензол	11	100:0	
KOH· 0.5 H ₂ O/TΓΦ	6	100:0	

^а Условия реакции: ацетофенон **1**л (17 ммоль, 2.00 г), КОН (17 ммоль, 1.11 г), растворитель (25 мл), 70 °С, 15 мин.

^б Препаративный выход.

^в Определено по спектрам ЯМР ¹Н.

Далее на модельной реакции (Схема 2.7) была проведена оценка влияния содержания КОН, температурных и временных режимов на эффективность и селективность реакции (Таблица 6).

Как следует из данных Таблицы 6, при значительном уменьшении содержания КОН в реакционной смеси (мольное соотношение КОН : ацетофенон $1\pi = 1 : 15$, что соответствует 6.5 моль% КОН по отношению к ацетофенону 1π) происходит резкое изменение соотношения продуктов в пользу циклопентенола **5a** (опыты 8-12). Понижение температуры реакции от 70 до 30 °C (опыты 1-4) также способствует образованию

циклопентенола **5a**, однако при этом ожидаемо уменьшается конверсия ацетофенона **1**л. При температуре 70 °С (мольное соотношение КОН : **1**л = 1 : 15, 8 ч) препаративный выход циклопентенола **5a** достигает 63% при полной конверсии исходного кетона (опыт 12).

Таблица 6

Реакция ацетофенона 1л с ацетиленом в системе КОН/ДМСО: влияние условий реакции на выход продуктов и их соотношение^а



Опыт	Мольное соотношение КОН : 1 л	T, °C	t, мин	Конверсия 1л, %	Выход 2л+5а, % ^б	Мольное соотношение 2л : 5а ^в
1	1:1	70	15	100	94	99:1
2	1:1	50	15	100	84	89:11
3	1:1	40	15	78	63	77:23
4	1:1	30	15	46	41	50:50
5	1:2	70	15	100	90	91:9
6	1:4	70	15	100	92	91:9
7	1:8	70	15	100	93	83:17
8	1:15	70	15	88	87	38:62
9	1:15	70	60	93	75	38:62
10	1:15	70	180	94	82	37:63
11	1:15	70	240	96	85	36:64
12	1:15	70	480	100	98	38:62

^а Условия реакции: ацетофенон 1л (17 ммоль, 2.00 г), ДМСО (25 мл).

⁶ Препаративный выход.

^в Определено по спектрам ЯМР ¹Н.

Из анализа данных Таблиц 4-6 следует, что для преимущественного образования циклопентенола **5a** требуется малое количество КОН (6.5 моль%). В то же время, для достижения максимально высокого выхода бициклооктана **2л** необходима в 15-раз более высокая концентрация основания (100 моль%).

Проведен поиск и найдены условия препаративного разделения бициклооктана **2л** и циклопентенола **5a** из их смеси (колоночная хроматография, основный Al₂O₃).

2.2.2. Реакция метиларил(гетарил)кетонов с ацетиленом в суперосновной системе КОН/ДМСО. Основные закономерности и особенности

Для определения границ применимости найденной реакции и разработки препаративно приемлемого селективного синтеза ацилциклопентенолов **5**, изучена реакция кетонов **1л-п** с ацетиленом в условиях, близких к оптимальным для синтеза циклопентенола **5**а (Таблица 7).

Как следует из данных Таблицы 7, циклопентенолы **5а-г** образуются из метиларилкетонов **1л-н** и метилгетарилкетонов **1о,п** с выходом 51-63%. Конверсия исходных кетонов **1** была полной. Реакционные смеси во всех опытах содержали от 17% (в случае кетона **1п**) до 41% (в случае кетона **1о**) 7-метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов **2**, которые были отделены от целевых циклопентенолов колоночной хроматографией.

Эксперименты показали, что для достижения максимального выхода циклопентенола **5**г (55%) из 2-ацетилтиофена **1**п и ацетилена потребовалось бо́льшее количество основания (50 моль%, KOH : **1**п = 1 : 2) и более высокая температура (80 °C).

Таблица 7

Реакция кетонов **1л-п** с ацетиленом в системе КОН/ДМСО. Синтез ацилциклопентенолов **5а-г**

$$\begin{array}{c} R \longrightarrow Me \\ O \\ I \end{array} + HC \equiv CH \xrightarrow{KOH/ДMCO} 70 \, ^{\circ}C, 8 \, \text{ч} \end{array} \xrightarrow{Me} \begin{array}{c} Me \\ R \longrightarrow O \\ O \\ Me \end{array} \xrightarrow{R} O \\ Me \\ S \end{array}$$

Кетон 1	Циклопентенол 5	Выход, % ^а
Ме 0 1л	Me OH OH 5a	62
МеО Ме 0 1м	MeO Me OH O Me 56	51
Ме О Ін	Me O Me OH 5B	63
Me O 10	MeN OH Me 6a	55
$\int_{S} Me = 1\pi^{6}$		55

^а Препаративный выход после колоночной хроматографии. ^б Мольное соотношение КОН : **1п** = 1 : 2, 80 °C.

Предполагаемый маршрут образования циклопентенолов представлен Схемой 2.8: первая стадия – нуклеофильное присоединение кетона 1 к ацетилену, далее следует прототропная изомеризация аддукта и присоединение второй молекулы кетона 1 к активированной двойной связи α,β-ненасыщенного кетона А. Затем 1,5-дикетон Б присоединяет вторую молекулу ацетилена (ацетиленид-ион) по одной из карбонильных групп (этинилирование Фаворского). Замыкание циклопентанового кольца происходит в результате атаки углерод-центрированного аниона на тройную **B**. интермедиате Прототропная изомеризация СВЯЗЬ В

метиленциклопентанового аниона Г и протонирование завершают образование циклопентенола **5**.

Схема 2.8



Таким образом, что в ходе сборки ацилциклопентенолов **5** в одну препаративную стадию происходит образование четырех С-С-связей. В представленной каскадной последовательности превращений (Схема 2.8) ацетилен также проявляет свою амфотерность – способность вести себя и как электрофил (стадии $1 \rightarrow A, B \rightarrow \Gamma$) и как нуклеофил (стадия $\mathbf{b} \rightarrow \mathbf{B}$).

Важной особенностью этой реакции является ee диастереоселективность – циклопентенолы 5 образуются в виде одного диастереомера. Вероятно, это связано с темплатным эффектом катиона который ориентирует енолизируемую карбонильную калия, И гидроксильную группы по одну сторону замыкающегося цикла В интермедиате В.

Реакция 4-ацетилпиридина **10** с ацетиленом [224] протекает с образованием циклопентенола **6a** (выход 55%), т.е. в данном случае имеет место элиминирование ацильной (пиридоильной) функции. Деацилирование, вероятно, является результатом нуклеофильной атаки гидроксид-иона на карбонильный атом углерода в циклопентеноле **50**, приводящей к расщеплению связи C3-C(O) и, следовательно, к образованию циклопентенола **6a** и 4-пиридинкарбоновой кислоты (Схема 2.9). Эта схема была подтверждена выделением 4-пиридинкарбоновой

кислоты (выход 32%) из продуктов реакции 4-ацетилпиридина **10** с ацетиленом после подкисления реакционной смеси.



Образование ацилциклопентенолов 5 имеет место только в случае метиларил(гетарил)кетонов. Показано, что при взаимодействии С ацетиленом других алкилароматических или алкилгетероароматических кетонов, ацилциклопентенолы не образуются даже в следовых количествах образование происходит селективное 7-метилен-6,8диоксабицикло[3.2.1]октанов 2 [225]. Вероятная причина заключается в пространственных затруднениях, возникающих при атаке разветвленного (стерически "загруженного") карбанионного центра на ацетиленовый фрагмент в интермедиате В (Схема 2.8).

Для подтверждения схемы образования ацилциклопентенолов **5** (Схема 2.8), была изучена реакция 1,5-дикетонов **7а-в** (предполагаемые интермедиаты **Б**) с ацетиленом и фенилацетиленом в суперосновной сестеме КОН/ДМСО (Таблица 8) [226]. Из серии экспериментов были найдены условия (50 моль% КОН, 70 °C, 3 ч), в которых достигается полная конверсия 1,5-дикетонов **7** и обеспечивается максимально высокий выход циклопентенолов.

Таблица 8 МСО

Реакция 1,5-дикетонов **7а-в** с ацетиленами в системе КОН/ДМСО. Синтез циклопентенолов **5**, **6**

1,5-Дикетон 7	Ацетилен	Циклопентенол 5	Выход, % ^а
O Me O 7a	НС≡СН	Me OH OH 5a	65
	НС≡СН		36
		Me. OH OH 5e	13
Me O 7a		Ме. ОН ОН	40
		он 5ж	20
ö ↔ ö 76		8	50
		он 53	66

	он бв	25
--	-------	----

^а Препаративный выход после колоночной хроматографии.

⁶ Основной диастереомер, соотношение диастереомеров = 4:1.

Сборка циклопентенолов из 1,5-дикетонов 7 и ацетиленов также протекает с высокой диастереоселективностью (Таблица 8).

Выход ацилциклопентенола **5a** (Таблица 8), полученного из 1,5дикетона **7a** и ацетилена, сопоставим с выходом **5a**, выделенным из продуктов реакции ацетофенона **1л** с ацетиленом (Таблица 7).

Реакция 1,5-дикетонов **7а,в** с фенилацетиленом (Таблица 8) сопровождается частичным деацилированием ацилциклопентенолов **5е,з** и образованием циклопентенолов **66,в** (аналогично образованию циклопентенола **6а** по Схеме 2.9).

Из продуктов реакции 1,5-дикетона 76 с фенилацетиленом были выделены ожидаемый ацилциклопентенол 5ж (выход 20%) и циклопентадиен 8 (выход 50%, Таблица 8). Последний, по-видимому, является продуктом деацилирования и дегидратации ацилциклопентенола 5ж. Движущей силой дегидратации промежуточного циклопентенола 6ж, вероятно, является образование сопряженного с двумя бензольными кольцами циклопентадиена 8 (Схема 2.10).

Схема 2.10



Таким образом, открыта и систематически изучена катализируемая супероснованием КОН/ДМСО однореакторная диастереоселективная сборка функционализированных циклопентенолов (3-ацилциклопентен-2-

ол-1-ов) из двух молекул кетона и двух молекул ацетилена. Доказано, что 1,5-дикетоны. интермедиатами этой сборки являются Разработан однореакторный синтез ацилциклопентенолов на основе реакции 1,5дикетонов с ацетиленами, которая подтверждает схему образования ацилциклопентенолов из кетонов и ацетилена, а также, благодаря доступности 1,5-дикетонов и разнообразию монозамещенных ацетиленов, обеспечивает структурное разнообразие функционализированных циклопентенолов – фармацевтически важных соединений, широко применяемых в дизайне лекарств для лечения онкологических заболеваний и ВИЧ-инфекций.

Подчеркнем, что важной особенностью основно-каталитических самосборок двух молекул кетонов и двух молекул ацетилена является возможность ИХ переориентации В сторону преимущественного образования либо 7-метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов 2, либо 33-5. ацилциклопентен-2-ол-1-ов Показано, что основные факторы, контролирующие направление реакции и позволяющие получать либо преимущественно (либо исключительно) одно из указанных соединений – это природа заместителей в кетоне, а также природа и концентрация катализирующего основания.

2.3. Однореакторный синтез замещенных фуранов из стерически затрудненных кетонов и ацетилена

Неожиданно было установлено, что реакция ацетилена и кетонов с объемными заместителями В суперосновной системе КОН/ДМСО [227-229]. завершается образованием полизамещенных фуранов 7-метилен-6.8-Удивительно, но при ЭТОМ ожидаемые диоксабицикло[3.2.1]октаны или 3-ацилциклопентен-2-ол-1-ы не были обнаружены даже в следовых количествах.

Поскольку фураны – это ключевые структурные фрагменты биологически активных природных соединений [230-233], многих лекарственных средств [234-237] (в том числе противоопухолевых препаратов [238, 239]), а также активные интермедиаты органического синтеза [240, 241] – поиск и разработка простых и селективных методов их получения из доступных реагентов остаются актуальными.

Настоящий раздел диссертации посвящен систематическому исследованию основно-каталитической реакции стерически затрудненных кетонов с ацетиленом и разработке на ее основе селективного синтеза фуранов с редким набором заместителей.

2.3.1. Оптимизация условий синтеза на модельной реакции мезитилметилкетона с ацетиленом

Для разработки условий, обеспечивающих эффективность и селективность образования фуранов из кетонов и ацетилена в присутствии супероснований, на модельной реакции мезитилметилкетона **1p** с ацетиленом под давлением проведен скрининг активности суперосновных каталитических систем гидроксид щелочного металла (МОН)/ДМСО (Таблица 9). Мольное соотношение кетон **1p** : МОН варьировалось от 1 : 1 до 1 : 0.25.

Реакция мезитилметилкетона **1p** с ацетиленом в системе МОН/ДМСО: эффекты природы гидроксида щелочного металла на выход фурана **9a**



Опыт	МОН	Мольное соотношение MOH : 1 р	T, °C	t, мин	Выход 9а , % ^а
1	LiOH	1:1	90	15	0
2	NaOH	1:1	70	15	2
3	NaOH	1:1	90	15	38
4	$KOH \cdot 0.5H_2O$	1:1	70	30	22
5	KOH·0.5H ₂ O	1:1	90	15	73
6	$KOH \cdot 0.5H_2O$	0.5 : 1	90	15	46
7	$KOH \cdot 0.5H_2O$	0.25 : 1	90	15	36
8	RbOH·2H ₂ O	1:1	90	15	23
9	CsOH·H ₂ O	1:1	90	15	37

^а Препаративный выход после колоночной хроматографии.

Реакция проводилась в избытке ацетилена (под давлением) в закрытом реакторе. Начальное давление ацетилена при комнатной температуре составляло ~ 10 атм, при температуре реакции (70-90 °C) оно достигало своего максимума (16-18 атм), а затем снижалось в процессе реакции.

Из данных Таблицы 9 следует, что максимальный выход 2-мезитил-4,5-диметил-фурана **9a** (73%, опыт 5) достигается при проведении реакции в системе КОН/ДМСО при эквимольном соотношении кетона и щелочи (90 °C, 15 минут). В этих условиях обеспечивается полная конверсия исходного кетона **1p**. Другие гидроксиды щелочных металлов оказались менее активными в данной реакции.

2.3.2. Реакция стерически затрудненных кетонов с ацетиленом в суперосновной системе КОН/ДМСО. Основные особенности и закономерности

В условиях, близких к оптимальным для синтеза фурана **9а** (КОН/ДМСО, мольное соотношение МОН : кетон $\mathbf{1} = 1 : 1, 90$ °C, 15 мин), была изучена реакция ряда стерически затрудненных кетонов с ацетиленом (Таблица 10).

Таблица 10

Реакция стерически затрудненных кетонов **1р-щ** с ацетиленом в системе КОН/ДМСО. Синтез полизамещенных фуранов **9а-к**







^а Препаративный выход после колоночной хроматографии.

Данные Таблицы 10 показывают, что кетоны с объемными ароматическими (**1р-у**), алкилароматическими (**1ч-щ**), конденсированными ароматическими (**1ф,щ**), гетероароматическим (**1ц**) и металлоценовым (**1х**) заместителями толерантны к условиям реакции, что доказывает ее общий характер.

Выход продуктов ожидаемо зависит от природы заместителей в кетонах. Например, из кетона **1**у с объемным парациклофанильным заместителем фуран **9**г образуется с умеренным выходом (51%), в то же время из кетона **1**с с менее "громоздкой" мезитильной группой соответствующий фуран **96** был выделен с выходом 81%. Низкий выход фурана **9**д (24%) из 9-ацетилантрацена **1ф**, по-видимому, является следствием еще бо́льших стерических препятствий для нуклеофильного

присоединения его карбаниона к ацетилену. Невысокий выход фурана **9e** (41%) связан, вероятно, с нестабильностью ферроценового фрагмента к действию суперосновной системы КОН/ДМСО. Очевидно, что для этих кетонов требуется дополнительная оптимизация условий синтеза.

Структура фуранов однозначно доказана данными РСА монокристалла одного из представителей этого ряда (фуран **93**, Рис. 4) и надежно подтверждена спектрами ЯМР (Рис. 5).



Рис. 4 Структура фурана 93 по Рис. 5 Основные 2D NOESY и HMBC корреляции в ЯМР спектрах фурана 93.

Образование фуранов из кетонов И ацетилена В системе КОН/ДМСО (Схема 2.11), очевидно, начинается с нуклеофильного присоединения кетона 1 к ацетилену. Далее следует прототропная изомеризация В,у-ненасыщенного кетона А и присоединение второй молекулы ацетилена (ацетиленид-иона) к активированной двойной связи аддукта Б. Иными словами, конкуренция между объемным карбанионом 2.8 2.4 И _ образование кетона (см. Схемы 7-метилен-6.8диоксабицикло[3.2.1]октанов 2 и ацилциклопентенолов 5, соответственно) "стройным" ацетиленид-ионом полностью разрешается в пользу И последнего. Затем кислород-центрированный анион В внутримолекулярно атакует тройную связь. Образующийся дигидрофурановый карбанион Г протонируется и прототропно изомеризуется в фуран 9. Ацетилен и в этом каскаде превращений проявляет свою двойственную природу (стадии

 $1 \rightarrow A, B \rightarrow \Gamma$ – ацетилен является электрофилом, стадия $B \rightarrow B$ – ацетилен является нуклеофилом).

Схема 2.11



Приведенная выше схема образования фуранов (Схема 2.11) подтверждается выделением интермедиата **Б** (α , β -ненасыщенный кетон **10a**) из продуктов реакции кетона **1ц** с ацетиленом (КОН/ДМСО, 70 °С, 3 ч, Схема 2.12). Дальнейшее взаимодействие кетона **10a** с ацетиленом в условиях реакции (КОН/ДМСО, 90 °С, 15 мин) приводит к ожидаемому фурану **9ж** с выходом 73%.

Схема 2.12



Отметим, что реакция кетона 1р с ацетиленом была успешно проведена при атмосферном давлении (проточный реактор, КОН/ДМСО, 90 °C, 3 ч). Фуран 9а был выделен с выходом 57% (Схема 2.13).

Схема 2.13



Таким образом, была обнаружена однореакторная сборка фуранов с объемными ароматическими, конденсированными ароматическими, гетероароматическим и металлоценовым заместителями из одной молекулы кетона и двух молекул ацетилена в присутствии системы КОН/ДМСО. Такой подход позволяет синтезировать до сих пор недоступное семейство фуранов с редким набором заместителей с выходом до 86%. В виду фармацевтической и синтетической важности фуранов, а также очевидной перспективности фуранов, сопряженных с полиароматическими системами, для оптоэлектроники, найденная простая реакция может быть полезна для тонкого органического синтеза, дизайна лекарств и материаловедения.

Глава 3. Экспериментальная часть

3.1. Физические методы

Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С регистрировались на спектрометрах Bruker 400DPX и AV-400 (400.13 МГц (¹Н) и 100.61 МГц (¹³С)) в растворах CDCl₃, C_6D_6 и CCl₄ при комнатной температуре, внутренний стандарт ГМДС (δ , 0.05 м.д.). Отнесение сигналов сделано на основании данных 2D экспериментов COSY, NOESY, HSQC и HMBC. ИК спектры получены на приборе Bruker Vertex 70 FTIR в пленках. Рентгеноструктурное исследование проведено при 100(2) К на дифрактометре Bruker D8 100 СМОЅ (Мо K_{α} излучение). VENTURE PHOTON Построение молекулярной структуры соединений 5а и 93 проводили с использованием программного пакета Bruker SHELXTL Software Package [242]. Элементный анализ выполнен на анализаторе Flash EA 1112 Series. Температуры плавления определялись на столике Кофлера.

3.2. Исходные реагенты

Ацетилен, фенилацетилен, кетоны, гидроксиды и алкоголяты щелочных металлов, – коммерческие продукты. Растворители (ДМСО, бензол, диэтиловый эфир и др.) очищались по стандартным методикам. ДМСО использовался с содержанием воды 0.2-0.5%. 1,5-Дикетоны получены по методикам, приведенным в [243-246]. В качестве носителей для колоночной хроматографии использовался Al₂O₃ («Merck», основный, степень активности I, размер 0.063-0.200 мм) и SiO₂ («Sigma Aldrich», размер 70-230 меш).

3.3. Синтез 7-метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов

Общая методика синтеза 7-метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов 2а,6. Смесь кетона 1а,6 (50.0 ммоль) и мелкоизмельченного KOH·0.5H₂O (3.26 г, 50.0 ммоль) в ДМСО (250 мл) помещали в стальной вращающийся автоклав объемом 1.0 л. Автоклав продували ацетиленом под давлением (начальное давление при комнатной температуре 12 атм) и сбрасывали давление до атмосферного для удаления воздуха. Затем снова подавали ацетилен, нагревали до 80 °C при перемешивании и выдерживали при этой температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь после охлаждения до комнатной температуры разбавляли холодной (7-10 °C) водой (200 мл) и перегоняли с паром, органическую фазу отделяли и затем перегоняли в вакууме, выделяя чистые бициклооктаны 2a,6.

(1R*,3R*,5S*)-1,5-Ди-трет-бутил-3-метил-7-метилен-6,8-

диоксабицикло[3.2.1]октан (2а). Выход 5.30 г (84%); бесцветное масло. $T_{\text{кип.}} = 90-95 \,^{\circ}\text{C}$ (3 мм рт. ст.). ИК (пленка, см⁻¹): 2961, 2874, 1710, 1671, 1601, 1483, 1464, 1440, 1428, 1395, 1379, 1366, 1326, 1310, 1275, 1257, 1217, 1170, 1148, 1139, 1109, 1097, 1059, 1046, 1031, 1011, 978, 961, 937, 913, 855, 843, 799. Спектр ЯМР ¹Н (C₆D₆, м.д.): 4.40 (д, ²J = 1.8 Гц, 1Н, Н^а), 3.82 (д, ²J = 1.8 Гц, 1Н, H^b), 2.09-1.94 (м,1Н, H³), 1.69 (дд, ²J = 12.9 Гц, ³J = 5.3 Гц, 1Н, H^{23кв}), 1.50 (дд, ²J = 12.4 Гц, ³J = 5.0 Гц, 1Н, Н^{43кв}), 1.16 (дд, ²J = 12.9 Гц, ³J = 11.8 Гц, 1Н, H^{2aкс}), 1.08-1.03 (м, 10Н, Н^{4акс}, 1-C(Me)₃), 1.01 (с, 9Н, 5-C(Me)₃), 0.70 (д, ³J = 6.6 Гц, 3H, C³-Me). Спектр ЯМР ¹³C (C₆D₆, м.д.): 162.2 (C⁷), 111.6 (C⁵), 89.1 (C¹), 77.2 (=CH₂), 37.0 (5-<u>C</u>(Me)₃), 36.8 (C⁴), 35.6 (C²), 35.4 (1-<u>C</u>(Me)₃), 26.1 (1-C(Me)₃), 25.4 (C³), 25.2 (5-C(Me)₃), 22.0 (C³-Me). Найдено, %: C, 76.41; H, 11.31. C₁₆H₂₈O₂ Вычислено, %: C, 76.14; H, 11.18.

(1R*,3R*,5S*)-1,5-Ди-изо-бутил-3-метил-7-метилен-6,8-

диоксабицикло[3.2.1]октан (26). Выход 4.73 г (75%); бледно-желтое масло. Т_{кип.} = 100-102 °C (3 мм рт. ст.). ИК (пленка, см⁻¹): 2956, 2930, 2871, 1678, 1466, 1383, 1368, 1327, 1313, 1277, 1269, 1197, 1169, 1154, 1122, 1071,

1054, 989, 959, 924, 886, 827, 799. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): 4.13 (д, ²*J* = 2.1 Гц, 1H, H^a), 3.61 (д, ²*J* = 2.1 Гц, 1H, H^b), 2.08-1.98 (м, 1H, C<u>H</u>-Me), 1.95-1.85 (м, 2H, 1(5)-CH₂C<u>H</u>(Me)₂), 1.75 (дд, ²*J* = 13.2 Гц, ³*J* = 5.4 Гц, 1H, H^{2экв}), 1.65-1.54 (м, 4H), 1.50-1.40 (м, 1H) [H^{4экв}, 1(5)-C<u>H</u>₂CH(Me)₂], 1.34-1.22 (м, 1H, H^{2акс}), 1.18 (дд, ²*J* = 13.2 Гц, ³*J* = 11.6 Гц, 1H, H^{4акс}), 0.94 (с, 12H, 1(5)-CH₂CH(<u>Me</u>)₂), 0.89 (д, ³*J* = 6.6 Гц, 3H, C³-<u>Me</u>). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): 163.0 (C⁷), 109.6 (C⁵), 84.5 (C¹), 75.1 (=CH₂), 45.5, 44.4, 42.9, 41.2 (C², C⁴, 1(5)-<u>C</u>H₂CH(Me)₂), 21.5 (C³-<u>Me</u>). Найдено, %: C, 76.07; H, 10.98. C₁₆H₂₈O₂. Вычислено, %: C, 76.14; H, 11.18.

Общая методика синтеза 7-метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов 2в-к. Смесь кетона 1в-к (20.0 ммоль) и мелкоизмельченного KOH·0.5H₂O (1.30 г, 20.0 ммоль) в ДМСО (100 мл) помещали в реактор Part 4576A объемом 0.25л, снабженный механической мешалкой (250 об/с). Реактор продували ацетиленом под давлением (начальное давление при комнатной температуре 12 атм) и сбрасывали давление до атмосферного для удаления воздуха. Затем снова подавали ацетилен, нагревали до 70 °C при перемешивании и выдерживали при этой температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь после охлаждения до комнатной температуры разбавляли холодной (7-10 °C) водой (100 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (20 мл × 5). Эфирные экстракты промывали водой (20 мл × 3) и сушили (K₂CO₃) в течение 3 ч. После удаления эфира получали "сырой" продукт, из которого колоночной хроматографией (SiO₂, элюент – бензол) выделяли чистые бициклооктаны **2в-к**.

Отнесение сигналов бициклооктанов **2в-к** в спектрах ЯМР приведено в соответствии со следующей нумерацией:



(1R*,3R*,5S*)-3-Метил-7-метилен-1,5-дициклогексил-6,8-

диоксабицикло[3.2.1]октан (2в). Выход 0.76 г (25%); бесцветное масло. ИК (пленка, см⁻¹): 2928, 2853, 1712, 1672, 1637, 1604, 1450, 1376, 1349, 1262, 1202, 1181, 1090, 1075, 981, 963, 915, 893, 798. Спектр ЯМР ¹Н (C₆D₆, м.д.): 4.37 (д, ²J = 1.8 Гц, 1Н, Н^а), 3.62 (д, ²J = 1.8 Гц, 1Н, Н^b), 2.11-1.05 (м, 27H, H(Cyclo), C<u>H</u>-Me, C²-CH₂, C⁴-CH₂), 0.73 (д, ³J = 6.6 Гц, 3H, C³-<u>Me</u>). Спектр ЯМР ¹³С (CCl₄, м.д.): 161.7 (C⁷), 110.0 (C⁵), 85.7 (C¹), 74.4 (=CH₂), 44.1, 42.2, 40.0, 37.9 (C², C⁴, C^{1°}, C^{1°}), 26.9, 26.6, 26.5, 26.4, 26.3, 26.2, 26.1, 26.1, 24.6 (10C(Cyclohexyl), C³), 21.7 (C³-<u>Me</u>). Найдено, %: C, 79.26; H, 10.23. C₂₀H₃₂O₂. Вычислено, %: C, 78.90; H, 10.59.

(1R*,3R*,5S*)-1,5-Диадамант-1-ил-3-метил-7-метилен-6,8-

диоксабицикло[3.2.1]октан (2г). Выход 2.21 г (54%); белые кристаллы. $T_{пл.} = 183-185$ °С. ИК (пленка, см⁻¹): 2906, 2850, 1706, 1662, 1451, 1418, 1352, 1345, 1309, 1297, 1253, 1217, 1202, 1181, 1166, 1128, 1101, 1089, 1050, 1041, 1015, 996, 907, 734. Спектр ЯМР ¹Н (C₆D₆, м.д.): 4.49 (д, ²J = 1.9 Гц, 1H, H^a), 3.92 (д, ²J = 1.9 Гц, 1H, H^b), 2.16-2.02 (м, 1H, C<u>H</u>-Me), 1.92-1.86 (м, 12H, H(Ad)), 1.84-1.80 (м, 6H, H(Ad)), 1.73 (дд, ²J = 12.9 Гц, ³J = 5.4 Гц, 1H, H^{2экв}), 1.62-1.58 (м, 12H, H(Ad)), 1.50 (дд, ²J = 12.5 Гц, ³J = 5.2 Гц, 1H, H^{4экв}), 1.25 (дд, ²J = 12.5 Гц, ³J = 11.6 Гц, 1H, H^{2акс}), 1.07 (дд, ²J = 12.9 Гц, ³J = 11.5 Гц, 1H, H^{4акс}), 0.77 (д, ³J = 6.6 Гц, 3H, C³-<u>Me</u>). Спектр ЯМР ¹³С (C₆D₆, м.д.): 161.7 (C⁷), 110.9 (C⁵), 88.5 (C¹), 77.3 (=CH₂), 38.8, 37.6, 37.5, 37.4, 37.0, 36.7, 35.8, 29.0, 28.8 (20 C(Ad), C², C⁴), 25.2 (C³), 22.1 (C³-<u>Me</u>). Найдено, %: C, 82.19; H, 9.75. C₂₈H₄₀O₂. Вычислено, %: C, 82.30; H, 9.87.

6-Метил-13-метилен-12,14-диоксатетрацикло[9.2.1.0^{1,5}.0^{7,11}]**тетрадекан** (**2**д). Смесь изомеров в соотношении 7:1:1. Выход 0.75 г (34%); желтое масло. ИК (пленка, см⁻¹): 2955, 2872, 1683, 1637, 1603, 1466, 1450, 1434, 1377, 1357, 1344, 1323, 1314, 1288, 1278, 1272, 1256, 1207, 1193, 1177, 1164, 1150, 1137, 1096, 1061, 1035, 1024, 1007, 981, 958, 943, 931, 923, 896, 863, 799. Спектр ЯМР ¹H (C₆D₆, м.д.) для основного изомера **2**д: 4.32 (д, ²*J* = 1.6 Гц, 1H, H^a), 3.85 (д, ²*J* = 1.6 Гц, 1H, H^b), 2.26-2.15 (м, 1H, H⁵), 2.08-1.99 (м, 1H, C<u>H</u>-Me), 1.97-1.85 (м, 2H), 1.83-1.56 (м, 4H), 1.51-1.38 (м, 5H), 1.27-1.17 (м, 1H), 1.07-0.94 (м, 1H) [H(Cyclo), H⁷], 0.79 (д, ³*J* = 6.6 Гц, 3H, C⁶-<u>Me</u>). Спектр ЯМР ¹³С (C₆D₆, м.д.) для основного изомера **2**д: 164.7 (C¹³), 117.1 (C¹¹), 89.1 (C¹), 75.2 (=CH₂), 53.5 (C⁵), 51.1 (C⁷), 37.6, 36.0, 35.3, 32.5, 32.0, 25.6, 23.6 (6C(Cyclo), <u>C</u>H-Me), 18.6 (C⁶-<u>Me</u>). Найдено, %: C, 76.12; H, 9.46. C₁₄H₂₀O₂. Вычислено, %: C, 76.33; H, 9.15.

7-Метил-15-метилен-14,16-диоксатетрацикло[11.2.1.0^{1,6}.0^{8,13}]гексадекан (2е). Смесь изомеров в соотношении 9:1. Выход 1.27 г (51%); бесцветное масло. ИК (пленка, см⁻¹): 2936, 2857, 1680, 1604, 1463, 1447, 1381, 1366, 1343, 1321, 1270, 1260, 1234, 1190, 1158, 1141, 1130, 1085, 1061, 1035, 998, 976, 967, 955, 921, 898, 852, 824, 800. Спектр ЯМР ¹Н (C₆D₆, м.д.) для основного изомера **2e**: 4.47 (д, ²*J* = 1.5 Гц, 1Н, Н^а), 3.93 (д, ²*J* = 1.5 Гц, 1Н, H^b), 2.08-1.94 (м, 3Н), 1.72-0.91 (м, 16Н) [H(Cyclo), C<u>H</u>-Me], 0.69 (д, ³*J* = 4.4 Гц, 3Н, C⁷-<u>Me</u>). Спектр ЯМР ¹³С (C₆D₆, м.д.) для основного изомера **2e**: 162.2 (C¹⁵), 107.8 (C¹³), 82.6 (C¹), 78.6 (=CH₂), 49.2(C⁶), 48.9 (C⁸), 35.5 (C⁷), 34.7 (C²), 33.6 (C¹²), 25.8, 25.7, 25.7, 23.6, 23.4 (6C(Cyclo)), 15.4 (C⁷-<u>Me</u>). Найдено, %: C, 77.01; H, 9.53. C₁₆H₂₄O₂. Вычислено, %: C, 77.38; H, 9.74.

4,7,10-Триметил-15-метилен-14,16-

диоксатетрацикло[11.2.1.0^{1,6}.0^{8,13}]гексадекан (2ж). Смесь изомеров в соотношении 14:8:1. Выход 1.38 г (50%); бесцветное масло. ИК (пленка, см⁻¹): 2949, 2927, 2868, 1677, 1671, 1458, 1443, 1381, 1369, 1237, 1192, 1181, 1144, 1083, 1026, 985, 959, 891, 801. Спектр ЯМР ¹Н (С₆D₆, м.д.) для основного изомера **2ж**: 4.47 (д, ${}^{2}J = 2.2$ Гц, 1H, H^a), 3.94 (д, ${}^{2}J = 2.2$ Гц, 1H, H^b), 2.11-1.14 (м, 17H, H(Cyclo)), 0.81 (д, ²J = 6.9 Гц, 3H, C⁷-<u>Me</u>), 0.78-0.74 (м, 6H, C⁴-<u>Me</u>, C¹⁰-<u>Me</u>). Спектр ЯМР ¹³С (C₆D₆, м.д.) для основного изомера **2**ж: 162.5 (С¹⁵), 107.7 (С¹³), 82.8 (С¹), 78.9 (=СН₂), 49.60, 48.5 (С⁶, С⁸), 36.7, 35.7, 34.5, 34.4, 33.6, 32.3, 32.2, 32.1, 31.9 (6C(Cyclo), C⁴, C⁷, C¹⁰), 22.3, 22.2 (C⁴-Me, C¹⁰-Me), 15.7 (C⁷-Me). Спектр ЯМР ¹Н (C₆D₆, м.д.) для минорного изомера **2ж**: 4.32 (д, ${}^{2}J = 1.7$ Гц, 1H, H^a), 4.02 (д, ${}^{2}J = 1.7$ Гц, 1H, H^b), 2.11-1.14 (м, 17H, H(Cyclo)), 0.93 (д, ${}^{2}J$ = 7.6 Гц, 3H, C⁷-<u>Me</u>), 0.84-0.69 (м, 6H, C⁴-Me, C¹⁰-Me). Спектр ЯМР ¹³С (C₆D₆, м.д.) для минорного изомера **2ж**: 163.0 $(C^{15}), 108.5 (C^{13}), 80.7 (C^{1}), 79.6 (=CH_2), 45.1, 43.7 (C^6, C^8), 37.1, 36.7, 36.1,$ 35.3, 34.2, 33.0, 32.6, 32.1, 32.0 (6C(Cyclo), C⁴, C⁷, C¹⁰), 23.1, 22.3 (C⁴-Me, С¹⁰-<u>Ме</u>), 14.3 (С⁷-<u>Ме</u>). Найдено, %: С, 78.42; Н, 10.16. С₁₈Н₂₈О₂. Вычислено, %: C, 78.21; H, 10.21.

8-Метил-17-метилен-16,18-диоксатетрацикло[13.2.1.0^{1,7}.0^{9,15}]октадекан (23). Смесь изомеров в соотношении 4:3. Выход 0.88 г (32%); желтое масло. Чистые изомеры выделены с помощью колоночной хроматографии (Al₂O₃, элюент - гексан). Основной изомер 23. Бесцветное масло. ИК (пленка, см⁻¹): 2926, 2860, 1709, 1678, 1632, 1455, 1445, 1380, 1260, 1226, 1198, 1180, 1126, 1100, 1027, 962, 913, 860, 797. Спектр ЯМР ¹Н (C₆D₆, м.д.): 4.32 (д, ²J = 1.8 Гц, 1Н, Н^а), 3.68 (д, ²J = 1.8 Гц, 1Н, H^b), 2.09-1.94 (м, 4H), 1.80-1.56 (м, 6H), 1.47-1.32 (м, 7Н), 1.27-1.09 (м, 6H) [H(Cyclo), С<u>H</u>-Me], 0.69 (д, ³J = 6.8 Гц, 3H, С⁸-<u>Me</u>). Спектр ЯМР ¹³С (C₆D₆, м.д.) 166.9 (C¹⁷), 112.7 (C¹⁵), 87.2 (C¹), 74.7 (=CH₂), 48.8, 48.6, 38.2, 37.5, 33.9, 29.1, 28.4, 28.0, 27.6, 25.8, 21.7, 21.6, 20.9 (12 C(Cyclo), C⁸), 17.0 (C⁸-<u>Me</u>). Найдено, %: С, 77.93; Н, 10.32. С₁₈Н₂₈О₂. Вычислено, %: С, 78.21; Н, 10.21. Минорный изомер **23**. Бледно-желтое масло. ИК (пленка, см⁻¹): 2930, 2853, 1677, 1454, 1444, 1382, 1364, 1347, 1314, 1291, 1262, 1240, 1195, 1181, 1154, 1070, 966, 922, 903, 857, 799. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): 4.22 (д, ²*J* = 2.1 Гц, 1H, H^a), 3.75 (д, ²*J* = 2.1 Гц, 1H, H^b), 2.05-1.09 (м, 23H, H(Cyclo), C<u>H</u>-Me), 0.96 (д, ³*J* = 6.2 Гц, 3H, С⁸-<u>Me</u>). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.) 162.7 (C¹⁷), 112.1 (C¹⁵), 87.6 (C¹), 77.5 (=CH₂), 52.1, 49.8, 38.7, 38.5, 36.6, 31.5, 30.3, 29.3, 28.6, 26.6, 25.8, 23.1, 21.8 (12C(Cyclo), C⁸), 17.1 (C⁸-<u>Me</u>). Найдено, %: С, 78.05; Н, 10.48. С₁₈Н₂₈О₂. Вычислено, %: С, 78.21; Н, 10.21.

9-Метил-19-метилен-18,20-диоксатетрацикло[15.2.1.0^{1,8}.0^{10,17}]икозан

(2и). Смесь изомеров в соотношении 7:5. Выход 0.70 г (23%); бесцветное масло. ИК (пленка, см⁻¹): 2922, 2855, 1676, 1646, 1601, 1451, 1378, 1350, 1302, 1271, 1243, 1181, 1139, 1114, 1071, 1038, 976, 966, 939, 874, 799. Спектр ЯМР ¹H (C₆D₆, м.д.) для основного изомера **2и**: 4.35 (д, ²*J* = 1.8 Гц, 1H, H^a), 3.64 (д, ²*J* = 1.8 Гц, 1H, H^b), 2.21-1.15 (м, 27H, H(Cyclo)), 0.82 (д, ³*J* = 6.3 Гц, 3H, C⁹-<u>Me</u>). Спектр ЯМР ¹³С (C₆D₆, м.д.) для основного изомера **2и**: 162.8 (C¹⁹), 112.0 (C¹⁷), 87.1 (C¹), 76.7 (=CH₂), 47.9, 44.4 (C⁸, C¹⁰), 40.1, 34.4, 34.0 (C², C⁹, C¹⁶), 29.6, 28.8, 28.6, 27.5, 27.4, 26.1, 25.0, 22.8, 22.3, 21.9 (10C(Cyclo)), 17.6 (C⁹-<u>Me</u>). Спектр ЯМР ¹H (C₆D₆, м.д.) для минорного изомера **2и**: 4.31 (д, ²*J* = 1.9 Гц, 1H, H^a), 3.78 (д, ²*J* = 1.9 Гц, 1H, H^b), 2.21-2.15 (м, 27H, H(Cyclo)), 0.72 (д, ³*J* = 6.7 Гц, 3H, C⁹-<u>Me</u>). Спектр ЯМР ¹³С (C₆D₆, м.д.) для минорного изомера **2и**: 4.31 (д, ²*J* = 1.9 Гц, 1H, H^a), 3.78 (д, ²*J* = 1.9 Гц, 1H, H^b), 2.21-2.15 (м, 27H, H(Cyclo)), 0.72 (д, ³*J* = 6.7 Гц, 3H, C⁹-<u>Me</u>). Спектр ЯМР ¹³С (C₆D₆, м.д.) для минорного изомера **2и**: 4.38, 43.5 (C⁸, C¹⁰), 35.5, 34.5, 34.1 (C², C⁹, C¹⁶), 29.2, 28.7, 28.6, 27.9, 27.4, 26.9, 25.5, 24.0, 22.3, 21.0 (10C(Cyclo)), 16.0 (C⁹-<u>Me</u>). Найдено, %: C, 78.79; H, 10.56. C₂₀H₃₂O₂ Вычислено, %: C, 78.86; H, 10.59.

13-Метил-27-метилен-26,28-

диоксатетрацикло[23.2.1.0^{1,12}.0^{14,25}]октакозан (2к). Смесь изомеров в соотношении 6:2:1. Выход 1.92 г (46%); бесцветное масло. ИК (пленка, см⁻

¹): 2925, 2850, 1678, 1604, 1470, 1445, 1378, 1342, 1326, 1313, 1295, 1273, 1218, 1185, 1116, 1076, 1059, 1034, 1014, 959, 908, 800, 735. Спектр ЯМР ¹H (C₆D₆, м.д.) для основного изомера **2**к: 4.35 (д, ²*J* = 1.7 Гц, 1H, H^a), 3.66 (д, ²*J* = 1.7 Гц, 1H, H^b), 2.25-0.98 (м, 43H, H(Cyclo), C<u>H</u>-Me), 0.93 (д, ³*J* = 5.4 Гц, 3H, C¹³-<u>Me</u>). Спектр ЯМР ¹³C (C₆D₆, м.д.) для основного изомера **2**к: 163.8 (C²⁷), 112.8 (C²⁵), 86.7 (C¹), 76.3 (=CH₂), 46.6, 44.1, 42.2, 34.8, 34.1 (C², C¹², C¹³, C¹⁴, C²⁴), 28.4, 28.0, 27.7, 27.3, 26.9, 25.6, 25.6, 25.5, 25.0, 24.2, 24.1, 24.1, 23.6, 23.5, 23.4, 23.4, 20.6, 20.4 (18C(Cyclo)), 18.6 (C¹³-<u>Me</u>). Найдено, %: C, 80.82; H, 11.69. C₂₈H₄₈O₂. Вычислено, %: C, 80.71; H, 11.61.

Реакция пинаколина 1а с ацетиленом при атмосферном давлении. Ацетилен барботировали (80 мл/мин) через смесь пинаколина (1а) (2.00 г, 0.02 моль) и мелкоизмельченного KOH·0.5H₂O (1.30 г, 0.02 моль) в ДМСО (50 мл) при 80 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь после охлаждения до комнатной температуры разбавляли холодной (7-10 °C) водой (50 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (20 мл × 7). Эфирные экстракты промывали водой (20 мл × 3) и сушили (K₂CO₃) в течение 3 ч. После удаления эфира получали 1.89 г "сырого" продукта, из которого колоночной хроматографией (SiO₂, элюент – бензол) выделяли чистый бициклооктан **2a** (1.03 г, выход 41 %).

3.4. Синтез 3-ацилциклопентен-2-ол-1-ов

Общая З-ацилциклопентен-2-ол-1-ов методика синтеза 5а-г И **6a**. (17.0)циклопентенола Смесь 1л-п ммоль) кетона И мелкоизмельченного КОН·0.5H₂O (0.07 г, 1.1 ммоль) в ДМСО (50 мл) помещали в реактор Parr 4576А объемом 0.25 л, снабженный механической мешалкой (250 об/с). Реактор продували ацетиленом под давлением (начальное давление при комнатной температуре 12-14 атм), сбрасывали давление до атмосферного для удаления воздуха. Затем снова подавали ацетилен, нагревали до 70 °C при перемешивании и выдерживали при этой
температуре в течение 8 ч. Реакционную смесь после охлаждения до комнатной температуры разбавляли холодной (5-7 °C) водой (50 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (15 мл × 5). Эфирные экстракты промывали водой (20 мл × 3) и сушили (K_2CO_3) в течение 3 ч. После удаления эфира получали "сырой" продукт, из которого колоночной хроматографией (основный Al_2O_3 , элюент – гексан-хлороформ с градиентом от 1 : 0 до 0 : 1) выделяли чистые 3-ацилциклопентен-2-ол-1-ы **5а-г и** циклопентенол **6а**.

Отнесение сигналов ацилциклопентенолов **5а-г** в спектрах ЯМР приведено в соответствии со следующей нумерацией, на примере 3-ацилциклопентен-2-ол-1-а **5а**:



((3S,5R)-3-Гидрокси-2,5-диметил-3-фенилциклопент-1-ен-1-

ил)(фенил)метанон (5а). Выход 1.54 г (62%); бесцветные кристаллы. $T_{nn} = 132-134$ °С. ИК (пленка, см⁻¹): 3371, 3061, 3028, 2959, 2952, 2869, 1647, 1592, 1492, 1447, 1379, 1326, 1272, 1218, 1175, 1114, 1052, 1027, 999, 924, 866, 763, 728, 701. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): 7.90-7.89 (м, 2H, H°(Ph¹)), 7.59-7.55 (м, 1H, H^p(Ph¹)), 7.50-7.46 (м, 4H, H^m(Ph¹), H°(Ph²)), 7.41-7.37 (м, 2H, H^m(Ph²)), 7.29-7.25 (м, 1H, H^p(Ph²)), 3.60-3.48 (м, 1H, H⁵), 2.60 (дд, ²*J* = 14.2 Гц, ³*J* = 7.3 Гц, 1H, H⁴), 2.33 (уш. с, 1H, OH), 1.99 (дд, ²*J* = 14.2 Гц, ³*J* = 6.6 Гц, 1H, H⁴), 1.35 (д, ⁵*J* = 2.2 Гц, 3H, C²-<u>Me</u>), 1.10 (д, ³*J* = 6.9 Гц, 3H, C⁵-<u>Me</u>). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): 198.1 (C=O), 146.5 (C¹), 145.3 (Cⁱ(Ph²)), 144.9 (C²), 138.1 (Cⁱ(Ph¹)), 133.4 (C^p(Ph¹)), 129.2 (C°(Ph¹)), 128.9 (C^m(Ph¹)), 128.4 (C^m(Ph²)), 127.0 (C^p(Ph²)), 125.6 (C°(Ph²)), 88.7 (C³), 51.0 (C⁴), 39.9 (C⁵), 19.4 (C⁵-<u>Me</u>), 12.1 (C²-<u>Me</u>). Hайдено, %: C, 81.97; H, 6.76. C₂₀H₂₀O₂. Вычислено, %: C, 82.16; H, 6.89.

((3S,5R)-3-Гидрокси-3-(3-метоксифенил)-2,5-диметилциклопент-1-ен-1ил)(3-метоксифенил)метанон (56). Выход 1.53 г (51%); желтое масло. ИК (пленка, см⁻¹): 3460, 3075, 3054, 3001, 2959, 2940, 2870, 2836, 1647, 1596, 1582, 1486, 1453, 1432, 1376, 1320, 1287, 1204, 1158, 1132, 1112, 1085, 1045, 995, 974, 940, 910, 875, 835, 808, 788, 764, 733, 705, 688. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): 7.49-7.47 (м, 1H, H⁶(Ar¹)), 7.45-7.41 (м, 1H, H²(Ar¹)), 7.38-7.34 (м, 1H, H⁵(Ar¹)), 7.32-7.28 (м, 1H, H⁵(Ar²)), 7.13-7.12 (м, 1H, H⁴(Ar¹)), 7.11-7.10 (м, 1Н, Н²(Ar²)), 7.04-7.02 (м, 1Н, Н⁶(Ar²)), 6.82-6.79 (м, 1Н, Н⁴(Ar²)), 3.84 (с, 3H, OMe¹), 3.82 (с, 3H, OMe²), 3.56-3.51 (м, 1H, H⁵), 2.71 (уш. с, 1H, ОН), 2.59 (дд, ${}^{2}J = 14.3$ Гц, ${}^{3}J = 7.5$ Гц, 1Н, H⁴), 1.98 (дд, ${}^{2}J = 14.3$ Гц, ${}^{3}J =$ 6.7 Гц, 1Н, Н^{4'}), 1.37 (д, ${}^{5}J = 2.1$ Гц, 3Н, С²-<u>Ме</u>), 1.09 (д, ${}^{3}J = 7.0$ Гц, 3Н, С⁵-<u>Ме</u>). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): 198.0 (C=O), 160.0 (C³(Ar²)), 159.7 $(C^{3}(Ar^{1})), 147.2 (C^{1}(Ar^{2})), 146.4 (C^{1}), 144.7 (C^{2}), 139.3 (C^{1}(Ar^{1})), 129.9$ (C⁵(Ar²)), 129.4 (C⁵(Ar¹)), 122.1, 120.1, 118.0, 112.9, 112.1, 111.5 (6C(Ar)), 88.6 (C³), 55.5 (OMe²), 55.3 (OMe¹), 50.9 (C⁴), 39.9 (C⁵), 19.4 (C⁵-Me), 12.1 (C²-<u>Ме</u>). Найдено, %: С, 74.77; Н, 6.88. С₂₂Н₂₄О₄. Вычислено, %: С, 74.98; H, 6.86.

(3S,5R)-3-Гидрокси-2,5-диметил-3-(нафт-2-ил)циклопент-1-ен-1-

ил)(нафт-2-ил)метанон (5в). Выход 2.10 г (63%); бесцветные кристаллы. $T_{пл.} = 211-214$ °С. ИК (пленка, см⁻¹): 3413, 3056, 3021, 2957, 2926, 2868, 2854, 1641, 1622, 1597, 1506, 1465, 1437, 1376, 1354, 1311, 1275, 1223, 1189, 1126, 1106, 978, 907, 863, 820, 781, 763, 748, 733. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): 8.43-8.42 (м, 1Н, H¹(Naph¹)), 8.09-8.08 (м, 1Н, H¹(Naph²)), 8.03-7.85, 7.63-7.47 (м, 12H, H(Naph)), 3.69-3.64 (м, 1H, H⁵), 2.70 (дд, ²J = 14.4 Гц, ³J = 7.5 Гц, 1Н, H⁴), 2.28 (с, 1Н, OH), 2.15 (дд, ²J = 14.4 Гц, ³J = 6.7 Гц, 1Н, H^{4'}), 1.41 (д, ⁵J = 1.8 Гц, 3H, C²-<u>Me</u>), 1.18 (д, ³J = 7.0 Гц, 3H, C⁵-<u>Me</u>). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): 197.8 (C=O), 146.2 (C¹), 145.4, 142.6, 136.0, 132.9, 131.5, 129.8, 128.9, 128.8, 128.4, 128.4, 128.1, 127.8, 127.1, 126.5, 126.2, 124.5, 124.1, 124.1 (C², 20C(Naph)), 89.1 (C³), 50.9 (C⁴), 40.3 (C⁵), 19.5 (C⁵-<u>Me</u>), 12.2 (C²-<u>Me</u>). Найдено, %: C, 85.49; H, 5.92. С₂₈H₂₄O₂. Вычислено, %: C, 85.68; H, 6.16.

((3R,5R)-3-Гидрокси-2,5-диметил-3-(тиофен-2-ил)циклопент-1-ен-1-

ил)(тиофен-2-ил)метанон (5г). Выход 1.42 г (55%); коричневое масло. ИК (пленка, см⁻¹): 3435, 3102, 3087, 3072, 2960, 2927, 2870, 1630, 1512, 1440, 1411, 1377, 1354, 1321, 1275, 1231, 1169, 1108, 1082, 1037, 987, 909, 846, 810, 730, 701. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): 7.69-7.68 (м, 1H, H⁵(Thioph¹)), 7.67-7.66 (м, 1H, H³(Thioph¹)), 7.24-7.23 (м, 1H, H⁴(Thioph¹)), 7.13-7.11 (м, 1H, H⁴(Thioph²)), 7.01-6.99 (м, 2H, H^{3.5}(Thioph²), 3.51-3.45 (м, 1H, H⁵), 3.24 (уш. с, 1H, OH), 2.70 (дд, ²*J* = 14.3 Гц, ³*J* = 7.6 Гц, 1H, H⁴), 2.12 (дд, ²*J* = 14.3 Гц, ³*J* = 6.3 Гц, 1H, H⁴), 1.56 (д, ⁵*J* = 2.0 Гц, 3H, C²-<u>Me</u>), 1.10 (д, ³*J* = 7.0 Гц, 3H, C⁵-<u>Me</u>). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): 189.8 (C=O), 150.6 (C²(Thioph¹)), 145.0 (C¹), 144.6 (C²), 144.0 (C²(Thioph²)), 135.2 (C⁴(Thioph¹)), 134.5 (C⁵(Thioph¹)), 128.5 (C³(Thioph¹)), 127.1 (C⁵(Thioph²)), 124.5 (C³(Thioph²)), 123.3 (C⁴(Thioph²)), 87.0 (C³), 51.0 (C⁴), 39.5 (C⁵), 19.4 (C⁵-<u>Me</u>), 11.9 (C²-<u>Me</u>). Найдено, %: C, 63.30; H, 5.41; S, 20.95. C₁₆H₁₆O₂S₂. Вычислено, %: C, 63.13; H, 5.30; S, 21.07.

(1R,4R)-2,4-Диметил-1-(пиридин-4-ил)циклопент-2-ен-1-ол (6а). Выход 0.88 г (55%); желтые кристаллы. $T_{пл.} = 101-102$ °С. ИК (пленка, см⁻¹): 3199, 3083, 3060, 3029, 2956, 2925, 2868, 1600, 1553, 1437, 1412, 1373, 1353, 1225, 1122, 1102, 1067, 1034, 1001, 961, 930, 822, 662, 559. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): 8.54-8.52 (м, 2H, H^{2.6}(Py)), 7.33-7.32 (м, 2H, H^{3.5}(Py)), 5.64-5.63 (м, 1H, H³), 3.01-2.92 (м, 1H, H⁴), 2.64 (уш. с, 1H, OH), 2.48 (дд, ²J = 14.4 Гц, ³J = 7.6 Гц, 1H, H⁵), 1.78 (дд, ²J = 14.4 Гц, ³J = 6.0 Гц, 1H, H⁵), 1.46 (д, ⁵J = 1.6 Гц, 3H, C²-<u>Me</u>), 1.09 (д, ³J = 7.0 Гц, 3H, C⁴-<u>Me</u>). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): 155.5 (C⁴(Py)), 149.7 (C^{2.6}(Py)), 141.8 (C²), 137.1 (C³), 120.9 (C^{3.5}(Py)), 87.7 (C¹), 52.2 (C⁵), 37.0 (C⁴), 21.0 (C⁴-<u>Me</u>), 11.9 (C²-<u>Me</u>).

Найдено, %: С, 75.96; Н, 7.80; N, 7.87. С₁₂Н₁₅NO. Вычислено, %: С, 76.16; Н, 7.99; N, 7.40.

Общая методика синтеза З-ацилциклопент-2-ен-1-олов 5а.д. Смесь 1,5дикетона 7а,б (6.0 ммоль) и мелкоизмельченного КОН·0.5H₂O (0.2 г, 3 ммоль) в ДМСО (50 мл) помещали в реактор Parr 4576A объемом 0.25 л, снабженный механической мешалкой (250 об/с). Реактор продували под давлением (начальное давление комнатной ацетиленом при температуре 12-14 атм), сбрасывали давление до атмосферного для удаления воздуха. Затем снова подавали ацетилен, нагревали до 70 °С при перемешивании и выдерживали при этой температуре в течение 8 ч. Реакционную смесь после охлаждения до комнатной температуры разбавляли холодной (5-7 °C) водой (50 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (15 мл × 5). Эфирные экстракты промывали водой (20 мл × 3) и сушили (К₂CO₃) в течение 3 ч. После удаления эфира получали "сырой" продукт, из которого колоночной хроматографией (основный Al₂O₃, элюент – гексан-хлороформ с градиентом от 1 : 0 до 0 : 1) выделяли чистые 3-ацилциклопент-2-ен-1-олы 5а,д.

((3S,5R)-3-Гидрокси-2,5-диметил-3-фенилциклопент-1-ен-1-

ил)(фенил)метанон (5а). Выход 1.14 г (65%). Физико-химические характеристики идентичны описанным выше.

(**3-Гидрокси-2-метил-3,5-дифенилциклопент-1-ен-1-ил)(фенил)метанон** (**5**д). Смесь двух диастереомеров в соотношении 4:1. Выход 0.77 г (36%); бесцветные кристаллы. Т_{пл.} = 218-219 °С. ИК (пленка, см⁻¹): 3384, 3081, 3059, 3024, 3003, 2918, 2850, 1616, 1595, 1577, 1492, 1448, 1389, 1335, 1292, 1268, 1222, 1207, 1139, 1074, 1051, 1025, 969, 922, 875, 761, 737, 698. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.) для основного изомера **5**д: 7.81-7.79 (м, 2H, H^o(Ph¹)), 7.52-7.50 (м, 1H, H^p(Ph¹)), 7.47-7.46 (м, 2H, H^o(Ph²)), 7.42-7.40 (м, 4H, H^m(Ph^{1,2})), 7.30-7.29 (м, 1H, H^p(Ph²)), 7.25-7.23 (м, 2H, H^o(Ph³)), 7.197.18 (м, 2H, H^m(Ph³)), 7.09-7.07 (м, 1H, H^p(Ph³)), 4.40-4.35 (м, 1H, H⁵), 2.92 (дд, ${}^{2}J = 13.6 \Gamma \mu$, ${}^{3}J = 7.8 \Gamma \mu$, 1H, H⁴), 2.31 (дд, ${}^{2}J = 13.6 \Gamma \mu$, ${}^{3}J = 7.9 \Gamma \mu$, 1H, H⁴), 2.27 (с, 1H, OH), 1.59 (д, ${}^{5}J = 2.3 \Gamma \mu$, 3H, C²-<u>Me</u>). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.) для основного изомера **5**д: 196.1 (C=O), 149.2 (C¹), 144.6 (Cⁱ(Ph²)), 142.8 (C²), 142.3 (Cⁱ(Ph³)), 138.1 (Cⁱ(Ph¹)), 132.8 (C^p(Ph¹)), 130.0 (C^o(Ph¹)), 128.7 (C^m(Ph¹)), 128.5 (C^m(Ph³)), 128.3 (C^m(Ph²)), 127.6 (C^o(Ph³)), 127.4 (C^p(Ph²)), 126.5 (C^p(Ph³)), 124.7 (C^o(Ph²)), 87.4 (C³), 51.3 (C⁴), 39.8 (C⁵), 12.2 (C²-<u>Me</u>). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.) для минорного изомера **5**д: 4.75-4.70 (м, 1H, H⁵), 2.84 (дд, ${}^{2}J = 14.7 \Gamma \mu$, ${}^{3}J = 7.6 \Gamma \mu$, 1H, H⁴), 2.31 (дд, ${}^{2}J = 14.7 \Gamma \mu$, ${}^{3}J = 8.1 \Gamma \mu$, 1H, H⁴), 2.14 (c, 1H, OH), 1.48 (д, ${}^{5}J = 2.1 \Gamma \mu$, 3H, C²-<u>Me</u>). Найдено, %: C, 84.72; H, 6.10. C₂₅H₂₂O₂. Вычислено, %: C, 84.72; H, 6.26.

3-ацилциклопентен-2-ол-1-ов Общая методика синтеза 5e-3. циклопентенолов 66, в и циклопентадиена 8. Смесь 1,5-дикетона 7а-в (6.0 ммоль) и мелкоизмельченного КОН·0.5H₂O (0.2 г, 3 ммоль) в ДМСО (40 мл) нагревали при перемешивании до 70 °С (5 мин). Затем прикапывали фенилацетилен (0.80 г, 7.7 ммоль) в ДМСО (10 мл) в течение 20 минут и выдерживали при этой температуре еще 3 ч. Реакционную смесь после охлаждения до комнатной температуры разбавляли холодной (5-7 °С) водой (100 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (20 мл × 7). Эфирные экстракты промывали водой (20 мл × 3) и сушили (K₂CO₃) в течение 3 ч. После удаления эфира получали "сырой" продукт, из которого колоночной хроматографией (основный Al₂O₃, элюент _ гексанхлороформ с градиентом от 1 : 0 до 0 : 1) выделяли чистые ацилциклопентенолы 5е-з, циклопентенолы 66, в и циклопентадиен 8.

Отнесение сигналов 3-ацилциклопентен-2-ол-1-ов **5е-з** в спектрах ЯМР приведено в соответствии со следующей нумерацией, на примере ацилциклопентенола **5ж**:

77



((3S,5R)-2-Бензил-3-гидрокси-5-метил-3-фенилциклопент-1-ен-1-

HЛ)(фенил)метанон (5e). Выход 0.29 г (13%); желтые кристаллы. $T_{n.r.} = 98-99$ °С. ИК (пленка, см⁻¹): 3566, 3438, 3084, 3061, 3028, 2959, 2927, 2869, 1652, 1597, 1580, 1494, 1449, 1318, 1291, 1267, 1209, 1107, 1074, 1024, 1001, 992, 971, 946, 912, 876, 762, 729, 701. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): 7.93-7.91 (м, 2H, H°(Ph¹)), 7.51-7.49 (м, 1H, H^p(Ph¹)), 7.41-6.70 (м, 12H, H(Ph)), 3.59-3.54 (м, 1H, H⁵), 3.42 (д, ²*J* = 14.9 Гц, 1H, Ph-C<u>H</u>₂), 2.99 (д, ²*J* = 14.9 Гц, 1H, Ph-C<u>H</u>₂), 2.52 (дд, ²*J* = 13.9 Гц, ³*J* = 7.0 Гц, 1H, H⁴), 1.86 (дд, ²*J* = 13.9 Гц, ³*J* = 7.7 Гц, 1H, H⁴), 1.54 (с, 1H, OH), 1.06 (д, ³*J* = 7.0 Гц, 3H, C⁵-<u>Me</u>). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): 198.2 (C=O), 147.5 (C¹), 146.9 (Cⁱ(Ph³)), 145.7 (C²), 138.1 (Cⁱ(Ph²)), 137.7 (Cⁱ(Ph¹)), 133.6 (C^p(Ph¹)), 129.2, 128.9, 128.7, 128.4 (C^o(Ph^{1,2}), C^m(Ph^{1,2,3})), 127.1 (C^p(Ph³)), 126.8 (C^p(Ph²)), 125.9 (C^o(Ph³)), 89.2 (C³), 51.9 (C⁴), 40.6 (Ph-<u>C</u>H₂), 33.3 (C⁵), 19.0 (C⁵-<u>Me</u>). Найдено, %: C, 84.66; H, 6.60. C₂₆H₂₄O₂. Вычислено, %: C, 84.75; H, 6.57.

((3S,5S)-2-Бензил-3-гидрокси-3,5-дифенилциклопент-1-ен-1-

ил)(фенил)метанон (5ж). Выход 0.52 г (20%); бесцветные кристаллы. Т_{пл.} = 204-207 °С. ИК (пленка, см⁻¹): 3370, 3103, 3060, 3026, 2967, 2925, 1621, 1596, 1578, 1494, 1449, 1391, 1326, 1298, 1212, 1170, 1127, 1104, 1068, 982, 909, 760, 732, 701, 692. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): 7.67-7.65 (м, 2H, H°(Ph¹)), 7.49-6.95 (м, 18H, H(Ph)), 4.45-4.41 (м, 1H, H⁵), 3.60 (д, ²J = 14.9 Гц, 1H, Ph-C<u>H₂</u>), 3.23 (д, ²J = 14.9 Гц, 1H, Ph-C<u>H₂</u>), 2.96 (дд, ²J = 13.9 Гц, ³J = 8.4 Гц, 1H, H⁴), 2.34 (дд, ²J = 13.9 Гц, ³J = 6.4 Гц, 1H, H⁴), 1.93 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): 196.6 (С=О), 150.2 (С¹), 145.4 (Сⁱ(Ph⁴)),

144.0 (Cⁱ(Ph³)), 142.3 (Cⁱ(Ph²)), 138.8 (Cⁱ(Ph¹)), 133.0 (C²), 129.3 (C^p(Ph¹)), 128.9, 128.7, 128.7, 128.6, 128.6, 128.0, 127.5, 126.9, 126.5, 125.1 (19C(Ph)), 88.8 (C³), 52.5 (C⁴), 52.0 (C⁵), 33.0 (Ph-<u>C</u>H₂). Найдено, %: C, 86.65; H, 5.96. C₃₁H₂₆O₂. Вычислено, %: C, 86.48; H, 6.09.

(2-Бензил-3-гидрокси-3-фенилциклопент-1-ен-1-ил)(фенил)метанон

(53). Выход 1.40 г (66%); бесцветные кристаллы. $T_{пл.} = 102-103$ °С. ИК (пленка, см⁻¹): 3331, 3083, 3060, 3026, 2963, 2918, 2850, 1662, 1629, 1595, 1493, 1447, 1385, 1273, 1174, 1135, 1069, 1022, 923, 885, 770, 717, 703, 689. Спектр ЯМР ¹Н (C₆D₆, м.д.): 7.83-7.81 (м, 2H, H°(Ph¹)), 7.41-7.39 (м, 2H, H°(Ph²)), 7.16-6.97, 6.87-6.78 (м, 11H, H(Ph)), 3.49 (д ²J = 14.8 Гц, 1H, Ph-C<u>H</u>₂), 3.08 (д, ²J = 14.8 Гц, 1H, Ph-C<u>H</u>₂), 2.78-2.73 (м, 1H, H⁵), 2.48-2.43 (м, 1H, H⁵), 2.17-2.10 (м, 1H, H⁴), 2.06-1.99 (м, 1H, H⁴), 1.53 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³С (C₆D₆, м.д.): 196.7 (C=O), 149.1 (C¹), 146.2 (Cⁱ(Ph³)), 141.3 (C²), 139.0 (Cⁱ(Ph²)), 137.8 (Cⁱ(Ph¹)), 133.0 (C^p(Ph¹)), 129.6 (C^o(Ph²)), 129.2 (C^o(Ph¹)), 128.7 (C^m(Ph¹)), 128.5 (C^m(Ph^{2.3})), 127.1 (C^p(Ph³)), 126.4 (C^p(Ph²)), 125.7 (C^o(Ph³)), 89.7 (C³), 42.8 (C⁴), 33.5 (Ph-<u>C</u>H₂), 33.0 (C⁵). Найдено, %: C, 84.68; H, 6.14. C₂₅H₂₂O₂. Вычислено, %: C, 84.72; H, 6.26.

(1R,4R)-2-Бензил-4-метил-1-фенилциклопент-2-ен-1-ол (66). Выход 0.63 г (40%); желтое масло. ИК (пленка, см⁻¹): 3448, 3085, 3060, 3027, 2956, 2926, 2904, 2868, 1677, 1600, 1494, 1448, 1373, 1336, 1286, 1214, 1175, 1100, 1074, 1054, 1031, 982, 954, 858, 761, 701. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): 7.42-7.40 (м, 2H, H°(Ph¹)), 7.37-7.33 (м, 2H, H^m(Ph¹)), 7.24-7.23 (м, 2H, H^m(Ph²)), 7.22-7.21 (м, 1H, H^p(Ph¹)), 7.17-7.16 (м, 1H, H^p(Ph²)), 7.05-7.03 (м, 2H, H°(Ph²)), 5.41 (д, ⁴J = 1.6 Гц, 1H, H³), 3.09-3.08 (м, 2H, Ph-C<u>H</u>₂), 2.97-2.91 (м, 1H, H⁴), 2.47 (дд, ²J = 14.3 Гц, ³J = 7.4 Гц, 1H, H⁵), 1.82 (дд, ²J = 14.3 Гц, ³J = 6.2 Гц, 1H, H^{5'}), 1.71 (с, 1H, OH), 1.05 (д, ³J = 7.0 Гц, 3H, C⁴-<u>Me</u>). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): 147.0 (C²), 146.4 (Cⁱ(Ph¹)), 139.8 (Cⁱ(Ph²)), 137.1 (C³), 129.3 (C^o(Ph²)), 128.5 (C^m(Ph²)), 128.3 (C^m(Ph¹)), 126.6 (C^p(Ph¹)), 126.2 (C^p(Ph²)), 125.7 (C^o(Ph¹)), 88.7 (C¹), 53.0 (C⁵), 36.9 (Ph-<u>C</u>H₂), 33.8 (C⁴), 20.9 (С⁴-<u>Ме</u>). Найдено, %: С, 86.28; Н, 7.50. С₁₉Н₂₀О. Вычислено, %: С, 86.32; Н, 7.63.

2-Бензил-1-фенилциклопент-2-ен-1-ол (6в). Выход 0.38 г (25%); желтое масло. ИК (пленка, см⁻¹): 3566, 3448, 3084, 3059, 3027, 2964, 2930, 2905, 2853, 1951, 1881, 1811, 1751, 1681, 1600, 1581, 1497, 1448, 1361, 1334, 1298, 1281, 1222, 1176, 1089, 1059, 1028, 1002, 982, 942, 912, 846, 766, 701. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): 7.40-7.38 (м, 2H, H^o(Ph¹)), 7.35-7.32 (м, 2H, H^m(Ph¹)), 7.25-7.24 (м, 2H, H^m(Ph²)), 7.23-7.22 (м, 1H, H^p(Ph¹)), 7.19-7.17 (м, 1H, H^p(Ph²)), 7.07-7.05 (м, 2H, H^o(Ph²)), 5.45-5.44 (м, 1H, H³), 3.19-3.15, 3.10-3.06 (м, 2H, Ph-C<u>H</u>₂), 2.47-2.43 (м, 1H, H⁴), 2.32-2.30 (м, 1H, H⁵), 2.25-2.21 (м, 1H, H⁴), 2.20-2.19 (м, 1H, H⁵), 1.82 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): 148.5 (C²), 146.2 (Cⁱ(Ph¹)), 139.9 (Cⁱ(Ph²)), 129.9 (C³), 129.3 (C^o(Ph²)), 128.5 (C^m(Ph²)), 128.4 (C^m(Ph¹)), 126.7 (C^p(Ph¹)), 126.2 (C^p(Ph²)), 125.2 (C^o(Ph¹)), 88.2 (C¹), 44.0 (C⁵), 33.6 (Ph-CH₂), 29.6 (C⁴). Найдено, %: C, 86.12; H, 7.10. C₁₈H₁₈O. Вычислено, %: C, 86.36; H, 7.25.

2-Бензил-1,4-дифенилциклопентадиен-1,3 (**8**). Выход 0.93 г (50%); желтые кристаллы. Т_{пл.} = 75-76 °С. ИК (пленка, см⁻¹): 3081, 3059, 3027, 2920, 2898, 2850, 1948, 1882, 1811, 1722, 1689, 1597, 1493, 1452, 1374, 1273, 1201, 1182, 1156, 1073, 1030, 914, 858, 751, 724, 696. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): 7.46-7.12 (м, 15H, H(Ph)), 6.70 (с, 1H, H³), 3.91 (с, 2H, H⁵), 3.82 (с, 2H, Ph-C<u>H</u>₂). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): 144.9 (С¹), 140.6 (С⁴), 140.3 (Cⁱ(Ph²)), 140.2 (C³), 137.2 (Cⁱ(Ph³)), 135.9 (Cⁱ(Ph¹)), 131.6, 128.8, 128.7, 128.7, 128.6, 127.7, 126.9, 126.6, 126.2, 125.0 (15C(Ph), C²), 44.1 (C⁵), 34.5 (Ph-<u>C</u>H₂). Найдено, %: C, 93.42; H, 6.52. C₂₄H₂₀. Вычислено, %: C, 93.46; H, 6.54.

3.5. Синтез фуранов

Общая методика синтеза фуранов 9а-к Смесь кетона 1р-щ (7.5 ммоль) и мелкоизмельченного КОН·0.5H₂O (0.49 г, 7.5 ммоль) в ДМСО (50 мл)

помещали в реактор Part 4576А объемом 0.25л, снабженный механической мешалкой (250 об/с). Реактор продували ацетиленом под давлением (начальное давление при комнатной температуре 10 атм) и сбрасывали давление до атмосферного для удаления воздуха. Затем снова подавали ацетилен, нагревали до 90 °C при перемешивании и выдерживали при этой температуре в течение 15 минут. Реакционную смесь после охлаждения до комнатной температуры разбавляли холодной (7-10 °C) водой (100 мл) и насыщенным раствором NaCl (20 мл). Если выпадал осадок, его отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме. Если осадок не выпадал, то реакционную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (30 мл \times 7), эфирные экстракты промывали водой (50 мл \times 3) и сушили над К₂CO₃ в течение 3 ч. После удаления эфира получали "сырой" продукт, из которого колоночной хроматографией (SiO₂, элюент – гексан-диэтиловый эфир, 9 : 1) выделяли чистые фураны **9а-к**.

2-Мезитил-4,5-диметилфуран (9а). Выход 1.17 г (73%); желтое масло. T_{кип.} = 102 °С (3 мм рт. ст.). ИК (пленка, см⁻¹): 2950, 2921, 2861, 2733, 1708, 1675, 1639, 1613, 1576, 1473, 1442, 1377, 1264, 1242, 1224, 1181, 1156, 1143, 1091, 1059, 1040, 952, 920, 851, 812. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): 6.85 (с, 2H, H^m(Ar)), 5.97 (с, 1H, H³), 2.25 (с, 3H, C^p-<u>Me</u>), 2.20 (с, 3H, C⁵-<u>Me</u>), 2.17 (с, 6H, C^o-<u>Me</u>), 1.96 (с, 3H, C⁴-<u>Me</u>). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): 149.3 (C²), 146.3 (C⁵), 138.2 (C^o(Ar)), 137.9 (Cⁱ(Ar)), 128.4 (C^m(Ar)), 128.2 (C^p(Ar)), 114.6 (C⁴), 112.5 (C³), 21.2 (C^p-<u>Me</u>), 20.8 (C^o-<u>Me</u>), 11.5 (C⁵-<u>Me</u>), 10.1 (C⁴-<u>Me</u>). Найдено, %: C, 84.18; H, 8.67. C₁₅H₁₈O. Вычислено, %: C, 84.07; H, 8.47.

2-Мезитил-3,4,5-триметилфуран (96). Выход 1.39 г (81%); желтое масло. T_{кип.} = 104 °C (3 мм рт.ст.). ИК (пленка, см⁻¹): 3009, 2963, 2920, 2861, 2733, 1719, 1649, 1613, 1595, 1574, 1478, 1447, 1376, 1303, 1289, 1245, 1172, 1151, 1121, 1033, 1013, 963, 929, 851, 769, 743, 708. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): 6.85 (с, 2H, H^m(Ar)), 2.25 (с, 3H, C^p-<u>Me</u>), 2.18 (с, 3H, C⁵-<u>Me</u>), 2.07 (с, 6H, C^o- <u>Me</u>), 1.88 (с, 3H, C⁴-<u>Me</u>), 1.71 (с, 3H, C³-<u>Me</u>). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): 145.7 (C²), 145.6 (C⁵), 139.1 (C^o(Ar)), 138.1 (Cⁱ(Ar)), 128.3 (C^p(Ar)), 128.0 (C^m(Ar)), 117.9 (C³), 114.9 (C⁴), 21.2 (C^p-<u>Me</u>), 20.1 (C^o-<u>Me</u>), 11.7 (C⁵-<u>Me</u>), 9.0 (C³-<u>Me</u>), 8.6 (C⁴-<u>Me</u>). Найдено, %: C, 84.21; H, 8.79. С₁₆H₂₀О. Вычислено, %: C, 84.16; H, 8.83.

2-Мезитил-4,5-диметил-3-пропилфуран (9в). Выход 1.33 г (69%); желтое масло. $T_{\text{кип.}} = 125-126 \,^{\circ}\text{C}$ (3 мм рт.ст.). ИК (пленка, см⁻¹): 3009, 2958, 2921, 2733, 1725, 1630, 1613, 1592, 1575, 1454, 1376, 1305, 1286, 1253, 1223, 1199, 1171, 1150, 1125, 1093, 1049, 962, 940, 911, 890, 850, 807, 789, 736. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): 6.86 (с, 2H, H^m(Ar)), 2.27, 2.19 (с, 6H, C⁵-<u>Me</u>; C^p-<u>Me</u>), 2.14-2.09 (м, 2H, C³-C<u>H</u>₂), 2.07 (с, 6H, C^o-<u>Me</u>), 1.92 (с, 3H, C⁴-<u>Me</u>), 1.41-1.31 (м, 2H, -C<u>H</u>₂-Me), 0.78 (т, ³J = 7.3 Гц, 3H, -CH₂-<u>Me</u>). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): 146.0 (C²), 145.5 (C⁵), 139.1 (C^o(Ar)), 138.2 (Cⁱ(Ar)), 128.7 (C^p(Ar)), 128.0 (C^m(Ar)), 122.3 (C³), 114.6 (C⁴), 26.6 (C³-<u>C</u>H₂), 22.8 (-<u>C</u>H₂-Me), 21.3 (C^p-<u>Me</u>), 20.2 (C^o-<u>Me</u>), 14.2 (-CH₂-<u>Me</u>), 11.7 (C⁵-<u>Me</u>), 9.0 (C⁴-<u>Me</u>) Найдено, %: C, 84.29; H, 9.50. C₁₈H₂₄O. Вычислено, %: C, 84.32; H, 9.44.

4,5-Диметил-3-*изо*-пропил-2-(трицикло[8.2.2.2^{4,7}]гексадека-

1(12),4(16),5,7(15),10,13-гексен-5-ил)фуран (9г). Выход 1.32 г (51%); желтое масло. ИК (пленка, см⁻¹): 3010, 2960, 2927, 2892, 2869, 2853, 1669, 1632, 1594, 1566, 1501, 1465, 1436, 1411, 1362, 1253, 1181, 1173, 1069, 1033, 954, 937, 909, 849, 796, 734, 718. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): 6.61-6.55, 6.51-6.49, 6.47-6.44, 6.41-6.38 (м, 7H, H(Ar)), 3.34-3.31, 3.15-3.08, 3.06-3.05, 3.03-3.00, 2.99-2.96, 2.92-2.87 (м, 9H, C³-CH,-CH₂-), 2.30 (с, 3H, C⁵-<u>Me</u>), 2.05 (с, 3H, C⁴-<u>Me</u>), 1.26 (д, ³*J* = 7.1 Гц, 3H, CH-<u>Me</u>), 1.07 (д, ³*J* = 7.1 Гц, 3H, CH-<u>Me</u>). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): 147.4, 146.7 (C², C⁵), 139.8, 139.4, 139.3, 138.4, 135.0, 133.2, 133.0, 132.8, 132.7, 132.2, 132.2, 132.1, 127.0 (12C(Ar), C³), 114.8 (C⁴), 35.6 (CH(<u>Me</u>)₂), 35.4, 34.6, 25.3, 22.5, 21.4 (-CH₂-, C³-<u>C</u>H), 11.7 (C⁵-<u>Me</u>), 10.3 (C³-<u>Me</u>). Найдено, %: C, 87.94; H, 8.32. C₂₅H₂₈O. Вычислено, %: C, 87.16; H, 8.19.

2-(9-Антрил)-4,5-диметилфуран (9д). Выход 0.49 г (24%); желтое масло. ИК (пленка, см⁻¹): 3049, 3022, 2987, 2919, 2851, 1784, 1723, 1620, 1448, 1399, 1383, 1271, 1145, 1124, 1077, 956, 883. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): 8.45 (с, 1H, H¹⁰(Anthryl)), 8.05-7.98, 7.46-7.41 (м, 8H, H(Anthryl)), 6.43 (с, 1H, H³), 2.36 (с, 3H, C⁵-<u>Me</u>), 2.12 (с, 3H, C⁴-<u>Me</u>). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): 148.0 (C²), 147.4 (C⁵), 131.5 (C⁹(Anthryl)), 128.1 (C¹⁰(Anthryl)), 131.6, 130.0, 126.7, 126.0, 125.3 (12C(Anthryl)), 115.7 (C³), 115.4 (C⁴), 11.7 (C⁵-<u>Me</u>), 10.2 (C⁴-<u>Me</u>). Найдено, %: C, 88.04; H, 5.69. С₂₀Н₁₆О. Вычислено, %: C, 88.20; H, 5.92.

4,5-Диметил-2-ферроценил-3-этилфуран (9е). Выход 0.95 г (41%); желтое масло. ИК (пленка, см⁻¹): 3095, 2963, 2952, 2871, 1763, 1691, 1643, 1596, 1449, 1412, 1375, 1290, 1259, 1241, 1163, 1135, 1106, 1058, 1028, 1001, 965, 949, 883, 818. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): 4.54-4.52, 4.27-4.25, 4.21-4.19 (м, 4H, H(Fc)), 4.08 (с, 5H, H(Fc)), 2.46 (к, ${}^{3}J$ = 7.6 Гц, 2H, -CH₂-), 2.18 (с, 3H, C⁵-<u>Me</u>), 1.87 (с, 3H, C⁴-<u>Me</u>), 1.14 (т, ${}^{3}J$ = 7.6 Гц, 3H, -CH₂-<u>Me</u>). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): 145.3, 144.8 (C², C⁵), 122.3 (C³), 115.7 (C⁴), 78.1 (C(Fc)), 69.3 (5C(Fc)), 68.0, 65.5 (4C(Fc)), 17.6 (C³-<u>C</u>H₂-), 14.7 (-CH₂-<u>Me</u>), 11.8 (C⁵-<u>Me</u>), 8.4 (C⁴-<u>Me</u>).

4,5-Диметил-2-(2-тиенил)-3-фенилфуран (9ж). Выход 1.18 г (62%); желтые кристаллы. $T_{nn.} = 52-57$ °C. ИК (пленка, см⁻¹): 3104, 3074, 3028, 2920, 2864, 1692, 1637, 1605, 1577, 1512, 1489, 1444, 1411, 1352, 1255, 1210, 1187, 1143, 1074, 1031, 1007, 962, 913, 849, 824, 777, 749, 698. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): 7.42-7.37 (м, 2H, H°(Ph)), 7.35-7.28 (м, 3H, H^m(Ph), H^p(Ph)), 7.06-7.00, 6.95-6.89, 6.87-6.81 (м, 3H, H(Thioph)), 2.29 (с, 3H, C⁵-<u>Me</u>), 1.81 (с, 3H, C⁴-<u>Me</u>). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): 146.7, 142.7 (C², C⁵), 134.0, 133.8 (C²(Thioph), Cⁱ(Ph)), 130.2 (C^m(Ph)), 128.7 (C°(Ph)), 127.6, 127.2, 123.5, 122.5 (4C(Thioph), C^p(Ph)), 123.8 (C³), 116.7 (C⁴), 11.8 (C⁵-<u>Me</u>), 8.8 (C⁴-<u>Me</u>). Найдено, %: C, 75.68; H, 5.52; S, 6.34. C₁₆H₁₄OS. Вычислено, %: C, 75.55; H, 5.55; S, 6.29.

2-([1,1'-Бифенил]-4-ил)-4,5-диметил-3-фенилфуран (**9**3). Выход 2.09 г (86%); светло-желтые кристаллы. Т_{пл.} = 81-87 °С. ИК (пленка, см⁻¹): 3058, 3030, 2920, 2852, 1667, 1606, 1576, 1551, 1519, 1482, 1445, 1406, 1268, 1244, 1181, 1148, 1092, 1075, 1007, 948, 841, 764, 698. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): 7.55-7.51, 7.44-7.42, 7.41-7.24 (м, 14H, H(Ph)), 2.37 (с, 3H, C⁵-<u>Me</u>), 1.88 (с, 3H, C⁴-<u>Me</u>). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): 147.0 (C⁵), 146.0 (C²), 140.9 (C^p(Ph²)), 139.1 (Cⁱ(Ph³)), 134.7 (Cⁱ(Ph¹)), 130.6 (Cⁱ(Ph²)), 130.1 (C^o(Ph¹)), 128.8 (C^m(Ph¹)), 128.7 (C^m(Ph³)), 127.3 (C^p(Ph¹)), 127.2 (C^p(Ph³)), 127.0 (C^m(Ph²)), 126.9 (C^o(Ph³)), 125.5 (C^o(Ph²)), 124.6 (C³), 116.9 (C⁴), 11.9 (C⁵-<u>Me</u>), 8.9 (C⁴-<u>Me</u>). Найдено, %: C, 88.91; H, 6.26. C₂₄H₂₀O. Вычислено, %: C, 88.85; H, 6.21.

3-Бензил-4,5-диметил-2-фенилфуран (9и). Выход 1.04 г (53%); желтое масло. ИК (пленка, см⁻¹): 3064, 3031, 2920, 2853, 1670, 1644, 1595, 1521, 1493, 1455, 1411, 1340, 1255, 1242, 1192, 1155, 1073, 1012, 975, 908, 847, 769. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): 7.52-7.49 (м, 2H, H^o(Ph)), 7.31-7.17 (м, 8H, H(Ph)), 3.96 (с, 2H, C³-CH₂-), 2.26 (с, 3H, C⁵-<u>Me</u>), 1.75 (с, 3H, C⁴-<u>Me</u>). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): 147.7, 146.9 (C², C⁵), 140.0, 131.9, 128.7, 128.6, 128.2, 126.7, 126.1, 125.3 (12C(Ph)), 119.8 (C³), 117.1 (C⁴), 30.4 (C³-CH₂-), 11.8 (C⁵-<u>Me</u>), 8.5 (C⁴-<u>Me</u>). Найдено, %: C, 87.55; H, 7.23. C₁₉H₁₈O. Вычислено, %: C, 86.99; H, 6.92.

3-Бензил-4,5-диметил-2-(нафт-2-ил)фуран (9к). Выход 0.84 г (36%); желтое масло. ИК (пленка, см⁻¹): 3058, 3026, 2921, 2855, 1946, 1919, 1662, 1629, 1601, 1494, 1453, 1377, 1354, 1261, 1181, 1144, 1125, 1075, 1030, 909, 858, 735, 699. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): 7.92 (с, 1H, H¹(Naph)), 7.77-7.69, 7.41-7.37, 7.29-7.15 (м, 11H, H(Naph), H(Ph)), 4.05 (с, 2H, -CH₂-), 2.31 (с, 3H, C⁵-<u>Me</u>), 1.80 (с, 3H, C⁴-<u>Me</u>). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): 147.2, 140.2 (C², C⁵), 133.8, 132.4, 129.5, 128.7 (C^{2,9,10}(Naph), Cⁱ(Ph)), 128.3, 128.2, 127.8, 126.3, 126.2, 125.7, 124.0, 123.7 (11C; C(Naph), C(Ph)), 120.6 (C³),

84

117.4 (С⁴), 30.6 (-<u>С</u>H₂-), 11.9 (С⁵-<u>Ме</u>), 8.6 (С⁴-<u>Ме</u>). Найдено, %: С, 88.67; Н, 6.51. С₂₃H₂₀O. Вычислено, %: С, 88.43; Н, 6.45.

(*E*)-1-(Тиофен-2-ил)-2-фенилбут-2-ен-1-он (10а). Выход 0.38 г (22%); светло-желтое масло. ИК (пленка, см⁻¹): 3102, 3082, 3056, 3028, 2980, 2936, 2914, 2852, 1633, 1514, 1494, 1440, 1412, 1382, 1352, 1278, 1258, 1231, 1193, 1083, 1061, 1031, 952, 862, 801, 773, 761, 724, 704, 661. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): 7.55 (дд, ${}^{3}J$ = 4.9 Гц, ${}^{4}J$ = 1.0 Гц, 1H, H⁵(Thioph)), 7.38-7.36 (м, 2H, H^m(Ph)), 7.33 (дд, ${}^{3}J$ = 3.9 Гц, ${}^{4}J$ = 1.0 Гц, 1H, H⁵(Thioph)), 7.34-7.31 (м, 1H, H^p(Ph)), 7.31-7.27 (м, 2H; H^o(Ph)), 6.99 (дд, ${}^{3}J$ = 4.9 Гц, ${}^{3}J$ = 3.9 Гц, 1H, H⁴(Thioph)), 6.76 (кв, ${}^{3}J$ = 7.1 Гц, 1H, H³), 1.87 (д, ${}^{3}J$ = 7.1 Гц, 3H, Me). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): 187.8 (C=O), 144.4 (C²(Thioph)), 142.5 (C²), 136.9 (C³), 135.9 (Cⁱ(Ph)), 127.9 (C^p(Ph)), 127.8 (C⁴(Thioph)), 15.3 (Me). Найдено, %: С, 73.88; H, 5.12; S 14.19. C₁₄H₁₂OS. Вычислено, %: С, 73.65; H, 5.30; S 14.04.

выводы

1. Систематически изучена катализируемая суперосновной системой КОН/ДМСО каскадная реакция диалкил(циклоалкил)кетонов с ацетиленом и на ее основе разработан однореакторный синтез алкилзамещенных 7-метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов, обеспечивающий прямой путь к новым производным феромонов насекомых и их ранее неизвестным тетрациклическим семействам.

 Открыта однореакторная диастереоселективная сборка ацилциклопентенолов из кетонов и ацетилена в системе КОН/ДМСО. Доказано, что интермедиатами этой сборки являются 1,5-дикетоны.

3. На основе реакции 1,5-дикетонов с ацетиленами в системе КОН/ДМСО разработан однореакторный синтез ацилциклопентенолов – перспективных интермедиатов для тонкого органического синтеза и дизайна лекарств.

4. Установлено, что основными факторами, контролирующими направление основно-каталитических каскадных реакций двух молекул кетонов и двух молекул ацетилена и позволяющими селективно получать либо 7-метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октаны, либо ацилциклопентенолы, являются природа заместителей в кетоне, а также

природа и концентрация катализирующего основания.

5. Обнаружена и систематически изучена каскадная реакция стерически затрудненных кетонов с ацетиленом в системе КОН/ДМСО и на ее основе разработан однореакторный синтез фуранов, сопряженных с объемными ароматическими, гетероароматическими и металлоценовыми системами, открывающий путь к труднодоступному семейству фуранов с редким набором заместителей.

86

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- De Meijere, A. Metal-catalyzed cross-coupling reactions / A. de Meijere, F. Diederich. – Weinheim: Wiley-VCH, 2004. – 938 p.
- Maretina, I. A. Alkynes in Cycloadditions / I. A. Maretina, B. I. Ionin; ed.: J. C. Tebby – UK, West Sussex: Wiley, 2014. – 310 p.
- Trost, B. M. Modern alkyne chemistry: catalytic and atom-economic transformations / B. M. Trost, C.-J. Li. Weinheim: Wiley-VCH, 2015. 424 p.
- Fuerstner, A. Alkyne metathesis on the rise / A. Fuerstner // Angew. Chem. Int. Ed. – 2013. – V. 52, № 10. – P. 2794-2819.
- Chinchilla, R. Chemicals from alkynes with palladium catalysts / R. Chinchilla, C. Najera // Chem. Rev. – 2014. – V. 114, № 3. – P. 1783-1826.
- Vizer, S. A. Propargylic sulfides: synthesis, properties, and application / S.
 A. Vizer, E. S. Sycheva, A. A. A. Al Quntar, N. B. Kurmankulov, K. B.
 Yerzhanov, V. M. Dembitsky // Chem. Rev. 2015. V. 115, № 3. P.
 1475-1502.
- Галкин, К. И. Алкины в роли универсальной химической платформы для построения объектов высокой молекулярной сложности и реализации молекулярной 3D-печати / К. И. Галкин, В. П. Анаников // Усп. хим. – 2016. – Т. 85, № 3. – С. 226-247.
- Pirnot, M. T. Copper hydride catalyzed hydroamination of alkenes and alkynes / M. T. Pirnot, Y.-M. Wang, S. L. Buchwald // Angew. Chem. Int. Ed. – 2016. – V. 55, № 1. – P. 48-57.
- Trost, B. M. The enantioselective addition of alkyne nucleophiles to carbonyl groups / B. M. Trost, A. H. Weiss // Adv. Synth. Catal. – 2009. – V. 351, № 7-8. – P. 963-983.
- Li, C.-J. The development of catalytic nucleophilic additions of terminal alkynes in water / C.-J. Li // Acc. Chem. Res. – 2010. – V. 43, № 4. – P. 581-590.

- 11. Uhlig, N. Alkynes as an eco-compatible "on-call" functionality orthogonal to biological conditions in water / N. Uhlig, C.-J. Li // Chem. Sci. 2011. V. 2, № 7. P. 1241-1249.
- 12. Brand, J. P. Electrophilic alkynylation: the dark side of acetylene chemistry
 / J. P. Brand, J. Waser // Chem. Soc. Rev. 2012. V. 41, № 11. P. 4165-4179.
- Oger, C. Are alkyne reductions chemo-, regio-, and stereoselective enough to provide pure (Z)-olefins in polyfunctionalized bioactive molecules? / C. Oger, L. Balas, T. Durand, J.-M. Galano // Chem. Rev. 2013. V. 113, № 3. P. 1313-1350.
- Kuram, M. R. Gold-catalyzed intermolecular hydrophenoxylation of unactivated internal alkynes / M. R. Kuram, M. Bhanuchandra, A. K. Sahoo // J. Org. Chem. – 2010. – V. 75, № 7. – P. 2247-2258.
- Das, D. Redox-neutral copper (II) carboxylate catalyzed α-alkynylation of amines / D. Das, A. X. Sun, D. Seidel // Angew. Chem. Int. Ed. – 2013. – V. 52, № 13. – P. 3765-3769.
- Tedeschi, R. J. The mechanism of base-catalyzed ethynylation in donor solvents / R. J. Tedeschi // J. Org. Chem. – 1965. – V. 30, № 9. – P. 3045-3049.
- Трофимов, Б. А. Реакции ацетилена в суперосновных средах / Б. А. Трофимов // Усп. хим. – 1981. – Т. 50, № 2. – С. 248-272.
- Trofimov, B. A. Acetylene and its derivatives in reactions with nucleophiles: recent advances and current trends / B. A. Trofimov // Curr. Org. Chem. – 2002. – V. 6, № 13. – P. 1121-1162.
- Trofimov, B. A. Modern problems of organic chemistry / B. A. Trofimov,
 A. A. Potekhin, R. R. Kostikov, M. S. Biard. St.-Petersburg: St.-Petersburg University Press, 2004. – 121 p.

- Трофимов, Б. А. Ацетилен: Новые возможности классических реакций / Б. А. Трофимов, Н. К. Гусарова // Усп. хим. 2007. Т. 76, № 6. С. 550-570.
- Трофимов, Б. А. Реакции ацетилена в суперосновных средах / Б. А. Трофимов, С. В. Амосова, А. И. Михалева, Н. К. Гусарова, Е. П. Вялых. Фундаментальные исследования: Химические науки. Новосибирск: Наука, 1977. С. 174-178.
- Трофимов, Б. А. Гетероатомные производные ацетилена. Новые полифункциональные мономеры, реагенты и полупродукты / Б. А. Трофимов. Москва: Наука, 1981. 319 с.
- 23. Трофимов, Б. А. N-Винилпирролы / Б. А. Трофимов, А. И. Михалева.
 Новосибирск: Наука, 1984. 260 с.
- 24. Трофимов, Б. А. Химия пиррола. Новые страницы / Б. А. Трофимов,
 А. И. Михалева, Е. Ю. Шмидт, Л. Н. Собенина. Новосибирск: Наука,
 2012. 383 с.
- Гусарова, Н. К. Химия ацетилена. Новые главы. / Н. К. Гусарова, А. И. Михалева, Е. Ю. Шмидт, А. Г. Малькина; под ред. М.П. Егорова. Новосибирск: Наука, 2013. 368 с.
- Трофимов, Б. А. Реакции ацетиленов в суперосновных средах итоги последних лет / Б. А. Трофимов, Е. Ю. Шмидт // Усп. хим. 2014. Т. 83, № 7. С. 600-619.
- 27. Costa, M. Superbase catalysis of oxazolidin-2-one ring formation from carbon dioxide and prop-2-yn-1-amines under homogeneous or heterogenous conditions / M. Costa, G. P. Chiusoli, D. Taffurelli, G. Dalmonego // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1998. № 9. P. 1541-1546.
- Takimiya, K. 2,7-Diphenyl[1]benzoselenopheno[3,2-b][1] benzoselenophene as a stable organic semiconductor for a highperformance field-effect transistor / K. Takimiya, Y. Kunugi, Y. Konda, H.

Ebata, Y. Toyoshima, T. Otsubo // J. Am. Chem. Soc. – 2006. – V. 127, № 9. – P. 3044-3050.

- Kopp, F. Iodine-magnesium exchange on unprotected imidazoles in the presence of LiCl / F. Kopp, P. Knochel // Synlett. 2007. № 6. P. 980-982.
- Piller, F. M. Regio- and chemoselective synthesis of fully substituted thiophenes / F. M. Piller, P. Knochel // Org. Lett. – 2009. – V. 11, № 2. – P. 445-448.
- Ishikawa, T. Superbases for organic synthesis / T. Ishikawa. UK, West Sussex: Wiley, 2009. – 326 p.
- Araki, Y. Functionalisation of heteroaromatic N-oxides using organic superbase catalyst / Y. Araki, K. Kobayashi, M. Yonemoto, Y. Kondo // Org. Biomol. Chem. 2011. V. 9, № 1. P. 78-80.
- 33. Trofimov, B. A. Base-catalyzed stereoselective vinylation of ketones with arylacetylenes: a new C(sp³)-C(sp²) bond-forming reaction / B. A. Trofimov, E. Yu. Schmidt, I. A. Ushakov, N. V. Zorina, E. V. Skital'tseva, N. I. Protsuk, A. I. Mikhaleva // Chem. Eur. J. 2010. V. 16, № 28. P. 8516-8521.
- 34. Трофимов, Б. А. Суперосновная система CsOH/ДМСО как катализатор нуклеофильного присоединения ацетофенона к фенилацетилену / Б. А. Трофимов, Е. Ю. Шмидт, Н. В. Зорина, А. И. Михалева // ЖОХ. – 2010. – Т. 80, № 7. – С. 1219-1220.
- 35. Трофимов, Б. А. Нуклеофильное присоединение ацетофенона к 1,4диэтинилбензолу / Б. А. Трофимов, Е. Ю. Шмидт, Н. В. Зорина, А. И. Михалева // ЖОрХ. – 2010. – Т. 46, № 9. – С. 1410-1411.
- 36. Трофимов, Б. А. Неожиданная реакция 2-ацетилтиофена с фенилацетиленом в суспензии КОН/ДМСО / Б. А. Трофимов, Е. Ю. Шмидт, Н. В. Зорина, Е. В. Скитальцева, А. И. Михалева // ХГС. 2010. № 5. С. 778-780.

- 37. Trofimov, B. A. Transition metal-free stereoselective α-vinylation of cyclic ketones with arylacetylenes in the superbasic catalytic triad potassium hydroxide/tert-butanol/dimethylsulfoxide / B. A. Trofimov, E. Yu. Schmidt, N. V. Zorina, E. V. Ivanova, I. A. Ushakov A. I. Mikhaleva // Adv. Synth. Catal. 2012. V. 354, № 9. P. 1813-1818.
- Trofimov, B. A. Transition-metal free superbase-promoted stereoselective α-vinylation of ketones with arylacetylenes: a general strategy for synthesis of β,γ-unsaturated ketones / B. A. Trofimov, E. Yu. Schmidt, N. V. Zorina, E. V. Ivanova, I. A. Ushakov // J. Org. Chem. 2012. V. 77, № 16. P. 6880-6886.
- 39. Крам, Д. Основы химии карбанионов / Д. Крам. Москва: Мир, 1967.
 300 с.
- 40. Реутов, О. А. СН-Кислоты / О. А. Реутов, И. П. Белецкая, К. П. Бутин.
 Москва: Наука, 1980. 248 с.
- Dickstein, J. I. The chemistry of the carbon-carbon triple bond Part 2. / J. I.
 Dickstein, S. I. Miller; ed. S. Patai. New York: Wiley, 1978. 813 p.
- 42. Schmidt, E. Yu. Superbase-catalyzed addition of ketones to propargyl and allenyl ethers in the KOH (KOBu^t)/DMSO system / E. Yu. Schmidt, N. V. Zorina, O. A. Tarasova, I. A. Ushakov, B. A. Trofimov // Mendeleev Commun. 2013. V. 23, № 4. P. 204-205.
- 43. Brasholz, M. Sugars, alkaloids, and heteroaromatics: exploring heterocyclic chemistry with alkoxyallenes / M. Brasholz, H.-U. Reissig, R. Zimmer // Acc. Chem. Res. 2009. V. 42, № 1. P. 45-56.
- 44. Gohain, M. Ytterbium mediated coupling of α-oxonitriles with allylbromides: convenient synthesis of β,γ-unsaturated ketones / M. Gohain, B. J. Gogoi, D. Prajapati, J. S. Sandhu // New J. Chem. 2003. V. 27, № 7. P. 1038-1040.
- 45. Iwasaki, M. Synthesis of β , γ -unsaturated ketones by allylation of pentamethylcyclopentadienyl ketones followed by removal of

pentamethylcyclopentadiene / M. Iwasaki, E. Morita, M. Uemura, H. Yorimitsu, K. Oshima // Synlett. $-2007. - N_{2} 1. - P. 167-169.$

- 46. Radin, N. S. Drug design: hiding in full view / N. S. Radin // Drug Dev. Res. - 2008. - V. 69, № 1. - P. 15-25.
- 47. Herzon, S. B. 11-Step enantioselective synthesis of (-)-lomaiviticin aglycon / S. B. Herzon, L. Lu, C. M. Woo, S. L. Gholap // J. Am. Chem. Soc. 2011. V. 133, № 19. P. 7260-7263.
- 48. Petronijevic, F. R. Total synthesis of (±)-cycloclavine and (±)-5-epi-cycloclavine / F. R. Petronijevic, P. J. Wipf // J. Am. Chem. Soc. 2011. V. 133, № 20. P. 7704-7707.
- 49. Yokoe, H. Enantiocontrolled total syntheses of breviones A, B, and C / H. Yokoe, C. Mitsuhashi, Y. Matsuoka, T. Yoshimura, M. Yoshida, K. Shishido // J. Am. Chem. Soc. 2011. V. 133, № 23. P. 8854-8857.
- Diao, T. Synthesis of cyclic enones via direct palladium-catalyzed aerobic dehydrogenation of ketones / T. Diao, S. S. Stahl // J. Am. Chem. Soc. 2011. V. 133, № 37. P. 14566-14569.
- 51. Yadav, J. S. InBr₃-catalyzed alkynylation and allylation of acid chlorides: a facile synthesis of alkynyl and allyl ketones / J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, M. S. Reddy, G. Parimala // Synthesis. 2003. № 15. P. 2390-2394.
- 52. Liu, Y. Stereo- and regiospecific four-molecule reaction of aroyl chlorides with iso-pentylene: direct formation of (*E*)-β,γ-unsaturated carbonyl compounds promoted by samarium metal in DMF / Y. Liu, Y. Zhang // Tetrahedron Lett. – 2004. – V. 45, № 6. – P. 1295-1298.
- 53. Nomura, K. Stereoselective synthesis of β,γ-unsaturated ketones by acid-mediated Julia-type transformation from 2-(1-hydroxyalkyl)-1-alkylcyclopropanols / K. Nomura, S. Matsubara // Synlett. 2008. № 9. P. 1412-1414.

- 54. Lou, S. Enantioselective alkenylation via nickel-catalyzed cross-coupling with organozirconium reagents / S. Lou, G. C. Fu // J. Am. Chem. Soc. – 2010. – V. 132, № 14. – P. 5010-5011.
- 55. Chieffi, A. Catalytic asymmetric vinylation of ketone enolates / A. Chieffi, K. Kamikawa, J. Ahman, J. M. Fox, S. L. Buchwald // Org. Lett. 2001. V. 3, № 12. P. 1897-1900.
- Huang, J. Palladium-catalyzed α-vinylation of carbonyl compounds / J. Huang, E. Bunel, M. M. Faul // Org. Lett. – 2007. – V. 9, № 21. – P. 4343-4346.
- 57. Trofimov, B. A. Unexpected diastereoselective one-pot assembly of hexahydroazulenones from 2-alkylcyclohexanones and arylacetylenes in KOH/DMSO suspension / B. A. Trofimov, E. Yu. Schmidt, E. V. Skital'tseva, N. V. Zorina, N. I. Protsuk, I. A. Ushakov, A. I. Mikhaleva, O. A. Dyachenko, O. N. Kazheva, G. G. Aleksandrov // Tetrahedron Lett. 2011. V. 52, № 33. P. 4285-4287.
- 58. Epstein, O. L. Rapid access to the "in, out"-tetracyclic core of ingenol / O. L. Epstein, J. K. Cha // Angew. Chem. Int. Ed. 2005. V. 44, № 1. P. 121-123.
- Fujiwara, M. Ingenol derivatives are highly potent and selective inhibitors of HIV replication in vitro / M. Fujiwara, K. Ijichi, K. Tokuhisa, K. Katsuura, G.-Y.-S. Wang, D. Uemura, S. Shigeta, K. Konno, T. Yokota, M. Baba // Antiviral Chem. Chemother. – 1996. – V. 7, № 5. – P. 230-236.
- 60. Fujiwara, M. Mechanism of selective inhibition of human immunodeficiency virus by ingenol triacetate / M. Fujiwara, K. Ijichi, K. Tokuhisa, K. Katsuura, S. Shigeta, K. Konno, G.-Y.-S. Wang, D. Uemura, T. Yokota, M. Baba // Antimicrob. Agents Chemother. 1996. V. 40, № 1. P. 271-273.

- O'Keeffe, S. Enantioselective intramolecular Büchner reaction of αdiazoketones / S. O'Keeffe, F. Harrington, A. R. Maguire // Synlett. – 2007. – № 15. – P. 2367-2370.
- 62. Maguire, A. R. Dynamic equilibria in the products of intramolecular Buchner additions of diazoketones to aryl rings bearing methoxy substituents / A. R. Maguire, P. O'Leary, F. Harrington, S. E. Lawrence, A. J. Blake // J. Org. Chem. 2001. V. 66, № 21. P. 7166-7177.
- Maguire, A. R. Stereocontrol in the intramolecular Buchner reaction of diazoketones / A. R. Maguire, N. R. Buckley, P. O'Leary, G. Ferguson // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1998. № 24. P. 4077-4092.
- 64. Padwa, A. Rhodium(II)-catalyzed cyclization reactions of alkynylsubstituted α-diazo ketones / A. Padwa, K. E. Krumpe, Y. Gareau, U. Chiacchiot // J. Org. Chem. – 1991. – V. 56, № 7. – P. 2523-2530.
- 65. Brown, D. G. Synthesis of azulenone skeletons by reaction of 2-phenyl-2-acylketenes [RCO(Ph)C=C=O] with alkynyl ethers: mechanistic aspects and further transformations / D. G. Brown, T. R. Hoye, R. G. Brisbois // J. Org. Chem. 1998. V. 63, № 5. P. 1630-1636.
- 66. Schmidt, E. Yu. Synthesis of acyl terphenyls and higher polyaromatics via base-promoted C–H functionalization of acetylarenes with arylacetylenes / E. Yu. Schmidt, E. V. Ivanova, I. V. Tatarinova, I. A. Ushakov, N. V. Semenova, B. A. Trofimov // Org. Lett. 2016. V. 18, № 9. P. 2158-2160.
- 67. Schmidt, E. Yu. Base-catalyzed cascade dimerization of γ-aryl-β,γ-enones into acylated terphenyls / E. Yu. Schmidt, I. V. Tatarinova, I. A. Ushakov, B. A. Trofimov // Mendeleev Commun. 2016. V. 26, № 5. P. 378-379.
- Lee, C. W. Carbazole modified terphenyl based high triplet energy host materials for blue phosphorescent organic light-emitting diodes / C. W. Lee, J. Y. Lee // Dyes and Pigments. – 2014. – V. 101. – P. 150-155.

- Sasabe, H. *m*-Terphenyl-modified carbazole host material for highly efficient blue and green PHOLEDS / H. Sasabe, Y.-J. Pu, K. Nakayama, J. Kido // Chem. Commun. 2009. № 43. P. 6655-6657.
- Muellen, K. Electronic materials: the oligomer approach / K. Muellen, G. Wegner. Weinheim: Wiley-VCH, 1998. 627 p.
- González-Bulnes, L. Structure-based design of an RNA-binding pterphenylene scaffold that inhibits HIV-1 Rev protein function / L. González-Bulnes, I. Ibáñez, L. M. Bedoya, M. Beltrán, S. Catalán, J. Alcamí, S. Fustero, J. Gallego // Angew. Chem. Int. Ed. – 2013. – V. 52, № 50. – P. 13405-13409.
- 1877 / J.-K. Natural terphenyls: developments since 1877 / J.-K. Liu // Chem.
 Rev. 2006. V. 106, № 6. P. 2209-2223.
- 73. Khera, R. A. Synthesis of functionalized 3,4-diarylbenzophenones and 2,4-diarylbenzophenones by site-selective Suzuki and Sonogashira cross-coupling reactions of bis(triflates) of 3,4- and 2,4-dihydroxybenzophenone / R. A. Khera, M. Nawaz, H. Feist, A. Villinger, P. Langer // Synthesis. 2012. V. 44, № 2. P. 219-234.
- 74. Tsuji, H. Manganese-catalyzed benzene synthesis by [2+2+2] coupling of 1,3-dicarbonyl compound and terminal acetylene / H. Tsuji, K. Yamagata, T. Fujimoto, E. Nakamura // J. Am. Chem. Soc. 2008. V. 130, № 25. P. 7792-7793.
- 75. Asao, N. Lewis acid-catalyzed [4 + 2] benzannulation between enynal units and enols or enol ethers: novel synthetic tools for polysubstituted aromatic compounds including indole and benzofuran derivatives / N. Asao, H. Aikawa // J. Org. Chem. – 2006. – V. 71, № 14. – P. 5249-5253.
- 76. Asao, N. AuBr₃-catalyzed [4 + 2] benzannulation between an enynal unit and enol / N. Asao, H. Aikawa, Y. Yamamoto // J. Am. Chem. Soc. 2004.
 V. 126, № 24. P. 7458-7459.

- 77. Undeela, S. A sequential synthesis of substituted furans from aryl alkynes and ketones involving a cerium(IV) ammonium nitrate (CAN)-mediated oxidative cyclization / S. Undeela, J. P. Ramchandra, R. S. Menon // Tetrahedron Lett. – 2014. – V. 55, № 41. – P. 5667-5670.
- 78. de Oliveira, R. B. Synthesis and evaluation of cytotoxic activity of arylfurans / R. B. de Oliveira, E. M. de Souza-Fagundes, H. A. J. Siqueira, R. S. Leite, C. L. Donnici, C. L. Zani // Eur. J. Med. Chem. 2006. V. 41, № 6. P. 756-760.
- Stefani, H. A. Synthesis, anti-inflammatory activity and molecular docking studies of 2,5-diarylfuran amino acid derivatives / H. A. Stefani, G. V. Botteselle, J. Zukerman-Schpector, I. Caracelli, D. S. Corrêa, S. H. P. Farsky, I. D. Machado, J. R. Santin, C. B. Hebeda // Eur. J. Med. Chem. – 2012. – V. 47. – P. 52-58.
- Schmidt, E. Yu. A one-pot approach to Δ²-isoxazolines from ketones and arylacetylenes / E. Yu. Schmidt, I. V. Tatarinova, E. V. Ivanova, N. V. Zorina, I.A. Ushakov, B. A. Trofimov // Org. Lett. 2013. V. 15, № 1. P. 104-107.
- Bisht, S. S. Synthesis and antitubercular activity of 5-benzyl-3-phenyl dihydroisoxazoles / S. S. Bisht, A. Ajay, S. K. Sinha, V. Chaturvedi, R. P. Tripathi // Int. J. Drug Des. Discovery. 2010. V.1, № 1. P. 11-18.
- 82. Varshney, V. Synthesis and antibacterial evaluation of isoxazolinyl oxazolidinones: search for potent antibacterial / V. Varshney, N. N. Mishra, P. K. Shukla, D. P. Sahu // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009. V. 19, № 13. P. 3573-3576.
- Bhimwal, R. Synthesis, characterization and in vitro antimicrobial evaluation of some novel isoxazoline derivatives / R. Bhimwal, A. K. Sharma, A. Jain // J. Adv. Pharm. Educ. Res. 2011. V. 1, № 6. P. 251-258.

- 84. Andres, J. I. Synthesis of 3a,4-dihydro-3H-[1]benzopyrano[4,3-c]isoxazoles, displaying combined 5-HT uptake inhibiting and α2-adrenoceptor antagonistic activities: a novel series of potential antidepressants / J. I. Andres, J. Alcazar, J. M. Alonso, R. M. Alvarez, J. M. Cid, A. I. D. Lucas, J. Fernandez, S. Martinez, C. Nieto, J. Pastor, M. H. Bakker, I. Biesmans, L. I. Heylen, A. A. Megens // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003. V. 13, № 16. P. 2719-2725.
- 85. Rashad, A. A. Design, synthesis and preliminary antiviral screening of new N-phenylpyrazole and dihydroisoxazole derivatives / A. A. Rashad, O. I. El-Sabbagh, M. M. Baraka, S. M. Ibrahim, C. Pannecouque, G. Andrei, R. Snoeck, J. Balzarini, A. Mostafa // Med. Chem. Res. 2010. V. 19, № 9. P. 1025-1035.
- 86. Minter, A. R. A concise approach to structurally diverse β-amino acids / A.
 R. Minter, A. A. Fuller, A. K. Mapp // J. Am. Chem. Soc. 2003. V. 125, № 23. – P. 6846-6847.
- 87. Fuller, A. A. Succinct synthesis of β-amino acids via chiral isoxazolines /
 A. A. Fuller, B. Chen, A. R. Minter, A. K. Mapp // J. Am. Chem. Soc. –
 2005. V. 127, № 15. P. 5376-5383.
- Kozikowski, A. P. The INOC route to carbocyclics: a formal total synthesis of (±)-sarkomycin / A. P. Kozikowski, P. D. Stein // J. Am. Chem. Soc. 1982. V. 104, № 14. P. 4023-4024.
- Kim, B. H. Synthesis of α-hydroxy ketomethylene dipeptide isosteres / B.
 H. Kim, Y. J. Chung, E. J. Ryu // Tetrahedron Lett. 1993. V. 34, № 52.
 P. 8465-8468.
- 90. Bode, J. W. A mild and chemoselective method for the reduction of conjugated isoxazolines to β-hydroxy ketones / J. W. Bode, E. M. Carreira // Org. Lett. – 2001. – V. 3, № 10. – P. 1587-1590.
- 91. Bode, J. W. A general solution to the modular synthesis of polyketide building blocks by kanemasa hydroxy-directed nitrile oxide cycloadditions

/ J. W. Bode, N. Fraefel, D. Muri, E. M. Carreira // Angew. Chem. Int. Ed.
 - 2001. - V. 40, № 11. - P. 2082-2085.

- 92. Jiang, D. Reduction of Δ²-isoxazolines to β-hydroxy ketones with iron and ammonium chloride as reducing agent / D. Jiang, Y. Chen // J. Org. Chem. 2008. V. 73, № 22. P. 9181-9183.
- 93. Curran, D. P. Reduction of Δ²-isoxazolines. 3. Raney nickel catalyzed formation of β-hydroxy ketones / D. P. Curran // J. Am. Chem. Soc. 1983. V. 105, № 18. P. 5826-5833.
- 94. Jager, V. Synthesis of amino sugars via isoxazolines: D-allosamine / V. Jager, D. Schroter // Synthesis. 1990. № 7. P. 556-560.
- 95. Frederickson, M. Optically active isoxazolidines via asymmetric cycloaddition reactions of nitrones with alkenes: applications in organic synthesis / M. Frederickson // Tetrahedron. 1997. V. 53, № 2. P. 403-425.
- 96. Saha, A. Novel nitrile oxide cycloaddition approach towards papuamine: stereoselective synthesis of a potentially useful trans-hydrindane intermediate / A. Saha, A. Bhattacharjya // Chem. Commun. – 1997. – V. 53, № 2. – P. 495-496.
- 97. Marotta, E. One-pot direct conversion of 2,3-epoxyalcohols into enantiomerically pure 4-hydroxy-4,5-dihydroisoxazole-2-oxides / E. Marotta, L. M. Micheloni, N. Scardovi, P. Righi // Org. Lett. 2001. V. 3, № 5. P. 727-729.
- 98. Scott, J. P. Practical asymmetric synthesis of a γ-secretase inhibitor exploiting substrate-controlled intramolecular nitrile oxide-olefin cycloaddition / J. P. Scott, S. F. Oliver, K. M. J. Brands, S. E. Brewer, A. J. Davies, A. D. Gibb, D. Hands, S. P. Keen, F. J. Sheen, R. A. Reamer, R. D. Wilson, U. Dolling // J. Org. Chem. 2006. V. 71, № 8. P. 3086-3092.
- 99. Wade, P. A. Acid-catalyzed nitronate cycloaddition reactions. Useful syntheses and simple transformations of 3-acyl- and 3-alkenylisoxazolines /

P. A. Wade, N. V. Amin, H.-K. Yen, D. T. Price, G. F. Huhn // J. Org. Chem. – 1984. – V. 49, № 24. – P. 4595-4601.

- 100. Maurya, R. Synthesis of novel isoxazolines via 1,3-dipolar cycloaddition and evaluation of anti-stress activity / R. Maurya, A. Ahmad, P. Gupta, K. Chand, M. Kumar, Jayendra, P. Rawat, N. Rasheed, G. Palit // Med. Chem. Res. – 2011. – V. 20, № 2. – P. 139-145.
- 101. Torssell, K. B. G. Nitrile oxides, nitrones, and nitronates in organic chemistry / K. B. G. Torssell. Germany, Stuttgart: VCH, 1988. 753 p.
- 102. Norman, A. L. A tandem oximation–cyclization route to Δ²-isoxazolines /
 A. L. Norman, K. A. Shurrush, A. T. Calleroz, M. D. Mosher //
 Tetrahedron Lett. 2007. V. 48, № 39. P. 6849-6851.
- 103. Mohane, S. R. Synthesis and biological studies of some isoxazolines / S. R. Mohane, V. G. Thakare, B. N. Berad // Asian J. Chem. 2009. V. 21, № 9. P. 7422-7424.
- 104. Pulkkinen, J. T. Synthesis and evaluation of estrogen agonism of diaryl 4,5-dihydroisoxazoles, 3-hydroxyketones, 3-methoxyketones, and 1,3-diketones: a compound set forming a 4D molecular library / J. T. Pulkkinen, P. Honkakoski, M. Peraekylae, I. Berczi, R. Laatikainen // J. Med. Chem. 2008. V. 51, № 12. P. 3562-3571.
- 105. Wang, Y.-C. A one-pot approach to 4,5-dihydropyrazoles from ketones, arylacetylenes, and hydrazines / Y.-C. Wang, H.-S. Wang, G.-B. Huang, F.-P. Huang, K. Hu, Y.-M. Pan // Tetrahedron. – 2014. – V. 70, № 8. – P. 1621-1628.
- 106. Schmidt, E. Yu. Base-catalyzed α-vinylation of ketones with acetylenes as a key step in one-pot synthesis of pyrazolines and pyrazoles / E. Yu. Schmidt, E. V. Ivanova, N. V. Semenova, I. V. Tatarinova, I. A. Ushakov, B. A. Trofimov // Mendeleev Commun. 2015. V. 25, № 2. P. 131-132.

- 107. Siddaraju, Y. Iodine-catalyzed cross dehydrogenative coupling reaction: a regioselective sulfenylation of imidazoheterocycles using dimethyl sulfoxide as an oxidant / Y. Siddaraju, K. R. Prabhu // J. Org. Chem. 2016. V. 81, № 17. P. 7838-7846.
- 108. Seijas, J. A. Reactivity of *o*-styryloxazolines with nucleophiles / J. A. Seijas, M. P. Vazquez-Tato, L. Castedo, R. J. Estevez, M. Ruiz // J. Org. Chem. 1992. V. 57, № 20. P. 5283-5284.
- 109. Wei, X. Organolithium additions to styrene are synthetically viable / X.
 Wei, R. J. K. Taylor // Chem. Commun. 1996. № 2.– P. 187-188.
- Seijas, J. A. Synthesis of β-phenylethylamines from styrene derivatives / J.
 A. Seijas, M. P. Vazquez-Tato, C. Entenza, M. M. Martinez, M. G. Onega,
 S. Veiga // Tetrahedron Lett. 1998. V. 39, № 28. P. 5073-5076.
- 111. Johnson, M. Design, synthesis, and biological testing of pyrazoline derivatives of combretastatin-A4 / M. Johnson, B. Younglove, L. Lee, R. LeBlanc, H. Holt Jr., P. Hills, H. Mackay, T. Brown, S. L. Mooberry, M. Lee // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007. V. 17, № 21. P. 5897-5901.
- 112. Ali, M. A. Discovery of novel phenoxyacetic acid derivatives as antimycobacterial agents / M. A. Ali, M. Shaharyar // Bioorg. Med. Chem. 2007. V. 15, № 5. P. 1896-1902.
- 113. Sahoo, A. Towards development of selective and reversible pyrazoline based MAO-inhibitors: synthesis, biological evaluation and docking studies / A. Sahoo, S. Yabanoglu, B. N. Sinha, G. Ucar, A. Basu, V. Jayaprakash // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010. V. 20, № 1. P. 132-136.
- 114. Keche, A. P. Synthesis, anti-inflammatory and antimicrobial evaluation of novel 1-acetyl-3,5-diaryl-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole derivatives bearing urea, thiourea and sulfonamide moieties / A. P. Keche, G. D. Hatnapure, R. H. Tale, A. H. Rodge, V. M. Kamble // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012. V. 22, № 21. P. 6611-6615.

- 115. Rahman, M. A. Pyrazoline derivatives: a worthy insight into the recent advances and potential pharmacological activities / M. A. Rahman, A. A. Siddiqui // Int. J. Res. Pharm. Biomed. Sciences. – 2010. – V. 2. – P. 165-175.
- 116. Elkanzi, N. A. A. Review on synthesis of pyrazole and pyrazolines / N. A.
 A. Elkanzi // Int. J. Res. Pharm. Biomed. Sciences. 2013. V. 4. P. 17-26.
- 117. Kano, T. Enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition reaction between diazoacetates and α-substituted acroleins: total synthesis of manzacidin A / T. Kano, T. Hashimoto, K. Maruoka // J. Am. Chem. Soc. 2006. V. 128, № 7. P. 2174-2175.
- 118. Xiao, C. Synthesis of 4-methylcoumarin derivatives containing 4,5dihydropyrazole moiety to scavenge radicals and to protect DNA / C. Xiao, X.-Y. Luo, D.-J. Li, H. Lu, Z.-Q. Liu, Z.-G. Song, Y.-H. Jin // Eur. J. Med. Chem. – 2012. – V. 53. – P. 159-167.
- 119. Wei, B. Synthesis, structure and electrochemical behaviour of 2,2diferrocenylpropane-substituted dihydropyrazole derivatives / B. Wei, Y. Gao, C.-X. Lin, H.-D. Li, L.-L. Xie, Y.-F. Juan // Organomet. Chem. – 2011. – V. 696, № 8. – P. 1574-1578.
- 120. Liu, X.-H. Design and synthesis of novel 5-phenyl-N-piperidine ethanone containing 4,5-dihydropyrazole derivatives as potential antitumor agents / X.-H. Liu, J. Li, J. B. Shi, B.-A. Song, X.-B. Qi // Eur. J. Med. Chem. 2012. V. 51. P. 294-299.
- 121. Kanemasa, S. Lewis acid-catalyzed enantioselective 1,3-dipolar cycloadditions of diazoalkane: chiral ligand/achiral auxiliary cooperative chirality control / S. Kanemasa, T.Kanai // J. Am. Chem. Soc. 2000. V. 122, № 43. P. 10710-10711.

- 122. Sibi, M. P. Enantioselective 1,3-dipolar cycloadditions of diazoacetates with electron-deficient olefins / M. P. Sibi, L. M. Stanley, T. Soeta // Org. Lett. - 2007. - V. 9, № 8. - P. 1553-1556.
- 123. Gao, L. Catalytic enantioselective 1,3-dipolar cycloadditions of alkyl diazoacetates with α,β-disubstituted acroleins / L. Gao, G.-S.Hwang, M. Y. Lee, D. H. Ryu // Chem. Commun. 2009. № 36. P. 5460-5462.
- 124. Sibi, M. P. An entry to a chiral dihydropyrazole scaffold: enantioselective [3+2] cycloaddition of nitrile imines / M. P. Sibi, L. M. Stanley, C. P. Jasperse // J. Am. Chem. Soc. 2005. V. 127, № 23. P. 8276-8277.
- 125. Suarez, A. Kinetic resolutions of azomethine imines via copper-catalyzed [3+2] cycloadditions / A. Suarez, C. W. Downey, G. C. Fu // J. Am. Chem. Soc. 2005. V. 127, № 32. P. 11244-11245.
- 126. Yamashita, Y. Zirconium-catalyzed enantioselective [3+2] cycloaddition of hydrazones to olefins leading to optically active pyrazolidine, pyrazoline, and 1,3-diamine derivatives / Y. Yamashita, S. Kobayashi // J. Am. Chem. Soc. – 2004. – V. 126, № 36. – P. 11279-11282.
- 127. Шмидт, Е. Ю. С-Винилирование енолятов ацетиленами в однореакторном синтезе 4,5-дигидропиразол-1-карботиамидов / Е. Ю. Шмидт, И. В. Татаринова, Б. А. Трофимов // ЖОрХ. 2015. Т. 51, № 1. С. 137-139.
- 128. Lv, P. C. Synthesis and biological evaluation of pyrazole derivatives containing thiourea skeleton as anticancer agents / P. C. Lv, H. Q. Li, J. Sun, Y. Zhou, H. L. Zhu // Bioorg. Med. Chem. – 2010. – V. 18, № 13. – P. 4606-4614.
- 129. Wang, S. Synthesis, characterization and cytotoxicity of the gold(III) complexes of 4,5-dihydropyrazole-1-carbothioamide derivatives / S. Wang, W. Shao, H. Li, C. Liu, K. Wang, J. Zhang // Eur. J. Med. Chem. 2011. V. 46, № 5. P. 1914-1918.

- 130. Lee, J. M. Synthesis and biological evaluation of a novel pyrazolecarbothioamide derivative (DK115) inducing cell cycle arrest at the G1 phase in HCT116 human colon cancer cells / J. M. Lee, S. Y. Shin, H. Yoon, M. S. Lee, Y. R. Lee, D. Koh, Y. H. Lee // J. Korean Soc. Appl. Biol. Chem. 2013. V. 56, № 3. P. 343-347.
- 131. Schmidt, E. Yu. Base-catalyzed addition of ketones to alkynes as a key step in the one-pot synthesis of 1-formyl-2-pyrazolines / E. Yu. Schmidt, E. V. Ivanova, I. V. Tatarinova, N. V. Semenova, I. A. Ushakov, B. A. Trofimov // Synthesis. – 2015. – V. 47. – P. 1329-1336.
- 132. Schmidt, E. Yu. Base-catalyzed addition of ketones to alkynes as a springboard to cycloalka[c]pyrazoline-2-carbaldehydes / E. Yu. Schmidt, E. V. Ivanova, I. V. Tatarinova, I. A. Ushakov, N. I. Protsuk, B. A. Trofimov // XΓC. 2015. T. 51, № 3. C. 242-245.
- 133. Sid, A. Synthesis and characterization of 1-formyl-3-phenyl-5-aryl-2pyrazolines / A. Sid, K. Lamara, M. Mokhtari, N. Ziani, P. Mosset // Eur. J. Chem. – 2011. – V. 2, № 3. – P. 311-313.
- 134. Singh, P. 5-(3-Nitrophenyl)-3-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbaldehyde / P. Singh, J. S. Negi, G. Joshi née Pant, M. S. M. Rawat // Molbank. 2010. № 1. P. M650.
- 135. Insuasty, B. Synthesis of 1-substituted 3-aryl-5-aryl(hetaryl)-2-pyrazolines and study of their antitumor activity / B. Insuasty, L. Chamizo, J. Minoz, A. Tigreros, J. Quiroga, R. Abonia, M. Nogueras, J. Cobo // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. 2012. V. 345, № 4. P. 275-286.
- 136. Rostom, S. A. F. Synthesis of some pyrazolines and pyrimidines derived from polymethoxy chalcones as anticancer and antimicrobial agents / S. A. F. Rostom, H. M. Badr, H. A. Abd El Razik, H. M. A. Ashour, A. E. Abdel-Wahab // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. 2011. V. 344, № 9. P. 572-587.

- 137. Rajput, A. P. A novel method for the synthesis of formyl pyrazoles using Vilsmeier-Haack reaction / A. P. Rajput, S. S. Rajput // Int. J. Pharm. Pharm. Sci. 2011. V. 3, № 4. P. 346-351.
- 138. Hassan, S. Y. Synthesis and biological activity of some new pyrazoline and pyrimidine derivatives / S. Y. Hassan // J. Braz. Chem. Soc. 2011. V. 22, № 7. P. 1286-1298.
- 139. Rostom, S. A. F. Synthesis and in vitro antitumor evaluation of some indeno[1,2-c]pyrazol(in)es substituted with sulfonamide, sulfonylurea(-thiourea) pharmacophores, and some derived thiazole ring systems / S. A. F. Rostom // Bioorg. Med. Chem. 2006. V. 14, № 19. P. 6475-6485.
- 140. Azarifar, D. Synthesis and characterization of new 3,5-dinaphthyl substituted 2-pyrazolines and study of their antimicrobial activity / D. Azarifar, M. Shaebanzadeh // Molecules. 2002. V. 7, № 12. P. 885-895.
- 141. Kendre, M. M. Synthesis and evaluation of some new 3-(2'-hydroxy-phenyl)-5-(4'-substituted-phenyl)-2-pyrazoline-N1-carboxaldehydes as antimicrobial agents / M. M. Kendre, M. A. Baseer // Am. J. Adv. Drug Deliv. 2013. V. 4. P. 387-393.
- 142. Khalil, O. M. Synthesis and anti-inflammatory activity of some 3, 5-diaryl-2-pyrazoline derivatives / O. M. Khalil, H. M. Refaat // Orient. J. Chem. 2011. V. 27, № 4. P. 1581-1590.
- 143. Schmidt, E. Yu. A one-pot synthesis of 2-aminopyrimidines from ketones, arylacetylenes, and guanidine / E. Yu. Schmidt, I. V. Tatarinova, N. I. Protsuk, I. A. Ushakov, B. A. Trofimov // J. Org. Chem. 2017. V. 82, № 1. P. 119-125.
- 144. Sayle, K. L. Structure-based design of 2-arylamino-4-cyclohexylmethyl-5nitroso-6-aminopyrimidine inhibitors of cyclin-dependent kinases 1 and 2 / K. L. Sayle, J. Bentley, F. T. Boyle, A. H. Calvert, Y. Cheng, N. J. Curtin, J. A. Endicott, B. T. Golding, I. R. Hardcastle, P. Jewbury, V. Mesguiche,

D. R. Newell, M. E. M. Noble, R. J. Parsons, D. J. Pratt, L. Z. Wang, R. Griffin // J. Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2003. – V. 13, № 18. – P. 3079-3082.

- 145. Balasankar, T. Synthesis and antibacterial activities of some 2-amino-4,6diarylpyrimidines / T. Balasankar, S. Nagarajan // Heterocycl. Commun. – 2004. – V. 10, № 6. – P. 451-456.
- 146. Chandrasekaran, S. Microwave-assisted synthesis and anti-bacterial activity of some 2-amino-6-aryl-4-(2-thienyl)pyrimidines / S. Chandrasekaran, S. Nagarajan // Farmaco. 2005. V. 60, № 4. P. 279-282.
- 147. Cocco, M. T. Synthesis and in vitro antitumoral activity of new hydrazinopyrimidine-5-carbonitrile derivatives / M. T. Cocco, C. Congiu, V. Liliu, V. Onnis // Bioorg. Med. Chem. 2006. V. 14, № 2. P. 366-372.
- 148. Gadhachanda, V. R. 4-Aminopyrimidines as novel HIV-1 inhibitors / V. R. Gadhachanda, B. Wu, Z. Wang, K. L. Kuhen, J. Caldwell, H. Zondler, H. Walter, H. M. Havenhand, Y. He // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007. V. 17, № 1. P. 260-265.
- 149. Youssouf, M. S. Anti-histaminic, anti-inflammatory and bronchorelaxant activities of 2, 7-dimethyl-3-nitro-4H-pyrido[1,2-*a*]pyrimidine-4-one / M. S. Youssouf, P. Kaiser, G. D. Singh, S. Singh, S. Bani, V. K. Gupta, N. K. Satti, K. A. Suri, R. K. Johri // Int. Immunopharmacol. 2008. V. 8, № 7. P. 1049-1055.
- 150. El-Hashash, M. A. A facile one-pot conversion of chalcones to pyrimidinederivatives and their antimicrobial and antifungal activities / M. A. El-Hashash, M. R. Mahhmoud, S. A. Madboli // Indian J. Chem. – 1993. – V. 32B. – P. 449-452.
- 151. Wustrow, D. An aminopyrimidine with potent affinity for both dopamine and serotonin receptors / D. Wustrow, H. Akunne, T. Belliotti, M. D.

Davis, T. Heffner, S. Kesten, L. Meltzer, T. Pugsley, L. Wise // Eur. Neuropsychopharmacol. – 1996. – V. 6, № Supplement 4. – P. S4-107.

- 152. Rashinkar, G. S. An efficient synthesis of novel 2-amino-4-aryl-6ferrocenyl pyrimidines / G. S. Rashinkar, S. B. Pore, K. B. Mote, R. S. Salunkhe // Indian J. Chem. – 2009. – V. 48B, № 04. – P. 606-610.
- 153. Hughes, T. V. 4-Aryl-5-cyano-2-aminopyrimidines as VEGF-R2 inhibitors: synthesis and biological evaluation / T. V. Hughes, S. L. Emanuel, A. K. Beck, S. K. Wetter, P. J. Connolly, P. Karnachi, M. Reuman, J. Seraj, A. R.Fuentes-Pesquera, R. H. Gruninger, S. A. Middleton, R. Lin, J. M. Davis, D. F. Moffat // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007. V. 17, № 12. P. 3266-3270.
- 154. Koroleva, E. V. Aminopyrimidine derivatives as protein kinases inhibitors. Molecular design, synthesis, and biologic activity / E. V. Koroleva, Zh. I. Ignatovich, Yu. V. Sinyutich, K. N. Gusak // Russ. J. Org. Chem. – 2016. – V. 52, № 2. – P. 139-177.
- 155. Wendelin, W. Über die reaktionen von guanidin bzw. Thioharnstoff mit α,β,γ,δ-ungesättigten ketonen / W. Wendelin, H.-W. Schramm, A. Blasi-Rabassa // Monatsh. Chem. 1985. V. 116, № 3. P. 385-400.
- 156. Varga, L. Solution-phase parallel synthesis of 4,6-diaryl-pyrimidine-2ylamines and 2-amino-5,5-disubstituted-3,5-dihydro-imidazol-4-ones via a rearrangement / L. Varga, T. Nagy, I. Koevesdi, J. Benet-Buchholz, G. Dorman, L. Uerge, F. Darvas // Tetrahedron. – 2003. – V. 59, № 5. – P. 655-662.
- 157. Ingarsal, N. Synthesis, in vitro antibacterial and antifungal evaluations of 2amino-4-(1-naphthyl)-6-arylpyrimidines / N. Ingarsal, G. Saravanan, P. Amutha, S. Nagarajan // Eur. J. Med. Chem. – 2007. – V. 42, № 4. – P. 517-520.

- 158. Thanh, N. D. Synthesis of N-tetra-O-acetyl-β-d-glucopyranosyl-N'-(4',6'diarylpyrimidin-2'-yl)thioureas / N. D. Thanh, N. T. T. Mai // Carbohydr. Res. – 2009. – V. 344, № 17. – P. 2399-2405.
- 159. Kanagarajan, V. Synthesis and in vitro microbiological evaluation of an array of biolabile 2-morpholino-N-(4,6-diarylpyrimidin-2-yl)acetamides / V. Kanagarajan, J. Thanusu, M. Gopalakrishnan // Eur. J. Med. Chem. 2010. V. 45, № 4. P. 1583-1589.
- 160. Ouyang, L. Base-promoted formal [4+3] annulation between 2-fluorophenylacetylenes and ketones: a route to benzoxepines / L. Ouyang, C. Qi, H. He, Y. Peng, W. Xiong, Y. Ren, H. Jiang // J. Org. Chem. 2016. V. 81, № 3. P. 912-919.
- 161. Spiteller, P. Chemical defence strategies of higher fungi / P. Spiteller // Chem. Eur. J. – 2008. – V. 14, № 4. – P. 9100-9110.
- 162. Bakthadoss, M. Synthesis of benzoxepinopyrrolidines/spiropyrrolidines via oxa-Pictet–Spengler and [3+2] cycloaddition reactions / M. Bakthadoss, N. Sivakumar, A. Devaraj // Tetrahedron Lett. 2015. V. 56, № 35. P. 4980-4983.
- 163. Ren, Y. Cytotoxic and NF-κB inhibitory constituents of artocarpus rigida /
 Y. Ren, L. B. S. Kardono, S. Riswan, H. Chai, N. R. Farnsworth, D. D. Soejarto, E. J. Carcache de Blanco, A. D. Kinghorn // J. Nat. Prod. 2010.
 V. 73, № 5. P. 949-955.
- 164. Varela-Fernández, A. Osmium-catalyzed 7-endo heterocyclization of aromatic alkynols into benzoxepines / A. Varela-Fernández, C. García-Yebra, J. A. Varela, M. A. Esteruelas, C. Saá // Angew. Chem. Int. Ed. – 2010. – V. 49, № 25. – P. 4278-4281.
- 165. Sze, E. M. L. Gold(I)-catalyzed access to tetrahydropyran-4-ones from 4-(alkoxyalkyl)oxy-1-butynes: formal catalytic Petasis–Ferrier rearrangement / E. M. L. Sze, W. Rao, M. J. Koh, P. W. H. Chan // Chem. Eur. J. – 2011. – V. 17, № 5. – P. 1437-1441.

- 166. Coulter, M. M. Rh-catalyzed intramolecular olefin hydroacylation: enantioselective synthesis of seven- and eight-membered heterocycles / M. M. Coulter, P. K. Dornan, V. M. Dong // J. Am. Chem. Soc. 2009. V. 131, № 20. P. 6932-6933.
- 167. Liu, G. Cationic palladium-catalyzed [5+2] annulation: synthesis of 1benzoxepines from 2-aroylmethoxyarylboronic acids / G. Liu, X. Lua // Adv. Synth. Catal. – 2007. – V. 349, № 14-15. – P. 2247-2252.
- 168. Yu, X. Cationic palladium-catalyzed [5 + 2] annulation of 2acylmethoxyarylboronic acids and allenoates: synthesis of 1-benzoxepine derivatives / X. Yu, X. Lu // J. Org. Chem. – 2011. – V. 76, № 15. – P. 6350-6355.
- 169. Sun, L.-L. Enantioselective α-arylation of cyclic ketones catalyzed by a combination of an unmodified cinchona alkaloid and a palladium complex / L.-L. Sun, B.-L. Hu, R.-Y. Tang, C.-L. Deng, X.-G. Zhang // Adv. Synth. Catal. 2013. V. 355, № 2-3. P. 377-382.
- 170. Seoane, A. Straightforward assembly of benzoxepines by means of a rhodium(III)-catalyzed C–H functionalization of o-vinylphenols / A. Seoane, N. Casanova, N. Quiñones, J. L. Mascareñas, M. Gulías // J. Am. Chem. Soc. 2014. V. 136, № 3. P. 834-837.
- 171. Trofimov, B. A. One-pot assembly of 7-methylene-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octanes, congeners of frontalin, from ketones and acetylene / B. A. Trofimov, E. Yu. Schmidt, I. A. Ushakov, A. I. Mikhaleva, N. V. Zorina, N. I. Protsuk, E. Yu. Senotrusova, E. V. Skital'tseva, O. N. Kazheva, G. G. Alexandrov, O. A. Dyachenko // Eur. J. Org. Chem. 2009. № 30. P. 5142-5145.
- 172. Schmidt, E. Yu. Superbase-promoted selective cascade cyclization reaction of 1,5-diketones with acetylenes to methylene-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octanes / E. Yu. Schmidt, I. A. Bidusenko, N. I.
Protsuk, I. A. Ushakov, B. A. Trofimov // Eur. J. Org. Chem. – 2013. – № 12. – P. 2453-2460.

- 173. Yang, X. Efficient synthesis of beetle aggregation pheromone frontalin and its analogues / X. Yang, Sh. Luo, Ch. Hua, H. Zhai // Tetrahedron. 2003.
 V. 59, № 43. P. 8551-8553.
- 174. Miguel, Y. (-)-Frontalin: synthesis using the catalytic enantioselective addition of dimethylzinc to a ketone / Y. Miguel, D. J. Ramo'n, O. Prieto // Eur. J. Org. Chem. 2003. № 15. P. 2745-2748.
- 175. Pinki, P. Stereoselective total syntheses of (+)-exo- and (-)-exo-brevicomins, (+)-endo- and (-)-endo-brevicomins, (+)- and (-)-cardiobutanolides, (+)-goniofufurone / P. Pinki, A. K. Shaw // Tetrahedron. 2011. V. 67, № 22. P. 4036-4047.
- 176. Berens, U. The first stereoselective synthesis of racemic β-multistriatin: a pheromone component of the european elm bark beetle scolytus multistriatus (Marsh) / U. Berens, H. Scharf // J. Org. Chem. 1995. V. 60, № 16. P. 5127-5134.
- 177. Vacas, S. Identification of the male-produced aggregation pheromone of the four-spotted coconut weevil, diocalandra frumenti / S. Vacas, I. Navarro, E. Seris, C. Ramos, E. Hernandez, V. Navarro-Llopis, J. Primo // J. Agric. Food Chem. 2017. V. 65, № 2. P. 270-275.
- 178. Wiesler, D. P. Structural determination and synthesis of a chemical signal of the male state and a potential multipurpose pheromone of the mouse mus musculus / D. P. Wiesler, F. J. Schwende, M. Carmack, M. Novotny // J. Org. Chem. – 1984. – V. 49, № 5. – P. 882-884.
- 179. Chênevert, R. Chemoenzymatic enantioselective synthesis of (1*S*,5*R*)-(−)-frontalin / R. Chênevert, D. Caron // Tetrahedron: Asymmetry. 2002. V.
 13, № 4. P. 339-342.
- 180. Perrin, T. E. A method for collection, long-term storage, and bioassay of labile volatile chemosignals / T. E. Perrin, L. E. L. Rasmussen, R.

Gunawardena, R. A. Rasmussen / J. Chem. Ecol. – 1996. – V. 22, № 2. – P. 207-221.

- 181. Rasmussen, L. E. L. Chemical communication: Mellifluous matures to malodorous in musth / L. E. L. Rasmussen, H. S. Riddle, V. Krishnamurthy // Nature. – 2002. – V. 415, № 6875. – P. 975-976.
- 182. Ding, Y. Phenylpropanoyl esters from horseweed (Conyza canadensis) and their inhibitory effects on catecholamine secretion / Y. Ding, Y. Su, H. Guo, F. Yang, H. Mao, X. Gao, Z. Zhu, G. Tu // J. Nat. Prod. 2010. V. 73, № 2. P. 270-274.
- 183. Paquette, L. A. Enantioselective synthesis of natural (-)-Austalide B, an unusual ortho ester metabolite produced by toxigenic cultures of aspergillus ustus / L. A. Paquette, T. Wang, M. R. Sivik // J. Am. Chem. Soc. – 1994. – V. 116, № 6. – P. 2665-2666.
- 184. Uemura, D. Pinnatoxin A: a toxic amphoteric macrocycle from the okinawan bivalve pinna muricata / D. Uemura, T. Chou, T. Haino, A. Nagatsu, S. Fukuzawa, S. Zheng, H. Chen // J. Am. Chem. Soc. – 1995. – V. 117, № 3. – P. 1155-1156.
- 185. González, N. Didemniserinolipids A-C, unprecedented serinolipids from the tunicate Didemnum sp. / N. González, J. Rodriguez, C. Jiménez // J. Org. Chem. – 1999. – V. 64, № 15. – P. 5705-5707.
- 186. Selwood, A. I. Isolation, structural determination and acute toxicity of pinnatoxins E, F and G / A. I. Selwood, C. O. Miles, A. L. Wilkins, R. V. Ginkel, R. Munday, F. Rise, P. McNabb // J. Agric. Food Chem. – 2010. – V. 58, № 10. – P. 6532-6542.
- 187. Deeds, J. R. Human risk associated with palytoxin exposure / J. R. Deeds,
 M. D. Schwartz // Toxicon. 2010. V. 56, № 2. P. 150-162.
- 188. Ramos, V. Palytoxin and analogs: biological and ecological effects / V. Ramos, V. Vasconcelos // Mar. Drugs. 2010. V. 8, № 7. P. 2021-2037.

- 189. Nakamura, Y. Siladenoserinols A–L: new sulfonated serinol derivatives from a tunicate as inhibitors of p53–Hdm2 interaction / Y. Nakamura, H. Kato, T. Nishikawa, N. Iwasaki, Y. Suwa, H. Rotinsulu, F. Losung, W. Maarisit, R. E. P. Mangindaan, H. Morioka, H. Yokosawa, S. Tsukamoto // Org. Lett. – 2013. – V. 15, № 2. – P. 322-325.
- 190. Liu, J.-H. Synthesis of the C5–C30 fragment of cyclodidemniserinol trisulfate via I₂-mediated deprotection and ring closure tandem reaction / J.-H. Liu, Y. Jin, Y.-Q. Long // Tetrahedron. 2010. V. 66, № 6. P. 1267-1273.
- 191. Bernhardson, D. Development of an early-phase bulk enabling route to sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor ertugliflozin / D. Bernhardson, T. A. Brandt, C. A. Hulford, R. S. Lehner, B. R. Preston, K. Price, J. F. Sagal, M. J. St. Pierre, P. H. Thompson, B. Thuma // Org. Process Res. & Dev. 2014. V. 18, № 1. P. 57-65.
- 192. Trotuş, I.-T. Catalytic reactions of acetylene: A feedstock for the chemical industry revisited / I.-T. Trotuş, T. Zimmermann, F. Schüth // Chem. Rev. – 2014. – V. 114, № 3. – P. 1761-1782.
- 193. Winternheimer, D. J. Methods for vinyl ether synthesis / D. J. Winternheimer, R. E. Shade, C. A. Merlic // Synthesis. 2010. № 15. P. 2497-2511.
- 194. Dorel, R. Gold(I)-catalyzed activation of alkynes for the construction of molecular complexity / R. Dorel, A. M. Echavarren // Chem. Rev. 2015. V. 115, № 17. P. 9028-9072.
- 195. Goodwin, J. A. Regioselectivity in the Au-catalyzed hydration and hydroalkoxylation of alkynes / J. A. Goodwin, A. Aponick // Chem. Commun. – 2015. – № 42. – P. 8730-8741.
- 196. Yus, M. (–)-Frontalin: Synthesis using the catalytic enantioselective addition of dimethylzinc to a ketone / M. Yus, D. J. Ramon, O. Prieto // Eur. J. Org. Chem. – 2003. – № 15. – P. 2745-2748.

- 197. Bartlett, P. A. Synthesis of frontalin, the aggregation phermone of the southern pine beetle / P. A. Bartlett, C. K. Marlowe, P. J. Connolly, K. M. Banks, D. W.-H. Chui, P. S. Dahlberg, A. M. Haberman, J. S. Kim, K. J. Klassen, R. W. Lee, R. T. Lum, E. W. Mebane, J. A. Ng, J.-C. Ong, N. Sagheb, B. Smith, P. Yu // J. Chem. Educ. 1984. V. 61, № 9. P. 816-817.
- 198. Mundy, B. P. Synthesis of frontalin and brevicomin / B. P. Mundy, R. D. Otzenberger, A. R. De Bernardis // J. Org. Chem. 1971. V. 36, № 16. P. 2390-2390.
- 199. Sinha, S. C. Catalytic antibodies in organic synthesis. Asymmetric synthesis of (-)-α-multistriatin / S. C. Sinha, E. Keinan // J. Am. Chem. Soc. 1995. V. 117, № 12. P. 3653-3654.
- 200. De Sousa, A. L. Asymmetric synthesis of exo-isobrevicomin and exobrevicomin via conjugated addition of primary alkyl iodides to α,βunsaturated ketones / A. L. De Sousa, I. S. Resck // J. Braz. Chem. Soc. – 2002. – V. 13, № 2. – P. 233-237.
- 201. Schmidt, E. Yu. Polycyclic bridgehead acetals with enol functionality: onepot assembly from aliphatic ketones and acetylene in KOH/DMSO suspension / E. Yu. Schmidt, I. A. Bidusenko, N. A. Cherimichkina, I. A. Ushakov, B. A. Trofimov // Tetrahedron. – 2016. – V. 72, № 30. – P. 4510-4517.
- 202. Трофимов, Б.А. Каскадная сборка фронталиновых производных из циклогексанона и ацетилена в системе КОН/ДМСО / Б. А. Трофимов, Е. Ю. Шмидт, И. А. Бидусенко, Н. А. Черимичкина // ЖОрХ. 2015. Т. 51, № 12. С. 1832-1833.
- 203. Фаворский А. Е. Действие гидроксида калия на смеси кетонов и фенилацетилена / А. Е. Фаворский // ЖРХО. – 1905. – Т. 37. – С. 643-661.

- 204. Smith, M. March's Advanced Organic Chemistry (Ed. 6th) / M. Smith, J. March. New York: Wiley, 2007. 1360 p.
- 205. Trofimov, B. A. One-pot synthesis of 1-ethynylcyclohexyl vinyl ether from cyclohexanone and acetylene / B. A. Trofimov, E. Yu. Schmidt, I. A. Bidusenko, E. V. Ivanova, N. V. Zorina, A. I. Mikhaleva // Russ. J. Org. Chem. 2012. V. 48, № 6. P. 858-859.
- 206. Потапов, В. М. Стереохимия / В. М. Потапов. Москва: Химия, 1976.
 695 с.
- 207. Li, Z. A brief synthesis of (−)-Englerin A / Z. Li, M. Nakashige, W. J. Chain // J. Am. Chem. Soc. 2011. V. 133, № 17. P. 6553-6556.
- 208. Wood, J. L. Synthesis of the tetracyclic core of the neomangicols using a late-stage indene alkylation / J. L. Wood, B. G. Pujanauski, R. Sarpong // Org. Lett. 2009. V. 11, № 14. P. 3128-3131.
- 209. Cho, J. H. Synthesis of cyclopentenyl carbocyclic nucleosides as potential antiviral agents against orthopoxviruses and SARS / J. H. Cho, D. L. Bernard, R. W. Sidwel, E. R. Kern, C. K. Chu // J. Med. Chem. 2006. V. 49, № 3. P. 1140-1148.
- 210. Lee, S. Enantioselective total synthesis of a natural iridoid / S. Lee, S.-M.
 Paek, H. Yun, N.-J. Kim, Y.-G. Suh // Org. Lett. 2011. V. 13, № 13. –
 P. 3344-3347.
- 211. Parry, R. J. The rapid synthesis of thiomorpholides by Willgerodt-Kindler reaction under microwave heating / R. J. Parry, K. Haridas // Tetrahedron Lett. – 1990. – V. 31, № 14. – P. 7549-7552.
- 212. Parker, W. B. Mechanism of inhibition of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase and human DNA polymerases α, β, and γ by the 5'-triphosphates of carbovir, 3'-azido-3'-deoxythymidine, 2',3'-dideoxyguanosine and 3'-deoxythymidine. A novel RNA template for the evaluation of antiretroviral drugs. / W. B. Parker, E. L. White, S. C. Shaddix, L. J. Ross, R. W. Buckheit, J. M. Germany, J. A. Secrist, R.

Vincell, W. M. Shannon // J. Biol. Chem. – 1991. – V. 266, № 3. – P. 1754-1762.

- 213. Crimmins, M. T. New developments in the enantioselective synthesis of cyclopentyl carbocyclic nucleosides / M. T. Crimmins // Tetrahedron. 1998. V. 54, № 32. P. 9229-9272.
- 214. Roulland, E. Enantioselective synthesis of the carbocyclic moiety of (-)-carbovir / E. Roulland, C. Monneret, J.-C. Florent // Tetrahedron Lett. 2003. V. 44, № 21. P. 4125-4128.
- 215. Nayek, A. Alkoxy group facilitated ring closing metathesis (RCM) of acyclic 1,6-dienes. Convenient synthesis of non-racemic highly substituted cyclopentenols / A. Nayek, S. Banerjee, S. Sinha, S. Ghosh // Tetrahedron Lett. – 2004. – V. 45, № 34. – P. 6457-6460.
- 216. Luparia, M. 1,2-Bisanionic coupling approach to 2,3-disubstituted cyclopentenols and cyclopentenones / M. Luparia, A. Vadalà, G. Zanoni, G. Vidari // Org. Lett. 2006. V. 8, № 10. P. 2147-2150.
- 217. Jenkins, A. D. Synthesis of cyclopentenols and cyclopentenones via nickelcatalyzed reductive cycloaddition / A. D. Jenkins, A. Herath, M. Song, J. Montgomery // J. Am. Chem. Soc. – 2011. – V. 133, № 36. – P. 14460-14466.
- 218. Richards, E. L. Assessing the scope of the tandem Michael/intramolecular aldol reaction mediated by secondary amines, thiols and phosphines / E. L. Richards, P. J. Murphy, F. Dinon, S. Fratucello, P. M. Brown, T. Gelbrich, M. B. Hursthouse // Tetrahedron. 2001. V. 57, № 36. P. 7771-7784.
- 219. Keck, G. E. Intramolecular Baylis-Hillman and Morita reactions using unsaturated thiol ester substrates containing enolizable aldehydes / G. E. Keck, D. S. Welch // Org. Lett. – 2002. – V. 4, № 21. – P. 3687-3690.
- 220. Yang, Y.-X. Concise synthesis of five-membered ring carbasugars based on key ring-closing metathesis / Y.-X. Yang, Z. Li, H.-J. Feng, G.-R.

Chena, Y.-C. Li // Tetrahedron Lett. – 2010. – V. 51, № 29. – P. 3848-3851.

- 221. Трофимов, Б. А. Диастереоселективная самоорганизация молекул ацетилена и ацетофенона в 1-бензоил-3-гидроксициклопентен в присутствии гидроксида калия / Б. А. Трофимов, Е. Ю. Шмидт, И. А. Бидусенко, И. А. Ушаков, Н. А. Черимичкина, Н. И. Процук // ЖОрХ. – 2014. – Т. 50, № 8. – С. 1223-1226.
- 222. Schmidt, E. Yu. Base-catalyzed domino cyclization of acetylenes with ketones to functionalized cyclopentenes / E. Yu. Schmidt, B. A. Trofimov, I. A. Bidusenko, N. A. Cherimichkina, I. A. Ushakov, N. I. Protzuk, Y. V. Gatilov // Org. Lett. 2014. V. 16, № 15. P. 4040-4043.
- 223. Черимичкина, Н. А. Однореакторный синтез функционализированных циклопентенов из кетонов и ацетиленов / Н. А. Черимичкина, И. А. Бидусенко, Е. Ю. Шмидт, Б. А. Трофимов // Тез. докл. Всероссийской молодежной научной школы-конференции «Актуальные проблемы органической химии». – Шерегеш. – 2015. – С. 88.
- 224. Трофимов, Б. А. Сборка 1-гидрокси-2-циклопентена и 7-метилен-6,8диоксабицикло[3.2.1]октана из молекул ацетилена и 4ацетилпиридина в суспензии КОН-DMSO / Б. А. Трофимов, Е. Ю. Шмидт, И. А. Бидусенко, Н. А. Черимичкина, И. А. Ушаков // Изв. Ак.наук. Серия химическая. – 2014. – № 10. – Р. 2402-2404.
- 225. Schmidt, E. Yu. Expedient nonclassical reaction of acetylenes with ketones: controlling the switch between bicyclic ketal and cyclopentenol formation / E. Yu. Schmidt, I. A. Bidusenko, N. A. Cherimichkina, B. A. Trofimov // Arkivoc – 2015. – № vii. – P. 145-157.
- 226. Trofimov, B. A. Domino assembly of functionalized cyclopentenols from 1,5-diphenylpentane-1,5-dione and phenylacetylene in the KOH/DMSO suspension / B. A. Trofimov, E. Yu. Schmidt, I. A. Bidusenko, N. A. Cherimichkina // Mendeleev. Commun. – 2015. – V. 25, № 1. – P. 17-18.

- 227. Шмидт, Е. Ю. Неожиданная реакция 9-ацетилантрацена с ацетиленом в суспензии КОН/ДМСО / Е. Ю. Шмидт, И. А. Бидусенко, Н. А. Черимичкина, Б. А. Трофимов // ЖОрХ 2015. Т. 51, № 10. С. 1538-1539.
- 228. Бидусенко, И. А. Синтез полизамещенных фуранов из кетонов и ацетилена в суперосновной системе КОН/ДМСО / И. А. Бидусенко, Н. А. Черимичкина, Е. Ю. Шмидт, Б. А. Трофимов // Тез. докл. школыконференции молодых ученых с международным участием «V Научные чтения, посвященные памяти ак. А. Е. Фаворского». – Иркутск. – 2017. – С. 117.
- 229. Schmidt, E. Yu. Furans conjugated with bulky aromatic systems: one-pot synthesis from ketones and acetylene / E. Yu. Schmidt, I. A. Bidusenko, N. A. Cherimichkina, I. A. Ushakov, T. N. Borodina, V. I. Smirnov, B. A. Trofimov // Chem. Eur. J. 2015. V. 21, № 45. P. 15944-15946.
- 230. Keay, B. A. Comprehensive heterocyclic chemistry / B. A. Keay, J. M. Hokins, P. W. Dibble Amsterdam: Elsevier, 2008. 571 p.
- 231. Fraga, B. M. Natural sesquiterpenoids / B. M. Fraga // Nat. Prod. Rep. –
 1992. № 3. P. 217-241.
- 232. Merritt, A. T. Clerodane diterpenoids / A. T. Merritt, S. V. Ley // Nat.
 Prod. Rep. 1992. № 3. P. 243-287.
- 233. Dean, F. Advances in heterocyclic chemistry / F. Dean. New York: Academic Press, 1983. – V. 31. – 237 p.
- 234. Huang, X. Gold-catalyzed synthesis of furans and furanones from sulfur ylides / X. Huang, B. Peng, M. Luparia, L. F. R. Gomes, L. F. Veiros, N. Maulide // Angew. Chem. Int. Ed. 2012. V. 51, № 35. P. 8886-8890.
- 235. Cui, Z. N. New class of potent antitumor acylhydrazone derivatives containing furan / Z. N. Cui, Y. Li, J. Huang, Y. Ling, J. R. Cui, R. Q. Wang, X. Yang // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – V. 45, № 12. – P. 5576-5584.

- 236. Meotti, F. C. Thiophenes and furans derivatives: a new class of potential pharmacological agents / F. C. Meotti, D. O. Silva, A. R. S. dos Santos, G. Zeni, J. B. T. Rocha, C. W. Nogueira // Environ. Toxicol. Pharmacol. 2003. V. 15, № 1. P. 37-44.
- 237. Mortensen, D. S. Furans with basic side chains: synthesis and biological evaluation of a novel series of antagonists with selectivity for the estrogen receptor alpha / D. S. Mortensen, A. L. Rodriguez, J. Sun, B. S. Katzenellenbogen, J. A. Katzenellenbogen // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001. V. 11, № 18. P. 2521-2524.
- 238. Jiang, J. Synthesis and antiproliferative activity of RITA and its analogs / J. Jiang, C. Ding, L. Li, C. Gao, Y. Jiang, C. Tan, R. Hua // Tetrahedron Lett. 2014. V. 55, № 19. P. 6635-6638.
- 239. Huang, Q. Total synthesis of (±)-bipinnatin J / Q. Huang, V. H. Rawal //
 Org. Lett. 2006. V. 8, № 3. P. 543-545.
- 240. Meyers, A. I. Heterocycles in organic synthesis / A. I. Meyers. New York: Wiley-Interscience, 1974. 352 p.
- 241. Gribble, G. W. Progress in Heterocyclic Chemistry / G. W. Gribble, J. A. Joule. Oxford: Elsevier, 2005. V. 17 460 p.
- 242. Sheldrick, G. M. A short history of SHELX / G. M. Sheldrick // Acta Crystallogr. – 2008. – A64. – P. 112-122.
- 243. Харченко, В. Г. Методы синтеза гетероциклических соединений на основе 1,5-дикетонов и фурфурола / В. Г. Харченко. Саратов: Изд. Саратовского университета, 1979. – 64 с.
- 244. Chi, Y. Diphenylprolinol methyl ether: a highly enantioselective catalyst for Michael addition of aldehydes to simple enones / Y. Chi, S. H. Gellman // Org. Lett. 2005. V. 7, № 19. P. 4253-4256.
- 245. Shankar, R. An efficient and improved synthesis of 1,5-diketones: versatile conjugate addition of nucleophiles to α,β -unsaturated enones and alkynones

/ R. Shankar, A. K. Jha, U. S. Singh, K. Hajela // Tetrahedron Lett. – 2006.
- V. 47, № 18. – P. 3077-3079.

246. Yanagisawa, A. One-pot synthesis of 1,5-diketones catalyzed by barium isopropoxide / A. Yanagisawa, H. Takahashi, T. Arai // Tetrahedron. – 2007. – V. 63, № 35. – P. 8581-8585.