На правах рукописи

Карнакова
Софья Олеговна

НОВЫЕ РЕАКЦИИ ДИМЕРИЗАЦИИ ЕНОЛИЗИРУЕМЫХ АЛКИНОНОВ

1.4.3. Органическая химия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Иркутск – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки
Федеральном исследовательском центре
«Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского
Сибирского отделения Российской академии наук»

Научный руководитель	**Шабалин Дмитрий Андреевич** доктор химических наук
Официальные оппоненты:	**Зубков Фёдор Иванович** доктор химических наук, доцент ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», доцент кафедры органической химии **Дубовцев Алексей Юрьевич** кандидат химических наук, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», старший научный сотрудник кафедры физической органической химии
Ведущая организация	ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

Защита состоится 08 апреля 2025 года в 9 часов на заседании диссертационного совета 24.1.165.01 (Д 003.052.01) на базе ФИЦ «Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН» по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке ФИЦ «Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН» и на сайте http://www.irkinstchem.ru.

Отзывы на автореферат в двух экземплярах просим направлять по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1, ученому секретарю диссертационного совета; e-mail: dissovet@irioch.irk.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
к.х.н. Арбузова Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Поиск простых и эффективных методов синтеза сложных молекулярных систем с использованием доступных реагентов и катализаторов является одной из важных задач в органической химии. В этом направлении весьма привлекательными являются открытые и систематически развиваемые в Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского каскадные реакции с участием ацетиленов и кетонов в присутствии суперосновaний, приводящие к новым фармацевтически важным карбо- и гетероциклическим системам.

Очевидно, что сочетание аналогичных реакционных центров – ацетиленовая связь, карбонильная и С-Н активная группы – в одной молекуле может привести к открытию новых каскадных реакций. Примером таких молекул являются α-енолизируемые алкиноны, которые содержат два сопряженных электрофильных центра (тройная связь и карбонильная группа), а также С-Н активный алкильный заместитель в α-положении к карбонильной группе, предрасположенный к депротонированию и генерации анионных интермедиатов.

Несмотря на многолетние интенсивные исследования химии алкинонов, изучению реакционной способности α-енолизируемых алкинонов уделялось гораздо меньше внимания. При этом основными объектами исследования являлись метилалкиноны, в то время как алкиноны, содержащие вторичные алкильные заместители при карбонильной группе, до сих пор изучены в меньшей степени.

В связи с этим, **целью работы** стал поиск новых каскадных сборок, инициируемых депротонированием *втор*-алкил(алкинил)кетонов, и разработка на их основе удобных методов синтеза практически важных гетероциклических систем.

Для достижения цели решались следующие **задачи:**

1. Синтезировать представительный ряд *втор*-алкил(алкинил)кетонов на основе палладий-катализируемой реакции кросс-сочетания ацилгалогенидов с терминальными ацетиленами.
2. Изучить особенности димеризации полученных *втор*-алкил(алкинил)кетонов в различных условиях генерирования анионных интермедиатов с целью создания новых подходов к практически важным гетероциклическим системам.
3. Получить первичные данные об особенностях реакционной способности *втор*-алкил(алкинил)кетонов в реакциях циклизации с некоторыми электрофилами.

Научная новизна и практическая значимость работы. Главным итогом проведенных исследований стало создание новых методов построения разнообразных функционализированных гетероциклических систем на основе *втор*-алкил(алкинил)кетонов, малоизученного класса строительных блоков. Впервые получены фундаментальные данные о реакционной способности *втор*-алкил(алкинил)кетонов в реакциях димеризации и сформулированы основные закономерности генерирования анионных интермедиатов в различных каталитических условиях.

На основе реакции димеризации алкинил(циклопропил)кетонов в присутствии каталитической системы *t*-BuOK/*t*-BuOH/ТГФ разработан регио- и стереоселективный

метод синтеза ауроноподобных 6-метилен-5-оксаспиро[2.4]гептанонов. Показано, что природа циклопропильного заместителя оказывает исключительное влияние на направление каскадной реакции вследствие образования неклассических енолят-ионов, карбанионный центр которых не стабилизируется p–π сопряжением с карбонильной функцией из-за напряженной природы циклопропанового кольца.

Создан новый хемо-, регио- и стереоселективный подход к редким фармацевтически привлекательным 3(2*H*)-фуранонам на основе димеризации *втор*-алкил(алкинил)кетонов в каталитической системе *t*-BuONa/толуол. Установлено, что каскад превращений инициируется депротонированием *втор*-алкил(алкинил)кетонов и присоединением углерод-центрированного нуклеофила к тройной связи.

Показана возможность получения продуктов кросс-циклизации *втор*-алкил(алкинил)кетонов с некоторыми электрофилами в системе PPh_3/MeCN.

Полученные результаты вносят существенный вклад в развитие химии алкинонов и дополняют ее малоизученный раздел о реакционной способности *α*-енолизируемых алкинонов, содержащих вторичные алкильные заместители при карбонильной группе.

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием современных методов органического синтеза и анализа полученных соединений, включая спектроскопию ЯМР с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных методик (COSY, NOESY, HMBC, HSQC), данные масс-спектрометрии, в том числе масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS), рентгеноструктурный и элементный анализ.

Личный вклад автора. Включенные в диссертацию результаты получены лично автором или при его непосредственном участии. Автор совместно с руководителем планировал работу, самостоятельно выполнял и анализировал эксперименты, участвовал в интерпретации спектральных и расчетных данных. Опубликованные статьи подготовлены при непосредственном участии автора.

Апробация работы и публикации. По материалам диссертации опубликованы 4 статьи в высокорейтинговых журналах и тезисы 5 докладов. Отдельные результаты работы представлены в виде устных докладов на XXIII Международной конференции «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2022), школе-конференции молодых ученых «Органическая химия: традиции и современность» (Домбай, 2023), Всероссийской конференции с международным участием «Идеи и наследие А. Е. Фаворского в органической химии» (Санкт-Петербург, 2023), XXVII Всероссийской конференции молодых ученых-химиков (с международным участием) (Нижний Новгород, 2024), Всероссийской конференции «Химия непредельных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов», посвященной научному наследию М. Г. Кучерова (Санкт-Петербург, 2024), а также на конкурсе проектов молодых ученых ИрИХ СО РАН (Иркутск, 2022, 2023).

Исследования проводились в соответствии с планом НИР ИрИХ СО РАН по теме: «Концептуально новые энерго- и ресурсосберегающие, атом-экономные и экобезопасные методы органического синтеза и фундаментальные химические

реакции на основе ацетилена и других продуктов газо-, нефте- и углепереработки в интересах фармацевтики, медицинской химии, высоких технологий и оригинальных импорт-замещающих малотоннажных производств» (регистрационный номер 121021000199-6).

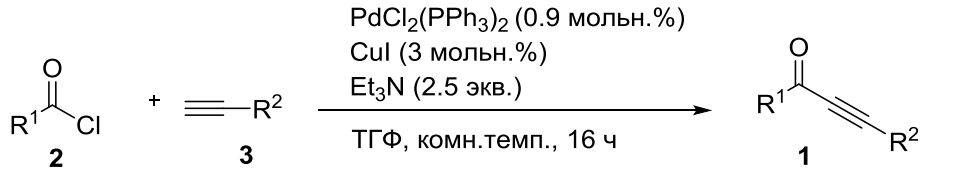
Объем и структура работы. Диссертация изложена на 107 страницах и состоит из трех глав. Первая глава (обзор литературы) посвящена анализу избранных синтезов гетероциклических соединений на основе *α*-енолизируемых алкинонов. Результаты собственных исследований обсуждаются во второй главе. Необходимые экспериментальные подробности приведены в третьей главе. Завершается рукопись выводами и списком цитируемой литературы (102 источника).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез исходных *α*-енолизируемых алкинонов

Синтез представительного ряда исходных алкинонов **1** осуществлен в одну препаративную стадию с использованием палладий-катализируемого кросс-сочетания ацилгалогенидов **2** с терминальными ацетиленами **3** в безводном ТГФ в присутствии дихлоробис(трифенилфосфин)палладия (II) и иодида меди (I) в атмосфере аргона. Реакция протекала с различными ацетиленами **3**, в частности, имеющих алкильные, арильные, метоксикарбонильную и триметилсилильную группы (Схема 1).

Схема 1



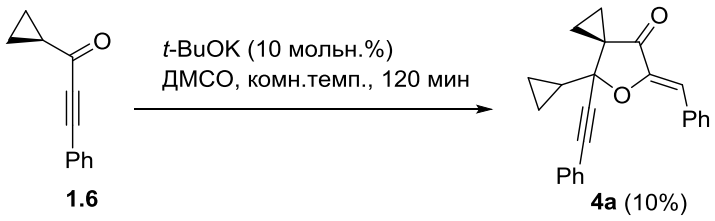
R^1 = *i*-Pr, R^2 = Ph (**1.1**, 92%); R^1 = *c*-Bu, R^2 = Ph (**1.2**, 44%), 4-BrC_6H_4 (**1.3**, 38%); R^1 = циклопентил, R^2 = Ph (**1.4**, 38%), 4-BrC_6H_4 (**1.5**, 62%); R^1 = *c*-Pr, R^2 = Ph (**1.6**, 88%), 4-MeC_6H_4 (**1.7**, 82%), 4-PhC_6H_4 (**1.8**, 77%), 3-FC_6H_4 (**1.9**, 75%), 3-$MeOC_6H_4$ (**1.10**, 74%), 4-$MeOC_6H_4$ (**1.11**, 82%), 4-BrC_6H_4 (**1.12**, 72%), 3-тиенил (**1.13**, 84%), 4-$NO_2C_6H_4$ (**1.14**, 67%), *t*-Bu (**1.15**, 53%), н-пентил (**1.16**, 70%), *c*-Pr (**1.17**, 71%), *c*-Hex (**1.18**, 69%), 1-нафтил (**1.19**, 77%), $SiMe_3$ (**1.20**, 73%), CO_2Me (**1.21**, 23%); R^1 = *c*-Hex, R^2 = Ph (**1.22**, 90%), 4-MeC_6H_4 (**1.23**, 97%), 4-PhC_6H_4 (**1.24**, 98%), 3-FC_6H_4 (**1.25**, 95%), 3-$MeOC_6H_4$ (**1.26**, 94%), 4-$MeOC_6H_4$ (**1.27**, 83%), 3-тиенил (**1.28**, 93%), 4-$NO_2C_6H_4$ (**1.29**, 38%), *t*-Bu (**1.30**, 71%), н-пентил (**1.31**, 90%), *c*-Pr (**1.32**, 91%), *c*-Hex (**1.33**, 92%), $SiMe_3$ (**1.34**, 81%), CO_2Me (**1.35**, 46%)

2. Димеризация алкинил(циклопропил)кетонов: синтез 6-метилен-5-оксаспиро[2.4]гептанонов

Реакция димеризации является удобным объектом исследования для установления основных закономерностей генерирования и реакционной способности анионных интермедиатов на основе *втор*-алкил(алкинил)кетонов. Наши предварительные эксперименты показали, что классические катализаторы для

генерации анионных частиц из алкил(алкинил)кетонов, в частности, DABCO или PPh_3, оказались неэффективными для активации связи α-C-H алкинил(циклопропил)кетонов. В ходе поисков более сильных оснований, способных активировать связь α-C-H алкинил(циклопропил)кетонов, мы остановились на недорогой и простой в использовании суперосновной каталитической системе *трет*-бутоксид калия/ДМСО. Обработка модельного алкинил(циклопропил)кетона **1.6** выбранной каталитической системой при комнатной температуре привела к образованию спироциклопропана **4a** с выходом 10% (Схема 2).

Схема 2



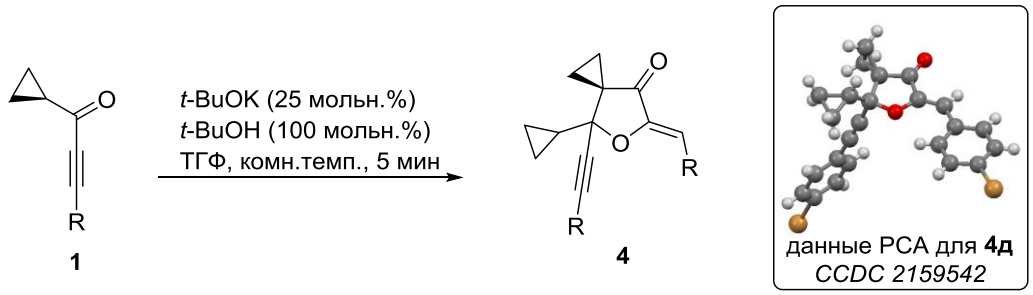
1.6 **4a** (10%)

Обнаруженная нами реакция представлялась перспективной для разработки на ее основе простого метода синтеза ранее неизвестных спироциклопропанов (6-метилен-5-оксаспиро[2.4]гептанонов). Циклопропановый фрагмент широко представлен в природных соединениях и фармацевтических препаратах. В частности, введение циклопропанового фрагмента в структуру лекарственных средств улучшает такие их свойства как липофильность, селективность и метаболическая стабильность. Более того, схожие пятичленные циклические структуры с сопряженными карбонильной функцией и двойной углерод-углеродной связью являются ключевыми фрагментами ауронов – природных биологически активных соединений.

В ходе дальнейшей оптимизации параметров реакции (природа основания, растворитель, временные и температурные режимы) установлено, что лучший результат – препаративный выход спироциклопропана **4a** 76% – достигается при проведении реакции в присутствии каталитической системы *t*-BuOK (25 мольн.%)/*t*-BuOH (100 мольн.%)/ТГФ при комнатной температуре в течение 5 мин.

После подбора оптимальных условий модельной реакции был изучен субстратный охват реакции димеризации с использованием различно замещенных алкинил(циклопропил)кетонов **1** (Схема 3). Поскольку в процессе димеризации две молекулы одинаковой природы реагируют как нуклеофил и как электрофил, однозначно объяснить влияние заместителей на выход продуктов **4a** было затруднительно.

Схема 3

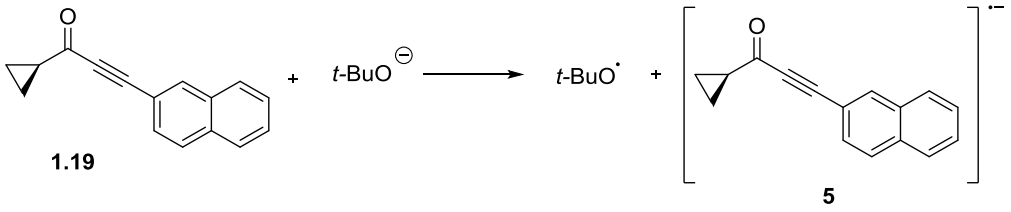


R = Ph (**4а**, 76%), 4-MeC_6H_4 (**4б,** 68%), 4-PhC_6H_4 (**4в**, 57%), 3-FC_6H_4 (**4г**, 55%), 4-BrC_6H_4 (**4д**, 61%), 3-$MeOC_6H_4$ (**4е**, 70%), 4-$MeOC_6H_4$ (**4ж**, 77%), 4-$NO_2C_6H_4$ (**4з**, 37%), 3-тиенил (**4и**, 77%), 1-нафтил (**4к**, 0%), *н*-пентил (**4л**, 0%), *с*-Hex (**4м**, 0%), *с*-Pr (**4н**, 0%), *t*-Bu (**4о,** 0%), $SiMe_3$ (**4п**, 0%), CO_2Me (**4р**, 0%)

Алкинил(циклопропил)кетоны **1**, содержащие 4-метилфенильный (**1.7**), 3-метоксифенильный (**1.10**) и 4-метоксифенильный (**1.11**), а также 3-тиенильный (**1.13**) заместители при тройной углерод-углеродной связи приводили к соответствующим спироциклопропанам **4б,е,ж,и** с выходами 68–77%. Незначительное снижение выхода димеров **4** (55–61%) наблюдалось для бифенил- (**1.8**) и галогенфенилзамещенных (**1.9** и **1.12**) алкинил(циклопропил)кетонов. Показано, что в присутствии сильной электроноакцепторной нитрогруппы в фенильном кольце выход продукта **4з** снижался до 37%. Следует отметить, что алкинил(циклопропил)кетоны **1.15-1.18**, имеющие различные алкильные заместители при тройной углерод-углеродной связи (*t*-Bu, *н*-пентил, *с*-Pr, *с*-Hex), не давали ожидаемых димеров (наблюдалось только смолообразование). Хорошо известно, что алкиноны неустойчивы в сильноосновных средах, поэтому можно сделать ряд предположений о наблюдаемой низкой реакционной способности алкилзамещенных алкинонов. Так, в случае *н*-пентильного и циклогексильного заместителей при тройной связи в алкинонах **1.16** и **1.18** возможно конкурентное депротонирование этих заместителей, инициирующее ацетилен-алленовую изомеризацию и дальнейшие побочные процессы. *Трет*-бутильный и триметилсилильный заместители при тройной связи подавляли реакцию, по-видимому, за счет стерических эффектов, при этом конверсия исходных алкинонов **1.15** и **1.20** составила 25% и 49%, соответственно. Метоксикарбонильный заместитель при тройной связи в алкиноне **1.21** также не способствовал образованию продукта **4р** (конверсия исходного алкинона **1.21** составила 78%).

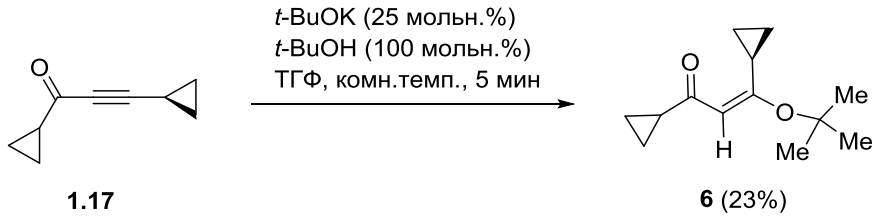
Алкинон **1.19** с нафтильным заместителем при тройной связи не подвергался димеризации (конверсия **1.19** составила 44%). В этом случае, вероятно, происходила дезактивация катализатора путем одноэлектронного переноса с *трет*-бутоксид аниона на нафтильный фрагмент алкинона **1.19** с образованием анион-радикала **5** (Схема 4).

Схема 4



В случае алкинона **1.17** с циклопропильным заместителем как при тройной связи, так и при карбонильной группе, наблюдалась реакция присоединения *трет*-бутанола к тройной связи (Схема 5).

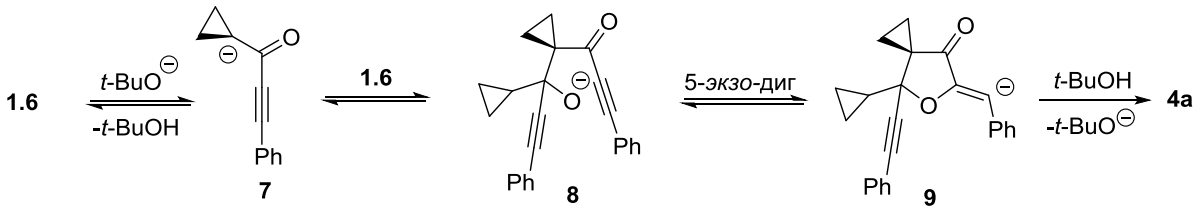
Схема 5



Анализ структуры полученных соединений **4** методами ЯМР ^{1}H, ^{13}C и 2D спектроскопии (COSY, NOESY, HMBC и HSQC), а также рентгеноструктурного анализа на примере аддукта **4д** показал, что процесс димеризации происходит регио- и стереоселективно с образованием *Z*-изомеров функционализированных ауроноподобных соединений.

Реакция димеризации алкинил(циклопропил)кетонов **1**, вероятно, начинается с генерирования углерод-центрированного аниона **7** в результате депротонирования циклопропильного фрагмента под действием *t*-BuOK. Далее карбанион **7** присоединяется к карбонильной группе второй молекулы алкинил(циклопропил)кетона **1.6** с образованием анионного интермедиата **8** (Схема 6).

Схема 6



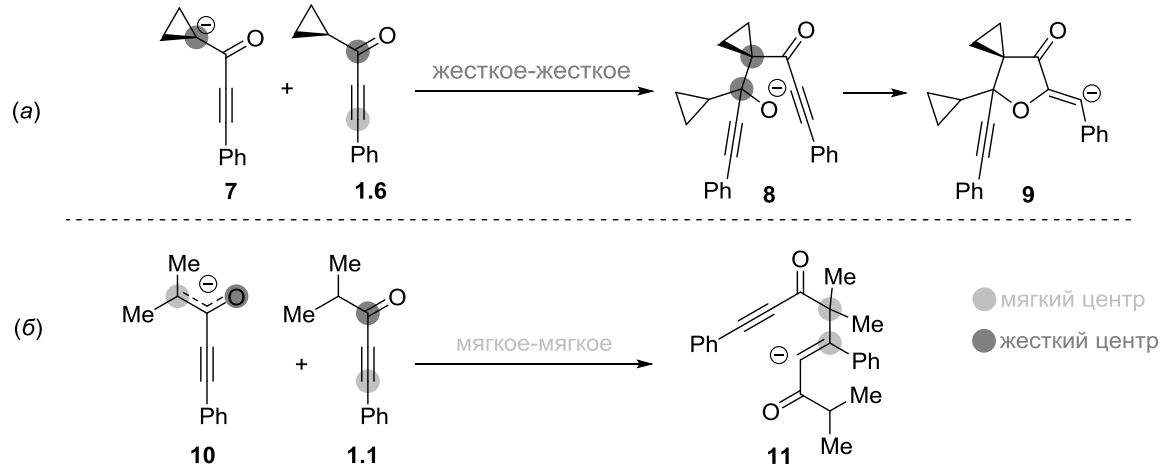
В соответствии с принципом жестких и мягких кислот и оснований классические енолят-ионы, образующиеся при депротонировании алкинонов, являются амбидентными нуклеофилами с жестким кислородным и мягким углеродным центрами (Схема 7, *б*). Вторая молекула алкинона имеет жесткую электрофильную двойную связь углерод-кислород и мягкую электрофильную тройную связь углерод-углерод. Напряженная природа циклопропанового кольца не способствует стабилизации карбанионного центра с соседней карбонильной функцией по типу р-π-сопряжения, в результате чего карбанион **7**, полученный из алкинил(циклопропил)кетона **1.6**, может действовать как жесткий

углерод-центрированный нуклеофил, инициирующий каскадную сборку спироциклопропана **4a** как благоприятное жесткое-жесткое взаимодействие (Схема 7, *а*).

Напротив, для алкинонов, содержащих иные *втор*-алкильные заместители при карбонильной группе (например, изопропильный в алкиноне **1.1**), образование промежуточного димерного интермедиата **11** путем присоединения карбанионного центра к тройной связи представляет собой благоприятное мягкое-мягкое взаимодействие, которое в итоге приводит к другим гетероциклическим соединениям (Схема 7, *б*, см. разд. 3).

По этим причинам, алкиноны, имеющие иные алкильные заместители вместо циклопропильного кольца, в выбранных оптимальных условиях реакции не приводят к соответствующим продуктам **4**. Таким образом, можно сделать вывод, что природа алкильного фрагмента при карбонильной группе оказывает исключительное влияние на направление каскадных реакций димеризации.

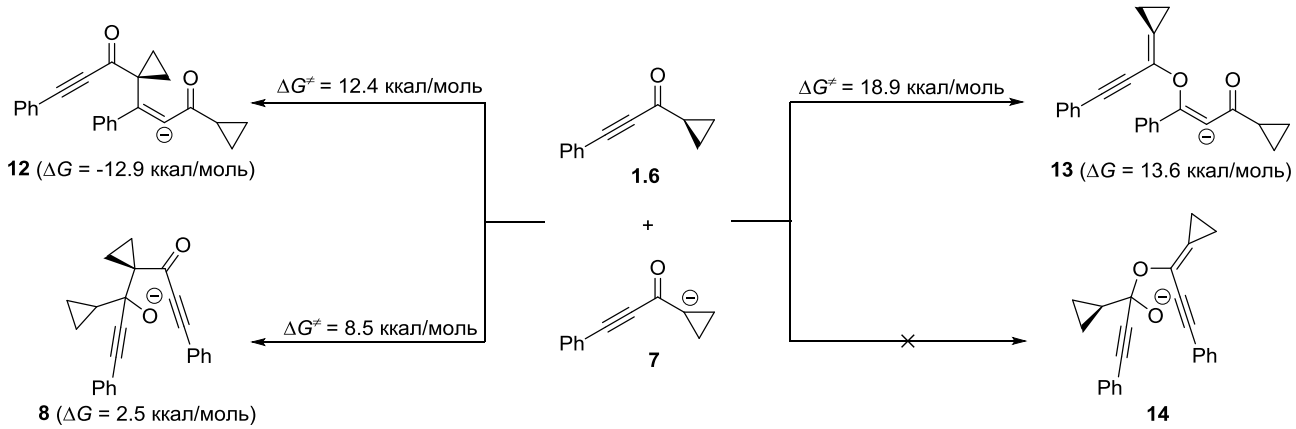
Схема 7



Параллельно с использованием принципа ЖМКО, полезного для описания селективности начальных взаимодействий между алифатическими алкинонами и их депротонированными формами, позже[1] было проведено комплексное исследование этой каскадной реакции методом теории функционала плотности (DFT). Принимая во внимание вышеупомянутую амбидентную природу обеих реакционных частиц, авторы спрогнозировали четыре пути взаимодействия между ними, но смогли локализовать только три из них, приводящие к образованию углерод-центрированных анионов **12** и **13** и кислород-центрированного аниона **8** (Схема 8).

1. Kuzmin, A. V. Game of Aliphatics: A Density Functional Theory Study of Base-Catalyzed Substrate-Controlled Dimerizations of Aliphatic Alkynones / A. V. Kuzmin, D. A. Shabalin // J. Org. Chem. – 2023. – V. 88, № 16. – P. 11809 – 11821.

Схема 8

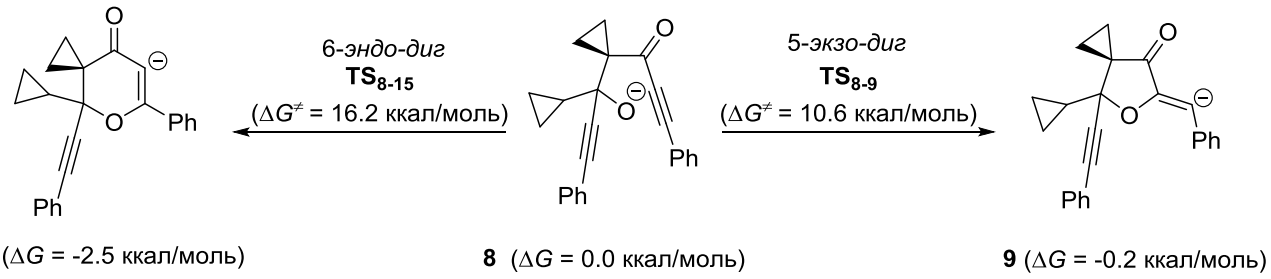


Показано, что сборка 6-метилен-5-оксаспиро[2.4]гептанона **4** является следствием взаимодействия, инициируемого присоединением енолят-иона **7** как углерод-центрированного нуклеофила к карбонильной функции алкинона **1.6**, которое является кинетически наиболее выгодным ($\Delta G^{\neq}$ = 8.5 ккал/моль для **8**). Нуклеофильное присоединение к тройной связи углерод-углерод требует гораздо более высоких энергий активации ($\Delta G^{\neq}$ = 12.4 и 18.9 ккал/моль для **12** и **13**, соответственно).

Возвращаясь к механизму реакции (Схема 6), дальнейшая 5-*экзо*-*диг*-циклизация интермедиата **8** в анион **9** протекает в соответствии с классическим правилом нуклеофильного *транс*-присоединения с образованием *Z*-изомера. Интересно, что кислород-центрированный нуклеофильный центр селективно атакует менее электрофильный *α*-атом углерода тройной связи, т.е. продукта 6-*эндо*-*диг*-циклизации интермедиата **8** не обнаружено. Сообщалось о сходных реакциях замыкания кольца путем атаки нуклеофильного центра на *α*-углеродный атом активированной тройной связи, исходя из которых можно предположить, что *экзо*-*диг*-циклизация кинетически выгодна, а продукт *эндо*-*диг*-циклизации является термодинамически выгодным. По-видимому, в нашем случае последующий быстрый и необратимый перехват анионного интермедиата **9** *трет*-бутанолом способствует сборке оксаспироциклопропана **4a** как единственного продукта.

Образование исключительно пятичленного, а не шестичленного оксацикла также было рассмотрено с помощью метода DFT. Сравнительный анализ этих двух путей реакции показал, что термодинамически более стабильный шестичленный интермедиат **15** (ΔG = –2.5 ккал/моль по сравнению с **9**) образуется через высокоэнергетическое переходное состояние ($\Delta G^{\neq}$ = 16.2 ккал/моль), в то время как образование менее стабильного пятичленного интермедиата **9** (ΔG = –0.2 ккал/моль) происходит через более благоприятное переходное состояние ($\Delta G^{\neq}$ = 10.6 ккал/моль) (Схема 9).

Схема 9



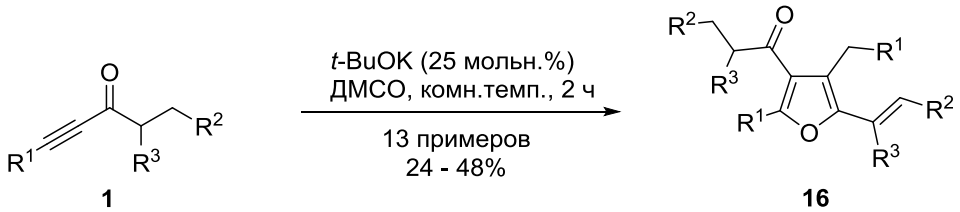
15 (ΔG = -2.5 ккал/моль) **8** (ΔG = 0.0 ккал/моль) **9** (ΔG = -0.2 ккал/моль)

Таким образом, открыт новый путь димеризации α-енолизируемых алкинонов и на его основе разработана новая стратегия синтеза неизвестных ранее 6-метилен-5-оксаспиро[2.4]гептанонов. Представители спироциклопропанов регио- и стереоселективно синтезированы с высокими выходами посредством катализируемой основанием димеризации доступных алкинил(циклопропил)кетонов. Разработанная реакция проста в исполнении, протекала с различными алкинил(циклопропил)кетонами и основана на использовании простой каталитической системы.

3. Димеризация *втор*-алкил(алкинил)кетонов: селективный синтез 3(2*H*)-фуранонов

Алкиноны, содержащие иные вторичные алкильные заместители при карбонильной группе в системе *t*-BuOK/*t*-BuOH/ТГФ приводили к следовым количествам продуктов типа **4**, при этом конверсия исходного *втор*-алкил(алкинил)кетона оставалась высокой (конверсия алкинил(циклогексил)кетона **1.26** составила 81%). Параллельно в нашей группе была открыта иная димеризация *втор*-алкил(алкинил)кетонов **1**,[2] инициируемая более сильной суперосновной системой *t*-BuOK/ДМСО и приводящая к 5-алкенил-3-ацилфуранам **16** (Схема 10).

Схема 10



1 **16**

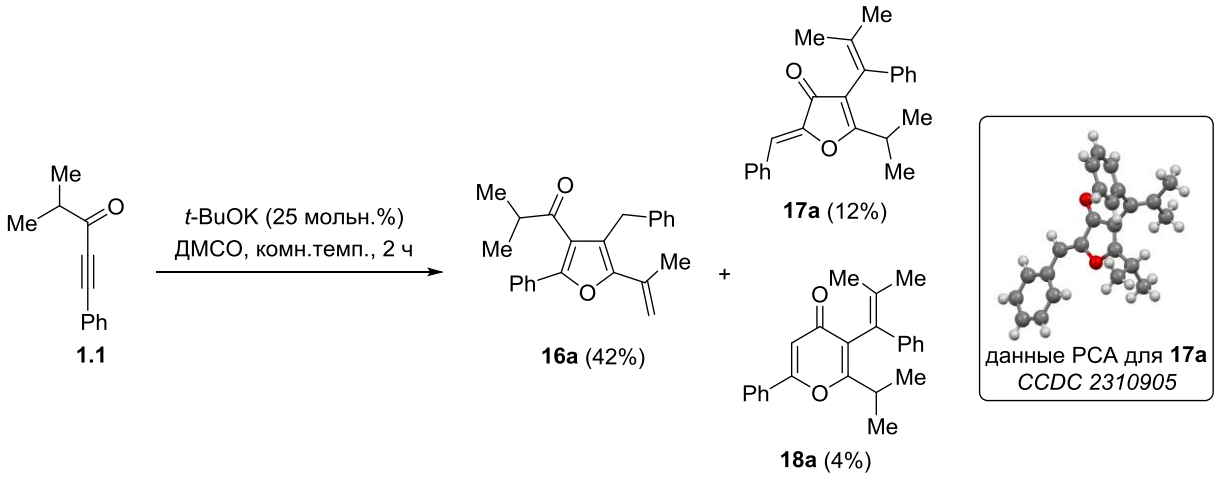
Несмотря на близкую природу субстратов, каталитических сред и условий проведения реакций, эффективность этой каскадной сборки с участием *втор*-алкил(алкинил)кетонов **1** и сборки спироциклопропанов **4** в значительной степени различалась. Так, препаративные выходы продуктов ауронового типа **4** в оптимальных условиях достигали 77%, в то время как все усилия получить

2. Dvorko, M. Yu. Superbase-Catalyzed Steric-Hindrance-Induced Dimerization of Alkynones to Highly Functionalized Furans / M. Yu. Dvorko, D. A. Shabalin, I. A. Ushakov, E. Yu. Schmidt, B. A. Trofimov // Eur. J. Org. Chem. – 2023. – V. 26, № 8. – e202201464.

5-алкенил-3-ацилфураны **16** с выходами более 48% не увенчались успехом. Пытаясь понять причину умеренных выходов 5-алкенил-3-ацилфуранов **16**, мы более тщательно изучили эту реакцию и обнаружили, что основной причиной снижения выходов целевых 5-алкенил-3-ацилфуранов **16** является реализация побочных направлений реакции, что и послужило дальнейшему развитию работы.

Для выделения и установления структуры возможных минорных продуктов нами осуществлен синтез на граммовую загрузку (изобутирил)фенилацетилена **1.1** в стандартных условиях получения 5-алкенил-3-ацилфуранов **16** (Схема 11). Кроме ожидаемого фурана **16a** (выход 42%), нам действительно удалось выделить два новых продукта – фуранон **17a** (выход 12%) и пирон **18a** (выход 4%).

Схема 11



Структуру продуктов **17a** и **18a**, включая расположение заместителей, определяли методами ЯМР ^{1}H, ^{13}C и 2D (COSY, NOESY, HMBC и HSQC) спектроскопии, а строение 3(2*H*)-фуранона **17a** однозначно доказано рентгеноструктурным анализом (см. Схему 11).

Очевидно, что 3(2*H*)-фуранон **17a** и 4-пирон **18a** являются структурными изомерами и образуются в результате циклизации одного и того же интермедиата путем присоединения кислород-центрированного нуклеофильного центра к *α*- или *β*-углеродному атому тройной связи. По-видимому, единственной стадией, определяющей хемоселективность димеризации, т.е. конкурентное образование 2-алкенилфурана **16a** или 3(2*H*)-фуранона **17a** и 4-пирона **18a**, является присоединение амбидентного енолят-иона (образующегося из алкинона **1.1** под действием основания) в качестве кислород- или углерод-центрированного нуклеофила к тройной связи углерод-углерод.

Для проверки этой гипотезы было проведено несколько экспериментов с учетом влияния растворителя и противоиона на реакционную способность енолятов и оценены выходы димеров **16a**, **17a** и **18a** (Таблица 1). Использование менее основного *t*-BuONa вместо *t*-BuOK в ДМСО снижало как конверсию **1.1** (до 86%), так и выход 2-алкенилфурана **16a** (до 17%), тогда как 3(2*H*)-фуранон **17a** был обнаружен в следовых количествах (опыт 1). Замена ДМСО на неполярный толуол обеспечила высокую конверсию **1.1** и полную хемо- и региоселективность образования

3(2*H*)-фуранона **17а** (опыты 2 и 3, димеры **16а** и **18а** не наблюдались). Попытки заблокировать кислородный нуклеофильный центр енолят-иона и тем самым предотвратить образование фурана **16а** за счет использования *t*-BuOLi в качестве катализатора (опыт 4) или трифторэтанола в качестве растворителя-донора водородных связей (опыт 5) не увенчались успехом. Причиной этого, вероятно, является более низкая основность этих каталитических систем, обусловленная ковалентным характером связи кислород-литий в *t*-BuOLi или образованием трифторэтанолята калия как слабого основания при использовании трифторэтанола. Дальнейшая оптимизация концентрации основания, добавок (*t*-BuOH) и температуры реакции не улучшила выход 3(2*H*)-фуранона **17а.**

Поэтому лучшими условиями для образования 3(2*H*)-фуранона **17а** стали проведение реакции димеризации в присутствии *t*-BuONa (25 мольн.%) в толуоле при комнатной температуре в течение 2 часов.

Таблица 1

Влияние природы растворителя и противоиона основания на направление димеризации алкинона **1.1**[a]

Опыт	Основание (мольн. %)	Растворитель	Конверсия **1.1** (%)	Выход (%)		
				16а	**17а**	**18а**
1	*t*-BuONa (25)	ДМСО	86	17	следы	0
2	*t*-BuOK (25)	Толуол	93	0	8	0
3	***t*-BuONa (25)**	**Толуол**	**96**	**0**	**28**	**0**
4	*t*-BuOLi (25)	Толуол	11	0	0	0
5	*t*-BuOK (25)	CF_3CH_2OH	0	0	0	0

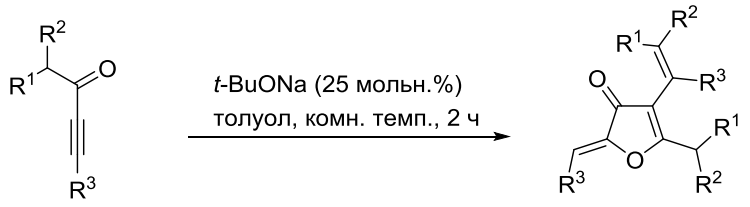
[a]Реакция протекала при комнатной температуре в течение 2 часов, **1.1** (1.0 ммоль), растворитель (0.5 М). Для опыта 3 приведен выход после колоночной хроматографии. Конверсию **1.1** во всех случаях и выходы для опытов 1,2,4,5 определяли методом ЯМР ^{1}H с использованием 1,2,4,5-тетраметилбензола в качестве внутреннего стандарта.

При изучении субстратного охвата реакции димеризации алкинонов показано, что во всех случаях алкиноны **1** полностью вступали в реакцию, а димеризация до 3(2*H*)-фуранонов **17** происходила хемо-, регио- и стереоселективно, хотя и с разной эффективностью. Стоит отметить, что новая каскадная сборка оказалась чувствительной к природе алифатического заместителя при карбонильной группе. Метил- (**1.36**), пропил- (**1.37**), циклопропил- (**1.6**) и циклобутил- (**1.2**) фенилалкиноны давали целевые продукты **17б-д** с низкими выходами (наблюдалось только смолообразование). Алкиноны **1.4** и **1.22** с циклами среднего размера более успешно вступали в реакцию, приводя к 3(2*H*)-фуранонам **17е** и **17ж** с выходами 35 и 52%, соответственно. Далее, используя циклогексил в качестве модельной алифатической группы, было изучено влияние заместителя при тройной связи углерод-углерод на результат реакции. 3(2*H*)-Фураноны **17ж-м, о** были получены с выходами 38-52%. Наличие слабого электроноакцепторного заместителя в фенильном кольце лишь незначительно снижает выход димера, как показано на примере сборки продуктов **17к** и **17л** из 3-фтор- (**1.25**) и 3-метокси-(**1.26**) фенилалкинонов, в то время как

сильная электроноакцепторная 4-нитрогруппа полностью подавляла образование димера **17н** (Схема 12).

Алкинил(циклогексил)кетоны **1.30-1.32**, имеющие различные алкильные заместители при тройной углерод-углеродной связи (*t*-Bu, *н*-пентил, *c*-Pr), не давали ожидаемых продуктов **17п-с** (наблюдалось только смолообразование).

Схема 12

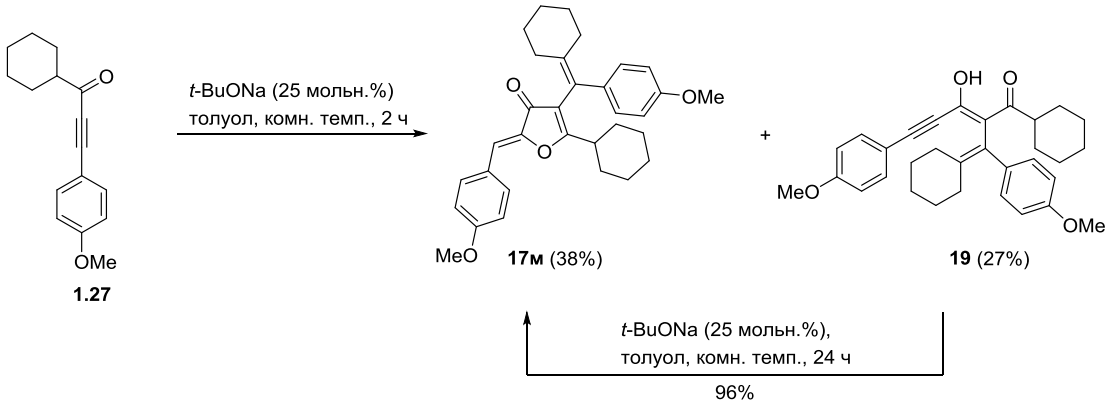


1 **17**

$R^1 = R^2 = Me$, $R^3 = Ph$ (**17а**, 28%); $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = Ph$ (**17б,** 6%, ЯМР ^1H); $R^1 = H$, $R^2 = Et$, $R^3 = Ph$ (**17в,** 9%, ЯМР ^1H); R^1 **-** $R^2 = (CH_2)_2$, $R^3 = Ph$ (**17г,** 0%); R^1 **-** $R^2 = (CH_2)_3$, $R^3 = Ph$ (**17д,** 6%, ЯМР ^1H); R^1 **-** $R^2 = (CH_2)_4$, $R^3 = Ph$ (**17е,** 35%); R^1 **-** $R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = Ph$ (**17ж,** 52%), 4-MeC_6H_4 (**17з,** 49%), 4-PhC_6H_4 (**17и,** 46%), 3-FC_6H_4 (**17к,** 40%), 3-$MeOC_6H_4$ (**17л,** 40%), 4-$MeOC_6H_4$ (**17м,** 38%), 4-$NO_2C_6H_4$ (**17н,** 0%), 3-тиенил (**17о,** 49%), *н*-пентил (**17п,** 0%), *t*-Bu (**17р,** 0%), *c*-Pr (**17с,** 0%)

Стоит отметить, что димеризация (4-метоксифенил)алкинона **1.27** протекала менее эффективно с образованием 3(2*H*)-фуранона **17м** с выходом 38% и сопровождалась образованием линейного димера **19** (Схема 13). По-видимому, сильный электронодонорный эффект 4-метоксигруппы снижает электрофильность тройной связи, затрудняя заключительную стадию циклизации. Обработка линейного димера **19** *t*-BuONa в толуоле при комнатной температуре в течение 24 ч практически с количественным выходом (96%) приводит к 3(2*H*)-фуранонам **17м**, что подтверждает участие димера **19** в качестве ключевого интермедиата изученной каскадной сборки.

Схема 13

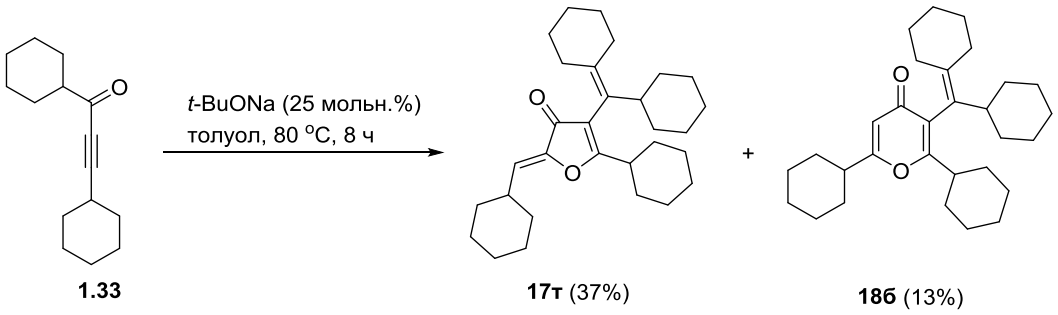


1.27 **17м** (38%) **19** (27%)

Алкинон **1.33**, имеющий циклогексильные заместители как при тройной углерод-углеродной связи, так и при карбонильной функции, был инертен в системе *t*-BuONa/толуол при комнатной температуре. Более высокая температура (80 °C), как и ожидалось, способствовала реакции, но привела к потере региоселективности с

образованием смеси 3(2*H*)-фуранона **17т** и 4-пирона **18б** с выходами 37 и 13% соответственно (Схема 14).

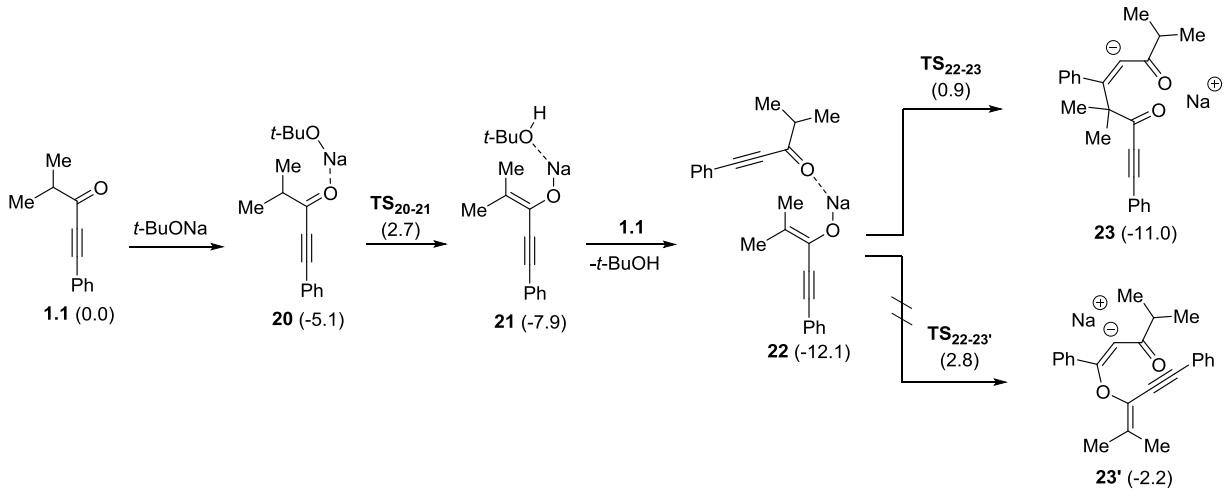
Схема 14



Предполагаемая схема образования 3(2*H*)-фуранонов **17** представляет собой каскад превращений, рассмотренный нами, в том числе, с применением методов квантовой химии.[3] В неполярном растворителе (толуол) стадии депротонирования исходного алкинона **1.1** *t*-BuONa предшествует стадия образования предреакционного комплекса **20**, в котором катион натрия координируется с кислородом карбонильной группы (Схема 15). Перенос протона от изопропильного заместителя к атому кислорода *t*-BuONa дает устойчивый комплекс енолята натрия/*трет*-бутанола **21** (ΔG = –7.9 ккал/моль). Дальнейшая замена молекулы *трет*-бутанола в интермедиате **21** на вторую молекулу алкинона приводит к образованию комплекса **22**.

Сравнение стабильности образующихся аддуктов **23** и **23'** (ΔG = –11.0 и –2.2 ккал/моль, соответственно) и соответствующих барьеров активации из интермедиата **22** ($\Delta G^{\neq}$ = 13.0 и 14.9 ккал/моль для $\mathbf{TS_{22\text{-}23}}$ и $\mathbf{TS_{22\text{-}23'}}$), позволяет заключить, что начальная стадия присоединения с образованием связи углерод-углерод, а не связи углерод-кислород является более предпочтительной как кинетически, так и термодинамически. Этот результат хорошо объясняет экспериментально наблюдаемую хемоселективность образования 3(2*H*)-фуранонов **17** в присутствии системы *t*-BuONa/толуол (Схема 15).

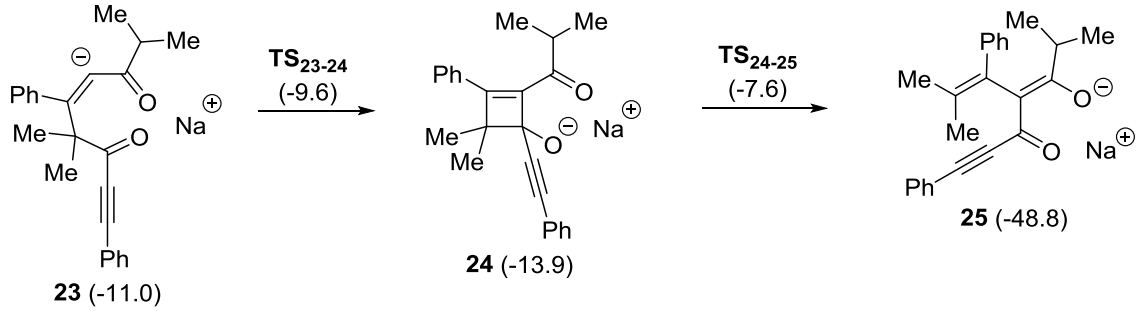
Схема 15



[3] Совместно с к.х.н. Кузьминым А. В. [B2PLYP-D3(BJ)/Def2-TZVPPD//B3LYP-D3(BJ)/Def2-TZVPP]

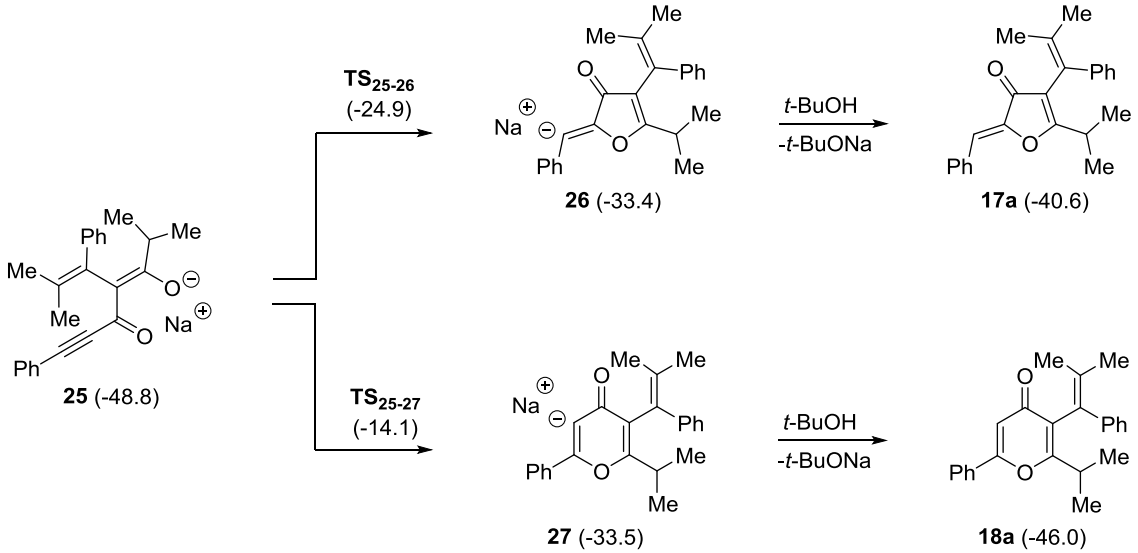
Циклизация аддукта **23** присоединением карбанионного центра к карбонильной группе требует преодоления низкого активационного барьера ($\Delta G^{\neq}$ = 1.4 ккал/моль) для получения неожиданно стабильного циклобутенового интермедиата **24** (ΔG = –13.9 ккал/моль, Схема 16). Образование интермедиата **25** (ΔG = –48.8 ккал/моль) является экзергоничным процессом, в ходе которого катион натрия хелатируется образующимся 1,3-дикетонатным фрагментом. Сравнение активационных барьеров стадии **24→25** в прямом ($\Delta G^{\neq}$ = 6.3 ккал/моль) и обратном ($\Delta G^{\neq}$ = 41.2 ккал/моль) направлениях позволяют утверждать, что тандемная последовательность присоединение/перегруппировка по Михаэлю от алкинона **1.1** до дикетоната натрия **25** является необратимым процессом (Схема 16).

Схема 16



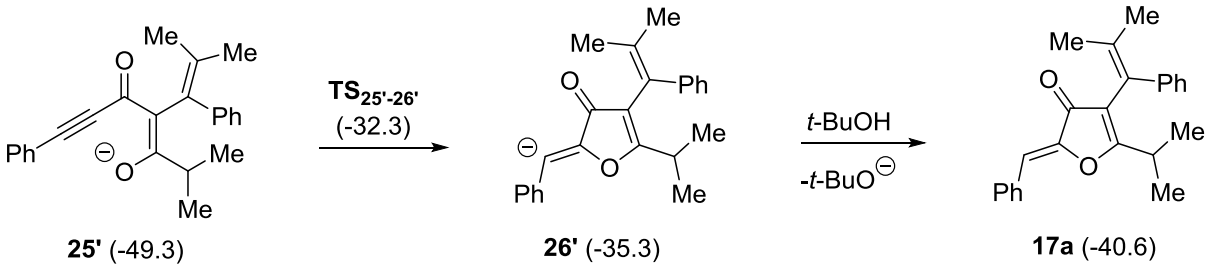
Региоселективность данного процесса изучена сравнительным анализом двух возможных путей реакции с образованием 3(2*H*)-фуранона **17a** и 4-пирона **18a** (Схема 17). Оказалось, что термодинамически более стабильный шестичленный анионный интермедиат **27** (ΔG = –33.5 ккал/моль), приводящий к 4-пирону **18a** (ΔG = –46.0 ккал/моль), образуется через высокоэнергетическое переходное состояние ($\Delta G^{\neq}$ = 34.7 ккал/моль), тогда как образование близкого по стабильности пятичленного интермедиата **26** (ΔG = –33.4 ккал/моль), приводящего к 3(2*H*)-фуранону **17a** (ΔG = –40.6 ккал/моль), происходит через более благоприятное переходное состояние ($\Delta G^{\neq}$ = 23.9 ккал/моль). Следовательно, обсуждаемые циклизации представляют собой термодинамически и кинетически контролируемые пути, соответственно. При комнатной температуре происходит образование кинетически выгодного пятичленного продукта, а повышение температуры приводит к потере региоселективности, как показано на примере димеризации алкинона **1.33** при 80 °C (см. Схему 14). (*Z*)-Стереоселективность каскадной сборки фуранонов **17a** согласуется с известным правилом нуклеофильного *транс*-присоединения, справедливым для присоединения нуклеофилов к тройной углерод-углеродной связи в условиях кинетического контроля.

Схема 17



Однако полученный барьер активации превращения **25** в **26** ($\Delta G^{\neq}$ = 23.9 ккал/моль) представляется высоким для реакции, протекающей при комнатной температуре. Этот факт, а также неблагоприятное взаимное расположение кислород-центрированного нуклеофильного центра и тройной связи в хелате натрия **25** побудили нас рассмотреть поверхность потенциальной энергии в отсутствие катиона натрия (Схема 18). В этом случае активационный барьер превращения **25'** в **26'** ($\Delta G^{\neq}$ = 17.0 ккал/моль) лучше согласуется с экспериментальными условиями (комнатная температура) и, следовательно, этот путь может приводить к образованию димера **17a**.

Схема 18



Следует отметить, что для алкинонов, содержащих иные алкильные заместители (метил, пропил, циклопропил и циклобутил), которые наиболее склонны к образованию углерод-центрированных енолятов, квантовохимический анализ не выявил специфического влияния структуры алифатического заместителя на энергетические характеристики основных интермедиатов. Вероятно, низкие выходы соответствующих 3(2*H*)-фуранонов **17б-д** можно объяснить протеканием побочных реакций из-за высокого отрицательного заряда на атоме углерода и меньшего стерического экранирования *β*-атома углерода алкенильного фрагмента в соответствующих хелатах **25б-д** по сравнению с хелатами **25а,е,ж**, что приводит к усилению процессов смолообразования.

Таким образом, разработана новая стратегия синтеза практически неизвестных 3(2*H*)-фуранонов, содержащих 2-*экзо*-метиленовый и 4-этенильный фрагменты.

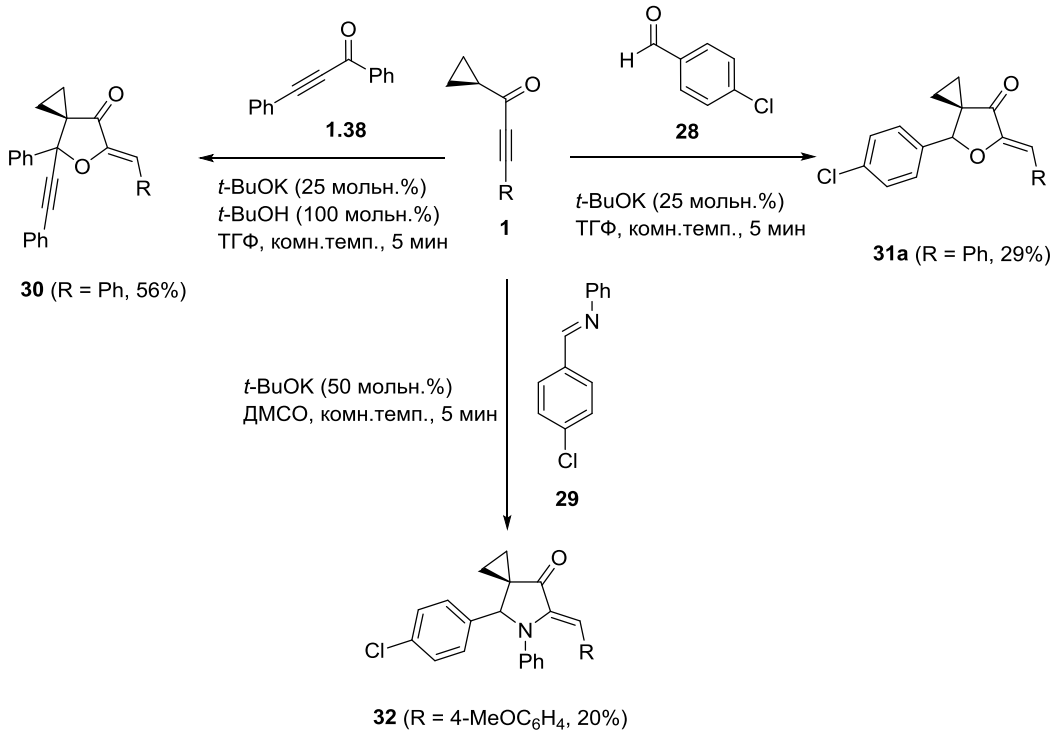
Редкие представители 3(2*H*)-фуранонов хемо-, регио- и стереоселективно синтезированы с хорошими выходами из доступных алифатических алкинонов в присутствии простой каталитической системы. Установлено, что селективность димеризации обусловлена специфичностью каталитической системы *t*-BuONa/толуол, которая блокирует кислородный центр амбидентного енолят-иона. В то же время, невысокие препаративные выходы 3(2*H*)-фуранонов связаны с возможным затруднением финального этапа циклизации за счет хелатирования ключевого линейного интермедиата катионом натрия.

4. Первые данные об особенностях реакционной способности *втор*-алкил(алкинил)кетонов в реакциях с электрофилами

Открытие новых путей димеризации *втор*-алкил(алкинил)кетонов **1**, в значительной степени отличающихся от ранее описанных для этого класса соединений на примере метилалкинонов, позволяет ожидать, что в реакциях с другими электрофилами *втор*-алкил(алкинил)кетоны **1** будут вести себя иначе. Поэтому, в продолжение изучения влияния природы алкильной группы на реакционную способность α-енолизируемых алкинонов нами изучены реакции *втор*-алкил(алкинил)кетонов **1** с некоторыми электрофилами.

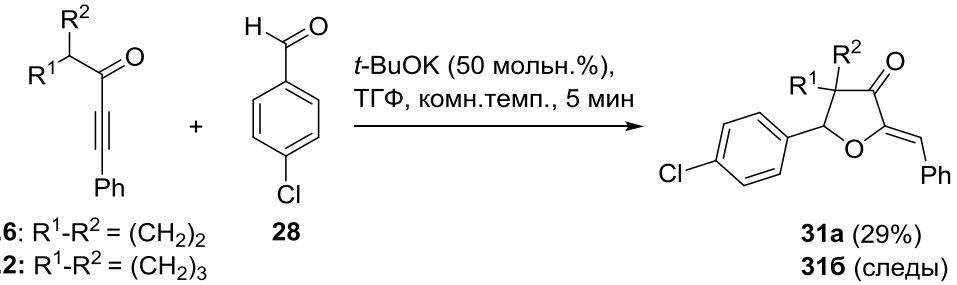
Так, реакция алкинил(циклопропил)кетонов **1** с такими ненасыщенными электрофилами как 1,3-дифенилпропин-2-он **(1.38)**, 4-хлорбензальдегид (**28**) и 1-(4-хлорфенил)-N-фенилметанимин (**29**) в условиях димеризации 6-метилен-5-оксаспиро[2.4]гептанонов (см. разд. 2) приводит к образованию соответствующих продуктов кросс-циклизации **30, 31a, 32** с умеренными выходами (Схема 19).

Схема 19



Далее мы попытались осуществить синтез 6-оксаспиро[3.4]октанона (**31б**) на основе реакции 3-фенил-1-(циклобутил)пропинона (**1.2**) – гомолога **1.6** – с альдегидом **28** и неожиданно обнаружили, что в аналогичных условиях целевой продукт образуется в следовых количествах при полной конверсии алкинона **1.2** (Схема 20).

Схема 20



1.6: R^1-R^2 = $(CH_2)_2$
1.2: R^1-R^2 = $(CH_2)_3$

28

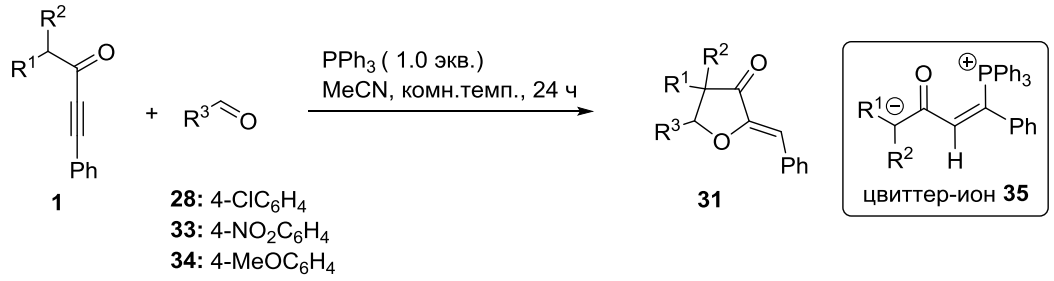
31а (29%)
31б (следы)

Дальнейшее варьирование природы (*t*-BuOK, *t*-BuONa, $KOH \cdot 0.5H_2O$, Cs_2CO_3) и концентрации (15-150 мольн.%) основания, природы растворителя (ТГФ, ДМСО, ДМФА, ДМАА), температурных и временных режимов процесса показало, что реакция циклизации протекает малоэффективно, когда исходный углерод-центрированный анионный интермедиат образуется путем прямого депротонирования алкинона **1.6** сильным основанием. Лучший выход продукта **31б** в рамках этого подхода составил 21% при полной конверсии исходного **1.2** (по данным ЯМР ^{1}H реакционной смеси) при проведении реакции с 2.0 экв. альдегида **28** в присутствии 25 мольн.% *t*-BuOK в ДМСО при комнатной температуре в течение 5 мин.

В поисках более эффективного пути синтеза спироцикла **31б** была исследована реакция алкинона **1.2** с альдегидом **28** в присутствии нуклеофильного катализатора, т. е. было реализовано непрямое депротонирование алкинона **1.2**. После оптимизации условий реакции обнаружено, что алкинил(циклобутил)кетон **1.2** легко реагирует с 1.0 экв. 4-хлорбензальдегида **28** в присутствии 100 мольн.% трифенилфосфина (MeCN, комнатная температура, 24 ч), приводя к 6-оксаспиро[3.4]октанону (**31б**) с выходом 62% (по данным ЯМР ^{1}H реакционной смеси).

В аналогичных условиях алкиноны, содержащие при карбонильной группе циклопентильный (**1.4**), циклогексильный (**1.22**), *изо*- (**1.1**) или *н*-пропильный (**1.37**) заместители, успешно вступали в реакцию циклизации (выходы продуктов **31в-е** 27-63%, ЯМР ^{1}H), в то время как метилалкинон **1.36** и (циклопропил)алкинон **1.6** не приводили к соответствующим оксациклам (при конверсии исходных субстратов около 50% наблюдается лишь осмоление реакционных смесей). Более предсказуемым оказалось влияние электронной природы заместителей в альдегиде: замена атома хлора в альдегиде **28** на электроноакцепторную нитрогруппу способствовала протеканию реакции (выход **31з** 93%, по данным ЯМР ^{1}H), а на электронодонорную метоксигруппу – полностью подавляла сборку продукта **31и** (Схема 21, выходы представлены по данным ЯМР ^{1}H).

Схема 21



1 28: 4-ClC_6H_4 33: 4-$NO_2C_6H_4$ 34: 4-$MeOC_6H_4$ 31

R^1 - R^2 = $(CH_2)_2$, R^3 = 4-ClC_6H_4 (**31а,** 0%); R^1 - R^2 = $(CH_2)_3$, R^3 = 4-ClC_6H_4 (**31б,** 62%); R^1 - R^2 = $(CH_2)_4$, R^3 = 4-ClC_6H_4 (**31в,** 44%); R^1 - R^2 = $(CH_2)_5$, R^3 = 4-ClC_6H_4 (**31г,** 63%); R^1 = R^2 = Me, R^3 = 4-ClC_6H_4 (**31д,** 27%); R^1 = H, R^2 = Et, R^3 = 4-ClC_6H_4 (**31е,** 42%); R^1 = R^2 = H, R^3 = 4-ClC_6H_4 (**31ж,** 0%); R^1 = H, R^2 = Et, R^3 = 4-$NO_2C_6H_4$ (**31з,** 93%); R^1 = H, R^2 = Et, R^3 = 4-$MeOC_6H_4$ (**31и,** 0%)

В некоторых случаях препаративные выходы целевых соединений **31** были значительно ниже выходов, рассчитанных по данным ЯМР ^{1}H. Причиной этого является необходимость проведения дополнительной стадии очистки от следов исходных альдегидов для получения аналитически чистых образцов из фракций, полученных после колоночной хроматографии реакционной смеси, обогащенной продуктами **31**.

Образованию продукта **31а** из алкинил(циклопропил)кетона **1.6**, скорее всего, препятствует низкая кислотность циклопропильного фрагмента алкинона **1.6**, которая затрудняет образование цвиттер-иона типа **35**, что приводит к полимеризации алкинона **1.6**. Ввиду хорошей совместимости метилалкинона **1.1** с другими электрофилами в аналогичных условиях (литературные данные), необходимы дополнительные теоретические исследования для объяснения его низкой реакционной способности по отношению к ароматическому альдегиду **28**.

В заключение, стоит отметить, что полученные нами результаты не противоречат известным литературным данным о низкой реакционной способности 4-фенилбутин-3-она-2 (**1.36**) по отношению к альдегидам **28**, **33**, **34**, карбонильная группа которых дополнительно не активирована внутримолекулярной водородной связью с *орто*-гидрокси- или аминогруппами.

ВЫВОДЫ

1. Открыта новая основно-каталитическая реакция димеризации *α*-енолизируемых алкинонов, реализуемая исключительно для субстратов, содержащих циклопропильный заместитель при карбонильной группе. Найденная каскадная реакция, включающая присоединение неклассических углерод-центрированных енолятов к карбонильной группе алкинонов, легла в основу эффективного регио- и стереоселективного метода синтеза фармацевтически перспективных ранее неизвестных 6-метилен-5-оксаспиро[2.4]гептанонов.
2. Обнаружено и доведено до препаративно значимого уровня минорное направление димеризации *втор*-алкил(алкинил)кетонов, завершающееся хемо-, регио- и стереоселективной сборкой редких представителей 3(2*H*)-фуранонов. Экспериментально и теоретически установлено, что каталитическая система *t*-BuONa/толуол способствует протеканию каскада превращений через присоединение углерод-центрированных енолятов к тройной связи алкинонов, но препятствует финальной стадии циклизации за счет хелатирования ключевого линейного интермедиата катионом натрия.
3. Получены первичные данные об особенностях реакционной способности *втор*-алкил(алкинил)кетонов в реакциях с электрофилами (альдегидами, кетонами и иминами). Показано, что в зависимости от природы алифатического заместителя при карбонильной группе реакция циклизации успешно протекает при прямом (*t*-BuOK как катализатор в случае циклопропильного заместителя) или опосредованном (PPh_3 как катализатор в случае иных *втор*-алкильных заместителей) депротонировании *α*-енолизируемых алкинонов.

Основные результаты диссертационной работы изложены в следующих публикациях:

1. **Samultceva, S. O.** Regio- and stereoselective base-catalyzed assembly of 6-methylene-5-oxaspiro[2.4]heptanones from alkynylcyclopropyl ketones / **S. O. Samultceva (S. O. Karnakova),** M. Yu. Dvorko, D. A. Shabalin, I. A. Ushakov, A. V. Vashchenko, E. Yu. Schmidt, B. A. Trofimov // Org. Biomol. Chem. – 2022. – V. 20, № 26. – P. 5325 – 5333.

2. **Karnakova, S. O.** Selective Synthesis of Functionalized 3(2*H*)-Furanones via Tandem Michael Addition/Rearrangement/Cyclization Reaction of Aliphatic Alkynones: A Combined Experimental and Theoretical Study / **S. O. Karnakova**, A. V. Kuzmin, I. A. Ushakov, D. A. Shabalin // Eur. J. Org. Chem. – 2024. – V. 27, № 17. – e202400133.

3. **Karnakova, S. O.** The reaction of 1-alkyl-3-phenylpropynones with aromatic aldehydes: an update / **S. O. Karnakova**, D. A. Shabalin // Mendeleev Commun. – 2024. – V. 34, № 4. – P. 581 – 583.

4. **Karnakova, S. O.** The chemistry of *α*-enolizable alkynones: a comprehensive review / **S. O. Karnakova,** M. Yu. Dvorko, D. A. Shabalin // Adv. Synth. Catal. – 2025. – V. 367, № 1. – e202401312.

5. **Самульцева С. О.** Основно-каталитическая димеризация арил(гетарил)циклопропилкарбонилацетиленов: новый путь к функционализированным ауроноподобным соединениям. Материалы XXIII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л.П. Кулева и Н.М. Кижнера / **С. О. Самульцева (С. О. Карнакова).** – Томск, Россия. – 2022. – С. 280 – 281.

6. **Самульцева С. О.** Новые каскадные сборки на основе С-Н активных ацетиленовых кетонов в условиях суперосновной активации. Сборник тезисов Всероссийской научной конференции «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней» / **С. О. Самульцева (С. О. Карнакова),** Д. А. Шабалин. – Домбай, Россия. – 2023. – С. 48.

7. **Самульцева С. О.** Ацетиленовые кетоны: новые реакции в присутствии суперосновных каталитических сред. Сборник тезисов Всероссийской конференции с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии» / **С. О. Самульцева (С. О. Карнакова)**, М. Ю. Дворко, Д. А. Шабалин. – Санкт-Петербург, Россия. – 2023. – С. 65.

8. **Карнакова С. О.** Селективный синтез функционализированных 3(2*H*)-фуранонов на основе каскадной димеризации С-Н активных ацетиленовых кетонов. Тезисы докладов XXVII Всероссийской конференции молодых ученых-химиков (с международным участием) / **С. О. Карнакова**, Д. А. Шабалин. – Нижний Новгород, Россия. – 2024. – С. 115.

9. **Карнакова С. О.** *втор*-Алкилацетиленовые кетоны как С-нуклеофилы: новые каскадные сборки. Материалы Всероссийской конференции «Химия непредельных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов» / **С. О. Карнакова**, Д. А. Шабалин. – Санкт-Петербург, Россия. – 2024. – С. 54.

Спектральные данные получены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.