ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ, 2023, том 93, № 10, с. 1479–1556

Памяти моего учителя проф. И. Л. Котляревского

УДК 547.022.1;547.771;615.012.1

АЛКИЛ-, АРИЛ- И ГЕТАРИЛАЦЕТИЛЕНЫ – ВЫСОКОРЕАКЦИОННОСПОСОБНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ МНОГОЦЕЛЕВОГО НАЗНАЧЕНИЯ (ОБЗОР)

© 2023 г. С. Ф. Василевский[1,*], А. А. Степанов[1]

[1] Институт химической кинетики и горения Сибирского отделения Российской академии наук, ул. Институтская 3, Новосибирск, 630090 Россия
**e-mail: vasilev@kinetics.nsc.ru*

Поступило в редакцию 17 июля 2023 г.
После доработки 6 сентября 2023 г.
Принято к печати 14 сентября 2023 г.

Обобщены авторские данные (2000–2022 г. г.) по методам синтеза, реакционной способности и прикладным аспектам арил- и -гетарилацетиленов. Отмечена специфика алкиниларенов (гетаренов), связанная с активацией тройной связи акцепторными группами. Особое внимание уделено фундаментально значимым новым реакциям гетероциклизации и полного мягкого расщепления тройной связи. Отражены перспективы использования алкиниларенов и -гетаренов и продуктов их модификации. Приведены результаты скрининга синтезированных соединений.

Ключевые слова: кросс-сочетание, ацетилены, реакционная способность, биологическая активность

DOI: 10.31857/S0044460X23100013, **EDN:** PLNVBG

1. Введение 1480
2. Новые лиганды и комплексы для кросс-сочетания Соногаширы. Специфичные примеры этой реакции 1481
3. Особенности реакции Соногаширы в синтезе ацетиленовых производных макроциклов (бензокраун-эфиров и каликсаренов), их химические свойства 1487
4. Специфика способов получения стабильных спин-меченых ацетиленов 2- и 3-имидазолинового ряда, химические и магнитные свойства 1493
5. Особенности методов синтеза и реакционной способности бута-1,3-диинильных производных 1498
6. Внутримолекулярные гетероциклизации вицинальных функционально замещенных арил- и гетарилацетиленов 1502
7. Межмолекулярные гетероциклизации арил- и гетарилацетиленов с участием N-, O- и S-нуклеофилов, включая реакции, сопровождающиеся полным расщеплением тройной связи 1519
8. Модификация природных метаболитов ацетиленовыми группами, скрининг биологической активности продуктов трансформации 1535
9. Заключение 1549

1. ВВЕДЕНИЕ

Химия ацетилена – одно из крупнейших направлений отечественной органической химии, создателем которого является выдающийся русский ученый, академик А.Е. Фаворский. Среди многочисленных ярких последователей этого направления был и учитель одного из авторов этого обзора, профессор И.Л. Котляревский, памяти которого и посвящается эта работа. Исследования И.Л. Котляревского в области химии ацетилена хорошо известны научной общественности [1].

Химия ацетилена является одной из центральных и бурно развивающихся областей органической химии. Это связано с высокой и уникальной реакционной способностью соединений с тройной связью, которая определяется спецификой электронного и пространственного строения и высокой энергией связи C≡C. Наличие двух ортогональных π-связей, большого запаса энергии, отсутствие стерических затруднений и способность к сопряжению и обеспечивают высокую и уникальную реакционную способность тройной связи. Действительно, такое сочетание свойств связи C≡C предопределяет повышенную чувствительность, в первую очередь, к нуклеофильному присоединению, а также, хотя и в меньшей степени, к электрофильным, радикальным и согласованным реакциям.

Фундаментальная значимость ацетиленовых соединений, их широкое применение во многих областях органической и медицинской химии, а также материаловедении отмечены в одной из самых цитируемых монографий по химии ацетилена [2].

Тематика настоящего обзора представляется актуальной, так как последние 20 лет характеризуются возрастающим интересом к этой области химии, что подтверждается публикациями статей, обзоров и монографий, отражающих появление новых тенденций как в фундаментальном [3–7], так и прикладном аспектах, например, создание новых технологий на основе ацетилена [8, 9].

Усиливающийся интерес к химии ацетилена демонстрируют новые данные по синтезу и исследованию свойств аннелированных хинонов с тройной связи – динемицина (Dynemicin A) и его аналогов – как перспективных биогибридов, обладающих высокой противоопухолевой активностью [5, 10].

Значительные успехи достигнуты Б.А. Трофимовым и его учениками в развитии методологии использования суперосновний в реакциях ацетиленовых соединений. Так, они осуществили считавшееся до последнего времени невозможным этинилирование двойной связи C=N в присутствии суперосновной системы KOBu–*tert*-ДМСО (40°C) по аналогии этинилирования альдегидов и кетонов по Фаворскому, новая реакция была названа аза-реакцией Фаворского [6].

Можно отметить нетривиальный подход к синтезу дендримеров с фенилэтинильными периферийными фрагментами как путь к получению лигандов для эффективных каталитически активных нанокомпозитов [11]. В обзоре [12] отражены последние достижения в функционализации терминальных и внутренних алкинов за период 2016–2021 г. г. Ацетиленовые соединения широко применяют для направленного синтеза как карбо- [13], так и гетероциклов [14].

Реакции с газообразным ацетиленом связаны с осложнениями, вызываемыми его огне- и взрывоопасностью. В.П. Ананиковым с соавторами [15] найдено рациональное решение этой проблемы – использование карбида кальция в качестве источника ацетилена, который сразу же высвобождается при реакция CaC_2 с водой.

Целью настоящего обзора является обобщение результатов исследований авторов за период 2000–2022 г. г. по методам синтеза, реакционной способности и практическому применению ацетиленовых производных аренов и гетаренов, включая парамагнитные производные. В обзоре систематизированы данные авторских работ по методам синтеза, химическим и физико-химическим свойствам и биологической активности ацетиленовых производных и продуктов их модификации. Особое внимание уделено способам дополнительной активации тройной связи, что позволяет осуществлять рациональный, направленный синтез продуктов многоцелевого назначения. Самостоятельное значение имеет раздел по получению спин-меченых ацетиленов и изучение магнитных свойств этого класса соединений. Описаны новые, фундаментально значимые реакции гетероциклизации. Вы-

явлены основные закономерности и особенности реакционной способности функционально-замещенных арил- и гетарилацетиленов. Представлены механизмы этих превращений. Отражены перспективы использования алкинов и продуктов их трансформации в медицинской химии, приведены корреляции структура–биологическая активность.

Приведены данные авторов по развитию метода Соногаширы для синтеза разнообразных арил- и гетарилалкинов и -бута-1,3-диинов, включая и прямое моноэтинилирование иодаренов собственно ацетиленом.

Систематизированы данные о закономерностях: новых каскадных внутри- и межмолекулярных реакций карбо- и гетероциклизации (механизмы, регионаправленность, общности, особенности и ограничения) в ряду функционально-замещенных алкиниларенов. Приводятся результаты исследования неожиданных реакций нуклеофилов с активированными арил(гетарил)ацетиленами: α-кетоалкиниларенами, толанами, 1- и 2-алкинил-9,10-антрахинонами, включая превращения, протекающие с разрывом тройной связи в сравнительно мягких условия. Специальный раздел посвящен синтезу природных метаболитов с тройной связи и их трансформации в биоконьюгаты, с целью поиска биологически активных соединений. Приводятся данные фармакологических испытаний синтезированных биогибридов.

2. НОВЫЕ ЛИГАНДЫ И КОМПЛЕКСЫ ДЛЯ КРОСС-СОЧЕТАНИЯ СОНОГАШИРЫ. СПЕЦИФИЧНЫЕ ПРИМЕРЫ ЭТОЙ РЕАКЦИИ

С момента открытия в 1975 г. реакции Соногаширы – кросс-сочетание иод(бром)аренов и -гетаренов с терминальными алкинами в условиях медно-палладиевого катализа [$Pd(PPh_3)_2Cl_2$–CuI–$HNEt_2$] – началось триумфальное шествие этого метода синтеза не только ацетиленовых производных аренов и гетаренов [16], но и малых циклов [17].

Вместе с тем, несмотря на то, что реакция Соногаширы стала основным и эффективным инструментом в арсенале органиков для получения разнообразных ацетиленов, в настоящее время продолжается усовершенствование этого метода и поиск новых, более эффективных каталитических комплексов и лигандов [18].

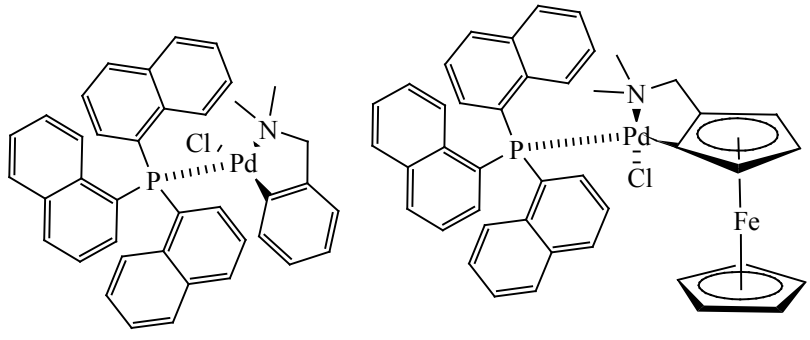
Известно, что состав и выходы продуктов, хемо-, регио- и стереоселективность процесса зависит от структуры лигандов в каталитических комплексах [19]. Наиболее распространенным катализатором этой реакции остается комплекс $PdCl_2$ с трифенилфосфином. Получение этого лиганда основано на использовании коррозионных PCl_3 или $POCl_3$, а также металлического натрия или магнийорганических соединений в абсолютной среде и инертной атмосфере.

В рамках сотрудничества с Иркуткисм институтом химии СО РАН (Б.А. Трофимов) нами проведено изучение возможности применения в реакции Соногаширы новых катализаторов и лигандов [20–24]. Особое внимание уделено экономичности и экологической безопасности методов получения. Мы опускаем описание их синтеза, а приводим ссылки на оригинальные статьи: три[(*Z*)-стирил]фосфин **1** [20], катализаторы $[(Z\text{-PhCH=CH})_3P]_2PdCl_2$ **2** [20], $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ **3** [16], три(α-нафтил)фосфин **4** [24], палладоциклические катализаторы **5** [22] и **6** [22], катализатор *транс*-$Pd[P(CH_2CMePh)_3]_2Cl_2$ **7** [21]. Структуры палладокомплексов **5** и **6** приведены на схеме 1.

На примере реакции *п*-нитрофенилацетилена **8** с 1-иод-9,10-антрахиноном **9** проведено сравнительное изучение эффективности комплексов $[(Z\text{-PhCH=CH})_3P]_2PdCl_2$ **2** и классического $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ **3** и показано, что выходы продукта кросс-сочетания **10** и активность катализаторов сопоставима [21] (схема 2).

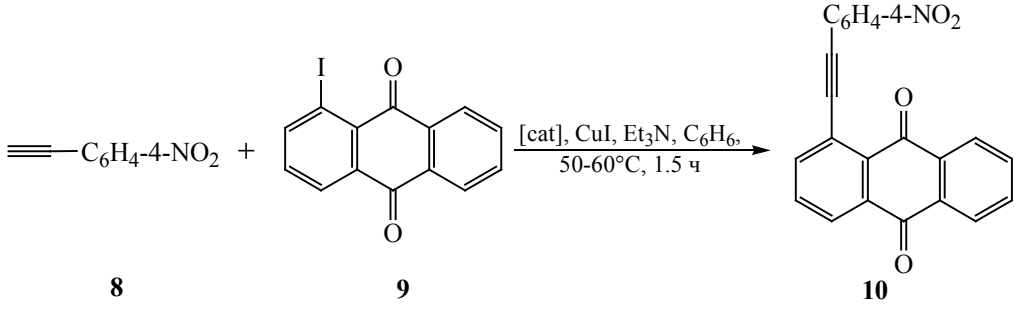
Каталитическая активность палладоциклов **5** и **6** в реакции кросс-сочетания оценена на примерах других субстратов – 1-этинил-4-нитробензола **8** с иодидами **11** (R = NO_2) и **12** (R = OMe) в присутствии сокатализатора CuI (Et_3N, бензол, 75°C) [23]. Для сравнения, реакцию проводили с обычно используемым комплексом $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ **3** в тех же условиях. Как показывают данные, палладоциклы **5** и **6** демонстрируют одинаково высокую реакционную способность в реакции 1-этинил-4-нитробензола **8** с акцепторным 1-иод-4-нитробензолом **11**, при этом реакция с классическим катализатором **3** завершается в 2 раза быстрее (5 ч против 2.5 ч). Однако выходы соответствующего диарилацетилена **13a** для всех трех комплексов близки (92–95%). Время реакции *п*-нитрофенилацетилена **8** с электронодонорным 1-иод-4-метоксибензолом **12**

Схема 1.



5 **6**

Схема 2.



8 **9** **10**

[cat] = **2** (выход 92%), **3** (выход 95%).

увеличивается вдвое для всех трех катализаторов, выходы составили 51–93% [23] (табл. 1). Таким образом, новые комплексы показали высокую каталитическую активность в реакции Соногаширы в мягких условиях.

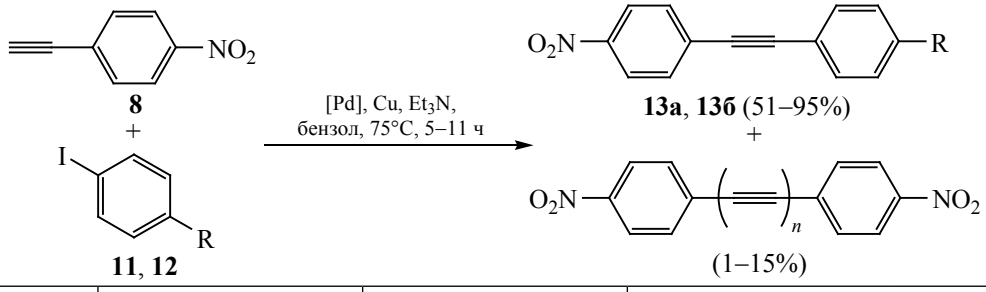
В развитие совместных работ с Б.А. Трофимовым (Иркутский институт химии СО РАН) исследован комплекс *транс*-[$Pd(PR_3)_2Cl_2$] **7** в качестве катализатора для реакции Соногаширы с терминальными ацетиленами разной природы **8**, **14** и **15** [22]. Показано, что каталитическая активность *транс*-[$Pd(PR_3)_2Cl_2$] **7** сопоставима с классическим комплексом – бис(трифенилфосфин)-палладийдихлоридом **3** (табл. 2). Кроме того, по сравнению с последним, получение нового комплекса представляется экологически более предпочтительным, поскольку не требует применения металлоорганического синтеза, абсолютных сред и коррозионных реагентов (PCl_3) [22].

На протяжении двух последних десятилетий исследователи сосредоточили свое внимание на разработке методов синтеза, не требующих применения палладиевых катализаторов. Первые успешные результаты в этой области были получены уже в 1992 г. Миурой и др. [25], которые показали, что трифенилфосфин оказался наиболее эффективным лигандом в реакции Соногаширы.

Нами изучена сравнительная эффективность тринафтилфосфина (Np_3P) **4** с наиболее популярным Ph_3P в условиях реакции Соногаширы между арилиодидами **11**, **12**, иодбензолом **16**, алкинами **8**, **14** и фенилацетиленом **17** в системе Ph_3P–CuI–K_2CO_3 (А) и Np_3P–CuI–K_2CO_3 (Б) [24] (табл. 3).

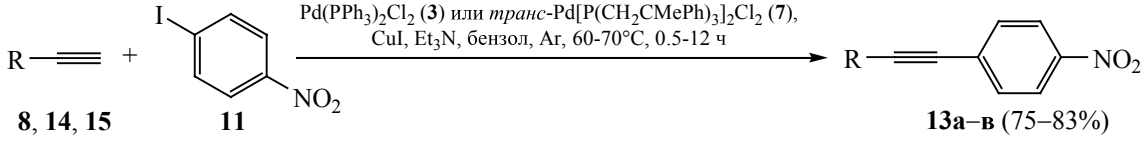
Исследование показало, что в реакции иодарена **11** с алкином **8**, несущих акцепторные заместители, активность обоих лигандов сопоставима по времени и выходам продуктов реакции (табл. 3, оп. № 1, 2). Существенная разница в действии си-

Таблица 1. Условия и выходы реакции кросс-сочетания 1-этинил-4-нитробензола **8** с иодидами **11**, **12**



R	[Pd]	Время, ч	Выход, %	
			13	минорный продукт
NO_2 (**а**)	**5**	5	95	4
NO_2 (**а**)	**6**	5	92	5
NO_2 (**а**)	**3**	2.5	95	1.6
OMe (**б**)	**5**	11	51	15
OMe (**б**)	**6**	11	60	7
OMe (**б**)	**3**	5	93	1

Таблица 2. Условия и выходы реакции Соногаширы терминальных алкинов **8**, **14** и **15** с иодидом **11**

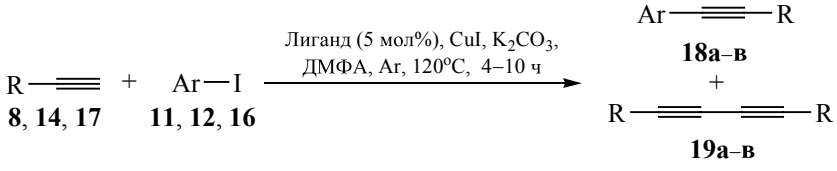


R	[Pd]	Время, ч	Выход, %
NO_2 (**а**)	**7**	4	75
	3	0.5	75
OMe (**б**)	**7**	8	75
	3	2	83
$C(OMe)_2OH$	**7**	10–12	78
	3	1	80

стем А и Б наблюдается при проведении реакции Соногаширы с субстратами, имеющими донорный заместитель. Так, кросс-сочетание фенилацетилена **17** с *п*-метоксииодбензолом **12** в системе А приводит к образованию толана **18б** (80%) и небольшого количества бута-1,3-диина **19б** (4%), в то время как в системе Б эта реакция дает другое соотношение продуктов: 38% непрореагировавшего иодида, 2% толана и 58% бута-1,3-диина (оп. № 3, 4). Если донорный заместитель находится в ацетиленовой компоненте (**14**), то сохраняется та же закономерность – в системе А преобладает толан (53%), а в системе Б бута-1,3-диин (85%) (оп. № 5, 6).

Показано, что, во-первых, активность три(1-нафтил)фосфина **4** при взаимодействии арилиодидов с 1-алкинами, содержащих электроноакцепторные группы, сопоставима с активностью трифенилфосфина. Во-вторых, впервые было обнаружено, что в условиях реакции Соногаширы

Таблица 3. Условия и выходы реакции Соногаширы терминальных алкинов **8**, **14** и **17** с иодидами **11**, **12** и **16**



№ опыта	Лиганд	Время, ч	Состав реакционной массы (ГХ-МС, %)			
			иодарен (Ar)	алкин (R)	толан	дегидродимер
1	Ph_3P (А)	5	4-NO_2-C_6H_4 (6)	4-NO_2-C_6H_4 (–)	**18а** (94)	**19а** (–)
2	Np_3P (Б)	4	4-NO_2-C_6H_4 (4)	4-NO_2-C_6H_4 (–)	**18а** (95)	**19а** (–)
3	Ph_3P (А)	6	4-MeO-C_6H_4 (6)	Ph (5)	**18б** (80)	**19б** (4)
4	Np_3P (Б)	10	4-MeO-C_6H_4 (38)	Ph (2)	**18б** (2)	**19б** (58)
5	Ph_3P (А)	4	Ph (12)	4-MeO-C_6H_4 (22)	**18в** (53)	**19в** (10)
6	Np_3P (Б)	7	Ph (1)	4-MeO-C_6H_4 (6)	**18в** (3)	**19в** (85)

с субстратами, содержащими электронодонорные заместители, преимущественно образуются бута-1,3-дины.

Особенностью нового лиганда является его склонность промотировать образование диинов. Предлагается следующая возможная схема образования 1,4-дизамещенных бута-1,3-диинов, катализируемая медью в присутствии три(1-нафтил)-фосфина **4**. На первой стадии происходит образование комплекса Cu(III) путем окислительного присоединения иодарена к ацетилениду меди. Вероятный механизм образования бута-1,3-диинов приведен в схеме 3.

На следующей стадии происходит восстановительное отщепление металларена и иодэтиниларена. На заключительном этапе взаимодействие (иодэтинил)арена с ацетиленидом меди приводит к бута-1,3-диинам по реакции типа Кадио–Ходкевича. Вообще реакция Соногаширы в ароматическом ряду почти не знает ограничений, и образование 1,3-диинов с такими высокими выходами ранее не наблюдалось.

Еще одним примером, когда реакция Соногаширы вызывает затруднения, является попытка получения ацетиленовых производных не замещенных по азоту пиразолов [26]. Ацетиленилпиразолы привлекают внимание химиков как многообещающие биологически активные вещества [27]. Кросс-сочетание N-замещенных 3- и 5-галогенпиразолов с 1-алкинами протекает без осложнений в стандартных условиях реакции Соногаширы в системе $Pd(PPh_3)_2Cl_2$–CuI–NEt_3 [27]. С другой стороны, есть только два приме-

Схема 3.

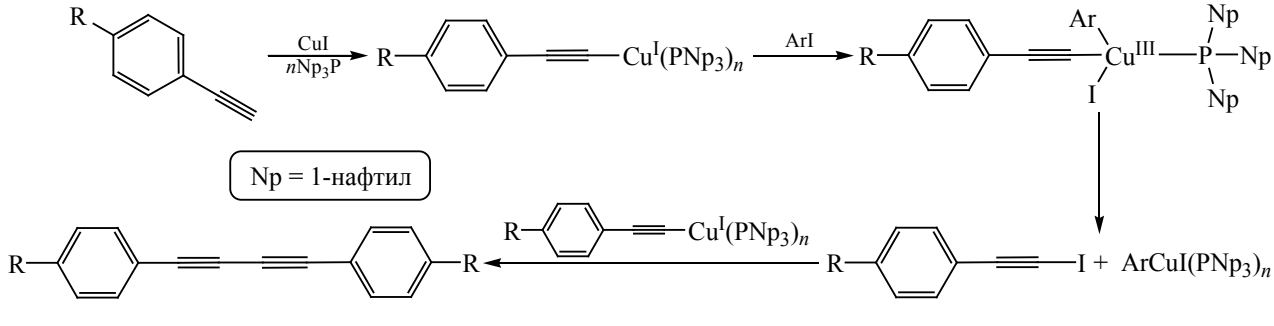
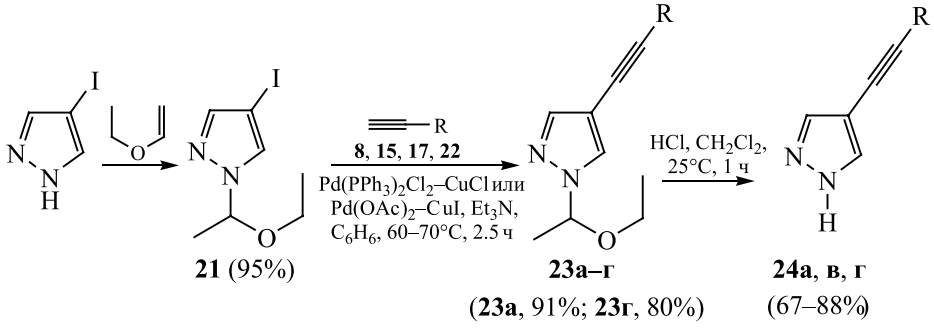


Схема 4.



21 (95%) **23а–г** (**23а**, 91%; **23г**, 80%) **24а**, **в**, **г** (67–88%)

R = 4-$NO_2C_6H_4$ (**23а**, **24а**); $C(CH_3)_2OH$ (**23б**); Ph (**23в**, **24в**); 4-$CHOC_6H_4$ (**23г**, **24г**).

ра получения 4-алкинил-NH-пиразолов прямым кросс-сочетанием 4-иодопиразолов с соответствующими 1-алкинами. Для получения NH-алкинилпиразолов нужны особые условия (большее количество палладиевого катализатора (Pd/C, 10%) и более сильное неорганическое основание (K_2CO_3, DME–H_2O) [28–30]. Эти затруднения связаны с дезактивацией атома галогена в положении 4 пиразольного кольца под влиянием +*M*-эффекта атома азота в пиразолил-анионе. Кроме того, есть еще одно ограничение: в реакцию можно вводить только водорастворимые ацетилены, такие как 2-пропин-1-ол и 3-бутин-1-ол. Наши попытки ввести фенилацетиленовый остаток в положение 4 пиразола с использованием 4-иодпиразола методом Де ла Росы [28] не удались. Чтобы избежать этих осложнений, необходимо применять N-защитные группы. В кросс-сочетаниях Стилле и Хека–Соногаширы часто используются и β-метоксиэтоксиметиловый эфир (MEM) [31], OBn [32], тритил [33]. К сожалению, снятие этих защитных групп происходит в жестких условиях, например, нагревание в присутствии сильных оснований или кислот.

Нами найдена новая защитная группа для NH-пиразолов – этилвиниловый эфир, несомненным достоинством которой является ее легкое введение и снятие [26]. Так, алкилирование 4-иодпиразола **20** этилвиниловым эфиром легко протекает в бензоле при 30–40°C в присутствии следовых количеств концентрированной HCl с образованием иодпиразола **21** с выходом 95%. Кросс-сочетанием иодида **21** с 1-алкинами **8**, **15**, **17** и 4-этинилбензальдегидом **22** в присутствии $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ и CuI в бензоле при 60–70°C приводит к целевым пиразолилацетиленам **23а**–**в** (выход **23а** 91%, ацетилены **23а**, **в** без очистки вводили в следующую реакцию). Следует отметить, что для формильного производного требуется другая каталитическая система. Синтез алкинилальдегида **23г** осуществлен путем кросс-сочетания иодида **21** с 4-этинилбензальдегидом **22** в присутствии $Pd(OAc)_2$ (выход 80%, схема 4).

Снятие защиты с алкинилпиразолов **23а**, **в**, **г** легко осуществляется в растворе хлороформа действием каталитических количеств соляной кислоты в течение 1 ч при комнатной температуре. Выходы незащищенных по азоту алкинилпиразолов **24а**, **в**, **г** составили 67–88 % (схема 4).

Ацетиленовый спирт **23б** подвергали расщеплению по реакции ретро-Фаворского с сухим гидроксидом калия в кипящем бензоле с образованием 4-этинилпиразола **25**, из которого получали ацетиленид меди **26**. Показано, что этоксиэтильная защита выдерживает и более жесткие условия реакции Кастро [34]. Так, кросс-сочетание иодида **21** с ацетиленидом **26** в пиридине при 110–115°C (7 ч) приводило к образованию 1,4-бис[1-(этоксиэтил)-пиразол-4-ил]этина **27** с выходом 74% (схема 5).

Таким образом, установлено, что этилвиниловый эфир является удобным реагентом для защиты N-незамещенных пиразолов. Легкость введения и снятия защитной группы, а также низкая стоимость реагента, делает этот метод привлекательным для получения труднодоступных N-незамещенных 4-алкинилпиразолов.

Схема 5.

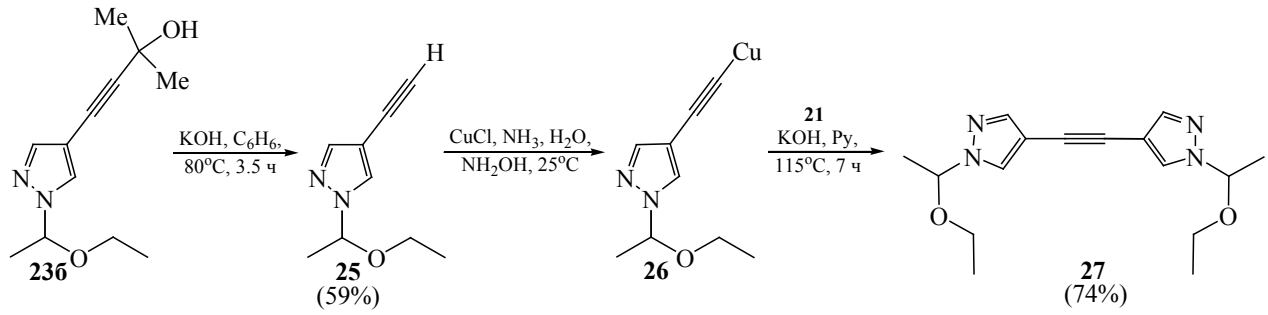


Схема 6.

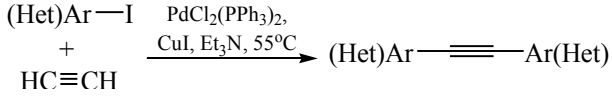
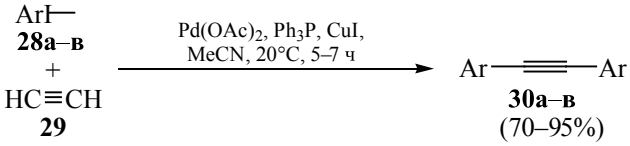
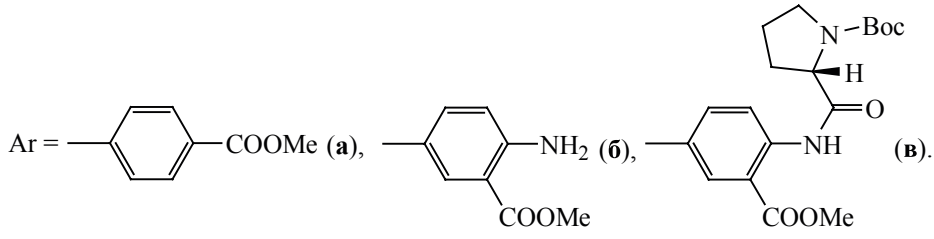


Схема 7.



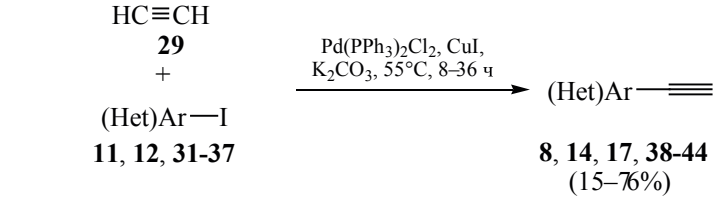


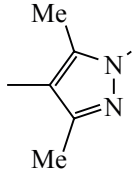
Этинилпроизводные занимают особое место, поскольку монозамещенные ацетилены имеют не только реакционноспособную тройной связи, но также активный атом водорода, который позволяет функционализировать концевой атом углерода тройной связи и создавать новые связи C–C [35].

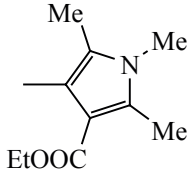
Реакция Соногаширы позволяет получают дизамещенные арил(гетарил)ацетилены. Естественно поэтому, что синтетиков всегда привлекала заманчивая идея – осуществить прямое этинилирование галогенаренов собственно ацетиленом. Так, в 1980 году японские химики попытались осуществить кросс-сочетание арилиодидов с ацетиленом, используя типичную каталитическую систему $Pd(PPh_3)_2Cl_2$–CuI–R_3N [36, 37] (схема 6). Но их попытки не увенчались успехом, основными продуктами реакции являлись толаны [36, 37]. Более того, склонность арилгалогенидов **28а**–**в** вступать в реакцию кросс-сочетания с HC≡CH **29** с образованием бута-1,3-диинов **30а**–**в** так велика, что это используют для направленного синтеза толанов [38] (схема 7).

Тем не менее, нами предпринята попытка этинилирования ацетиленом **29** в условиях реакции Соногаширы [39], полагая, что для уменьшения конкурентной реакции иодарена с образующемся на первой стадии этинилареном, необходимо иметь значительную концентрацию ацетилена. Для этих целей в качестве растворителя был выбран диметилформамид, обладающий высокой

Схема 8.



Ar(Het) = 4-MeO-C_6H_4 (**12**, **14**); 4-$NH_2C_6H_4$ (**31**, **38**);  (**32**, **39**);

 (**33**, **40**); 2-$NH_2C_6H_4$ (**34**, **41**); 2-$COOMeC_6H_4$ (**35**, **42**);

2-$NO_2C_6H_4$ (**36**, **43**); 4-пиридил (**37**, **44**); 4-$NO_2C_6H_4$ (**8**, **11**); Ph (**16**, **17**).

растворимостью. Так, при 20°C и 760 мм рт. ст. 1 объем ДМФА растворяет 33–37 объемов HC≡CH (для сравнения 1 объем эфира – 5.5, ТГФ – 18.5). Для дополнительного увеличения концентрации HC≡CH было использовано относительно большое количество ДМФА (массовое соотношение иодид:ДМФА = 1:200). Кроме того, вместо традиционно применяемых оснований (ди- или триалкиламина) был использован K_2CO_3 для увеличения скорости реакции.

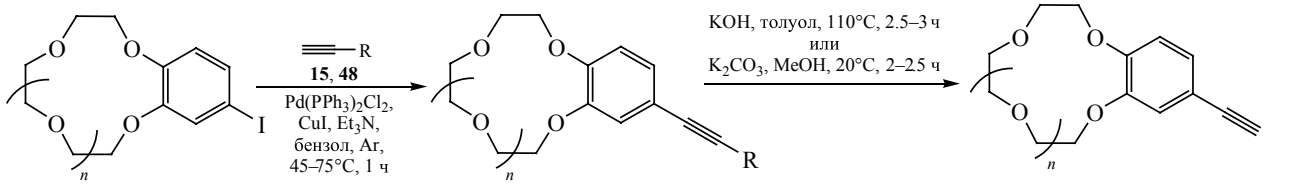
Иодарены и гетарены с низкой реакционной способностью, такие как *n*-иоданилин **31**, 4-иод-1,3,5-триметилпиразол **32**, 4-иод-3-этоксикарбонил-1,2,5-триметилпиррол **33** из-за сильного +*M*-эффекта атома азота подверглось этинилированию с низкими выходами (15–35%). Иодарены(гетарены) с электроноакцепторными заместителями **11**, **16**, **34**–**37** давали целевые этинилпроизводные **8**, **17**, **41**–**44** со средними выходами (60–76%, схема 8).

Эти исследования показали принципиальную возможность однореаторного синтеза монозамещенных арил(гетарил)ацетиленов путем прямого введения HC≡CH в иодарены и гетарены в присутствии $Pd(PPh_3)_2Cl_2$–CuI и K_2CO_3 в ДМФА. Результаты, изложенные в этой главе, показывают, что как поиск новых лигандов и катализаторов, так и усовершенствование методик реакции Соногаширы, остается актуальной задачей химиков-органиков.

3. ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ СОНОГАШИРЫ В СИНТЕЗЕ АЦЕТИЛЕНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МАКРОЦИКЛОВ (БЕНЗОКРАУН-ЭФИРОВ И КАЛИКСАРЕНОВ), ИХ ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Одной из важных задач современной органической химии является поиск путей получения новых синтетических веществ и материалов с заданными свойствами. Одним из ярчайших примеров таких веществ, вызвавших большой интерес у исследователей разных областей науки и техники, являются краун-эфиры. Этот класс соединений привлекателен, прежде всего, для специалистов по аналитической и координационной химии, из-за способности краун-эфиров избирательно связывать катионы [40]. Развитие химии краун-эфиров во многом связано с возможностью функционализации ароматической части молекулы. В этом плане одной из наиболее перспективных функций является связь C≡C, обладающая повышенной и уникальной реакционной способностью – легко

Схема 9.



45 (*n* = 1), **46** (*n* = 2), **47** (*n* = 3) — **49** (*n* = 1), **50**, **51** (*n* = 2), **52** (*n* = 3) (70–90%) — **54** (*n* = 1), **53** (*n* = 2), **55** (*n* = 3) (50–69%)

R = $C(CH_3)_2OH$ (**15**, **49**, **50**, **52**); $Si(CH_3)_3$ (**48**, **51**).

вступать в гетеролитические, гомолитические и согласованные реакции. Кроме того, монозамещенные ацетилены, являясь относительно сильными СН-кислотами, подвергаются реакциям функционализации и наращивания углеродной цепи с сохранением тройной связи.

До наших исследований химия ацетиленовых производных краун-эфиров оставалась мало изученной из-за ограниченных синтетических подходов к этим соединениям. Однако в последние годы интерес химиков к этому классу соединений значительно возрос [41–44]. Представлялось логичным для получения алкинилбензокраун-эфиров использовать эффективную реакцию Соногаширы. Однако Pd–Cu-катализируемое кросс-сочетание 1-алкинов с иодаренами, имеющими электронодонорные заместители (NR_2, OR) иногда сопровождается побочными процессами – гомосочетанием алкинов и/или восстановительным дезиодированием иодаренов [45]. Исходя из выше сказанного, применение этого метода для синтеза этинилпроизводных краун-эфиров являлось нетривиальной задачей. Тем не менее, учитывая актуальность развития химии ацетиленовых производных краун-эфиров, нами проведено исследование по разработке методов синтеза алкинилкраун-эфиров, а также исследование химических свойств этого класса соединений [19, 46–49].

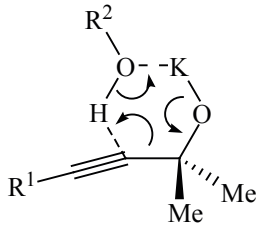
Малое число синтезированных алкинилбензокраун-эфиров не дает полной картины относительно применения реакции кросс-сочетания, особенно, с учетом низкой реакционной способности как галоген-, так и этинилпроизводных краун-эфиров, вследствие наличия двух дезактивирующих алкоксигрупп (+*M*-эффект) в ароматической части.

Трудно предсказать априори поведение этинилпроизводных краун-эфиров в типичных реакциях терминальных ацетиленов: Манниха, Кадио–Ходкевича и Хея, которые проводятся или в присутствии солей Cu(I) или неорганических оснований (KOH, обратная реакция Фаворского), поскольку известно, что краун-эфиры способны образовывать комплексы с различными по размеру катионами металлов (комплексы 1:1 для 18-краун-6 или типа сэндвич 2:1 для 15-краун-5). В этой связи нами предпринято изучение особенности получения и химических превращений серии алкинилбензо-12-краун-4-, -15-краун-5- и -18-краун-6-эфиров [46].

Кросс-сочетанием соответствующих иодидов **45**–**47** с 2-метил-3-бутин-2-олом **15** или (триметилсилил)ацетиленом **48** в присутствии $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, CuI, NEt_3 (1 ч, 45–75°C) получали предшественники терминальных алкинов **49**–**52** (70–90%). Триметилсилилэтинильное производное бензокраун-эфира **51** без очистки обрабатывали 10%-ным раствором KOH в метаноле при 25°C (2–2.5 ч), суммарный выход **53** составил 63%, выходы соединений **54** и **55** составили 50 и 69% соответственно (схема 9).

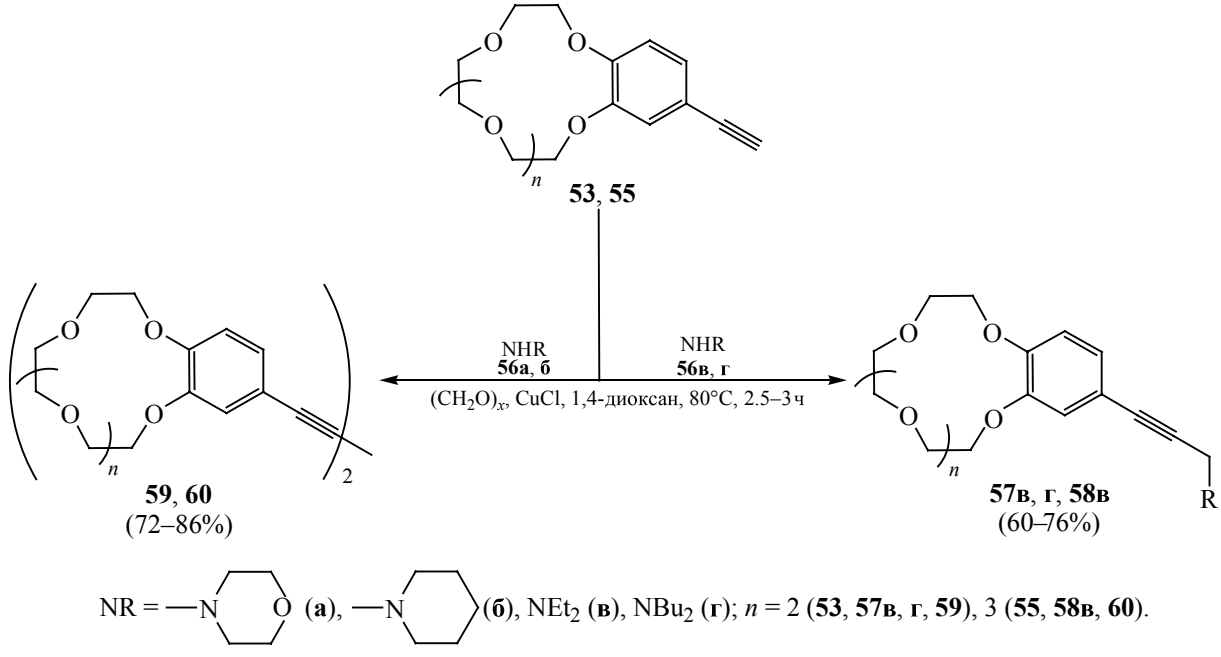
При расщеплении третичных ацетиленовых спиртов **49**, **50**, **52** по обратной реакции Фаворского выявлена интересная особенность. Обнаружено, что для расщепления ацетиленовых спиртов бензо-15-краун-5- (**50**) и бензо-18-краун-6-эфира (**52**), в отличие от соответствующего производного бензо-12-краун-4-эфира **49**, требуется сверхэквимолярное количество KOH. Данный процесс невозможен при использовании обычных количеств KOH (менее 1 экв.).

Схема 10.



R^2 = Alk, H

Схема 11.

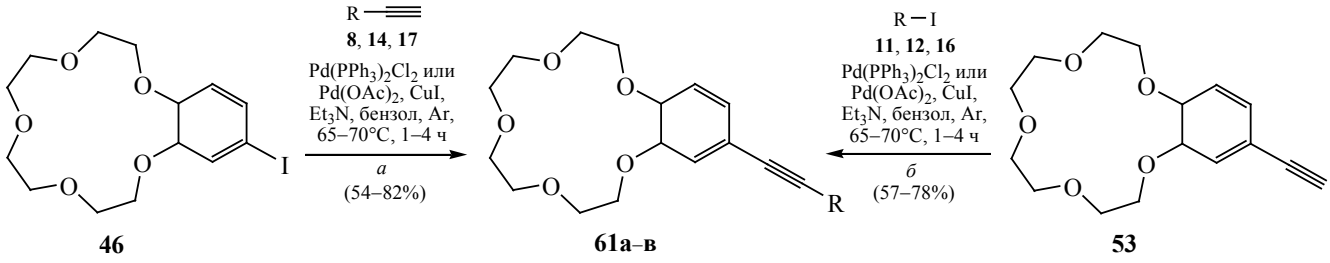


Это обстоятельство дает основание полагать, что важную роль в распаде третичного арилацетиленового спирта играет катион калия. Согласно работе [50], расщепление алкоголятов включает перенос протона от алкильной группы диалкилкарбинольного фрагмента. С другой стороны, авторы работы [51], показали, что расщепление третичных диацетиленовых спиртов в присутствии доноров протона позволяет увеличить скорость реакции. Суммируя сказанное, можно полагать, что донором протона, может выступать исходный спирт, который вместе с алкоголятом третичного ацетиленового спирта участвуют в элементарном акте реакции через 6-членное переходное состояние (схема 10).

Таким образом, становится понятным, почему именно 18-краун-6-эфир, будучи селективным для комплексообразования катиона калия, препятствует протеканию обратной реакции Фаворского. В этом случае комплексообразование делает невозможным расщепление алкинола в рамках согласованного процесса. Действительно, в отличие от 18-краун-эфира, расщепление бензо-12-краун-4 **49** успешно протекает при кипячении в бензоле в присутствии 5–10 мол% KOH, выход соединения **54** составил 50%.

При изучении химических свойств алкинилкраун-эфиров выявлено также их аномальное поведение в реакции Манниха. К моменту начала нашей работы примеров аминометилирования

Схема 12.



R = Ph (**16**, **17**, **61а**), 4-$NO_2C_6H_5$ (**8**, **11**, **61б**), 4-$OMeC_6H_5$ (**12**, **14**, **61в**).

этинилкраун-эфиров в литературе не было. Взаимодействием этинилкраун-эфиров **53** и **55** со смесью параформа со вторичными аминами **56в**, **г** в диоксане в присутствии 12 мол% CuCl в атмосфере аргона были получены соответствующие основания Манниха **57в**, **г**, **58в**. Однако при введении в реакцию циклических аминов **56а**, **б** вместо ожидаемых продуктов аминометилирования были выделены только дизамещенные бутадиины **59** и **60** с выходами 72–86% (схема 11). В этом и проявилась специфика краун-эфиров, так как ранее образование дегидродимеров при проведении реакции Манниха не наблюдалось.

Таким образом, гомосочетание алкинилкраун-эфиров происходит в условиях основного катализа в присутствии CuCl и только для цикличечских аминов (морфолин, пиперидин). Механизм образования димерных продуктов не выяснен.

Разработка метода синтеза терминальных ацетиленов краун-эфиров позволила провести сравнительное изучение двух вариантов кросс-сочетания – прямого (метод *а*), когда в качестве галогеновой компоненты выступает иодбензокраун-эфир, а в качестве ацетиленовой – этиниларен, и обратного (метод *б*, схема 12), где галоидным производным является иод- или бромарен, а терминальным ацетиленом – этинилбензокраун-эфир [47].

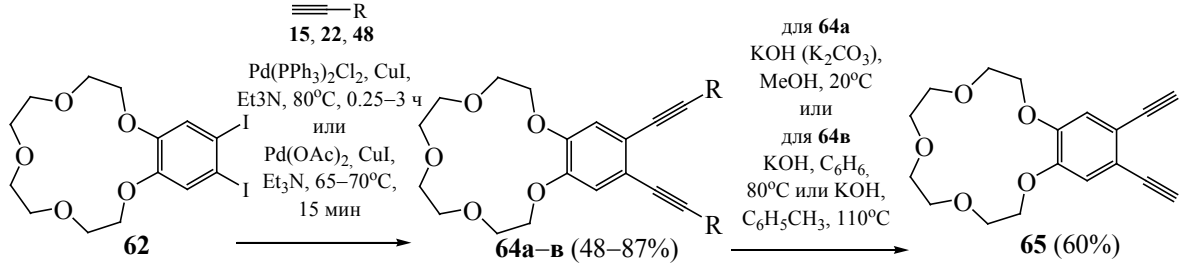
Кросс-сочетание по методам *а* и *б* проводили в присутствии каталитических количеств солей Pd(II) и CuI с использованием Et_3N. Сравнительное изучение показало, что выходы ацетиленов **61а**–**в** в обоих случаях близки и составляют 54–82%. Время реакции меняется в небольшом интервале (1–4 ч). Таким образом, разработан метод синтеза разнообразных ацетиленовых производных бензо-15-краун-5-эфира. Показано, что их синтез можно осуществить как по методу *а*, так и по методу *б*, т. е. выбор последнего определяется доступностью соответствующих галоген- и этинилпроизводных.

С учетом важности введения этинильных групп в молекулы краун-эфиров, которые увеличивает их синтетический и прикладной потенциал, нами проведено исследование по разработке методов синтеза поли(этинил)бензокраун-эфиров и их реакционной способности [47, 48]. Мы опускаем описание синтеза исходных полииодидов **62** и **63**. Они получаются хорошо известными способами и представлены в оригинальной статье [48].

В качестве ацетиленовых компонентов при кросс-сочетании полииодкраун-эфиров **62** и **63** были использованы триметисилиацетилен **48**, *п*-этинилбензальдегид **22** и 2-метилбут-3-ин-2-ол **15**. Конденсацию арилиодидов с 1-алкинами проводили в присутствии $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, CuI и Et_2NH при 70–75°C в атмосфере аргона. Эти условия реакции оказались неэффективны при кросс-сочетании иодидов с *п*-этинилбензальдегидом **22**. Установлено, что реакция полииодкраун-эфира **62** с *п*-этинилбензальдегидом **22** в системе $Pd(OAc)_2$–PPh_3–CuI–NEt_3 приводит к целевому эфиру **64б** с выходом 77% (схема 13). Диэтинильное производное **65** получено из триметилсилильного производного **64а**, а также из диацетиленового спирта **64в**, аналогично получению моноалкинилкраун-эфиров **54**–**55** (схема 9).

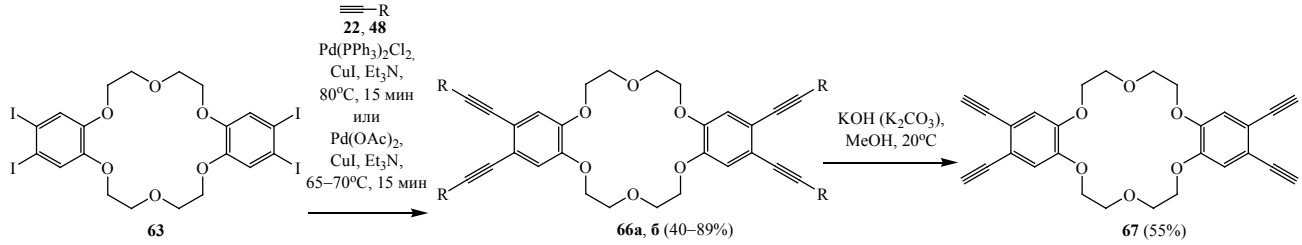
Реакцию тетраиодида **63** с триметисилиацетиленом **48** проводили в системе $Pd(PPh_3)_2Cl_2$–PPh_3–CuI–NEt_3, выход тетраалкинилпроизводного **66а** составил 40%. Расщепление последнего под

Схема 13.



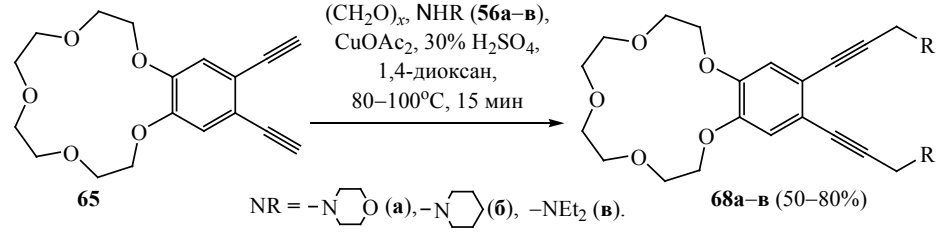
R = $Si(CH_3)_3$ (**48**, **64а**), 4-C_6H_4CHO (**22**, **64б**), $C(CH_3)_2OH$ (**15**, **64в**).

Схема 14.



R = $Si(CH_3)_3$ (**48**, **66а**), 4-$CHOC_6H_4$ (**22**, **66б**).

Схема 15.



NR = –N⟨O⟩ (**а**), –N⟨⟩ (**б**), $-NEt_2$ (**в**).

действием основания получили тетраин **67** (55%, схема 14).

Учитывая высокую биологическую активность соединений, имеющих пропаргиламиновый фрагмент ($NCH_2C{\equiv}C$), нами проведена реакция аминоалкилирования диалкина **65**. Аминопропаргилкраун-эфиры **68а**–**в** получены конденсацией алкина **65** с параформом и вторичными аминами **56а**–**в** в присутствии каталитического количества $Cu(OAc)_2$ при 80–100°C (15 мин). Выходы оснований Манниха составляли 50–80% (схема 15).

Таким образом, установлено, что Pd–Cu-катализируемое кросс-сочетание полииодбензо-краунэфиров с 1-алкинами – удобный метод введения несколько ацетиленовых групп в молекулу краун-эфира. Легкость как введения, так и снятия защитных силильных и спиртовых групп, делает эту процедуру привлекательной для получения полифункциональных синтонов.

Мы завершаем настоящую главу представлением результатов по разработке методов синтеза и изучению химических и спектральных свойств другого класса макроциклических соединений – ацетиленовых производных каликс[4]аренов. Важной особенностью каликсаренов является возможность избирательной функционализации, что позволяет многократно увеличивать эффективность и селективность взаимодействий *гость–хозяин* за счет создания рецепторных систем, имеющих несколько центров связывания. Уникальное

Схема 16.

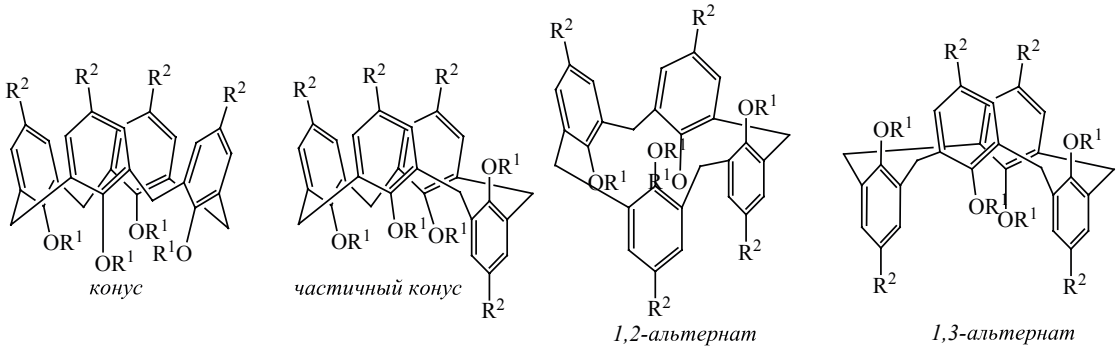
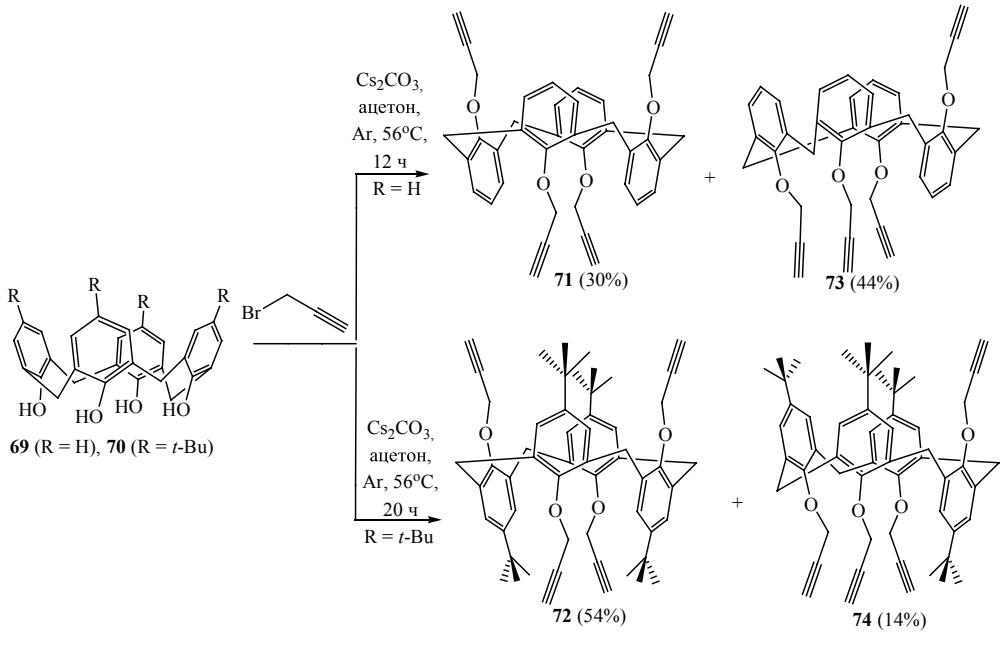


Схема 17.



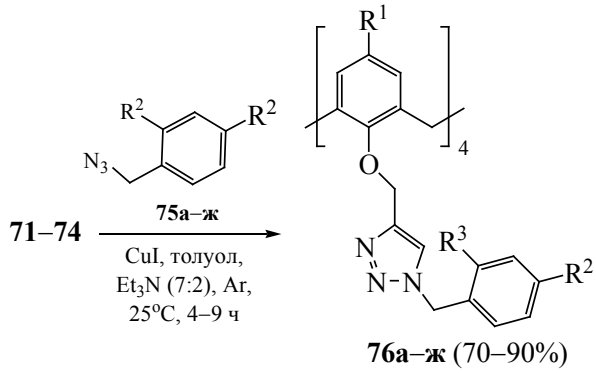
строение и доступность каликс[4]аренов делает эти макроциклы привлекательными синтонами для построения сложных супрамолекулярных систем. Дополнительные возможности для конструирования целевых супрамолекулярных структур открываются за счет существования нескольких стереоизомерных форм каликс[4]аренов: *конус*, *частичный конус*, *1,2-* и *1,3-альтернат* (схема 16).

Из четырех стереизомерных каликс[4]аренов – *конус*, *частичный конус*, *1,2-* и *1,3-альтернат* – последний представляется наиболее перспективным для создания металлоорганических ансамблей: одномерных цепочек, двумерных сеток и трехмерных каркасов [52, 53].

С учетом широких возможностей модификации тройной связи, синтез новых алкинилкаликс[4]-аренов в стереоизомерной форме *1,3-альтернат* является актуальным. Целевые соединения получали взаимодействием каликс[4]аренов **69** и **70** с избытком пропаргилбромида в присутствии карбоната цезия как основания [54, 55] (схема 17).

Образующуюся смесь стереоизомеров *1,3-альтернат* (**71**, **72**) и *частичный конус* (**73**, **74**) разделяли колоночной хроматографией. Выходы тетра(пропаргил)каликс[4]аренов **71** и **73** составили 30 и 44%, а *трет*-бутилпроизводных **72** и **74** – 54 и 14% соответственно.

Схема 18.



76а–ж (70–90%)

$R^1 = R^2 = R^3 = H$ (**а**); $R^1 = t$-Bu, $R^2 = R^3 = H$ (**б**); $R^1 = t$-Bu, $R^2 = OMe$, $R^3 = H$ (**в**); $R^1 = t$-Bu, $R^2 = Cl$, $R^3 = H$ (**г**); $R^1 = t$-Bu, $R^2 = NO_2$, $R^3 = H$ (**д**); $R^1 = t$-Bu, $R^2 = H$, $R^3 = Cl$ (**е**); $R^1 = t$-Bu, $R^2 = H$, $R^3 = NO_2$ (**ж**).

Для модификации тройной связи нами выбрана реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения (реакция Хьюсгена) каликс[4]аренов, замещенных по нижнему ободу пропаргильными группами, с азидами различного строения. Этот выбор обусловлен тем, что ожидаемые продукты реакции – производные 1,2,3-триазолов обладают высокой химической стабильностью и способностью образовывать водородные и координационные связи. Полученные алкинилмакроциклы **71**–**74** введены в реакцию Хьюсгена с замещенными бензилазидами **75а**–**ж** [55] (схема 18).

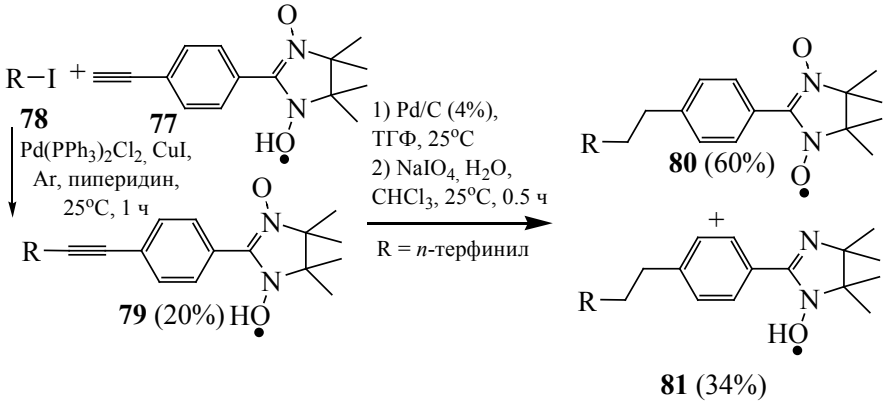
Смесь каликсаренов **71**–**74** и азидов в соотношении 1:5 в присутствии иодида меди в смеси раствора толуола и триэтиламина перемешивали при комнатной температуре 4–9 ч. Выходы продуктов реакции **76а**–**ж** составляли 70–90%.

Таким образом, реакцией Cu-катализируемого циклоприсоединения азидов к терминальным алкинам осуществлен региоселективный синтез 1,2,3-триазольных производных каликсаренов, при этом сохраняется конформация исходных алкинилкаликсаренов. Найдена важная особенность: наличие донорного *п*-метоксифенильного заместителя в триазольном кольце приводит к резкому (более чем в 10 раз) увеличению флуоресценции соответствующего макроцикла в области 290–310 нм. Это открывает путь к созданию высокоэффективных флуоресцентных соединений на основе 1,2,3-триазольных производных каликсаренов.

4. СПЕЦИФИКА СПОСОБОВ ПОЛУЧЕНИЯ СТАБИЛЬНЫХ СПИН-МЕЧЕНЫХ АЦЕТИЛЕНОВ 2- И 3-ИМИДАЗОЛИНОВОГО РЯДА, ХИМИЧЕСКИЕ И МАГНИТНЫЕ СВОЙСТВА

Высокая и разнообразная реакционная способность соединений с тройной связью позволяет синтезировать уникальные по своим свойствам парамагнитные ацетиленовые производные. Алкиновый фрагмент представляет собой особенно подходящий жесткий структурный каркас для сборки парамагнитных молекул с заданными магнитными, электронными и пространственными параметрами. Тройная связь не только способна передавать электронное взаимодействие, но также обеспечивает жесткость и контролируемое пространственное расположение спин-несущих фрагментов, необходимое условие для фундаментальных исследований сложных химических явлений и для создания молекулярных устройств для практических приложений. В этом плане стабильность нитроксильных радикалов имидазолинового ряда и чувствительность их спектров ЭПР к воздействию окружающей среды делает парамагнитные алкины востребованными для решения задач

Схема 19.



в аналитической химии, молекулярной биологии и химфизики.

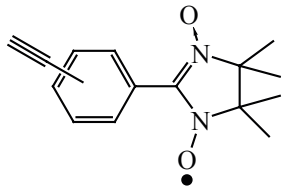
В серии работ [56–62] подведены итоги результатов по разработке методов синтеза парамагнитных ацетиленов и изучения физико-химических и магнитных свойств спин-меченых алкинов и продуктов их трансформации. Так, в работе [57] была поставлена задача синтезировать соединения, имеющие в своем составе ацетиленовые и парамагнитные остатки для экспериментальной проверки теории спинового катализа [63] в рекомбинации спин-коррелированных ион-радикальных пар, генерируемых при радиолизе в алкановых растворах. Для решения этого вопроса пригодны структуры типа A-Sp-R$^{\bullet}$, где A – ароматическая группа, которая может акцептировать положительный или отрицательный заряд и служить люминофором, R$^{\bullet}$ – стабильный радикальный центр, играющий роль спинового катализатора и Sp – углеводородный мостик, соединяющий A и R$^{\bullet}$. В разбавленных растворах A-Sp-R$^{\bullet}$ ионизация алкана C_nH_{2n+2} будет сопровождаться быстрым захватом электрона с образованием синглетно-коррелированной ион-радикальной пары $(C_nH_{2n+2})^{+\bullet}/^{-\bullet}$A-Sp-R$^{\bullet}$.

Взаимодействие спина фрагмента $\downarrow^{-\bullet}$A с радикальным центром R$^{\bullet}$, будет разрушать синглетную корреляцию пары, что приведет к уменьшению магнитного эффекта в рекомбинационной флуоресценции этой пары. Экспериментально этот эффект можно зафиксировать с помощью спектра флуоресценции. Кроме того, модельные соединения должны иметь такие структуры, которые сохраняли бы способность люминесцировать, несмотря на тушащее действие радикала R$^{\bullet}$.

Для решения этой задачи была синтезирована серия производных нитроксилов 2-имидазолинового ряда, с учетом наличия сопряжения между тройной связи и нитроксильным фрагментом. В этой связи был предложен альтернативный вариант синтеза целевых 2-(арилэтинилфенил)-4,5-дигидро1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксилов – кросс-сочетание арилиодидов с терминальным парамагнитным алкином – 2-(4-этинилфенил)имидазолин-3-оксид-1-оксилом **77** (его синтез описан в работе [64]). Однако и эта попытка [57] оказалась безрезультатной. В стандартных условиях реакции Соногаширы [$Pd(PPh_3)_2Cl_2$–CuI–Et_3N, 55–80°C, 1 ч] образовывались продукты гомосочетания исходного терминального алкина **77**. Возникшая проблема была частично решена путем замены триэтиламина на более сильное основание – пиперидин. Это позволило снизить температуру реакцию до комнатной, и кросс-сочетание иодтерфинила **78** с алкином **77** привело к образованию целевого 4,5-дигидроимидазол-3-оксид-1-оксила **79** (20%) и сложной смеси продуктов, в том числе гомосочетания алкина **77** (схема 19).

Для сравнения был получен нитроксил **80** с прерванным сопряжением между люминорфором (терфинильным остатком) и парамагнитной частью молекулы. Восстановление тройной связи проводили гидрированием над катализатором 4% Pd/C. Поскольку при этом происходило и восстановление нитроксильного фрагмента, после окончания реакции и фильтрации от катализатора смесь без выделения подвергали избирательному окислению в смеси хлороформ–вода действием $NaIO_4$. В результате восстановления-окисления получено 60% 4,5-дигидроимидазол-3-оксид-1-ок-

Схема 20.



77, **82**

сила **80** и 34% 4,5-дигидроимидазол-1-оксила **81**. Последний легко образуется за счет потери атома кислорода даже при стоянии оксида **80**.

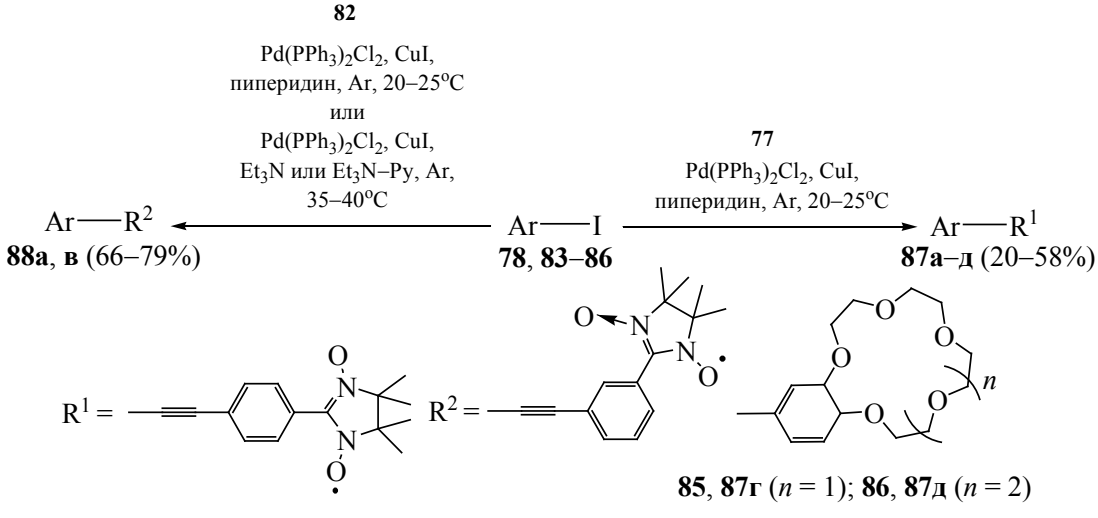
В случае оксилов **80** и **81**, где радикал и люминофор разделены тремя С–С-связями (отсутствие сопряжения), нам впервые удалось зарегистрировать значительный магнитный эффект (20–30%), который исчезал через несколько секунд, и поэтому необходимо еще ослабить взаимодействие спинов внутри молекулы, например, введением дополнительных простых связей в мостик. Это позволяет повысить выход флуоресценции, а также сместить время разрешенного магнитного эффекта в диапазон 10–100 нс, отвечающий временному окну регистрирующей аппаратуры [57].

Чтобы очертить границы этого метода синтеза алкинилсодержащих радикалов 2-имидазолинового ряда, а также с целью расширения круга соединений для физико-химических исследований, нами предпринят синтез парамагнитных линейных ароматических соединений с регулярно меняющейся ароматической группой – люминофором (А) (фенил, бифенилил, *n*-терфенилил, остатки бензокраун-эфиров) [56, 58]. Синтез исходных *n*-(**77**) [64] и *м*-(этинилфенил)-2-имидазолиннитроксилов (**82**) [65] **(**схема 20) описан в литературе.

Кросс-сочетание *пара*-алкинилнитроксила **77** с иодаренами **78**, **83**–**86** в системе $Pd(PPh_3)_2Cl_2$–CuI–пиперидин приводило к целевым оксид-3-оксилам-1 **87а**–**д** с выходами 20–58%. Низкие выходы связаны с образованием побочных продуктов окислительного сдваивания 1-алкинов и диамагнитных соединений (восстановление радикального центра как в исходных молекулах, так и в продуктах реакции, схема 21). Интересно, что кросс-сочетание *мета*-изомера **82** протекает с более высокими выходами оксилов **88а**, **в** (66–79%) [58] (схема 21).

Таким образом показано, что кросс-сочетание арил(гетарил)иодидов с 1-алкинами, содержащими парамагнитные остатки, является общим методом синтеза 2-[арил(гетарил)этинилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-2-имидазолин-3-оксид-1-оксилов. Кроме того, этот класс соединений оказался перспективным для физико-химических исследований

Схема 21.



Ar = *n*-терфинил (**78**, **87а**, **88а**); *n*-бифенил (**83**, **87б**); *n*-толуидинил (**84**, **87в**, **88в**).

Схема 22.

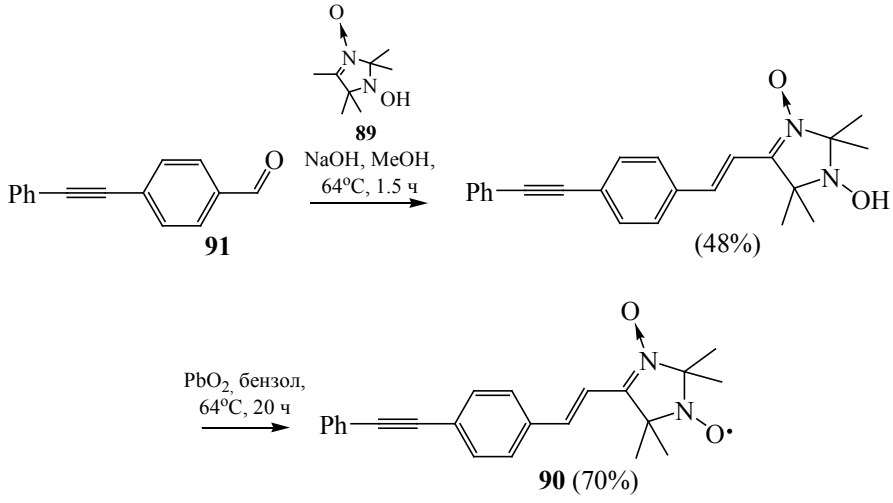
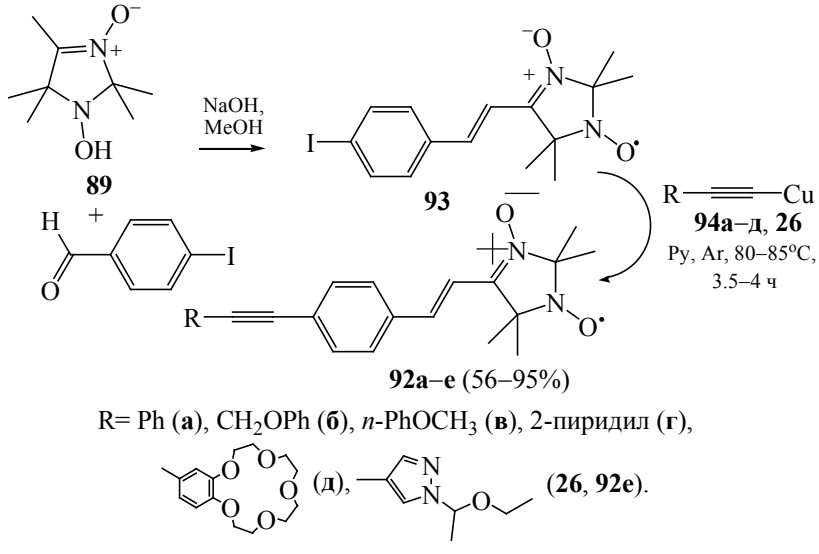


Схема 23.



R= Ph (**а**), CH_2OPh (**б**), *n*-$PhOCH_3$ (**в**), 2-пиридил (**г**),

 (**д**), (**26**, **92е**).

стабильных радикалов, включая явление спинового катализа.

Другой возможностью уменьшения степени сопряжения в таких системах является использование в качестве радикального партнера производных нитроксилов 3-имидазолинового ряда [57, 59–62, 66]. Несмотря на то, что химия нитроксидов 3-имидазолинового ряда хорошо развита, до наших работ сведения о синтезе ацетиленовых производных 3-имидазолиннитроксилов отсутствовали. Методика синтеза последних основана на повышенной кислотности метильной группы в положении 4 2,2,4,5,5-пентаметил-1-гидрокси-2,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксида **89** за счет акцепторного влияния нитронной группы. С применением этого подхода был синтезирован 4-[фенилэтинил(фенил)]-1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксил **90** [57] (схема 22).

Целевой 4-алкинилимидазолин-3-оксид-1-оксил **90** синтезирован с выходом 70% конденсацией 5-фенилэтнилбензхальдегида **91** с оксидом **89** под действием NaOH в MeOH с последующим окислением PbO_2 при комнатной температуре.

Схема 24.

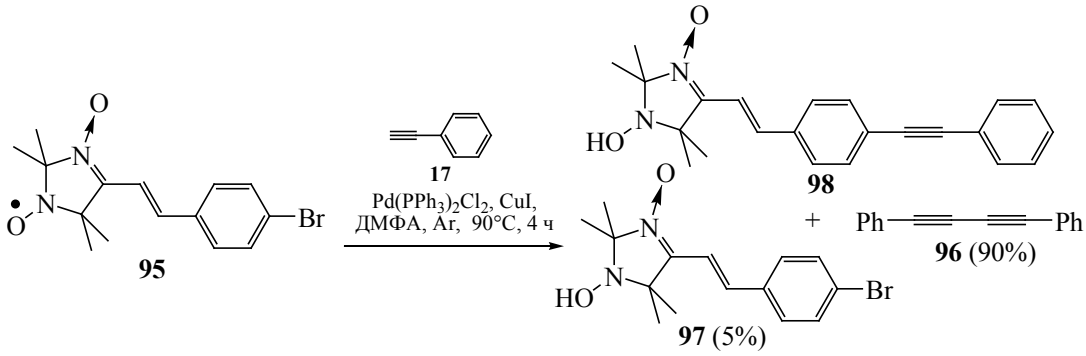
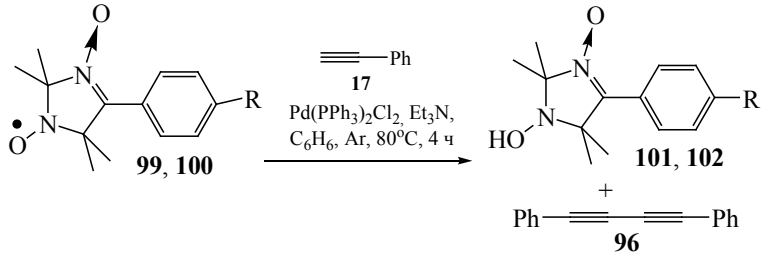


Схема 25.



R = H (**99**, **101**), NO_2 (**100**, **102**).

Наша попытка синтеза целевых 4-ацетиленил-3-имидазолин-3-оксид-1-оксилов **92а**–**е** конденсацией иодида **93** с терминальными ацетиленами в системе $Pd(PPh_3)_2Cl_2$–CuI–NEt_3 не увенчалась успехом [59]. Реакция привела к образованию диамагнитных производных, а также продуктов гомосочетания 1-алкина. Учитывая различия в механизмах Cu- и Pd-катализируемой реакции, эти трудности были преодолены с помощью ацетиленидного синтеза (реакция Кастро) (схема 23).

Парамагнитный иодимидазолин **93** вводили в реакцию с ранее приготовленными ацетиленидами меди **94а**–**д** и **26**. Целевые спин-меченые ацетилены **92а**–**е** получены с выходами 56–95%.

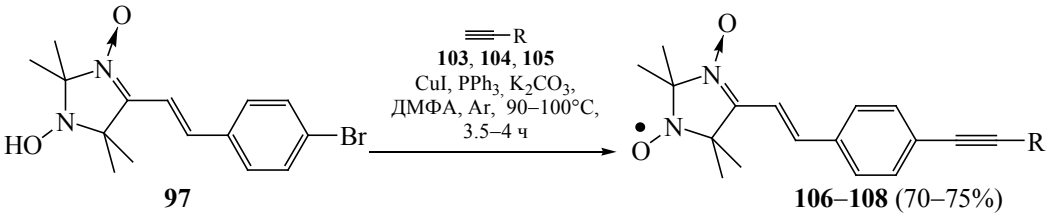
Радикалы 3-имидазолинового ряда **92а**–**е** показывают повышенную стабильность по сравнению с их 2-имидазолиновыми аналогами (**80**, **81** и др.) Например, 3-имидазолиновые оксилы остаются без изменений в течение нескольких месяцев при комнатной температуре, тогда как 2-имидазолиннитроксиды следует хранить в холодильнике.

Таким образом, разработан метод синтеза нового класса 3-имидаозолиннитроксилов – парамагнитных ацетиленовых производных – перспективных реакционноспособных соединений и кандидатов в новое семейство спиновых зондов.

Вместе с тем, описанный выше метод имеет недостатки из-за потенциальной взрывоопасности ацетиленидов. Кроме того, этот способ имеет ограничение, поскольку не каждый терминальный алкин способен образовывать соль меди [например, 3-(N-морфолино)пропин-1-ин или 2-метил-3-бутин-2-ол]. Эти обстоятельства побудили нас продолжать поиск каталитического варианта синтеза ацетиленовых нитроксильных радикалов 3-имидазолина [61]. Однако кросс-сочетание в классических условиях реакции Соногаширы [16] 4-[2-(*п*-бромфенил)винил]-2,2,5,5-тетраметил-3-имдазолин-3-оксид-1-оксила **95** с фенилацетиленом **17** приводило к дифенилбута-1,3-диину **96** (90%), диамагнитному бромиду **97** (5%) и только следовым количествам целевого продукта **98** (схема 24).

Хотя основное внимание уделялось синтезу парамагнитного алкина **98**, стоит отметить, что 1,3-диины находят ряд интересных приложений. Найденный процесс, катализируемый палладием,

Схема 26.



97 **106**–**108** (70–75%)

R = 4-$COMeC_6H_4$ (**103**, **106**), 4-бифенилил (**104**, **107**), 2-Me_4NH_2-пирид-5-ил (**105**, **108**).

обеспечивают более мягкий, эффективный подход к такому селективному окислительному гомосочетанию по сравнению с традиционными реакциями Эглинтона, Хея и Глязера. Чтобы проверить способность нитроксильных радикалов к окислительному сочетанию алкинов и исследовать возможное участие соли меди, нами изучена реакционная способность фенилацетилена в условиях отсутствия меди с использованием двух каталитических систем на основе Pd в инертной атмосфере. Чтобы упростить интерпретацию этих результатов, была использованы субстраты в отсутствие атомов брома или иода **99** и **100** (схема 25).

Интересно, что гомосочетание проходит эффективно даже в отсутствие солей Cu(II). При взаимодействии нитроксидов **99** и **100** с фенилацетиленом **17** при кипячении в бензоле в инертной атмосфере в присутствии $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ через 4 ч образовывались диамагнитные продукты **101** и **102** (66 и 91% соответственно) вместе с дегидродимером **96** (66–74%) (схема 26). На следующем этапе изучено кросс-сочетание, катализируемое медью без Pd-соли.

Интересно, что реакция диамагнитного гидроксиламина **97** с терминальными арил- и гетарилалкинами **103**–**105** в системе CuI–Ph_3–K_2CO_3–ДМФА (90–100°C, 3.5–4 ч) сразу образуются парамагнитные ацетиленовые радикалы **106**–**108** с выходами 70–75%. Возможно, окисление происходит во время обработки реакционной смеси, так как замечено, что диамагнитные производные медленно окисляются до соответствующих радикалов даже в твердом состоянии при хранении при комнатной температуре.

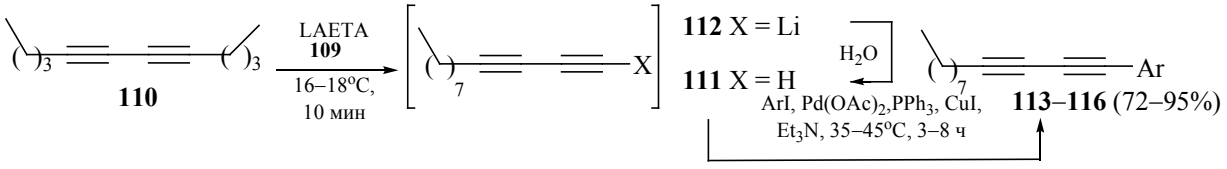
Таким образом, найдено, что в присутствии Pd-катализатора нитроксильные радикалы 4-этинил-3-имидазолинов способствуют окислительному сочетанию через концевые тройные связи даже в отсутствие добавок Cu(II) (см. схему 25, образование соединения **96** с выходами 66–74%). С другой стороны, достоинством разработанного каталитического метода синтеза нового семейства алкинилнитроксилов с 3-имидазолиновым ядром является отсутствие необходимости применения дорогого палладия.

5. ОСОБЕННОСТИ МЕТОДОВ СИНТЕЗА И РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ БУТА-1,3-ДИИНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

Функционализированные производные ацетилена, обладающие высоким синтетическим потенциалом, часто незаменимы при получении сложных молекул. Во многих исследованиях показано, что функциональные арил- и гетероарилацетилены могут быть полезными предшественниками для получения широкого спектра гетероциклических систем. Таковыми субстратами представляются 1,3-бутадиины [67]. Однако число примеров удобных методов, в частности реакции Сонгаширы с участием терминальных бута-1,3-диинов ограничено [27] [к началу работ по этой тематике (2002 г.)]. Это связано с трудностями как на стадии получения терминальных бута-1,3-диинов, так и при введении их в кросс-сочетание Соногаширы, обусловленными лабильностью диинов.

Важной особенностью этих соединений является наличие сопряженной системы C≡C–C≡C, в которой каждая тройная связь активирует другую, что приводит к повышенному отклику на воздействие внешних и внутренних параметров и предопределяет разнообразие возможных превращений. В практическом плане бутадиинильные произво-

Схема 27.



Ar = 2-$NH_2C_6H_4$(**113**), 2-$NO_2C_6H_4$ (**114**),
4-$COMeC_6H_4$ (**115**), 1-NH_2-4-NO_2-нафт-2-ил (**116**).

дные представляют интерес как биологически активные природные соединения [68].

В работе [69] сообщается о новой эффективной стратегии получения 1-арилалка-1,3-диинов путем комбинации предварительной многоступенчатой прототропной изомеризации (реакция «ацетиленовой молнии») дизамещенного диина в терминальный аналог с последующим кросс-сочетанием образовавшегося терминального бута-1,3-диина (без его выделения) с арил(гетарил)галогенидами. Эта стратегия нашла свое отражение в новом обзоре [67].

Терминальные 1,3-диины образуются *in situ* в результате индуцированной основанием реакции «ацетиленовой молнии», начинающейся под действием 2-аминоэтиламида лития (LAETA) **109** и сопровождающейся многократной изомеризацией дизамещенного диина, что в итоге приводит к гораздо более стабильному литиевому ацетилениду алка-1,3-диина. После гашения ацетиленидов лития водой, далее в однореакторном режиме осуществляют реакцию Соногаширы с функционализированными арилиодидами [70].

Синтетической находкой этого метода является проведение реакции в однореакторном режиме без выделения диина [69]. Так, додека-5,7-диин **110** после обработки 3 экв. LAETA **109** при 16–18°C в течение 10 мин приводит к полной изомеризации. После ее завершения добавляется небольшое количество воды для высвобождения свободного алка-1,3-диина **111** из соли **112**. Далее к реакционной среде добавляли арилиодид, ацетат палладия(II), трифенилфосфин, триэтиламин и иодид меди(I). Во всех случаях кросс-сочетание протекает гладко при температуре окружающей среды либо немного выше (35–45°C) в течение 3–8 ч [70] (схема 27).

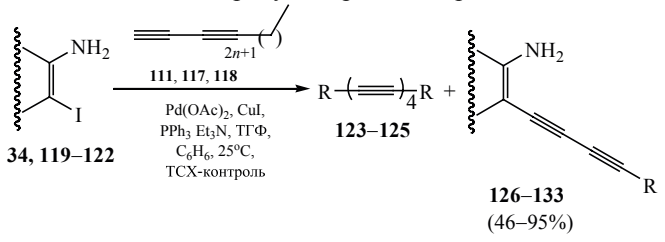
Выходы целевых 1-арилалка-1,3-диинов **113**–**116** достигали 72–95%. Следует подчеркнуть, что реакция Соногаширы наиболее легко протекает в случае электроноакцепторных иодидов. В нашем случае использование донорных аминоиодаренов указывает на то, что этот метод может быть применим к широкому кругу арил- и гетероарилгалогенидов.

В развитие этого направления в исследование был вовлечен более широкий круг как иодидов, так и исходных дизамещенных диинов [71]. Выбор *виц*-амино(иод)аренов и -пиридинов неслучаен. Вицинальное расположение функций после введения бутадиинильного фрагмента позволяет в дальнейшем осуществлять внутримолекулярную циклизацию не только, используя амино-, но и полученную на ее основе диазониевую группу (реакция Рихтера). Реакции такого типа часто используются в ряду моноацетиленовых производных, а сведения о диацетиленовых соединениях малочисленны.

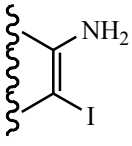
Как и в вышеприведенных случаях, реакция протекала в мягких условиях, а выходы терминальных диинов составляли около 90% (табл. 4). Однако для проведения кросс-сочетания с арил(гетрил)иодидами нет необходимости выделять нестабильные терминальные бутадиины и синтез осуществляли как однореакторный процесс [71].

Конденсацию диинов **111**, **117**, **118** с иод(амино)-производными **34**, **119**–**122** проводили с использованием $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ или $Pd(OAc)_2$, в качестве сокатализатора CuI в присутствии PPh_3. Показано, что с увеличением длины алкильной группы в терминальных диинах, выходы целевых продуктов уменьшаются (табл. 4). Это связано с меньшей стабильностью длинноцепочечных алкадиинов.

Таблица 4. Типы катализаторов и выходы целевых продуктов реакции кросс-сочетания



R = $CH_3(CH_2)_{2n+1}$, n = 2 (**117**, **123**, **124**, **129**, **131**, **132**), 3 (**111**, **124**, **127**, **130**, **133**), 5 (**118**, **125**, **128**).

	Продукт реакции (выход, %)	[Pd]
2-Иоданилин (**34**)	**126** (87)	$Pd(OAc)_2$
2- Иоданилин (**34**)	**127** (95)	$Pd(OAc)_2$
2- Иоданилин (**34**)	**128** (67)	$Pd(OAc)_2$
1-Амино-2-иод-4-нитронафталин (**119**)	**129** (88)	$Pd(OAc)_2$
1-Амино-2-иод-4-нитронафталин (**119**)	**130** (92)	$Pd(OAc)_2$
2,6-Диамино-3,5-дииодпиридин (**120**)	**131** (46)	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$
2- Амино -3,5-дииодпиридин (**121**)	**132** (66)	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$
3,5-Дииод-4-аминопиридин (**122**)	**133** (86)	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$

Кросс-сочетание проходит гладко, хотя и сопровождается побочным процессом – образованием небольших количеств дегидродимеров **123**–**125** (2–4%) – соответствующих тетраинов. Предложенный метод позволяет получать разнообразные бутадиинильные производные арил(гетарил)аминов **126**–**133** из доступных исходных.

Чтобы выяснить, насколько общий характер носит реакция терминальных 1,3-диинов с галогенаренами(гетаренами) и каковы ее ограничения, был исследован широкий круг иодаренов и -гетаренов, несущих, как донорные (Me, OMe, NH_2), так и акцепторные группы (C≡N, NO_2, HC=O, MeC=O, HOC=O) [72]. Терминальный 1,3-диин **111** образуется *in situ* в результате реакции «ацетиленовой молнии» из додекадиина **110** (схема 28).

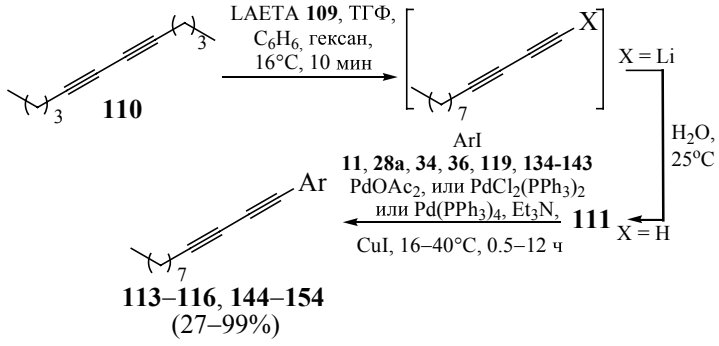
Кросс-сочетание иодаренов проводили с различными катализаторами: $PdOAc_2$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ и $Pd(PPh_3)_4$ в присутствии CuI, PPh_3 и Et_3N. Кросс-сочетание 1,3-диина **111** с иодидами **11**, **28a**, **34**, **36**, **119**, **134**–**143** проводили, используя в большинстве случаев $Pd(OAc)_2$, а иногда $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$ или $[PdPPh_3)_4]$ в присутствии CuI, PPh_3 и Et_3N. В целом, иодаарены как с электроноакцепторными, так и с электронодонорными группами легко реагировали с 1,3-диином **133**, давая ожидаемые продукты **113**–**116**, **144**–**154** с выходами от средних до высоких (69–99%), за исключением алкинилбензальдегида и -бензойной кислоты.

Попытка распространить этот метод на синтез поли(бутадиинов) оказалась удачной. Реакции 1,3-додекадиина с 2,5-дииодтиофеном **137** и 1,2,4,5-тетраиодбензолом **141** проходили быстро при комнатной температуре и 2,5-бис(додека-1,3-диинил)тиофен **147** и 1,2,4,5-тетракис-(додека-1,3-диинил)бензол **151** были получены с высокими выходами (99 и 93% соответственно).

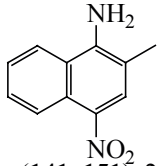
Таким образом, разработан новый, двухстадийный однореакторный синтез функционализированных арил- и гетарил-1,3-диинов. Ключевой особенностью этого подхода является использование реакции «ацетиленовой молнии» для получения из интернальных терминальных 1,3-алкадиинов, причем без выделения последних с последующим введением их в реакцию Соногаширы.

Азагетероциклы играют важную роль в органической и фармацевтической химии; в частности, пиразолы представляют собой класс соединений,

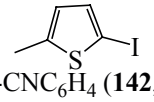
Схема 28.



Ar= 4-$NO_2C_6H_4$ (**11**, **114**), 4-$COOMeC_6H_4$ (**28а**, **145**), 2-$NH_2C_6H_4$ (**34**, **113**), 2-$NO_2MeC_6H_4$ (**36**, **152**),

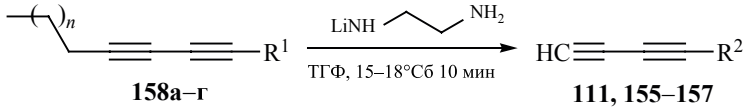


(**116**, **119**), 4-$C(O)MeC_6H_4$ (**115**, **134**), 4-$C(O)HC_6H_4$ (**135**, **144**), 2-$COOHC_6H_4$ (**136**, **146**),



(**137**, **147**), 2,4,5-$(Me)_3C_6H_2$ (**138**, **148**), 3,4-$(MeO)_2C_6H_3$ (**139**, **149**), 2,4,5-$I_3C_6H_2$ (**141**, **151**), 2-CNC_6H_4 (**142**, **153**), 4-BrC_6H_4 (**143**, **154**).

Схема 29.



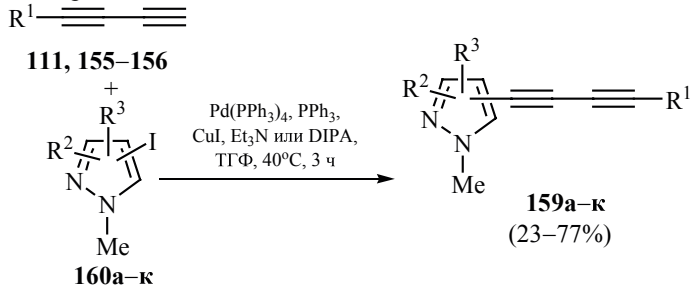
	R^1		R^2
$n = 2$	C_4H_9 (**158а**)	→	C_8H_{17} (**111**)
	CH_2OH (**158б**)	→	$C_5H_{10}OH$ (**155**)
	$C(Me)_2OH$ (**158в**)	→	$C_4H_8C(Me)_2OH$ (**156**)
$n = 1$	CH_2OH (**158г**)	→	$C_5H_{10}OH$ (**157**)

обладающих высокой спазмолитической, антибиотической, антираковой и противовоспалительной активностью [73]. Молекулы, сочетающие пиразольный цикл и ацетиленовую группу – весьма перспективный класс соединений за счет высокой реакционной способности тройной связи, склонной к широкому диапазону реакций. Кроме того, соединения с тройной связью находится в различных натуральных биологически активных продуктах, например, стероидах, терпенах. Несмотря на то, что многие этинилпиразолы хорошо изучены, имеется лишь несколько примеров пиразолов, содержащих бута-1,3-дииновые фрагменты [27].

Исходя из вышесказанного, естественным развитием серии работ, представленных в этой главе, является разработка методов синтеза бута-1,3-диинил-N-метилпиразолов с различными заместителями как в гетероциклическом ядре, так и в бута-1,3-дииновом остатке [74]. Для этой цели был использован такой же подход – кросс-сочетание иодпиразолов с терминальными диацетиленами **111**, **155**–**157**, получаемыми из стабильных интернальных изомеров **158а**–**г** прототропной изомеризацией («ацетиленовая молния») (схема 29).

Принимая во внимание дальнейшую возможность внутримолекулярной циклизации, был намечен синтез пиразолов **159а**–**к**, несущих бута-1,3-диинильные фрагменты в положении 3, 4 или 5 цикла и реакционноспособные функциональные группы $(NMe)_2$, NH_2, NO_2, COOMe) в соседних позициях. Синтез исходных иодпиразолов **160а**–**к** подробно описан в работе [74].

Таблица 5. Выходы продуктов кросс-сочетания **159а–к**



R^1 = C_8H_{17} (**111**, **159а–е**), $C_5H_{10}OH$ (**155**, **159ж–и**), $C_4H_8C(Me)_2OH$ (**156**, **159к**); R^2 или R^3 = NO_2 (**а**, **б**, **ж**), Me (**а**, **к**), CO_2Me (**в–д**, **з**), NH_2 (**и**), $C(O)NH_2$ (**е**), NMe_2 (**к**), H(**б–г**, **ж–и**). Положение заместителей R^2, R^3, I (1,3-бутадиинил) приведено в табл. 5.

Диин	R^1	Иодид	Положение заместителей (в цикле)			Продукт реакции (выход, %)
			3	4	5	
111	C_8H_{17}	**160а**	I или $(C\equiv C)_2R^1$	NO_2	Me	**159а** (72)
		160б	NO_2	I или $(C\equiv C)_2R^1$	H	**159б** (73)
		160в	CO_2Me	I или $(C\equiv C)_2R^1$	H	**159в** (59)
		160г	H	I или $(C\equiv C)_2R^1$	CO_2Me	**159г** (58)
		160д	CO_2Me	I или $(C\equiv C)_2R^1$	CO_2Me	**159д** (65)
		160е	Me	$C(O)NH_2$	I или $(C\equiv C)_2R^1$	**159е** (23)
155	$C_5H_{10}OH$	**160ж**	NO_2	I или $(C\equiv C)_2R^1$	H	**159ж** (69)
		160з	H	I или $(C\equiv C)_2R^1$	CO_2Me	**159з** (77)
		160и	NH_2	I или $(C\equiv C)_2R^1$	H	**159и** (0)
156	$C_4H_8C(Me_2)OH$	**160к**	Me	NMe_2	I или $(C\equiv C)_2R^1$	**159к** (64)

После изомеризации к реакционной смеси добавляли воду, продукт реакции экстрагировали диэтиловым эфиром и без дополнительной очистки диинов **111**, **155–156** вводили их в реакцию Соногаширы (табл. 5).

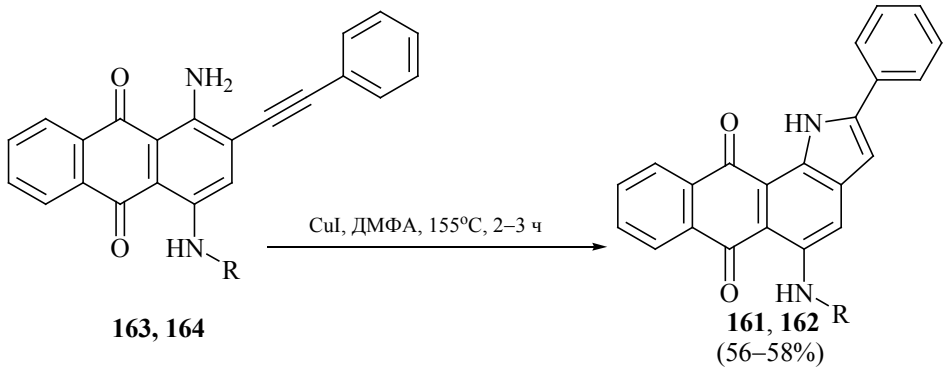
Таким образом, сочетание двух методов – «ацетиленовой молнии» и реакции Соногаширы – позволяет в однореакторном режиме получать различные функционализированные высоко реакционноспособные арил- и гетарилбута-1,3-диины, потенциально способные к реакциям внутримолекулярной циклизации.

6. ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ ВИЦИНАЛЬНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНО-ЗАМЕЩЕННЫХ АРИЛ- И ГЕТАРИЛАЦЕТИЛЕНОВ

Доступность и высокий синтетический потенциал производных ацетилена определяет возрастающий интерес химиков к этому классу соединений [2, 75]. Особое место занимают вицинальные функционально-замещенные арилацетилены, которые являются удобными строительными блоками в синтезе аннелированных гетероциклов – перспективных структур в поиске биологически активных соединений [27, 76]. Они являются хорошими моделями для изучения правил циклизации – зависимости направления гетероциклизации от внутренних и внешних факторов (природа заместителей, структура субстрата, электронные и пространственные эффекты (правил Болдуина) [14].

Рассмотрение закономерностей циклизаций целесообразно начать с аренов, несущих в *орто*-положении простейший азотистый нуклеофил – аминогруппу. Часто такие субстраты используют при формировании важного в биологическом отношении пиррольного цикла. Так, в работе [77] реализовано получение биоконъюгатов **161** и **162**, в структуре которых сочетаются два фармакофорных фрагмента: антрахиноновое ядро и

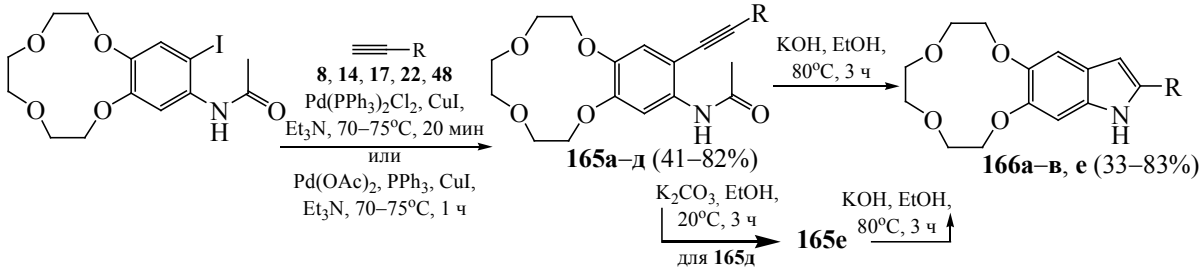
Схема 30.



163, 164 **161**, **162** (56–58%)

R = *м*-толил (**161**, **163**), *п*-толил (**162**, **164**).

Схема 31.



R = Ph (**17**, **165а**, **166а**), 4-$MeOC_6H_4$ (**14**, **165б**, **166б**), 4-$NO_2C_6H_4$ (**8**, **165в**, **166в**), 4-$C(O)HC_6H_4$ (**22**, **165г**), $SiMe_3$ (**48**, **165д**), H (**165е**, **166е**).

аннелированый с ним пиррольный цикл. Синтез осуществлен на основе реакции циклизации *виц*-амино(алкинил)-9,10-антрахинонов **163** и **164** (схема 30).

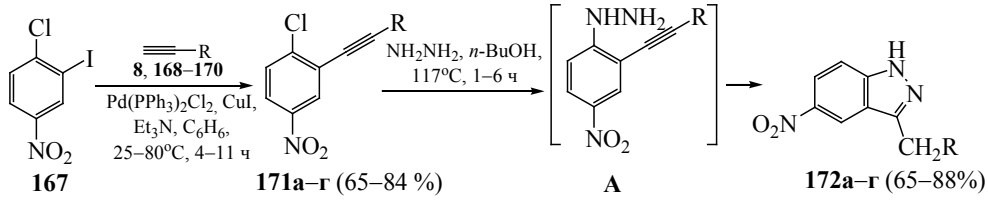
Нагревание *виц*-амино(алкинил)-9,10-антрахинонов **163** и **164** в присутствии CuI [77] в кипящем ДМФА в течение 2 ч приводило к целевым нафтоиндолам **161** и **162** с выходами 56–58%. Эти данные опровергают заключение авторов обзора [78], которые утверждали, что циклизация *виц*-амино(этинил)-9,10-антрахинонов в присутствии галогенидов Cu(I) не идет, а имеет место только при содействии ацетиленида меди или порошкообразной меди в пиридине или ДМФА при 80–153°C.

Чтобы избежать достаточно жестких условий (155°C), был изучен другой подход – циклизация ациламинопроизводных [49]. В этом случае в исходном *о*-иод-N-ацетиламинобензо-12-краун-4-эфире AcNH-группа обладает значительно большей кислотностью по сравнению с NH_2-группой, что должно облегчать циклизацию в основных условиях (схема 31).

Действительно, *о*-ацетиленил-N-ацетиламинобензо-12-краун-4-эфиры **165а**–**д** циклизуются под действием KOH в спирте при 80°C в 5,6-индоло-12-краун-4-эфиры **166а**–**в**, **е** с одновременным элиминированием ацильной группы. Выходы индолокраун-эфиров составили 33–83%. Следует отметить, что такие краун-эфиры, содержащие гетероциклические остатки, могут служить эффективными молекулярными сенсорами катионов щелочных и щелочноземельных металлов [43].

Для выявления закономерностей циклизации функционально-замещенных арил(гетарил)ацетиленов, логическим шагом являлось изучение реакций субстратов, содержащих бинуклеофилы, которые существенно увеличивают вариабильность путей гетероциклизации. В качестве тако-

Схема 32.



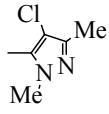
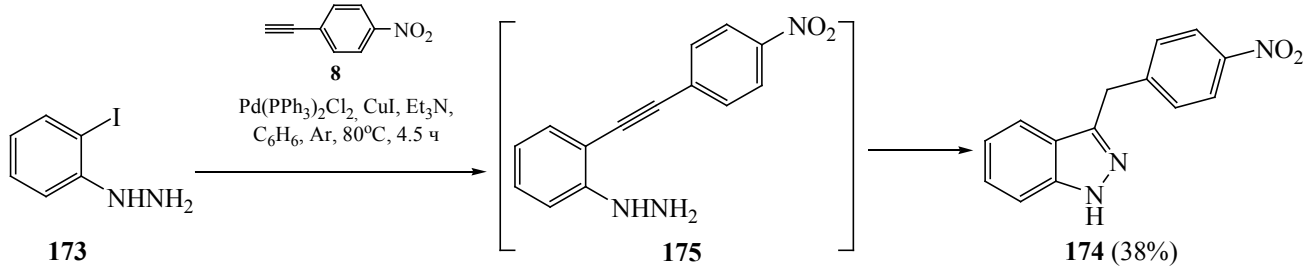
R = 4-$NO_2C_6H_4$ (**8**, **171а**, **172а**), 4-BrC_6H_4 (**168**, **171б**, **172б**), 2-Me-пирид-5-ил (**169**, **171в**, **172в**),  (**170**, **171г**, **172г**).

Схема 33.



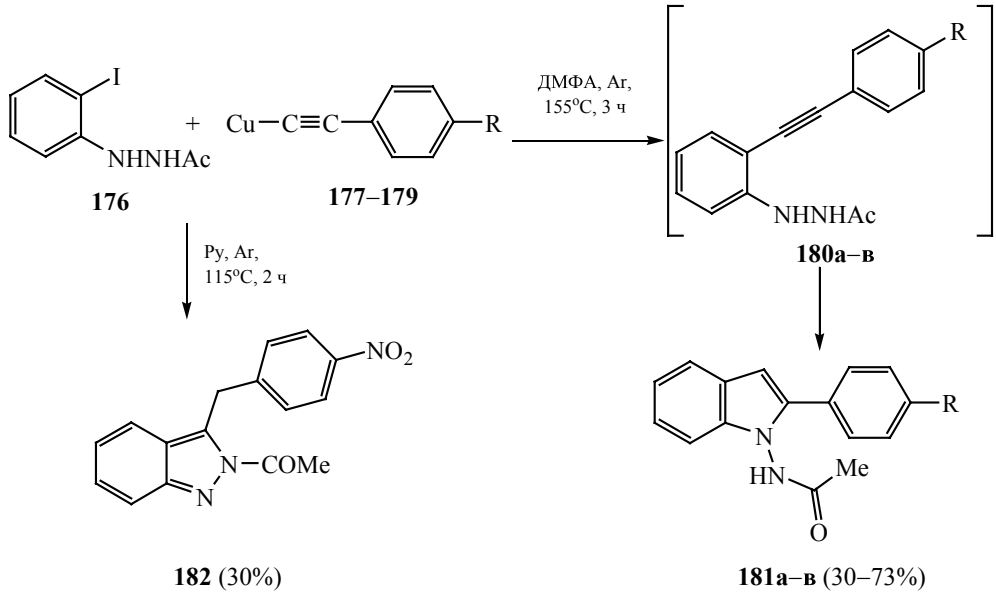
го бинуклеофила была выбрана гидразиногруппа [79]. Изучение циклизации (2-алкиниларил)гидразинов представлятся весьма перспективным, ввиду наличия двух нуклеофильных центров и двух атомов тройной связи, по которым может происходить атака атомов азота. Попытка получения целевых 2-алкиниларилгидразинов путем конденсации *о*-хлортолана и 2-хлор-5-нитротолана с гидразином в кипящем *н*-бутаноле в течение 36 и 60 ч соответственно не приводила к успеху: возвращались исходные толаны. В связи с этим, синтез алкиниларилгидразинов был осуществлен кросс-сочетанием 2-галогенарилгидразинов с терминальными ацетиленами.

Кросс-сочетанием 3-иод-4-хлорнитробензола **167** с алкинами **8**, **168**–**170** в системе $Pd(PPh_3)_2Cl_2$–CuI–NEt_3 были получены хлортоланы **171а**–**г** с выходами 65–84%. Гидразинолиз последних приводил к региоселективной циклизации – атаке концевой аминогруппы по α-углеродному атому связи C≡C с образованием 3,5-дизамещенных 1*H*-индазолов **172а**–**г** (65–88%), причем минуя интермедиат **А** (схема 32).

Образование пиразольного, а не пиррольного цикла объясняется большей нуклеофильностью терминального атома азота гидразиногруппы и поляризацией связи C≡C, обусловленной согласованным виянием акцепторного ацетиленового заместителя и донорной гидразиногруппы. Это новый метод синтеза 3-замещенных 1*H*-индазолов, однако у него есть ограничение, связанное с необходимостью использовать как алкины, так и иодпроизводные только с акцепторными заместителями.

В качестве альтернативного пути синтеза (2-этиниларил)гидразинов предложена конденсация (2-иодарил)гидразинов с 1-алкинами [79], что позволило бы не только выделить интермедиаты в свободном виде, но и получить (этиниларил)гидразины как с акцепторными, так и с донорными группами, а затем изучить роль внутренних (природа заместителей) или внешних параметров (условие реакции) на направление циклизации. Однако в стандартных условиях реакции Сонгаширы [$Pd(PPh_3)_2Cl_2$–CuI–NEt_3, 80°C] между (2-иодфенил)гидразином **173** и *п*-нитрофенилацетиленом **8**

Схема 34.



R = H (**177**, **180а**, **181а**), 4-OMe (**178**, **180б**, **181б**), 4-NO_2 (**179**, **180в**, **181в**).

образуется 3-замещенный индазол **174** с выходом 38% (схема 33).

Выделить ожидаемый интермедиат **175** не удалось. Во избежание циклизации была введена ацильная защита аминогруппы для понижения ее нуклеофильности, а каталитический метод был заменен на ацетиленидный (метод Кастро). Кросс-сочетание иодида **176** с фенил- (**177**), 4–нитрофенил- (**178**) и 4-метоксифенилацетиленидом меди (**179**) в ДМФА при 155°C вместо ожидаемых итермедиатов **180а**–**в** приводило к 2-замещенным индолам **181а**–**в** с выходами 30–73% (схема 34).

Проведение реакции **176** с ацетиленидом **177** в пиридине привело к изменению направления в сторону образования 2*H*-индазола **182** (30%). Такой результат можно объяснить образованием более сильного нуклеофила (N-аниона) из кислой группы MeCONH в присутствии основания (Py) (схема 34).

Таким образом, циклоконденсация 2′-(2-иодфенил)ацетогидразида **176** с 4-нитрофенилацетиленом **177** в пиридине приводит к 2*H*-индазолу **182**, а в ДМФА не зависимо от характера заместителя в арилацетиленидах меди – к 2-замещенным индолам **181а**–**в**, что является новым методом синтеза этих соединений.

Несомненный фундаментальный интерес представляют вицинальные гидразиды арил(гетарил)карбоновых кислот, так как введение группы C=O между гидразиновым фрагментом и ароматическим кольцом увеличивает вариабельность направлений циклизации. В качестве субстратов были выбраны гидразиды *виц*-алкинилбензойной и -пиразолкарбоновой кислот. Результаты систематического изучения реакционной способности этих соединений представлены в работах [80–86]. Более ранние работы по изучению гетероциклизации ацетиленовых производных ароматических гидразидов были систематизированы в нашем обзоре [27].

Для гидразидов арил(гетарил)карбоновых кислот можно ожидать образования, как минимум, четырех соединений [81] (схема 35).

Многообразие ожидаемых продуктов связано с тем, что в циклизации могут участвовать как интернальный («амидный»), так и терминальный («аминный») атом азота при атаке по тройной связи. В первом случае это может приводить к 5-*экзо-диг*- либо 6-*эндо-диг*-циклизации, во втором – к образованию 6-*экзо-диг*- или 7-*эндо-диг*-продуктам. Изучение закономерностей конкуренции между этими процессами важно как с

Схема 35.

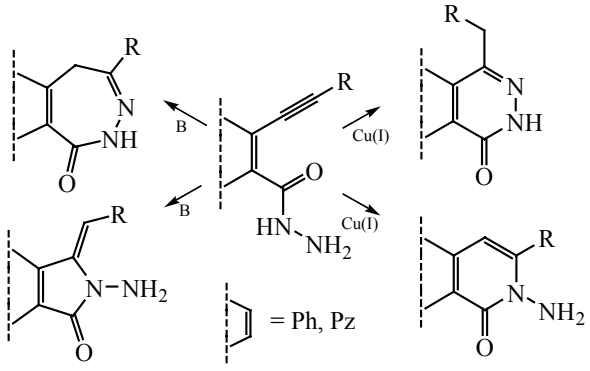
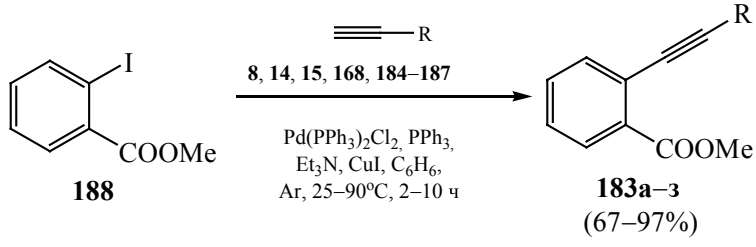


Схема 36.



R = 4-$NO_2C_6H_4$ (**8**, (**183а**), 4-$OMeC_6H_4$ (**14**, **183б**), $C(CH_3)_2OH$ (**15**, **183в**), **4**-BrC_6H_4 (**168**, **183г**), *n*-C_4H_9 (**183д, 184**), 1,5-диметил-1*H*-пиразол-4-ил (**183е, 185**), C_5H_4N (**183ж, 186**), 4-$(CH_3)_2N$-C_6H_4 (**183з, 187**).

фундаментальной, так и с практической точки зрения. Так, 4-гетарил-1(2*H*)-фталазиноны – это эффективные противоастматические препараты и бронходилатирующие агенты [87, 88], тогда как бензопиридазиноны применяются в качестве антагонистов гормонов для лечения ожирения и диабета [89].

Исходные эфиры *о*-этинилбензойных кислот **183а**–**з** получены реакцией метиловых эфиров *о*-иодбензойных кислот с соответствующими 1-алкинами **8**, **14**, **15**, **168**, **184**–**187** в системе $Pd(PPh_3)_2Cl_2$–CuI–NEt_3 с выходами 67–97% [80–82] (схема 36).

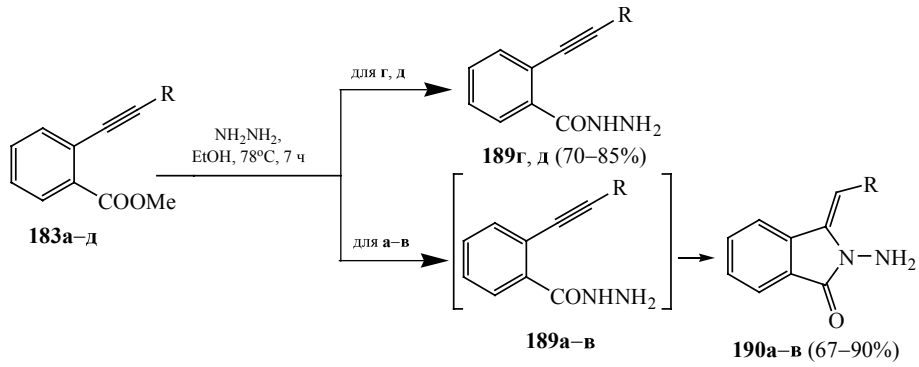
Взаимодействие этинилбензоатов **183а**–**д** с гидразингидратом в этаноле показало существенное различие как в реакционной способности, так в направлении реакции. Только в случае донорных заместителей можно выделить промежуточные гидразиды **189г**, **д** (70–85%). Нагревание других этинилбензоатов **183а**–**в** с гидразингидратом в этаноле приводит непосредственно к продуктам циклизации **190а**–**в** 67–90% [80, 81] (схема 37).

Однако при проведении реакции алкинилгидразидов с донорными заместителями **189г**, **д**, но при использовании более сильного основания (KOH) результат оказался неожиданным: впервые для производных бензойной кислоты образовался ожидаемый шестичленный N-аминолактам **191** через 6-*эндо*-циклизацию (75%) (схема 38).

Интересно, что производное **189д** образует другой тип 6-членного гетероцикла – «аномальный» продукт 6-*экзо*-циклизации **192** (схема 38). Ниже представлен возможный механизм перегруппировки (схема 39).

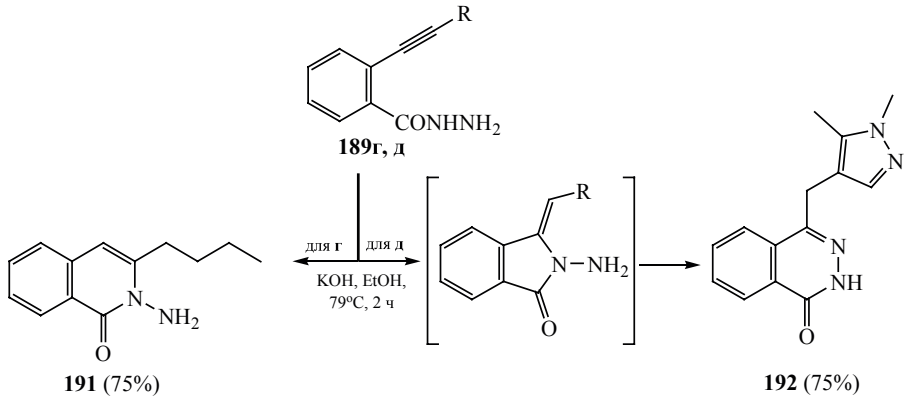
На первом этапе сильно поляризованная карбонильная группа атакуется внешним нуклеофилом. Последующий распад тетраэдрического интермедиата сопровождается разрывом связи C–N, раскрытием цикла и образованием винилгидразина. В отличие от гидразина-реагента промежуточный

Схема 37.



R = 4-$NO_2C_6H_4$ (**а**), 4-$OMeC_6H_4$ (**б**), 4-BrC_6H_4 (**в**), *n*-C_4H_9 (**г**), 1,5-диметил-1*H*-пиразол-4-ил (**д**).

Схема 38.



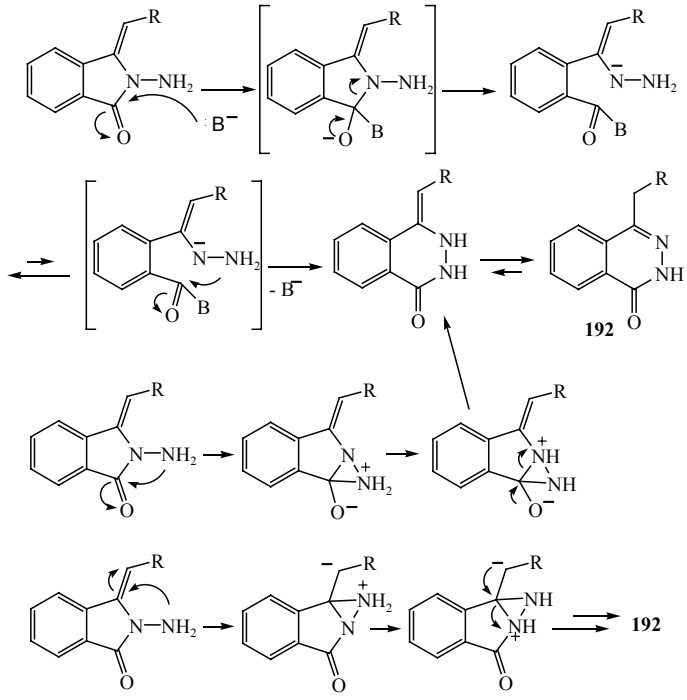
R = *n*-C_4H_9 (**г**), 1,5-диметил-1*H*-пиразол-4-ил (**д**).

гидразин должен иметь относительно небольшую разницу в основности между внутренним и внешним атомом азота. Схожая стабильность двух конъюгированных азотных оснований должны обеспечивать выравнивание их основности через перенос протона на внутренний атом азота с последующей 6-*экзо*-*триг*-циклизацией, приводящей к 6-членному конечному продукту **192** (схема 39).

Найденная рециклизация γ-N-аминолактамов в бензодиазиноны при действии KOH ранее была неизвестна. Можно полагать, что такая изомеризация может служить удобным синтетическим подходом к фармакологически важным фталазинонам [90].

Следует отметить, что циклизация всех позиционных изомеров гидразидов *виц*-ацетиленилпиразолкарбоновой кислоты в основных условиях, всегда приводили к 6-членным N-аминолактамам [84, 86]. Эти различия в направлении и возможность циклоизомеризации побудили нас исследовать эту реакцию и связанные с ней процессы с помощью квантово-химических расчетов, чтобы понять природу факторов, определяющих 5-*экзо*-, 6-*эндо*- и 6-*экзо*-маршруты. Расчеты были выполнены с использованием программного обеспечения Gaussian 03 [91] с геометриями и энергиями, полученными на уровне B3LYP/6-31+G(d,p) теории[92] (подробный анализ приведен в работе [81]). Выявлено, что наиболее важными факторами, ответственными за образование трех разных семейств гетероциклов (пиррол, пиридин, пиридазин) из одного и того же общего класса прекурсоров, связаны с тремя факторами:

Схема 39.



(а) относительной стабильностью анионов на двух соседних азотных атомах в гидразидах и винилгидразинах (термодинамический контроль),

(б) величиной барьеров для альтернативных циклизаций (кинетический контроль),

(в) относительной стабильностью циклических промежуточных и конечных продуктов и их взаимосвязь со стереоэлектронными эффектами (подробности описания расчетов в работе [81]).

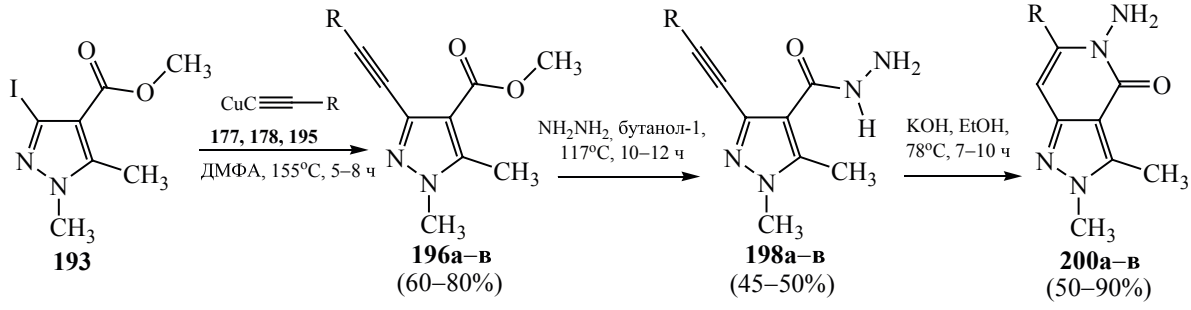
Таким образом, циклизация гидразидов *о*-ацетиленилбензойных кислот в основных условиях может быть направлена по трем альтернативным путям в зависимости от внешних факторов и природы заместителей в ацетиленовой части. Алкильные группы в алкиновом фрагменте способствуют замыканию по 6-*эндо*-*диг*-пути, тогда как арильные заместители в значительной степени приводят к 5-*экзо*-*диг*-маршруту. Синтетическая значимость открытых реакций дополняется возможностью путем перегруппировки 5-*экзо*-продукта в диазиноновые соединения. Обнаруженные тенденции позволяют избирательно преобразовывать общий прекурсор в бензопирролидоны, бензопиридазоны или бензодиазиноны – три многообещающих биологически активных класса гетероциклов [80, 82].

Полученные результаты побудили нас сравнить особенности катализируемой основаниями циклоизомеризации ацетиленилбензойной кислоты с аналогичными 5-членными производными пиразолкарбоновых кислот, где можно ожидать других путей циклизации с учетом меньшего размера пиразольного цикла по сравнению с 6-членными бензольными производными [83–85].

И нуклеофильность гидразидогруппы, и электрофильность тройной связи заметно зависят от их положения в пиразольном кольце, и это может повлиять на состав конечных продуктов циклизации и даже возможность ее протекания, поэтому было проведено систематическое исследование гетероциклизации соединений с различными расположениями взаимодействующих групп в кольце. Как 3- (**193**), так и 4-иодпроизводные (**194**) пиразола успешно сочетались с ацетиленидами меди **177**, **178** и **195** в кипящем диметилформамиде. Выходы соответствующих ацетиленов **196а**–**в** и **197а**–**в** составляли 60–80 и 66–80% (схема 40) соответственно [84].

Циклизация гидразидов **198а**–**в** в этаноле (7–10 ч) в присутствии основания (гидроксида калия) приводит к δ-N-аминолактамам **200а**–**в** с выхода-

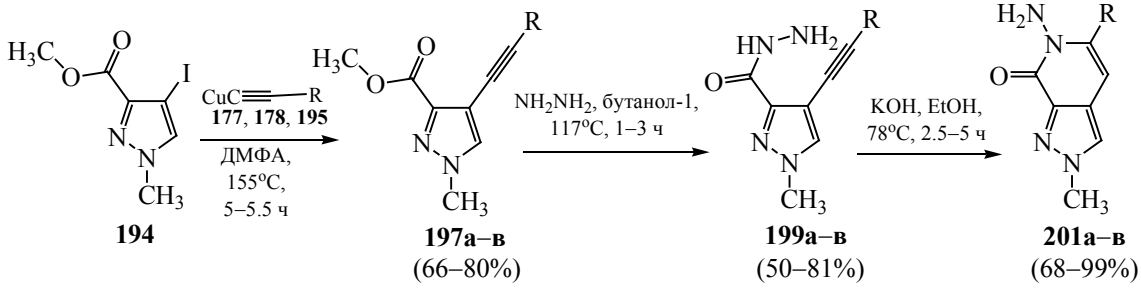
Схема 40.



193 → **196а–в** (60–80%) → **198а–в** (45–50%) → **200а–в** (50–90%)

R = Ph (**а**), 4-$MeOC_6H_4$ (**б**), $CH_2OC_6H_4$ (**в**).

Схема 41.



194 → **197а–в** (66–80%) → **199а–в** (50–81%) → **201а–в** (68–99%)

R = Ph (**а**), 4-$MeOC_6H_4$ (**б**), $CH_2OC_6H_4$ (**в**).

ми 50–90%. Исходные гидразиды **198а–в**, **199а–в** получали гидразинолизом соответствующих эфиров пиразолкарбоновых кислот гидразингидратом в кипящем бутаноле. Для гидразидов **199а–в** время реакции составило 1–3 ч, (50–81%), а для гидразидов **198а–в** – 10–12 ч, (45–50%) (схема 41).

Циклоизомеризация гидразидов с противоположным расположением тройной связи и гидразидного фрагмента в цикле **199а–в** происходит аналогичным образом (2.5–5 ч). Выходы δ-N-аминолактамов **201а–в** составили 68–99% (схема 41).

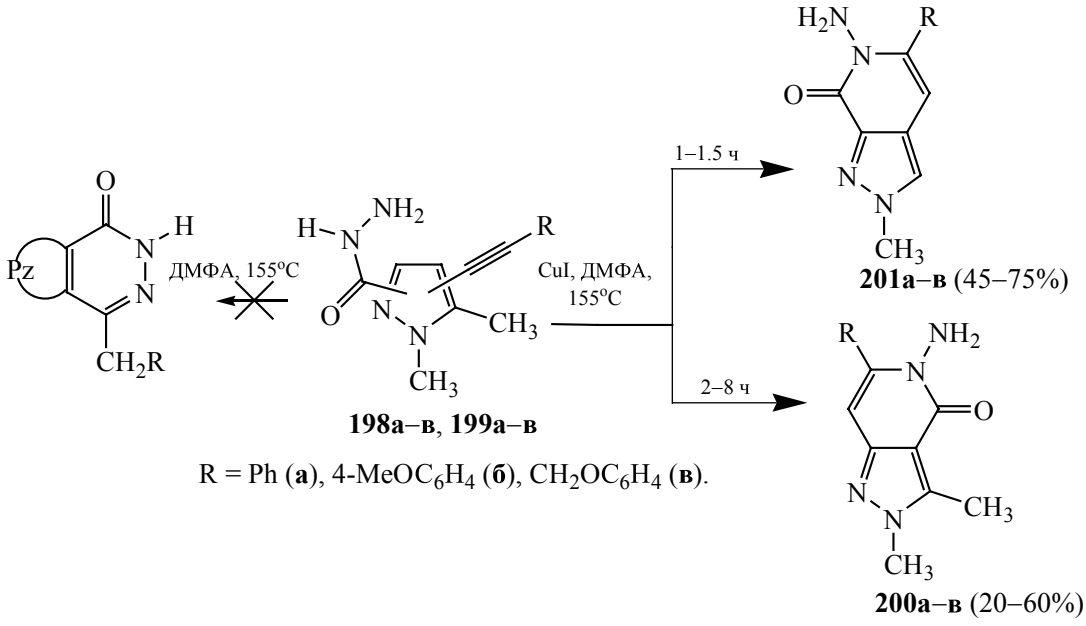
В основной среде наиболее кислый NH-фрагмент амидогруппы будет депротонироваться с образованием N-аниона, который, в свою очередь, атакует β-углерод тройной связи. Очевидно, что в нейтральных условиях внутренний атом азота гораздо менее нуклеофилен, чем концевая аминогруппа.

Представляло интерес выяснить, направление циклоизомеризации гидразидов под действием солей меди в нейтральных условиях. При изучении циклизации гидразидов **198а–в** и **199а–в** в нейтральных условиях в присутствии хлорида меди(I) в кипящем диметилформамиде получены неожиданные результаты. Оба типа гидразидов превращались в N-аминолактамы **200а–в** (2–8 ч, 20–60%) и **201а–в** (1–1.5 ч, 45–75%) (схема 42), которые были получены также действием гидроксида калия в этаноле. Трудно предположить, что конечные продукты в случае с хлоридом меди являются результатом прямого воздействия на тройной связи амидным атомом азота (менее основного, чем аминный атомазота).

Очевидно, в нейтральных условиях амидный атом азота гораздо менее нуклеофилен, чем атом азота аминогруппа. Вероятно, образование пиразолопиридона **201** связано с рециклизацией первоначально образующегося диазепиона (схема 43).

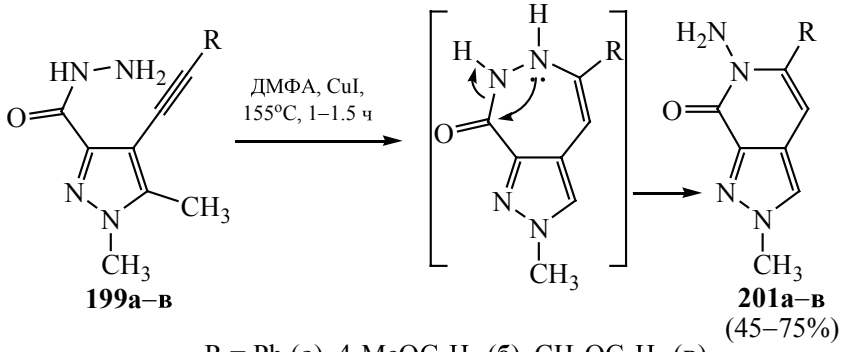
Аналогичным образом действуют и другие катализаторы: ацетиленид меди(I), бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид, бромид никеля и тригидрат бромида никеля(II) (при 80°C). Во всех случаях продуктом гетероциклизации соединения **199а** был N-аминолактам **201а** (схема 43).

Схема 42.



R = Ph (**а**), 4-$MeOC_6H_4$ (**б**), $CH_2OC_6H_4$ (**в**).

Схема 43.



R = Ph (**а**), 4-$MeOC_6H_4$ (**б**), $CH_2OC_6H_4$ (**в**).

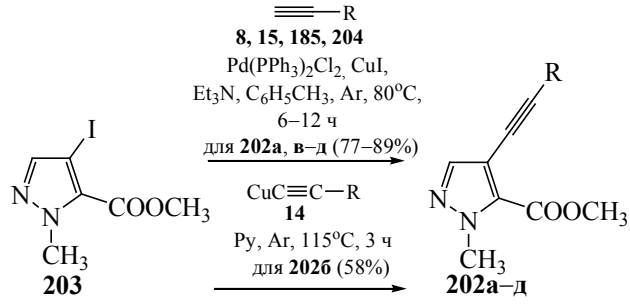
Как показано выше, для анионных циклизаций бензойных гидразидов конкуренция между 5-*экзо*- и 6-*эндо*-циклизациями контролируется природой алкинового заместители. Эти наблюдения побудили нас сравнить особенности катализируемой основанием циклоизомеризации гидразидов ацетиленилпиразолкарбоновой кислоты с другим расположением тройной связи и гидразидной группы [83].

Исходные метиловые эфиры *виц*-ацетиленилпиразолкарбоновых кислот **202а**, **в**–**д** получены конденсацией 4-иод-1*H*-пиразола **203** с 1-алкинами в стандартных условиях реакции Соногаширы (52–89%) или методом Кастро (**202б**, 58%) [82, 83] (схема 44).

Получение гидразидов с другим расположением функций в пиразольном цикле проводили нагреванием соответствующих эфиров с гидразингидратом в кипящем этаноле. Следует отметить, что во всех случаях для эфиров пиразолкарбоновых кислот наблюдалось исключительное образование открытых форм гидразидов **205а**–**д** (73–89%), а не циклических, как это имело место для их бензольных аналогов, в большинстве случаев [82].

Гетероциклизацию проводили кипячением гидразидов **205а**–**д** в этаноле в присутствии KOH.

Схема 44.



R = 4-$NO_2C_6H_4$ (**8**, **202а**), 4-$MeOC_6H_4$ (**14**, **202б**), $(CH_3)_2OH$ (**15**, **202в**),

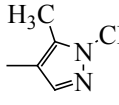
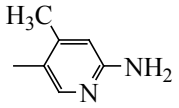
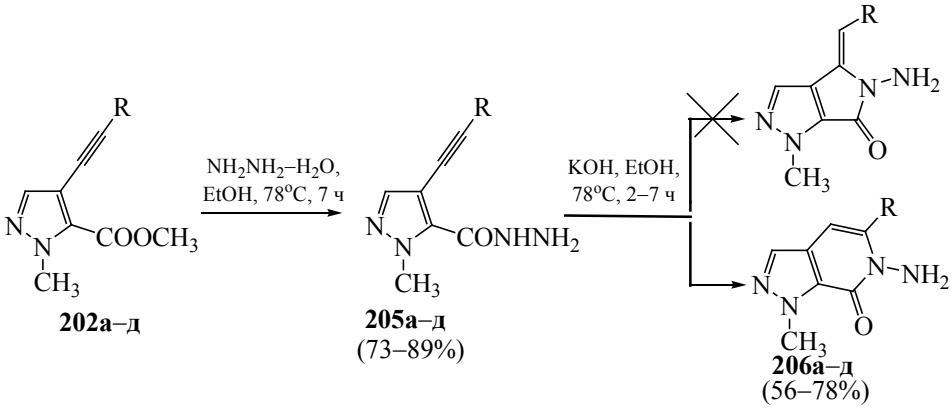
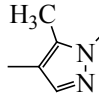
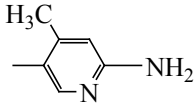
 (**185**, **202г**),  (**202д**, **204**).

Схема 45.



R = 4-$NO_2C_6H_4$ (**а**), 4-$MeOC_6H_4$ (**б**), $(CH_3)_2OH$ (**в**),  (**г**),  (**д**).

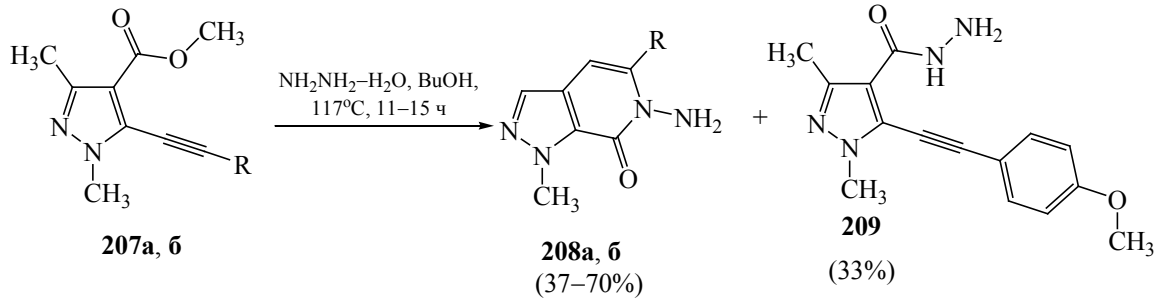
Реакция завершалась через 2–7 ч. Алкины с акцепторными заместителями были немного более реакционноспособны, но в каждом случае реакция приводила к образованию 6-*эндо*-*диг*-продуктов – N-аминолактамов **206а**–**д** (56–78%) (схема 45).

Исключительное образование 6-*эндо*-продукта из нитрозамещенного алкина предполагает, что реакция протекает под термодинамическим контролем (подробное описание квантово-химических расчетов см. в работе [83].

Таким образом, независимо от природы заместителя в алкине, гидразиды этинилпиразолкарбоновой кислоты претерпевают региоселективную 6-*эндо*-*диг*-циклизацию с образованием пиразоло[3,4-*с*]пиридин-7-онов – азольных аналогов фталазинона, соединений, которые относятся к классу с многообещающей анальгетической активностью [93].

Учитывая аномальное поведение гидразида алкинилпиразолкарбоновых кислот под действием солей меди, а также, что нуклеофильность тройной связи существенно зависит от ее положения в пиразольном кольце, и что это может повлиять на ход циклизации, нами изучена реакция гидразидов

Схема 46.



207а, **б** **208а**, **б** (37–70%) **209** (33%)

R = Ph (**а**), 4-$OCH_3C_6H_4$ (**б**).

207а, **б**. Особенностью этих изомеров является наличие ацетиленового заместителя в положении 5 кольца с самой низкой электронной плотностью, а гидразидной группы в положении 4 с самой высокой электронной плотностью [85].

Изучение гидразинолиза метилового эфира 1,3-диметил-5-фенилэтинил)пиразол-4-карбоновой кислоты **207а**, показало, что даже в условиях получения гидразида (кипячение 11 ч с 80%-ным раствором гидразингидрата в бутаноле) приводил к продукту циклизации **208а** (N-аминопиридону) с выходом 52% (схема 46). С другой стороны, гидразинолиз (15 ч) метилового эфира 1,3-диметил-5-(*п*-метоксифенил)этинилпиразол-4-карбоновой кислоты **207б** давал смесь открытого гидразида **209** (выход 33%) и продукта циклизации – N-аминопиридона **208б** (выход 37%), как следствие большей нуклеофильности положения 5 пиразольного цикла (схема 46).

Для повышения выхода соединения **208б** (70%) необходимо кипячение гидразида **207б** в присутствии гидроксида калия в этаноле.

Неожиданный результат был получен при циклизации гидразида **209** в присутствии CuCl [85] (схема 47).

Кипячение гидразида **209** в присутствии CuCl в диметилформамиде (4 ч) приводило к бис(пиразоло[4,3-*d*][1,2]диазепинону) **210** (выход 50%). Механизм образования соединения **210** не выяснен, но, вероятно, он связан с окислительным процессом, протекающим с участием соли меди. Структура бис(пиразоло[4,3-*d*][1,2]диазепинона) **210** надежно установлена по аналитическим и спектральным данным, а также методом РСА.

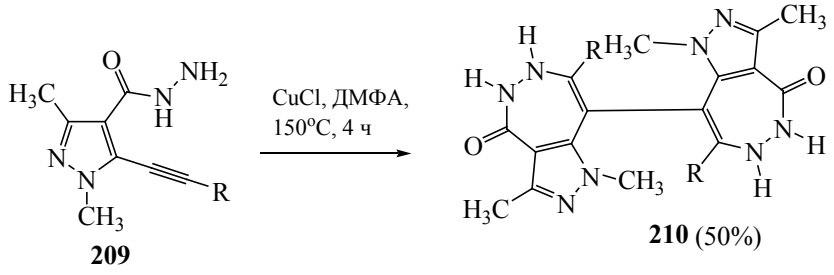
Таким образом, реализованы все четыре предполагаемые пути циклизации на основе *виц*-алкинилгидразидов пиразолкарбоновой кислоты. Направление реакции зависит от взаимного расположения ацетиленовых и ацилгидразиногрупп, структуры заместителей и природы конденсирующего средства.

На основе результатов исследования реакционной способности вицинальных ацетиленовых производных бензольных и пиразолкарбоновых кислот можно сформулировать два стратегических подхода к селективному получению 5-*экзо*- или *6-эндо*-продуктов в анионных циклизациях путем изменения природы заместителей при тройной связи (схема 48).

Неординарность полученных результатов в химии гидразидов *виц*-ацетилениларенов стимулировала нас продолжить систематическое и углубленное исследование по синтезу, изучению химических свойств в ряду и других субстратов с вицинальным расположением тройной связи и других полифункциональных групп [84, 94–97].

Циклизации 2-алкинилфенилгидроксамовых кислот до наших работ не были известны, и была далеко не ясна как сама возможность циклизации, так и ее направление – *эндо*- или *экзо*-маршруты процесса [94]. Исходные соединения получены из метил-2-бромбензоата **211а** сочетанием с соответствующими 1-алкинами **14**, **15**, **17**, **168**, **184**, **212**–**214** (схема 49) в стандартных условиях реакции Соногаширы: $(Ph_3P)_4Pd$, CuI при кипячении (3 ч) в смеси ТГФ–Et_2N, 1:3 (схема 36), выходы 2-алкинилбензоатов **183б**–**д**, **215а**–**г** составили 82–95% [94]. Позднее другая серия 2-алкинилбен-

Схема 47.



209 **210** (50%)

R = 4-$OCH_3C_6H_4$.

Схема 48.

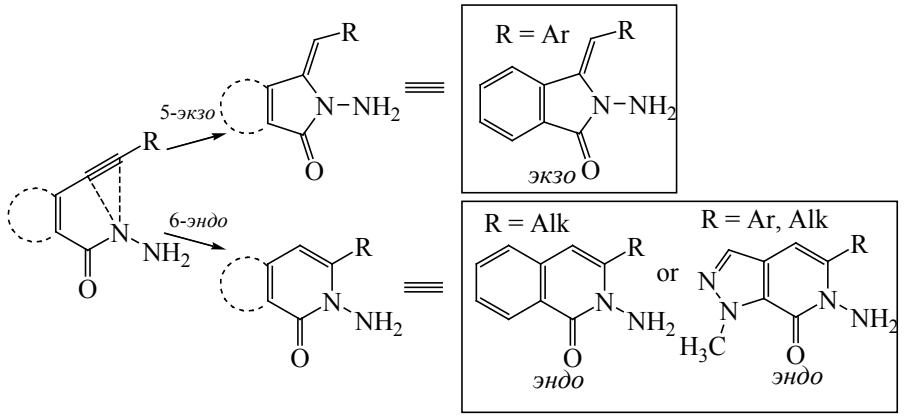
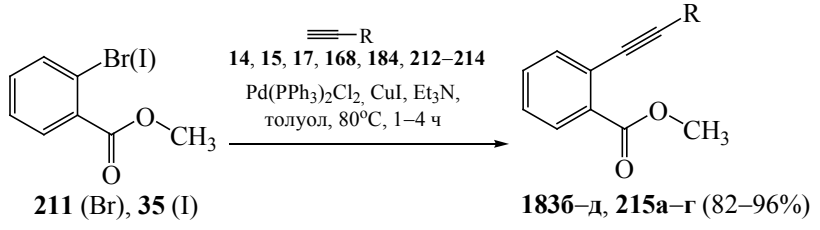


Схема 49.



211 (Br), **35** (I) **183б**–**д**, **215а**–**г** (82–96%)

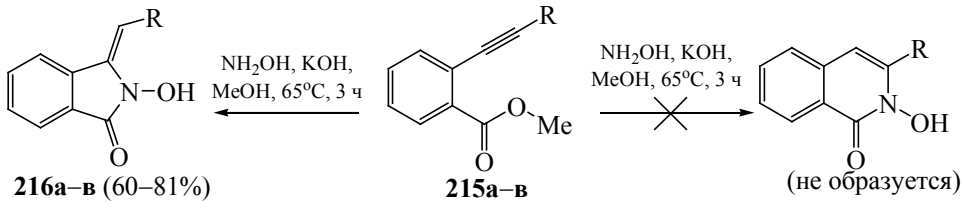
R = 4-$MeOC_6H_4$ (**14**, **183б**), $C(CH_3)_2OH$ (**15**, **183в**), Ph (**17**, **215а**), 4-BrC_6H_4 (**168**, **183г**), *n*-C_4H_9 (**184**, **183д**), CH_2OH (**212**, **215б**), $CHCH_3OH$ (**213**, **215в**), 2-тиенил (**214**, **215г**).

зоатов была получена аналогичным методом [96], исходя из метил-2-иодбензоата **35**, выходы целевых алкинов составили 83–96% [94, 96] (схема 49).

Преобразование таких алкинилэфиров в соответствующие гидроксамовые кислоты включает нагревание сложного эфира с гидроксиламином в метаноле в присутствии KOH [94] (схема 50).

Реакции фенильного (**215а**), пропаргильного (**215б**) и метилпропаргильного (**215б**) производных приводили непосредственно к продуктам 5-*экзо*-циклизации – (*Z*)-изоиндолонам **216а**–**в** с выходами 81, 65 и 60% соответственно. Напротив, при нагревании гексинильного (**183д**) и тиенильного (**215г**) производных с избытком гидроксиламина в метаноле в присутствии KOH образовыва-

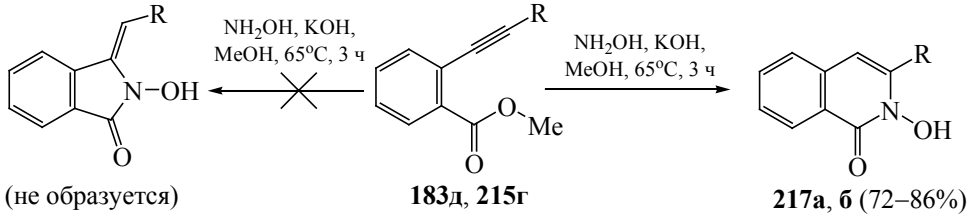
Схема 50.



216а–в (60–81%) **215а–в** (не образуется)

R = Ph (**а**), CH_2OH (**б**), $CHCH_3OH$ (**в**).

Схема 51.



(не образуется) **183д**, **215г** **217а**, **б** (72–86%)

R = Bu (**183д**, **217а**) (**215г**, **217г**).

лись 6-членные изохинолиноны **217а** (86%) и **217б** (72%) [94, 96] (схема 51).

Интересно, что в более мягких условиях (в отсутствие KOH) реакции этинилэфиров **183б–г** как с донорными, так и с акцепторными заместителями приводили селективно к 5-членным изоиндолонам **216б–г** [96] (схема 52).

Таким образом, найдено, что циклизация 2-(R-этинил)фенилгидроксамовых кислот предпочтительно идет по 5-*экзо-диг*-пути, ведущему к (*Z*)-2-гидрокси-3-(R-метилиден)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-онам. С другой стороны, формирование 6-членных циклов (для бутил- и тиенилпроизводных) требует дальнейшего изучения, включая квантово-химические методы, для более глубокого понимания тонких деталей этого типа циклизации. Результаты этих исследований могут быть полезны для селективного синтеза конденсированных гетероциклов заданной структуры.

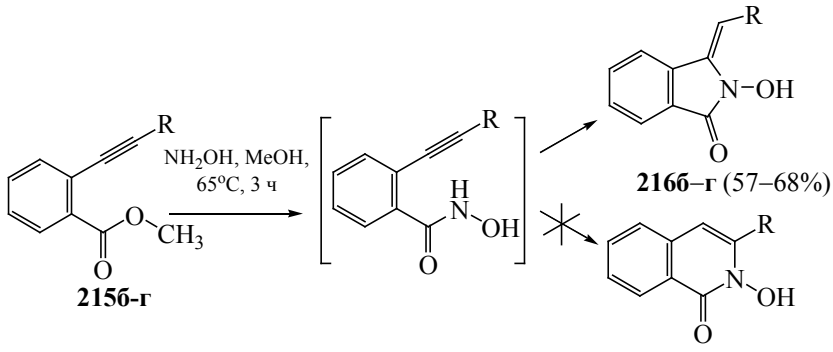
Непредсказуемый результат был получен на примере триметилсилильного производного **215д**. После обработки алкина **215д** гидроксиламином аналогичным образом, единственным выделенным продуктом был бензоксазинон **218**.

Возможный механизм неожиданной реакции включает образование эфира гидроксамовой кислоты с последующей *экзо*-циклизацией в метилиденизоиндолон **219** с одновременным десилилированием. Далее таутомерия приводит к более стабильному нитрону **220**, который может перегруппироваться в продукт **218** через алкоксид оксазиридина **221** (схема 53).

Таким образом, найдено, что направление циклизации этинилгидроксамовых кислот в пользу *эндо*- или *экзо*-маршрута зависит от природы заместителя при тройной связи [96].

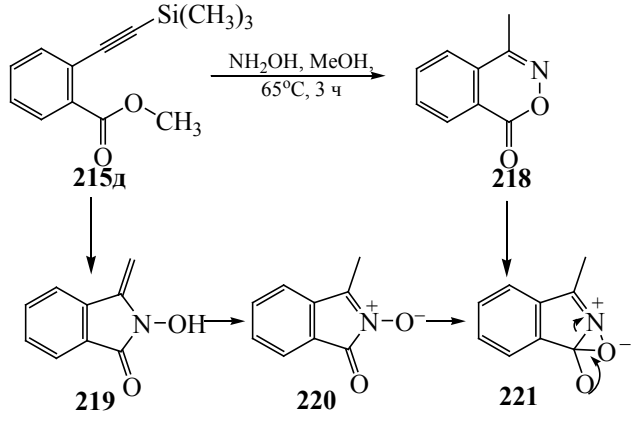
Учитывая различия в направлении циклизации гидразидов бензойной и пиразолкарбоновой кислот, представляло интерес изучить поведение пиразолгидроксамовых кислот. Исследование показало, что циклизация пиразолгидроксамовых кислот происходит в более мягких условиях (по сравнению с соответствующими гидразидами), так как вместо KOH можно использовать органическое основание – триэтиламин [86]. Синтез гидроксамовой кислоты **222** проводили кипячением соответствующего эфира с гидроксиламином в метаноле. Циклизацию фенильного производного

Схема 52.



R = 4-$OCH_3C_6H_4$ (**б**), $C(CH_3)_2OH$ (**в**), 4-BrC_6H_4 (**г**).

Схема 53.



гидроксамовой кислоты **222** осуществляли действием триэтиламина в кипящем бутаноле, выход N-гидроксилактама **223е** составил 50% (схема 54).

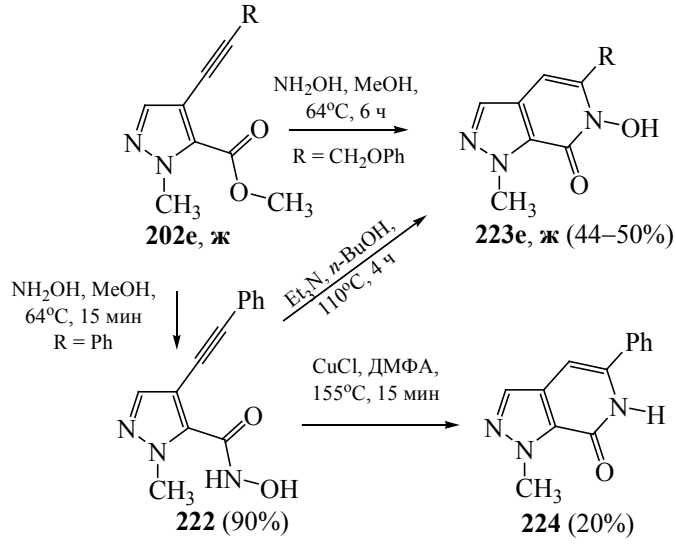
Феноксиметильное производное **222ж** циклизуется легче, чем фенильный аналог **222е**. В мягких условиях (даже в присутствии гидроксиламина) эфир **202ж** превращается в соединение **223ж** (44%). С другой стороны, для циклизации соединения **222е** требуется более сильное основание (триэтиламин). Возможно, это связано с противоположной поляризацией тройной связи под действием фенильной и феноксиметильной групп. Реакция соединения **222е**, проводимая в присутствии хлорида меди(I) в кипящем ДМФА (схема 54), хотя и приводит к 6-членному лактаму **224** (20%), однако при этом атом кислорода теряется в конечном продукте (схема 54).

Таким образом, циклизация *виц*-ацетиленилпиразолгидроксамовых кислот под действием солей меди(I) в диметилформамиде или с органическими основаниями в бутаноле или метаноле приводит к 5-замещенным пиразоло[3,4-*c*]пиридин-7-онам и 5-замещенным 6-гидроксипиразоло[3,4-*c*]-пиридин-7-онам.

Как показано выше, направление циклоизомеризации *виц*-функционализированных ацетилениларенов зависит как от структуры субстрата (бензол или пиразол), так и от взаимного расположения ацетиленовой и другой функциональной группы. Эти факты побудили нас провести систематическое исследование циклизации двух позиционных изомеров – (4-ацетиленилпиразолил-3)- и (3-ацетиленилпиразолил-4)-гидроксамовых кислот [95].

Описание синтеза исходных метиловых эфиров алкинилпиразолкарбоновых кислот приведено в оригинальной статье [84]. Нагревание метиловых эфиров 1-метил-4-фенилэтинил- (**197а**) и 1-метил-4- (феноксиметилэтинил)пиразол-3-карбоно-

Схема 54.



R = Ph (**е**), $CH_2OC_6H_4$ (**ж**).

вых кислот (**197в**) с избытком гидроксиламина в метаноле приводило к соответствующим 4-алкинилпиразол-3-гидроксамовым кислотам **225а** (95%) и **225б** (87%) (схема 55).

Действительно, другой результат был получен при попытке получить гидроксамовую кислоту путем взаимодействия метилового эфира 1,5-диметил-3-фенилэтинилпиразол-4-карбоновой кислоты **196а** с гидроксиламином в кипящем метаноле (схема 56) [95].

Для алкина **196а** наблюдалось образование продукта циклизации – 6-фенилпиразоло[4,3-*c*]-пиридин-4-она (**226а**, 44%), а также продукта гидролиза исходного эфира, т. е. 1,5-диметил-3-фенилэтинилпиразол-4-карбоновой кислоты **227** (27%). Феноксиметилэтинильное производное **196в** приводит только к 5-гидрокси-2,3-диметил-6-феноксиметил-2,5-дигидропиразоло[4,3-*c*]-пиридин-4-ону **226в**, (50%, схема 56) без выделения промежуточной гидроксамовой кислоты.

Выделение гидроксамовых кислот в случае соединений **225а**, **в** позволил изучить поведение фенилэтинильного (**225а**) и феноксиметилэтинильного (**225в**) производных как в нейтральных, так и в основных условиях гетероциклизации [95] (схема 57).

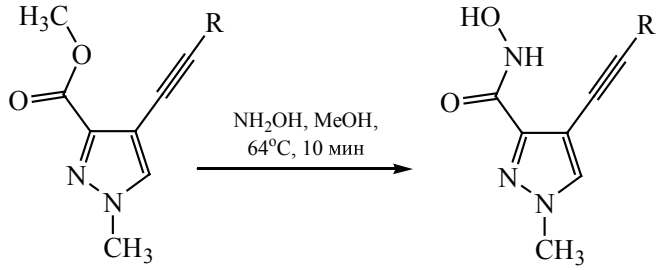
Показано, что гетероциклизация гидроксамовых кислот может проводиться в присутствии более слабого органического основания (Et_3N вместо KOH, как на схемах 54 и 57). Таким образом, циклоизомеризация гидроксамовых кислот **225а**, **в** происходит при их кипячении в бутаноле в присутствии Et_3N и приводит к образованию соответствующих N-гидроксилактамов **228а** (12 ч, 76%) и **228в** (3 ч, 54%), имеющих пиразоло[3,4-*c*]пиридиновый скелет.

Проведение реакции как в нейтральных условиях с использованием CuCl в кипящем ДМФА, так и в основных условиях, приводит к 6-членным аминолактамам **229а** и **229в** (57 и 40%, схема 58).

Неожиданную потерю атома кислорода при азоте в конечных продуктах **229а** и **229в** можно объяснить таутомерным равновесием с последующей термической деоксигенацией таутомера **Б** по аналогии с потерей атома кислорода, которая имеет место для N-оксидов производных 2-имидазолина [49].

Таким образом, для всех позиционных изомеров ацетиленилпиразолгидироксамовых кислот как под действием оснований, так и под влиянием солей меди, всегда происходит формирование 6-членного пиридинонового цикла. Это важное

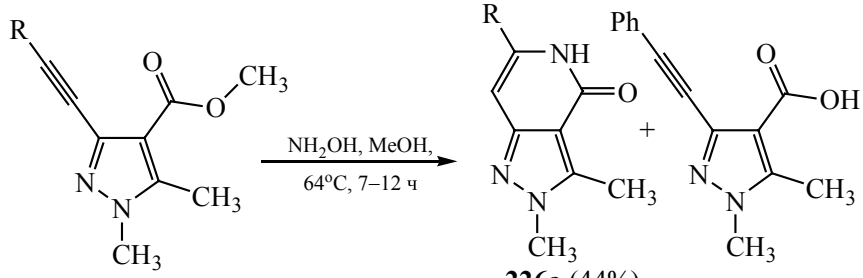
Схема 55.



197а, **в** **225а**, **в** (87–95%)

R = Ph (**а**), $CH_2OC_6H_4$ (**в**).

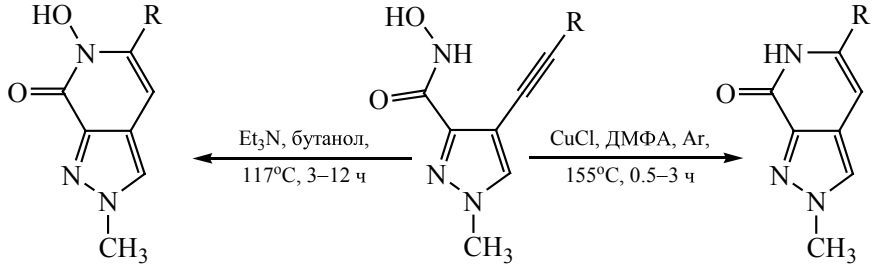
Схема 56.



196а, **в** **226а** (44%) **226в** (50%) **227** (27%)

R = Ph (**а**), $CH_2OC_6H_4$ (**в**).

Схема 57.

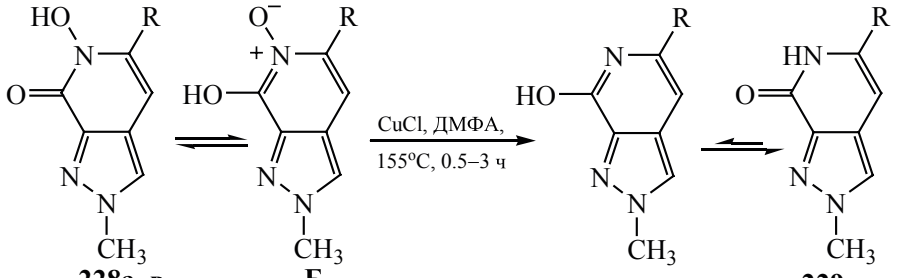


228а, **в** (54–76%) **225а**, **в** R = Ph (а), $CH_2OC_6H_4$ (**в**). **229а**, **в** (40–57%)

обстоятельство следует учитывать при планировании синтезов.

Рассмотренные выше реакции относятся к нуклеофильным циклизациям. Однако важную роль в химии ацетилена играют также электрофильные циклизации. К таковым относятся реакции вицинальных диазониевых солей 2-алкинил-9,10-антрахинонов [77, 98, 99]. Эти субстраты являются удобными моделями для изучения электрофильных циклизаций, промотируемых нуклеофилами, а именно возможной селективности (или ее отсутствия) 5-*экзо-диг-* и *6-эндо-дин*-маршрутов реакции. И с практической точки зрения, это направление представляется актуальным, так как алкинилантрахиноны – привлекательные субстраты

Схема 58.



228а, **в** **Б** **229а**, **в** (40–57%)

R = Ph (**а**), $CH_2OC_6H_4$ (**в**).

при поиске новых синтетических биологически активных веществ. Они являются удобными прекурсорами при получении биоконьюгатов, т. е. молекул, сочетающих две или более фармакофорных групп. Важным свойством аннелированных 9,10-антрахинонов является способность интеркалироваться в цепи ДНК [100].

Первая попытка получения биогибридов **230**, содержащих 3 фармакофорных фрагмента: этинильный заместитель, антрахиноновое ядро и аннелированый с ним изоксазольный цикл, была безуспешной [77] (схема 59).

Неожиданный результат был получен уже при попытке проведения в стандартных условиях реакции Соногаширы и Кастро – взаимодействие 3-бром- (**231**) и 3-иодизоксазола (**232**) с фенилацетиленом **17** или с фенилацетиленидом меди, вместо ожидаемых целевых алкинилантра[1,9-*cd*]-изоксазолов **230а**, **б**, продуктами реакции являлись нафто[2,3-*g*]индол-6,11-дионы **233**, причем реакция протекает в однореакторном режиме. Вероятно, процесс включает три последовательные стадии: Cu-промотируемое восстановительное раскрытие изоксазольного кольца, конденсацию образующегося *виц*-аминоиодида с ацетиленидом меди и присоединение NH_2-группы по связи C≡C алкина **234** на заключительной стадии.

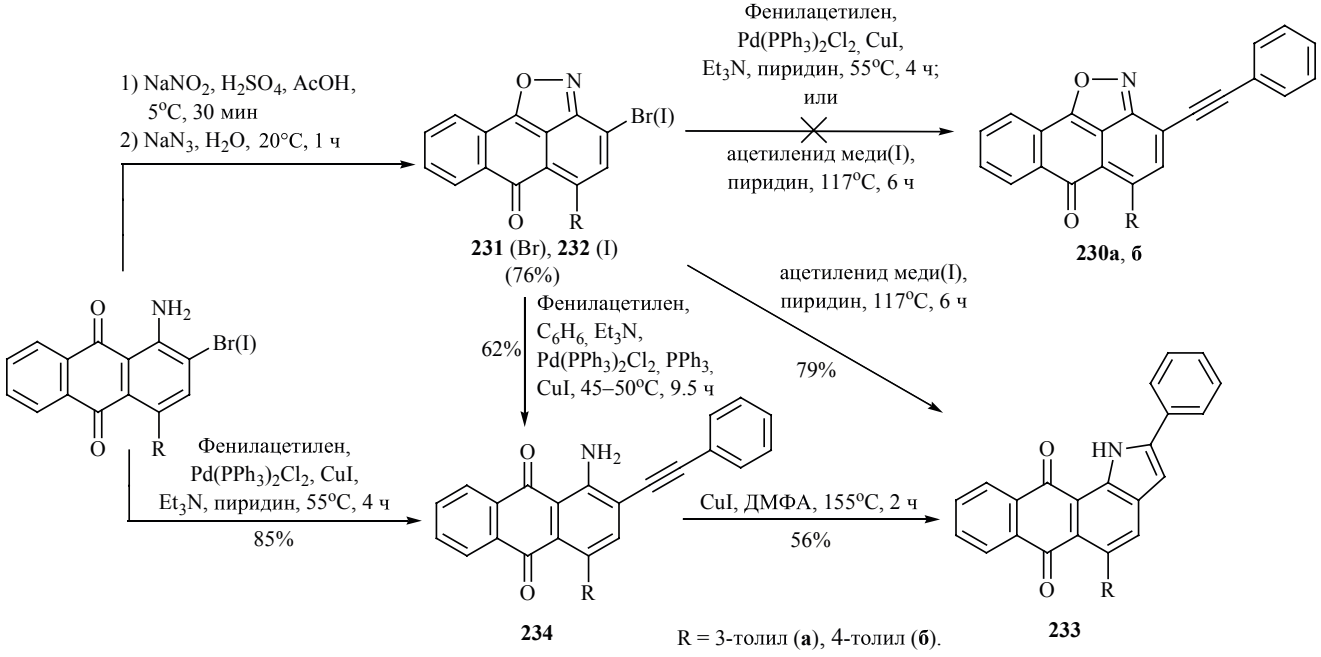
Достигнуть поставленной задачи, получить 3-R-этинилантра[1,9-*cd*]изоксазолы, удалось альтернативным путем – применением азидов антрахинонов **235а**–**д** [98]. На первом этапе амино-9,10-антрахиноны **236а**–**е** диазотировали смесью нитрозилсерной и уксусной кислоты с последующим действием NaN_3. Образовавшиеся азидо(алкинил)антрахиноны **235а**–**д** подвергали термической обработке (110°C), которая приводила к 3-этинил-6*H*-6-оксоантра[1,9-*cd*]изоксазолам **237а**–**д** (5-*экзо-диг*-циклизация, схема 60).

Можно отметить, что реакция оказалась чувствительна к электронному влиянию заместителей. Например, субстраты с акцепторными заместителями при тройной связи циклизуются в изоксазолы с сохранением тройной связи. С другой стороны, циклизация алкина **236е** с *п*-метоксибензольной группой проходила с участием тройной связи, и приводила к образованию нафтоиндазола **238**, причем из двух возможных 5-*экзо-диг*- и 6-*эндо-диг*-циклизаций реализуется только первое направление. Заметим, что в классическом варианте синтеза по Рихтеру, напротив, процесс идет исключительно по 6-*эндо-диг*-маршруту [101].

Логическим завершением главы о реакционной способности *виц*-функцинально-замещенных алкинил(гет)аренов является изучение циклизации диазониевых солей в ряду бута-1,3-диинов – многообещающих синтонов [102]. Это направление представляет несомненный интерес, так как при циклизаци диазониевых солей в ряду бута-1,3-диинов можно ожидать большего числа возможных продуктов, в том числе образование их с участием обеих тройной связи.

Объектом изучения выбрана реакция Рихтера – циклизация солей *о*-(алка-1,3-диинил)арилдиазония, полученных диазотированием диацетиленовых производных анилинов. Предполагалось, что основным продуктом реакции должны быть ал-

Схема 59.



кинилциннолины, которые могут использоваться как противоопухолевые [103], противогрибковые [104], и антитромбоцентрические [105] препараты.

Синтез циннолинов впервые был осуществлен Рихтером путем диазотирования *о*-аминофенилпропиоловой кислоты и циклизацией с образованием 4-гидроксициннолин-3-карбоновой кислоты [101]. Позднее нами было показано, что циклизация *о*-этинилзамещенного арендиазония (реакция Рихтера) приводит не только к 4-гидроксициннолинам, но и к образованию 4-галоциннолинов [106].

Синтез исходных диацетиленовых ариламинов **240а**–**ж** был осуществлен в соответствии с методикой, описанной нами в работе [72]. Особенности диазотирования бутадиинов описаны в работе [102] (табл. 6). Проведение реакции в смеси Et_2O–гексан оказалось оптимальным для получения целевых 3-(алк-1-инил)-4-хлорциннолинов **240а**–**ж**.

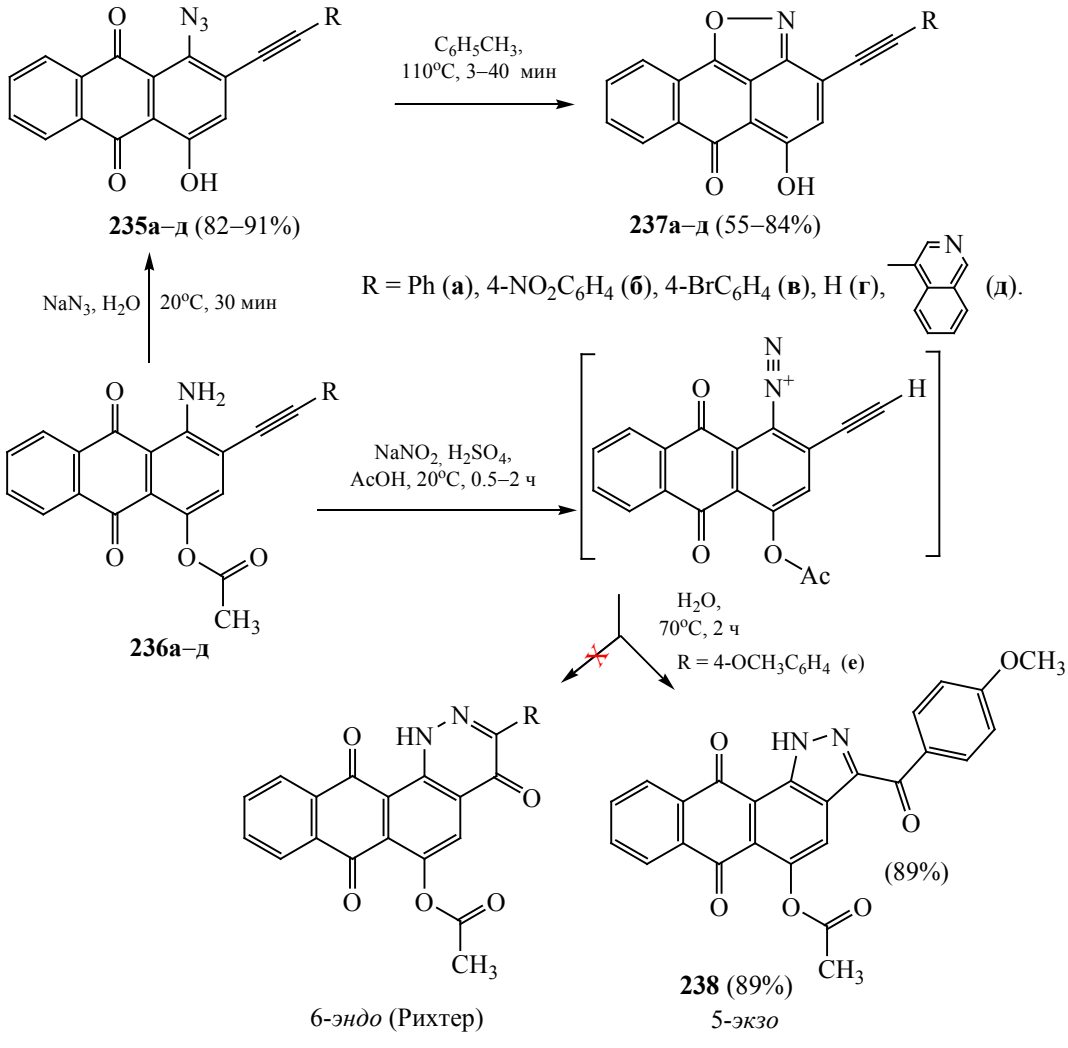
Специфичное направление обнаруживают субстраты с акцепторными заместителями в бензольном ядре (COOMe, NO_2). В этом случае, помимо хлорциннолинов **241** образуются фуро[3,2*c*]циннолины **242** [102]. Образование последних является результатом внутримолекулярной циклизации соответствующих 3-алкинил-4-гидроксициннолинов, которые образуются вследствие гидролиза 4-галоциннолинов в реакции [106].

Таким образом, впервые показано, что реакция Рихтера *орто*-(алка-1,3-диинил)арендиазониевых солей может служить методом синтеза 4-хлорциннолинов, содержащих в положении 3 этинильную группу, – соединений с высоким синтетическим потенциалом.

7. МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ АРИЛ- И ГЕТАРИЛАЦЕТИЛЕНОВ С УЧАСТИЕМ N-, O- И S-НУКЛЕОФИЛОВ, ВКЛЮЧАЯ РЕАКЦИИ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ ПОЛНЫМ РАСЩЕПЛЕНИЕМ ТРОЙНОЙ СВЯЗИ

Изучение закономерностей межмолекулярных гетероциклизаций арил- и гетарилацетиленов, поиск регио- и стереоконтролируемых процессов являются важными фундаментальными задачами при конструирования сложных молекул. Актуальность поиска основных принципов рациональных путей циклизации, известных как правила Болдуина, отмечена в обзоре И. Алабугина [14], в котором приводятся новые эмпирические данные, включая геометрические и орбитальные параметры моле-

Схема 60.



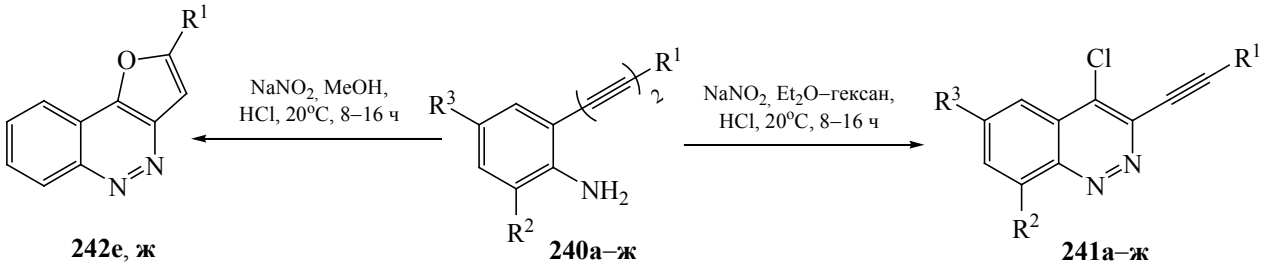
кул, а также стереоэлектронные эффекты. Рассмотрение закономерностей таких циклизаций актуально и с практической точки зрения.

Для направленного синтеза важных в фундаментальном и практическом отношении соединений часто используется CH-активация субстратов [5, 107]. α-Кетоацетилены – удобные субстраты для изучения факторов, контролирующих регио- и хемоселективность процессов [108]. Кроме того, в реакциях с нуклеофильными реагентами такие структуры склонны к легкой гетероциклизации. В связи с вышеизложенным, нами предпринято изучение реакции α-ацетиленовых кетонов с этилендиамином [109–111]. Серия субстратов **243а–з** была получена конденсацией ароилхлоридов **244–247** с 1-алкинами [109] (табл. 7).

Аналогичным способом были получены кетоацетилены **250** и **251**, у которых в ацильном фрагменте присутствуют три электронодонорные метоксигруппы (схема 61).

Чтобы подтвердить общность этой фундаментально значимой реакции, а также выяснить влияние электронных и стерических факторов, нами выбраны субстраты, содержащие в алкиновой части 5-членные π-электроноизбыточные гетероциклы (пиразол, пиррол) и 6-членный акцепторный *п*-бромфенильный остаток [111].

Таблица 6. Выходы продуктов кросс-сочетания **241**, **242**



242е, **ж** **240а–ж** **241а–ж**

Субстрат **240**	R^1	R^2	R^3	Выход, %	
				241	**242**
а	C_8H_{17}	H	H	54	–
б	$C_{10}H_{21}$	H	H	34	–
в	C_8H_{17}	H	Br	27	–
г	C_8H_{17}	H	Me	28	–
д	C_8H_{17}	Br	Me	33	–
е	C_8H_{17}	H	COOMe	15	27
ж	C_6H_{13}	H	NO_2	3.5	12

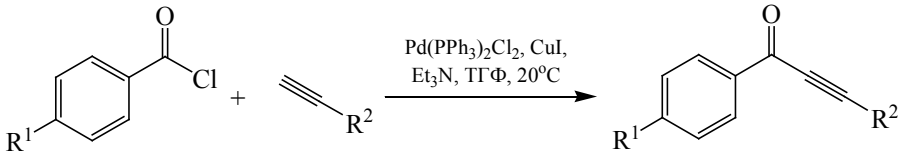
Кетоацетилены **252а** и **252б** были получены этинилированием N-метил- и N-бензил-4,5,6,7-тетрагидроиндолов **253а** и **253б** соответственно с бензоилбромацетиленом **254** в присутствии K_2CO_3 [111] (схема 62).

Найдено, что реакция алкинилкетонов с этилендиамином носит сложный характер [109]. Первая стадия (межмолекулярная реакция Михаэля) протекает мягко при комнатной температуре в ТГФ (образование аддукта **255**). Даже после 16 ч кипячения в ТГФ (65°C) аддукт Михаэля **255** оставался без изменений. Затруднение повторного присоединения второй аминогруппы можно отнести к дезактивирующему влиянию донорной аминогруппы на электрофильность двойной связи. Поскольку внутримолекулярное присоединение происходит медленно, то имеет место межмолекулярная реакция аддукта **255** со второй молекулой кетоалкина **243** с образованием продукта **256**. Интригующим результатом является более глубокое каскадное превращение, происходящее только после увеличения температуры реакции. В этом случае наблюдается образование продуктов фрагментации ретро-Манниха **257**–**260** и **261**. При 125°C (реакцию проводили в виале) идет более полная конверсия (табл. 8).

В этом процессе важна роль поляризации π-системы, которая иллюстрируется контрастирующим влиянием введения атома фтора в молекулу. Так, введение фтора в алкиновый остаток ускоряет конверсию (~90% при 110°C через 3 ч), тогда как такое же замещение на карбонильном фрагменте снижает реакционную способность: образуется 58% циклического продукта даже через 12 ч при той же температуре.

На основании экспериментальных и теоретических данных можно предложить механизм этого процесса. Наиболее быстрой, стадией является межмолекулярное присоединение аминогруппы по Михаэлю, а внутримолекулярное присоединение второй аминогруппы по 5-*экзо*-*триг*-маршруту протекает медленнее. Эта и заключительная стадия фрагментации являются согласованным процессом. Фрагментация связи C≡C в промежуточном бисаддукте Михаэля проходит через шестичленное переходное состояние в согласованной манере, где расщеплению связей C–C, N–H и C=O сопутствует формированию связей N=C, C=C и O–H (схема 63). В ходе процесса один из алкиновых атомов углерода подвергается восстановлению с образованием трех связей C–H, а другой – окислению с образованием трех связей C–N (одна π- и две σ-связи) [109].

Таблица 7. Выходы продуктов кросс-сочетания **243а–ж**



244-247 **17**, **48**, **184**, **248**, **249** **243а–ж** (90–99%)

Хлорид	Алкин	R^1	R^2	Продукт (выход, %)
244	**17**	H	Ph	**243а** (96)
244	**248**	H	4-MeC_6H_4	**243б** (97)
244	**249**	H	4-FC_6H_4	**243в** (90)
245	**17**	Me	Ph	**243г** (97)
246	**17**	F	Ph	**243д** (96)
247	**17**	Cl	Ph	**243е** (95)
246	**184**	F	*n*-C_4H_9	**243ж** (97)

Дополнительно было исследовано влияние донорных и акцепторных групп в алкиновой части триметоксикетоалкинов на этот процесс [111]. Реакцию α-кетоацетиленов **250**, **251** и **262**, **263** с этилендиамином проводили в кипящем диоксане (ТСХ-контроль). Как и ожидалось, в случае кетоалкина **250** с акцепторным заместителем реакция протекала наиболее быстро (2 ч). Производные с донорными заместителями в ацетиленовом фрагменте соединений **251**, **262** и **263** оказались

Схема 61.

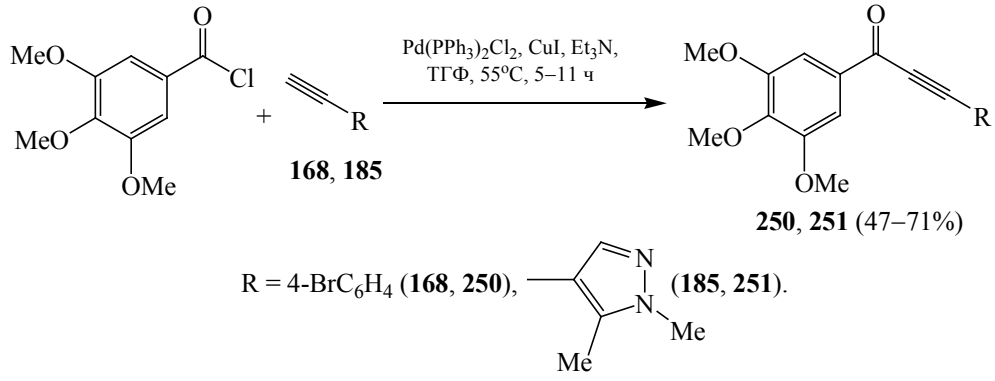
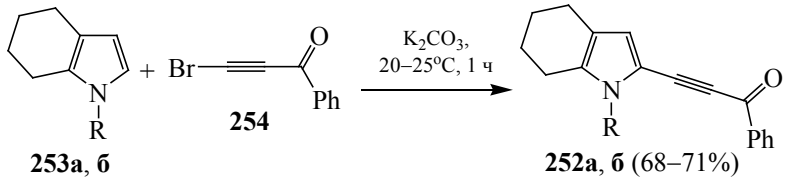
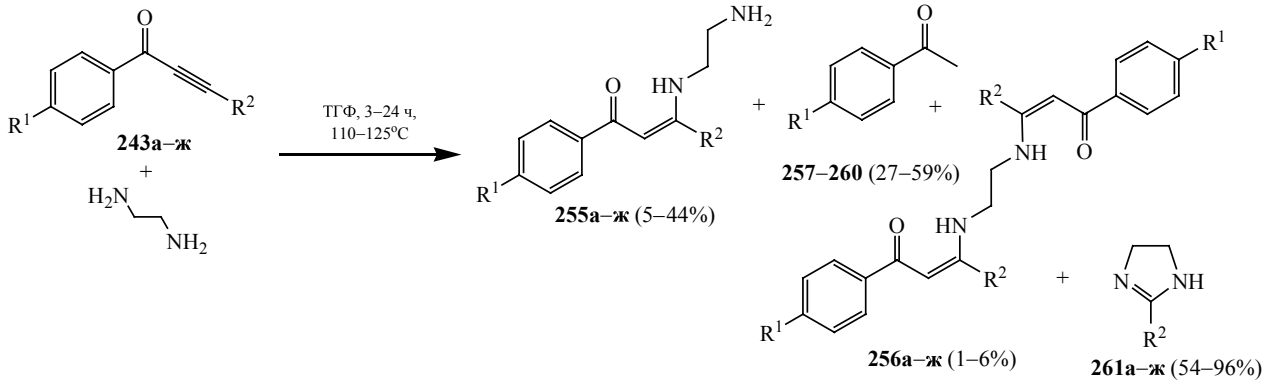


Схема 62.



R = Me (**а**), Bn (**б**).

Таблица 8. Условия реакции и выходы продуктов кросс-сочетания **255**–**261**



Субстрат **243**	R^1	R^2	*t*, °	Время, ч	Продукт реакции (выход, %)			
а	H	Ph	110	3	**257** (59)	**261а** (70)	**255а** (12)	**256а** (6)
б	H	4-MeC_6H_4	110	3	**257** (27)	**261б** (65)	**255б** (18)	**256б** (1)
в	H	4-FC_6H_4	110	3	**257** (46)	**261в** (90)	**255в** (5)	**256в** (2)
г	Me	Ph	110	12	**258** (27)	**261г** (54)	**255г** (44)	**256г** (<1)
			125	24	**258** (48)	**261г** (62)	**255г** (–)	**256г** (–)
д	F	Ph	110	12	**259** (45)	**261д** (**58**)	**255д** (35)	**256д** (<1)
			125	24	**259** (52)	**261д** (96)	**255д** (–)	**256д** (–)
е	Cl	Ph	110	12	**260** (37)	**261е** (55)	**255е** (42)	**256е** (<1)
			125	24	**260** (56)	**261е** (77)	**255е** (–)	**256е** (–)
ж	F	*n*-C_4H_9	125	14	**259** (34)	**261ж** (69)	**255ж** (9)	**256ж** (3)

менее реакционноспособными (требуется 28 ч) из-за +*M*-эффекта атомов азота в исходных гетероциклах.

Для обеих групп субстратов процесс также состоит из серии последовательных преобразований, включающих межмолекулярное присоединение амина с образованием моноаддуктов Михаэля с последующим внутримолекулярным присоединением по Михаэлю (5-*экзо*-*триг*-циклизация) и фрагментацией интермедиата на заключительной стадии с образованием кетонов **264** и **265** и 2-замещенных имидазолинов **266а**–**г** (схема 64).

Однако, наряду с ожидаемыми продуктами фрагментации (ацетофенон **265** и имидазолин **266в**), впервые обнаружены азепины **267в**, **г**, а также производное пиррола **268**. Можно предположить, что диазепины **267в**, **г** могут образовываться двумя способами. Первый – присоединение этилендиамина к β-углероду тройной связи приводит к образованию моноаддуктов **269в**, **г**, которые впоследствии подвергаются внутримолекулярной циклизации. Второй включает образование этилендиамином оснований Шиффа **270в**, **г** с последующей внутримолекулярной циклизацией. Образование бисаддуктов **271а**–**г** – результат взаимодействия обеих аминогрупп этилендиамина с двумя молекулами исходного кетоацетилена (схема 65).

Другой особенностью реакции производного тетрагидроиндола **263** с этилендиамином является образование 1-бензил-2-(4,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола **268** (5%). Механизм образования дигидропиррола **268** неизвестен.

Учитывая стереоэлектронные особенности 6-членного переходного состояния (схема 66), мы предположили, что ключевая фрагментация C–C может быть облегчена при использовании β-аминоспиртов, у которых группа OH будет способствовать переносу протона, а N,N-диалкильный

Схема 63.

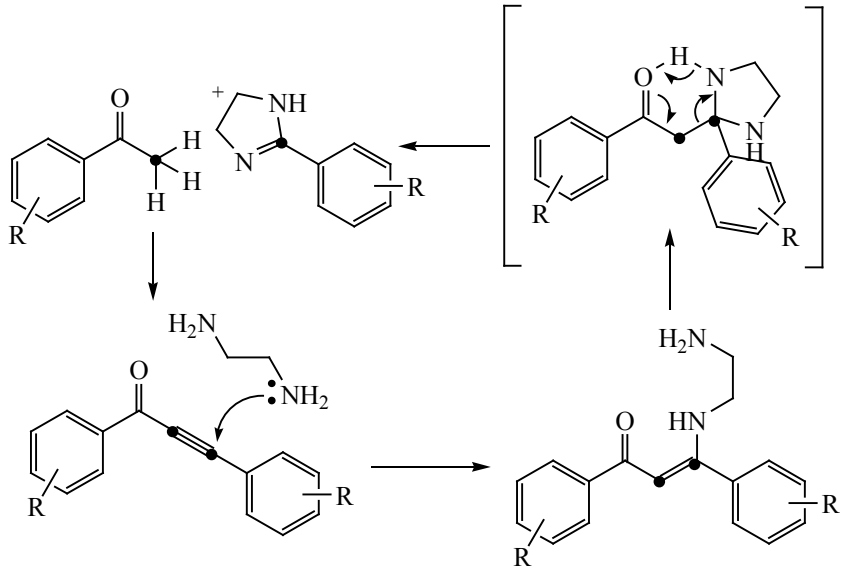
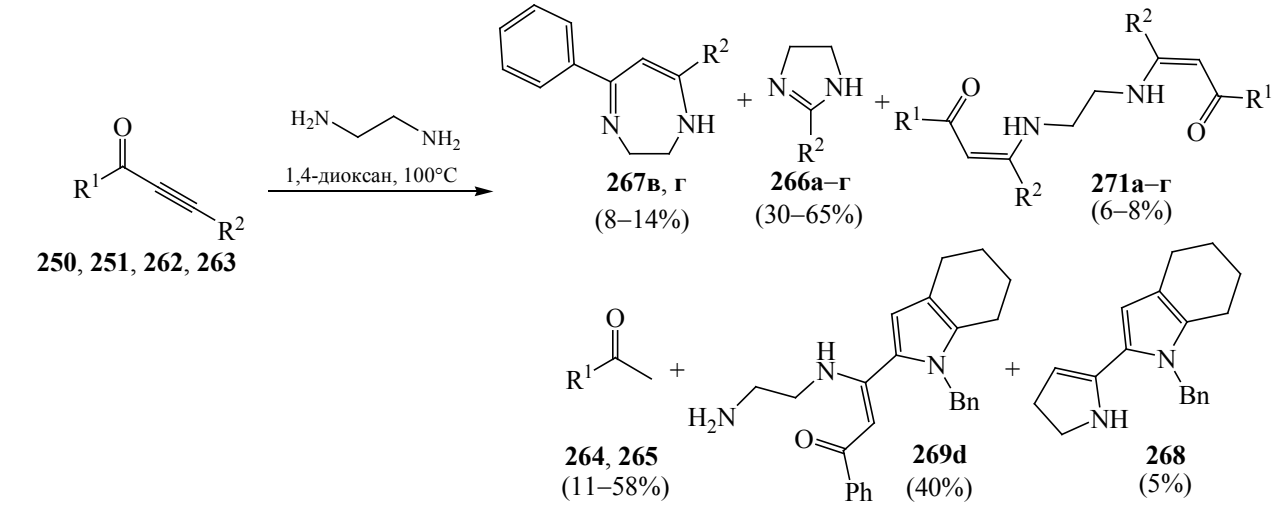
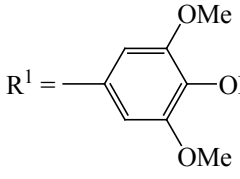
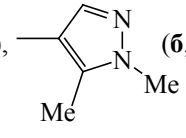


Схема 64.



R^1 =  (**250**, **251, 264**), Ph (**262**, **253, 265**); R^2 = 4-BrC_6H_4 (**а**, **250**),  (**б**, **251**),

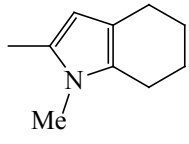
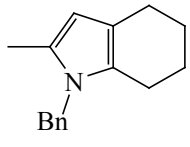
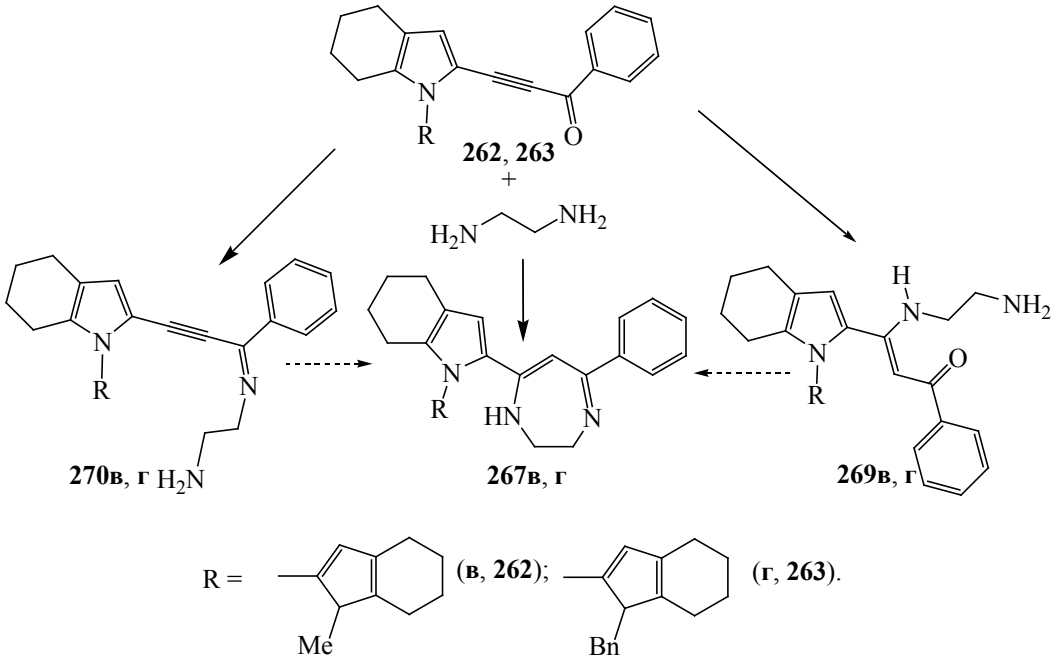
 (**в**, **262**),  (**г**, **263**).

Схема 65.



заместитель обеспечивает неподеленную пару электронов для стереоэлектронного содействия распаду C–C [112].

Эта гипотеза была проверена при изучении реакции 1,3-диарилпроп-2-ин-1-онов с β-аминоспиртами. Кипячением смеси инонов **272**, **273** с этаноламином в диоксане (3–10 ч) приводило к аддуктам Михаэля с высокими выходами 85–94% (схема 67).

Как и ожидалось, в случае инона **273** с акцепторным заместителем реакция протекает быстрее (3 ч), в то время как в случае метоксипроизводного **272** требуется 10 ч для образования соединения **274а** *Z*-конфигурации (доказана методом ^{1}H–^{1}H NOESY).

2-(N-Метиламино)этанол реагирует так же, как этаноламин с образованием аминоенонов **275а**–**в** (схема 68). Соединение **275б** подвергалось частичному гидролизу во время хроматографирования с образованием побочного продукта **276** (20%) снижая, таким образом, выход конечного продукта **275б** до 43%. По сравнению с соединениями **274**, продукты **275** не образуют внутримолекулярную водородную связь. В результате, их получают в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров.

Неожиданный результат был получен при проведении реакции α-кетоацетиленов **272**, **273**, **277** со стерически затрудненным (+)-псевдоэфедрином **278** (схема 69). Менее реакционноспособный метоксиинон **277** (50 ч) дает «нормальный» продукт **279** с выходом 70%. Другие, более активные иноны реагировали быстрее (12 ч для **272** и 27 ч для **273**) и образовывали «аномальную» смесь ацетофенона **280** и бензамидов **281а**, **б**.

Однако «аномальные» продукты **280** и **281а** могут быть получены из субстрата **277** с выходами 28 и 22% соответственно, если реакцию проводить в присутствии CuCl в смеси пиридин–диоксан. Продукты **280** и **281** образуются в результате формального расщепления тройной связи в исходных инонах **272**, **273**, **277.** Мы предположили, что ускорению реакции может способствовать присутствие воды (схема 70). Добавление избытка воды (1 мл H_2O на 1 ммоль инона **277**) подтвердило это предположение: действительно, время реакции сократилось до 6 ч.

Промежуточный аминоенон Михаэля **279** менее электрофильный, чем исходный алкин из-за влияния аминогруппы. Кроме того, OH-группа псевдоэфедрина является слабо нуклеофильной и не участвует в 5-*экзо*-*триг*-циклизации. Как след-

Схема 66.

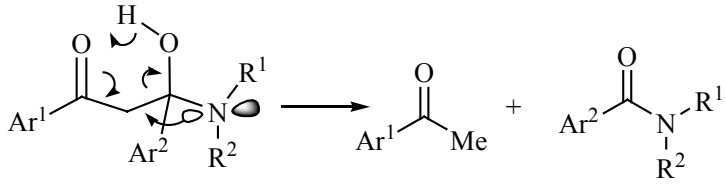
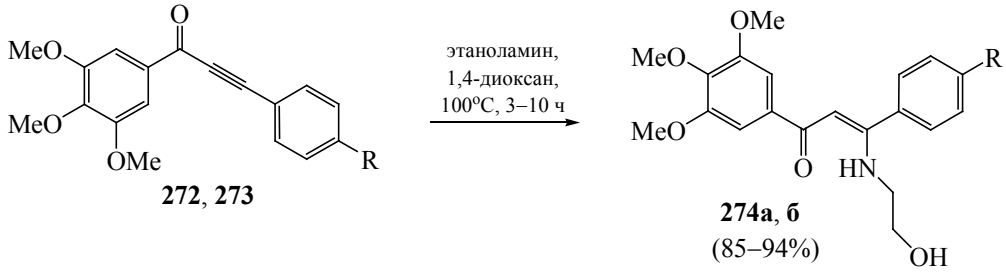


Схема 67.



272, **273**

274а, **б**
(85–94%)

R = OCH_3 (**272**, (**274а**)), NO_2 (**273**, **274б**).

ствие, далее межмолекулярная нуклеофильная атака приводит к образованию амидов (вместо имидазолинов) с элиминированием арилметилкетона. Отсутствие полуаминаля **A** в смеси связано с тем, что его фрагментация происходит быстрее, чем его образование путем добавления воды к аминоенону **279**. Относительно медленная скорость этой стадии объясняет, почему было выделено соединение **279**, тогда как аналогичные продукты из субстратов **272** и **273** не были выделены. В случае аминоенона, образованного из инона **272** донорная группа в ароматическом кольце (R = OMe) дезактивирует двойную связь.

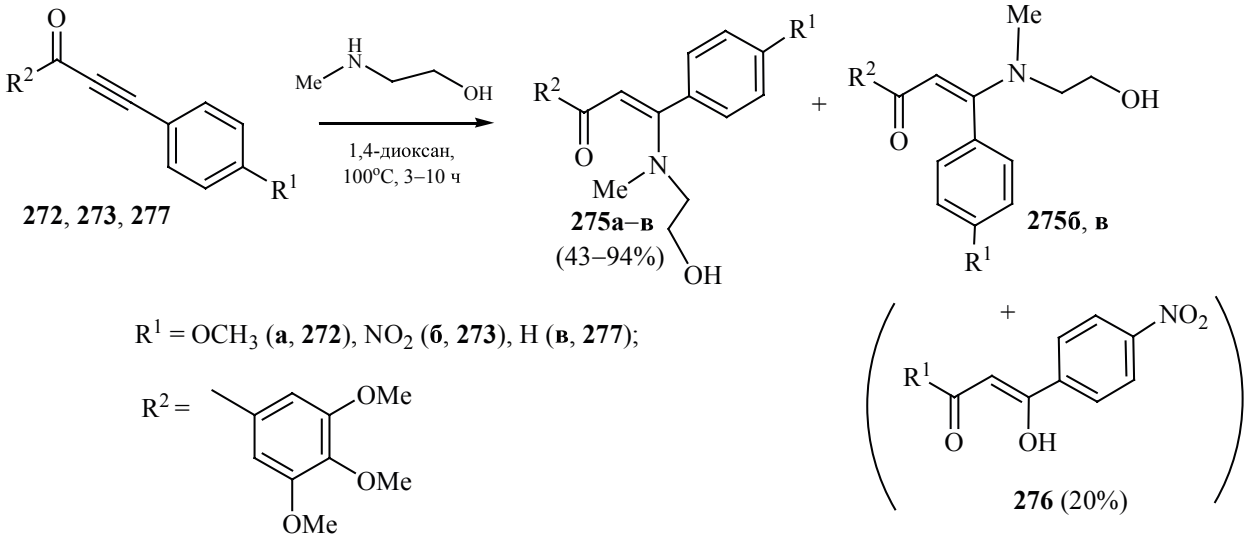
Таким образом, в этом процессе имеет место разрыв всех трех связей в поляризованном C≡C-фрагменте 1,3-диарилпроп-2-ин-1-онов при содействии псевдоэфедрина, что приводит к соответствующим арилметилкетонам и N-(1-гидрокси-1-фенилпроп-2-ил)-4-R-N-метилбензамидам. При этом один из алкиновых углеродов претерпевает восстановление с образованием трех связей C–H, тогда как другой углерод подвергается окислению и возникновению связей C–N и C=O [112].

В развитие этого направления был расширен круг как нуклеофилов (серия аминоспиртов), так и алкинилкетонов [113]. В качестве последних были выбраны CF_3-иноны, которые имеют сильно поляризованную тройной связи из-за высокой акцепторной природы CF_3CO-фрагмента. С другой стороны, сама карбонильная группа этих кетонов еще один сильный электрофильный центр для атаки различных нуклеофилов. В качестве последних были выбраны коммерчески доступные аминоспирты (см. схему 65). Исходные ацетиленовые кетоны **282**–**284** получены, как описано в работе [114].

Предварительно была изучена реакция Михаэля – присоединение различных аминоспиртов к кетоалкинам при комнатной температуре. Показано, что реакция инонов **282**–**284** с аминоспиртами **285а**–**л** проходит очень чисто при комнатной температуре (0.5–20 ч) в этаноле с образованием целевых продуктов **286а**–**л** с высокими выходами (схема 71).

Эта реакция *Z*-диастереоселективна в случае аминоспиртов, имеющих первичную аминогруппу, но в случае аминоспиртов со вторичной аминогруппой была выделена смесь диастереомеров. Попытки использовать нагревание (до 50°C) или избыток аминоспирта (1.5–2 экв.) для ускорения реакции неожиданно привели к снижению выходов и образованию продуктов фрагментации – соответствующих трифторацетамидов и ацетофенонов. Поскольку этот тип фрагментации не был

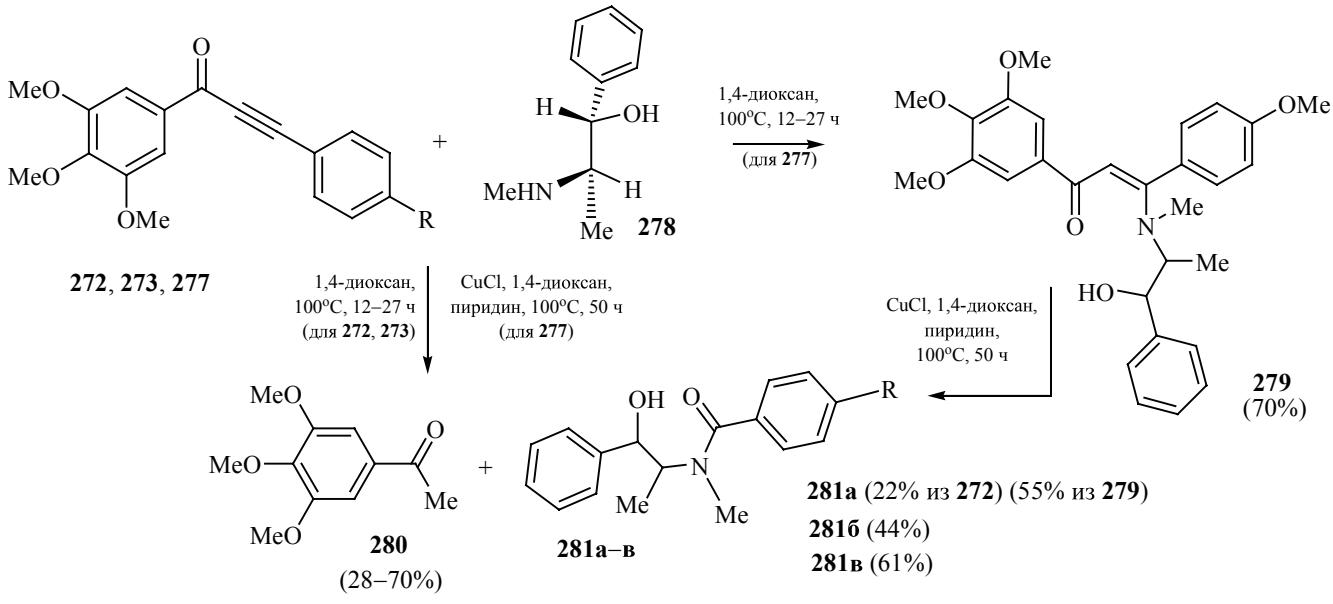
Схема 68.



$R^1 = OCH_3$ (**а**, **272**), NO_2 (**б**, **273**), H (**в**, **277**);

$R^2 =$

Схема 69.



R = OMe (**а**, **272**), NO_2 (**б**, **273**), H (**в**, **277**).

известен в литературе, было предпринято более тщательное изучение реакции, чтобы понять ее механизм. Трифторацетилфенилацетилен и N-метиламиноэтанол были выбраны в качестве модельной системы. Оптимизация процесса путем подбора растворителей, соотношения реагентов и температуры показала, что фрагментация наиболее эффективно проходит в протонном растворителе (этанол) при 80°C с двойным избытком нуклеофила. Этот тип реакции был изучен также для енаминокетона **286**, чтобы продемонстрировать общий характер расщепления кратной связи.

Схема 70.

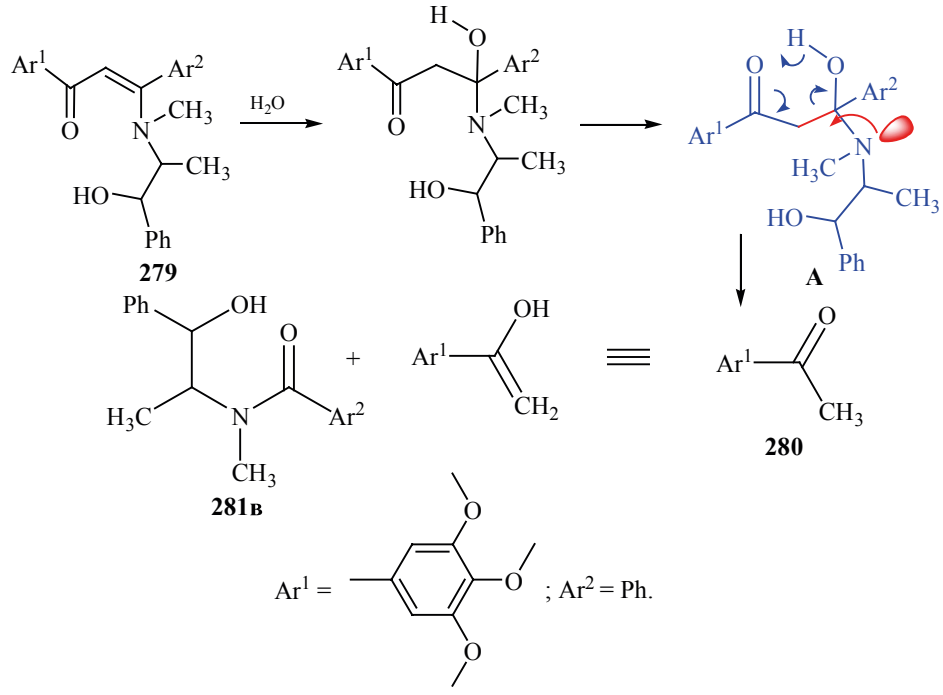
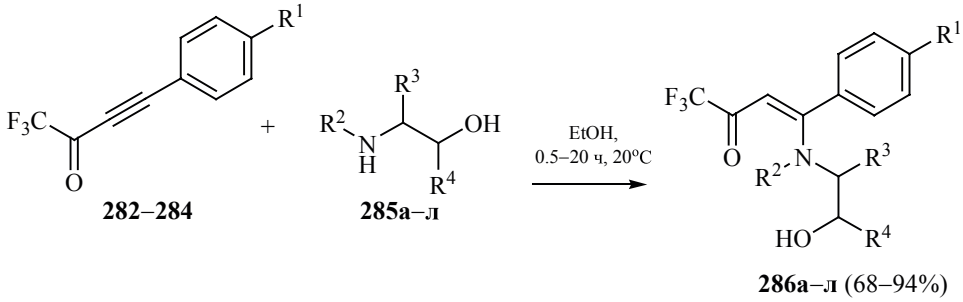


Схема 71.



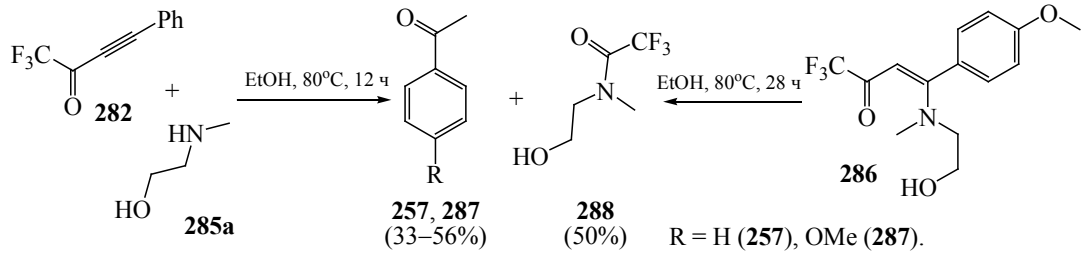
R^1 =H (**282**, **286а**, **г–л**), Br (**283**, **286б**), OMe(**284**, **286в**); R^2 =H (**285д**, **ж–л**, **286д**, **ж–л**), Me (**285а–г**, **286а–г**), Bn (**285е**, **286е**);R^3 =H (**285а–в**, **д**, **е**, **з**, **286а–в**, **д**, **е**, **з**), Me (**285г**, **286г**), Et (**285ж**, **286ж**), Bn (**285л**, **286л**), *i*-Bu (**285и**, **286и**), Ph (**285к**, **286к**); R^4 = H (**285а–в**, **д–ж**, **и–л**, **286а–в**, **д–ж**, **и–л**), CH_2OH (**285з**, **286з**), Ph (**285г**, **286г**).

Как и следовало ожидать, донорные заместители замедляют реакцию (схема 72). В результате фрагментации соединения **282** образуются арилметилкетон **257** и амид **288** в соотношении 1:1. В обеих реакциях соответствующие ацетофеноны **257**, **287** и амид **288** были выделены с хорошими выходами.

Ниже приводится возможный механизм расщепления тройной связи в реакции (трифторметил) ацетиленовых кетонов с аминоспиртами, которая происходит при повышенной температуре с образованием соответствующих трифторацетилированных амидов и арилметилкетонов (схема 73). Специфическую роль в этом домино-процессе играет высокая электрофильная природа трифторацетильного фрагмента, поэтому происходит нуклеофильная атака второй молекулы аминоспирта не двойной связи, а по карбонильной группе.

Немаловажным фактором является также наличие ОН-группы в аминоспиртах и енаминокетоне **286**. Можно предположить, что гидроксильная

Схема 72.



R = H (**257**), OMe (**287**).

группа облегчает перенос протона, что необходимо на этапе фрагментации для элиминирования енамина.

Представлялось логичным провести сравнение реакционной способности винилогов α-ацетиленовых кетонов [109] – 1- и 2-алкинил-9,10-антрахинонов – в реакциях с моно- и полинуклеофилами [115, 116]. Уже на первом этапе при изучении реакций 1-фенилэтинил-9,10-антрахинона с гуанидином [116] выявлены непредсказуемые и сложные каскадные превращения: присоединение, циклизация, элиминирование, перегруппировки (схема 74).

При изучении реакции гуанидина с 1-фенилэтинил-9,10-антрахиноном **289** в кипящем *н*-бутаноле (18 ч) обнаружено образование трех аннелированных гетероциков: 2-фенил-7*H*-дибензо[*de,h*]-хинолин-7-она **290a**, 2-амино-3-бензоил-7*H*-дибензо[*de,h*]хинолин-7-она **291a** и 1-фенил-7*H*-дибензо[*de,h*]изохинолин-3,7-диона **292a**. Можно отметить, что первые два являются аналогами природного алкалоида саммпангина (Sampangine) [117]. Следует обратить внимание на необычную структуру амида **292a**, где атом азота внедрен между бывшими атомами углерода тройной связи. Механизмы образования соединений **290a** и **291a** детально описаны в работе [116]. Ниже приводится возможный путь образования необычного продукта **292a** (схема 75).

Присоединение гуанидина по карбонильной группе с последующей атакой атома кислорода по тройной связи приводит к продукту 5-*экзо-диг*-циклизации с дальнейшей фрагментацией, рециклизацией и элиминированием формимидина ($NH_2CH{=}NH$), приводящему к конечному продукту **292a**.

Реакция гуанидина с *пери*-алкинил-9,10-антрахинонами **293**–**295**, содержащими донорные заместители, протекает по-иному: преимущественно образуются продукт N-6-*экзо-диг*- (**296a**–**в**) и частично O-5-*экзо-диг* циклизации **292в** [118] (схема 76).

Специфика этих каскадных превращений состоит в высокой чувствительности направления реакции к природе заместителя в ацетиленовом остатке. Так, другой и необычный результат получен в реакции гуанидина с *пери*-алкинилхинонами **297**–**299**, содержащими акцепторные заместители (схема 77) [119].

Неожиданное направление обнаружено при изучении реакции алкинов **297**–**299** с гуанидином в кипящем *н*-бутаноле: помимо ожидаемых продуктов O-5-*экзо-диг*- (**300a**–**в**) и N-6-*экзо-диг*-гетероциклизаций (**301a**–**в**), в сопоставимых количествах выделены необычные карбоциклы – 18-диарилтетрабензо[*a,de,j,mn*]тетрацен-4,13-дионы **302a**–**в** [119]. Точный механизм циклизации не выяснен, предполагаемый маршрут процесса описан в работе [119].

Соединение **290** является аналогом семейства алкалоида (Sampangine), который известен как эффективный агент против грибков и микобактерий [120]. С учетом практической значимости этого класса соединений был предпринят поиск селективного синтеза 2-R-7*H*-дибензо[*de,h*]хинолин-7-онов **290** (схема 78).

При поиске оптимальных условий синтеза найдено, что мочевина является наилучшим реагентом для региоселективной циклизации *пери*-1-алкинил-9,10-антрахинонов **289**, **295**, **303**–**310**: в ходе реакции образуются единственные продукты –

Схема 73.

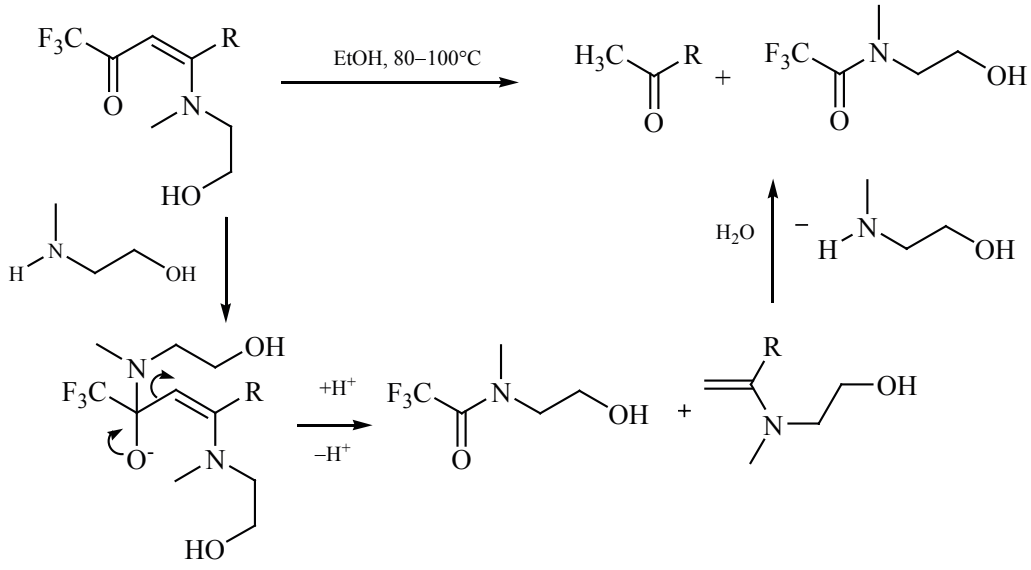
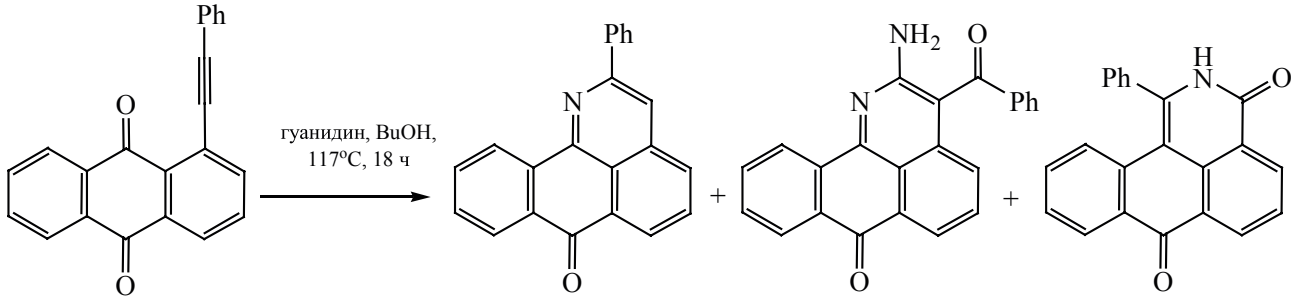


Схема 74.



289 **290a** (6-*эндо,* 10%) **291a** (6-*экзо,* 19%) **292a** (5-*экзо,* 31%)

дибензохинолин-7-оны **290а–к** с высокими выходами. Можно также отметить, что мочевина – коммерчески доступный нетоксичный продукт, который широко используют в качестве удобрения. Достоинством этой методики является ее простота и экологическая привлекательность. Важным преимуществом этой методики является простота обработки, не требующая применения растворителей, и после разбавления реакционной массы водой выпавший продукт отфильтровывали. Таким образом, условия этой реакции соответствуют требованиям «зеленой» химии. Механизм реакции описан в работе [116].

Изучено влияние природы ацетиленового остатка на состав продуктов на примере реакции гуанидина с 9,10-антрахиноном **308**, несущим алкинольную функцию. Найдено, что взаимодействие гуанидина с субстратом приводит не только к аннелированным системам, а преимущественно к линейному изоксазолу **311** и двум конденсированным гетероциклам **312**, **313** с минорными выходами (схема 79) [121].

Предположительно схему формирования пиридиновых циклов **312** и **313** можно представить, как атаку внешнего нуклеофила (гуанидина) сначала по группе C=O, а затем атома азота по тройной

Схема 75.

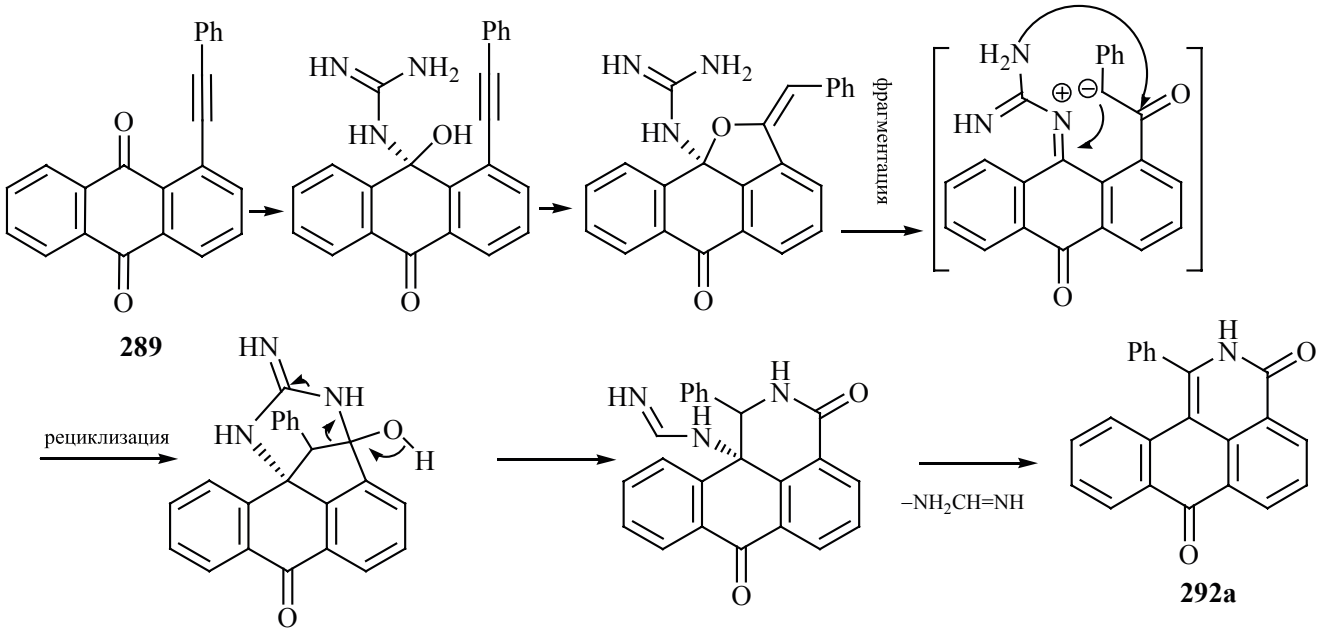
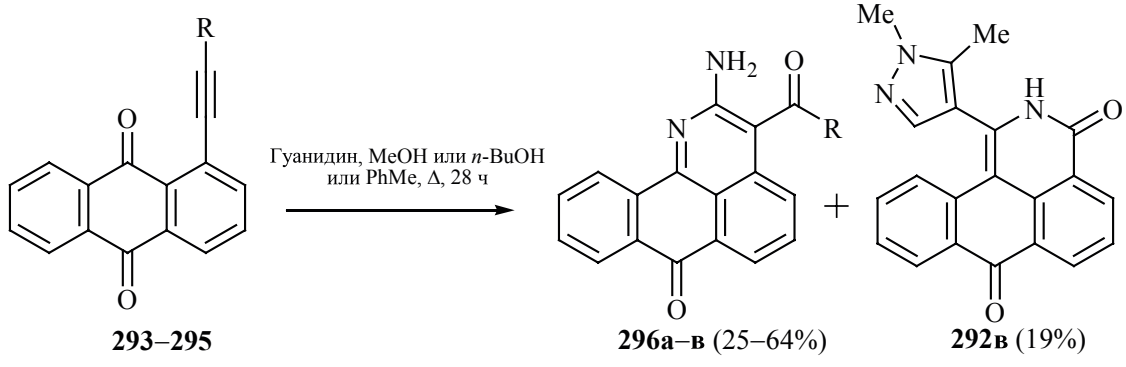


Схема 76.



R = 4-$Me_2NC_6H_3$ (**293**, **296а**), 2,4,6-$Me_3C_6H_2$ (**294**, **296б**), 1,5-диметилпиразол-4-ил (**292в**, **295**, **296в**).

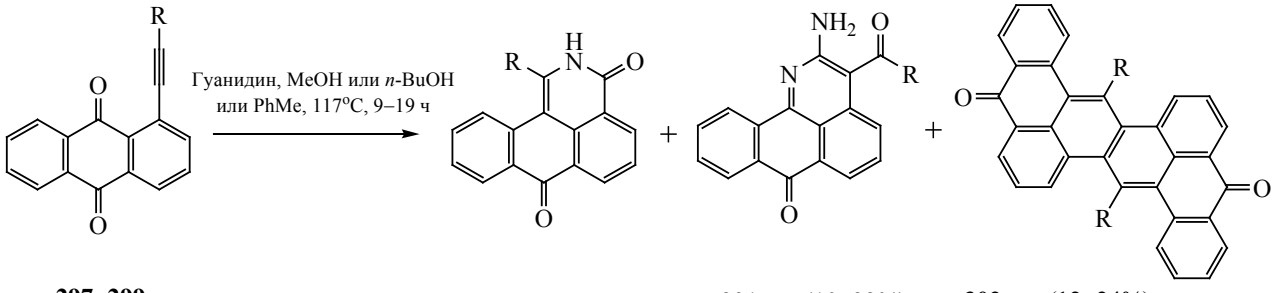
связи. На заключительной стадии гидроксильная группа субстрата атакует кислый СН-фрагмент хинонового кольца (возможный механизм подробно описан в оригинальной статье) [121].

Основной линейный продукт **311** образуется в результате последовательного присоединения гуанидина по тройной связи, О-циклизации и отщепления молекулы аммиака на заключительной стадии (схема 80).

Найденное легкое полное расщепление тройной связи в реакциях этилендиамина с α-алкинилкетонами (см. табл. 8) стимулировало нас изучить возможность такой деструкции для винилогов кетоацетиленов – 1-алкинил- и 2-алкинил-9,10-антрахинонов. Обнаружено сходство этих процессов. Так, реакция 1-фенилэтинил- (**289**) и 2-фенилэтинил-9,10-антрахинонов (**314**) в присутствии 50-кратного избытка этилендиамина в кипящем пиридине приводит к разрыву тройной связи с образованием 2-фенил-4,5-дигидроимидазола **315** и соответствующих 1-метил- (**316**) и 2-метил-9,10-антрахинонов (**317**) (схема 81) [116].

Особенностью *пери*-изомера **289** является образование дополнительно продукта

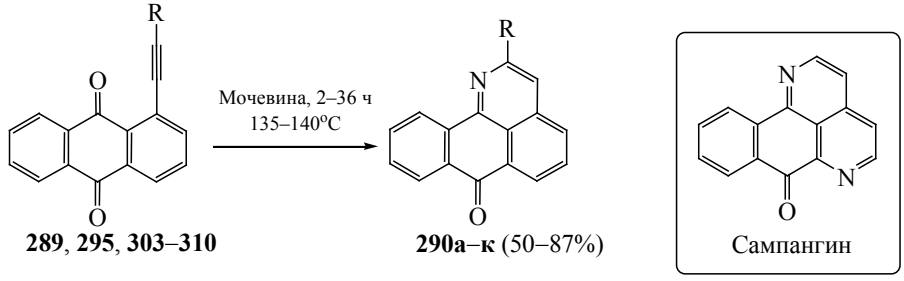
Схема 77.



297–**299** **300а**–**в** (18–40%) **301а**–**в** (10–32%) **302а**–**в** (12–24%)

R = 4-BrC_6H_4 (**297**, **300а**, **301а**, **302а**), 4-AcC_6H_4 (**298**, **300б**, **301б**, **302б**), изохинолин-3-ил (**299**, **300в**, **301в**, **302в**).

Схема 78.



289, **295**, **303**–**310** **290а**–**к** (50–87%)

R = Ph (**289**, **290а**), 1,5-диметилпиразол-4-ил (**290б**, **295**), *н*-Bu (**290в**, **303**), *п*-C_5H_{11} (**290г**, **304**), 4-$MeOC_6H_4$ (**290д**, **305**), 4-$O_2NC_6H_4$ (**290е**, **306**), $PhOCH_2$ (**290ж**, **307**), $Me_2C(OH)$ (**290з**, **308**), TMS (**290и**, **309**), пиридил (**290к**, **310**).

6-*эндо-диг*-циклизации – дибензо[*de,h*]хинолин-7-она **290а** (схема 82).

Предложен возможный механизм фрагментации изомеров **289** и **314**, первой стадией которого является межмолекулярное присоединение этилендиамина по Михаэлю, а затем более медленное внутримолекулярное присоединение концевой аминогруппы. Следующая стадия – 5-*экзо-триг*-циклизация, при которой один из алкиновых атомов углерода подвергается восстановлению с образованием трех связей C–H, а другой атом углерода – окислению с образованием трех связей C–N (одна π- и две σ-связи) (схема 83).

Полный разрыв тройной связи в алкинилхинонах, вероятно, облегчается стереоэлектронным содействием пары электронов атома азота на стадии разрыва связи C–N (схема 83) [4, 5]. Эти новые реакции полного расщепления связи C≡C в мягких условиях под действием этилендиамина, не требующего металлокатализа, является новой страницей в химии ацетилена.

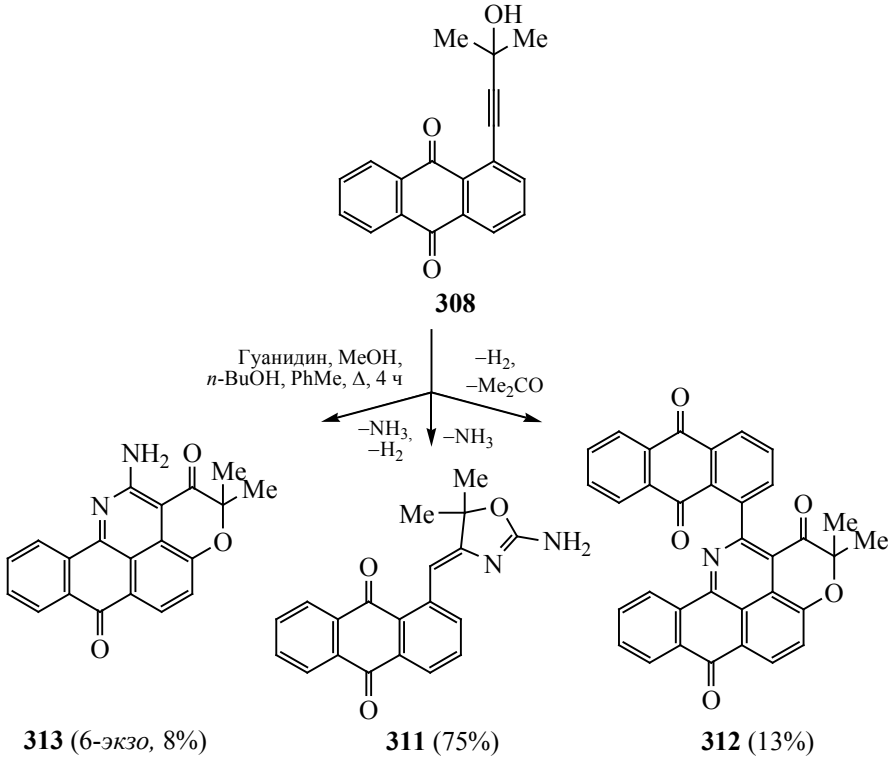
Самостоятельный фундаментальный интерес представляет изучение вопросов регио- и хемоселективности в реакции *пери*-алкинилантрахинонов с реагентами, несущими два разнохарактерных нуклеофильных центра, например, атомы S и N в тиомочевине (схема 84) [122]. Исходные 1-R-этинил-9,10-антрахиноны **289**, **293**, **303**–**305** получены в стандартных условиях реакций Соногаширы и Кастро [16, 123].

Показано, что реакция алкинов **289**, **293**, **303**–**305** с тиомочевиной в кипящем пиридине в присутствии этилата натрия проходит по двум альтернативным маршрутам с образованием дибензо[*de,h*]-хинолин-7-онов **290** и антра[2,1-*b*]тиофен-6,11-дионов **318** в соизмеримых количествах (схема 84).

Возможный путь образования азотистых гетероциклов, 2-R-7*H*-дибензо[*de,h*]хинолин-7-онов **290**, описан в статье [122].

Образование серосодержащих гетероциклов – 2-R-антра[2,1-*b*]тиофен-6,11-дионов **318** –может

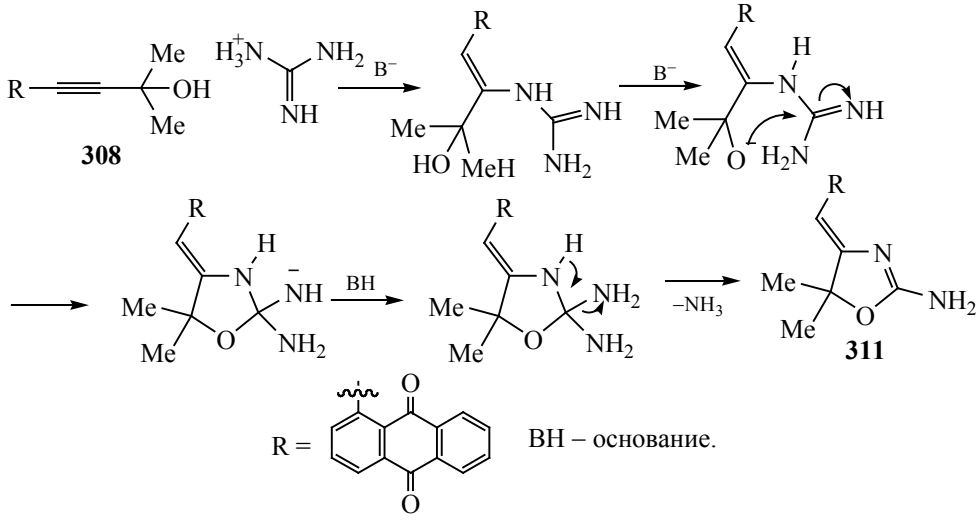
Схема 79.



308

313 (6-*экзо,* 8%) **311** (75%) **312** (13%)

Схема 80.



308 **311**

R = BH – основание.

Схема 81.

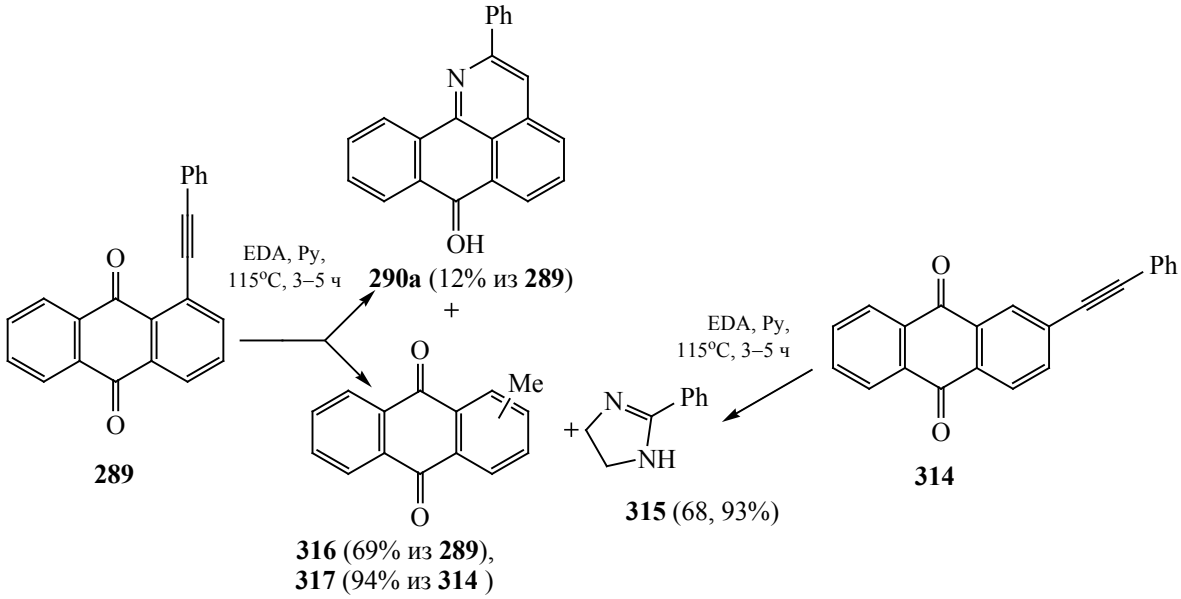
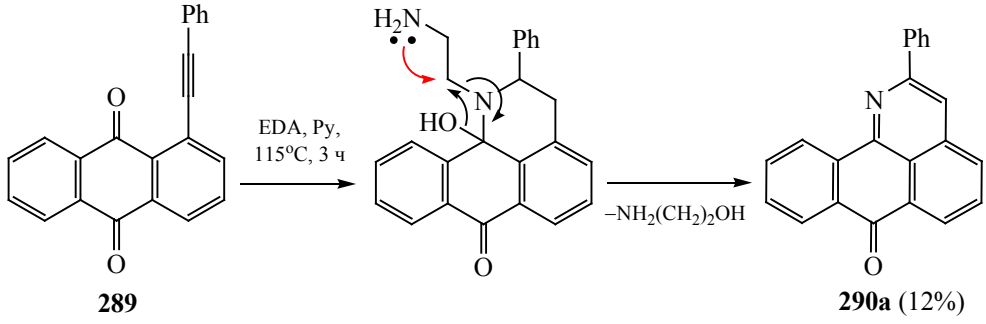


Схема 82.



протекать по двум сценариям (схема 85). В первом образование 2-R-антра[2,1-*b*]тиофен-6,11-дионов **318** начинается с полуаминаля, в котором возникающий анион является амбидентным нуклеофилом и может атаковать тройной связи как атомом азота, так и атомом серы. Последующий внутримолекулярный перенос протона от OH-группы, фрагментация с элиминированием $NCNH_2$, приводит к сероцентрированному аниону **319**, циклизация которого приводит к интермедиату **320**. Завершающая стадия реароматизации приводит к конечному продукту 5-*эндо*-*триг*-циклизации **318**.

Альтернативный путь – прямая атака атома серы тиомочевины по тройной связи, протонирование возникающего винил-аниона с последующей фрагментацией (элиминирование HNCNH) приводит к сероцентрированному аниону **319**. Реароматизация-окисление приводит к конечным 2-R-антра[2,1-*b*]тиофен-6,11-дионам **318**. Подробные квантово-химические расчеты приведены в работе [122].

Таким образом, новая реакция тиомочевины с *пери*-R-этинил-9,10-антрахинонами открывает новый подход к двум важным в фармакологически отношении аннелированным гетероциклам. Первые из них – 2-R-7*H*-дибензо[*de,h*]хинолин-7-оны **290** – аналогичны природным алкалоидам семейства сампангин [117]. С другой стороны,

Схема 83.

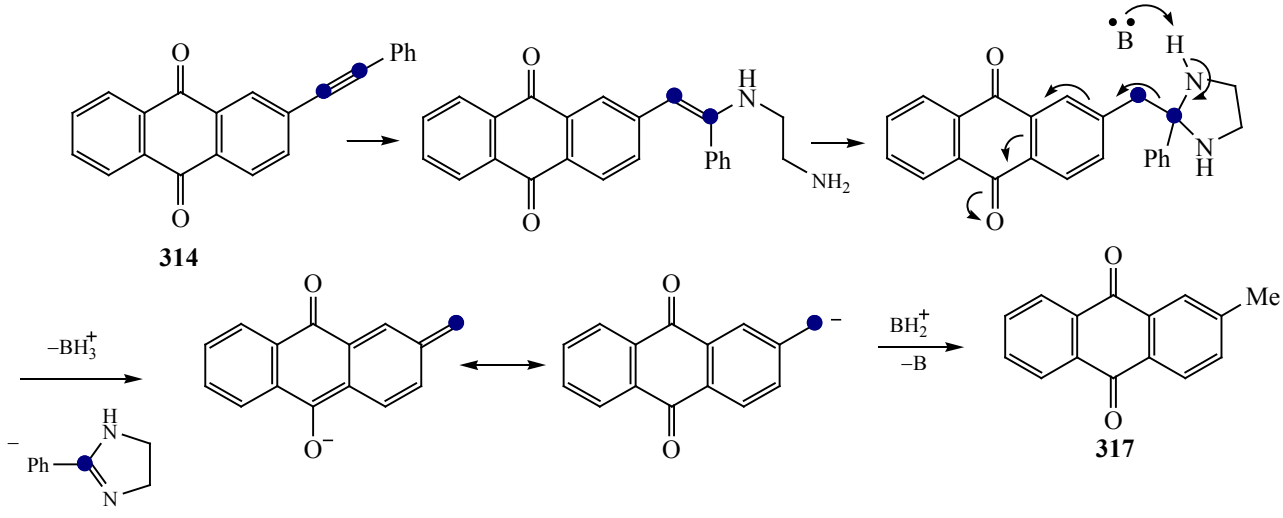
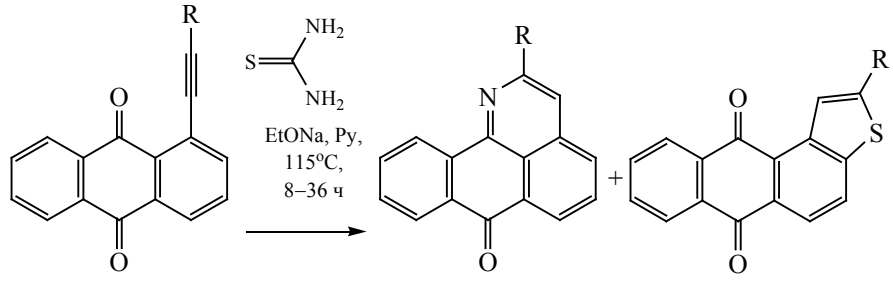


Схема 84.



R = Ph (**289**, **290а**, **318а**), *n*-Bu (**303**, **290в**, **318в**), *n*-C_5H_{11} (**304**, **290г**, **318г**), 4-$MeOC_6H_4$ (**305**, **290д**, **318д**), 4-$Me_2NC_6H_4$ (**293**, **290л**, **318л**).

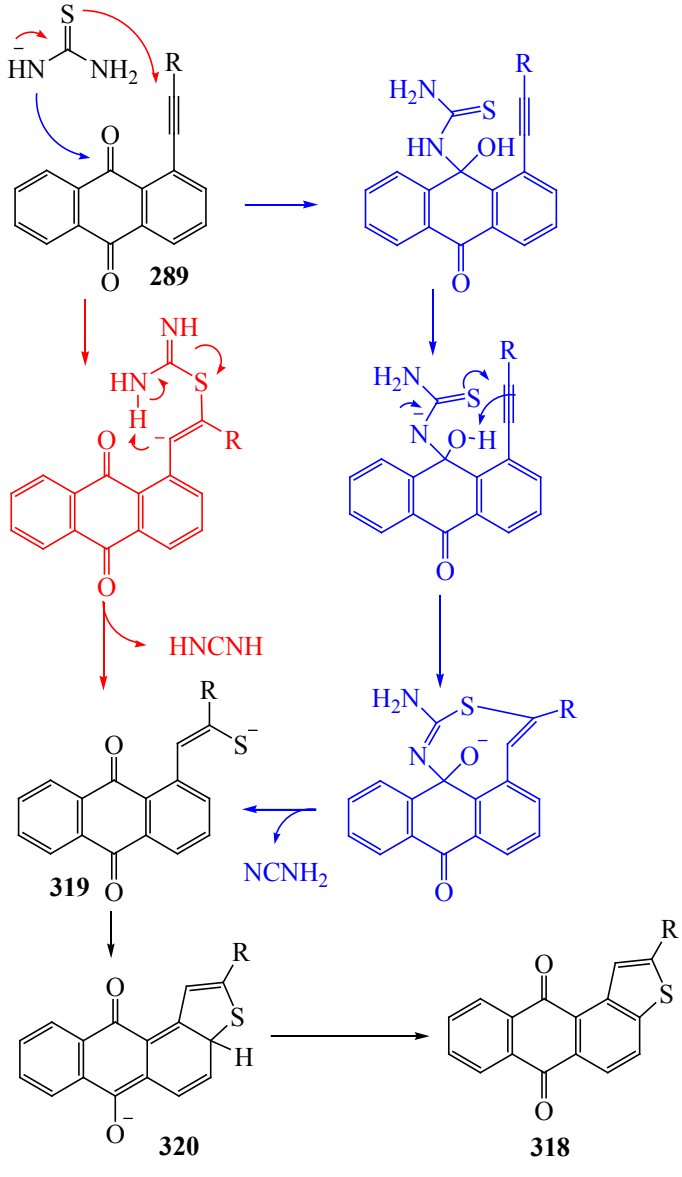
2-R-антра[2,1-*b*]тиофен-6,11-дионы **318** являются аналогами антра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дионов, проявляющих высокую цитотоксичность по отношению к нескольким линиям раковых клеток [124].

Таким образом, результаты изучения реакций активированных акинов с моно- и полинуклеофнлами имеют важное фундаментальное (пути *а* [115], *б* [116]) и прикладное (путь *в* [119]) значение. Выявлено, что подбором подходящих α-кетоацетиленов или алкинил-9,10-антрхинонов и соответствующих нуклеофилов можно осуществить направленный синтез целевых гетероциклов (схема 86), многие из которых являются перспективными при поиске новых медицинских агентов (пути *г*–*е*) [122, 125, 126].

8. МОДИФИКАЦИЯ ПРИРОДНЫХ МЕТАБОЛИТОВ АЦЕТИЛЕНОВЫМИ ГРУППАМИ, СКРИНИНГ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОДУКТОВ ТРАНСФОРМАЦИИ

Модификация природных метаболитов ацтиленовыми соединениями с целью поиска эффективных лекарственных средств стала одной из ведущих тенденций, возникшей на стыке органической и медицинской химии [15]. Одним из актуальных научных направлений этой области является трансформация тритерпеноидов лупанового ряда, в частности, бетулина **321** и бетулоновой кислоты **322** и их производных (схема 87).

Схема 85.



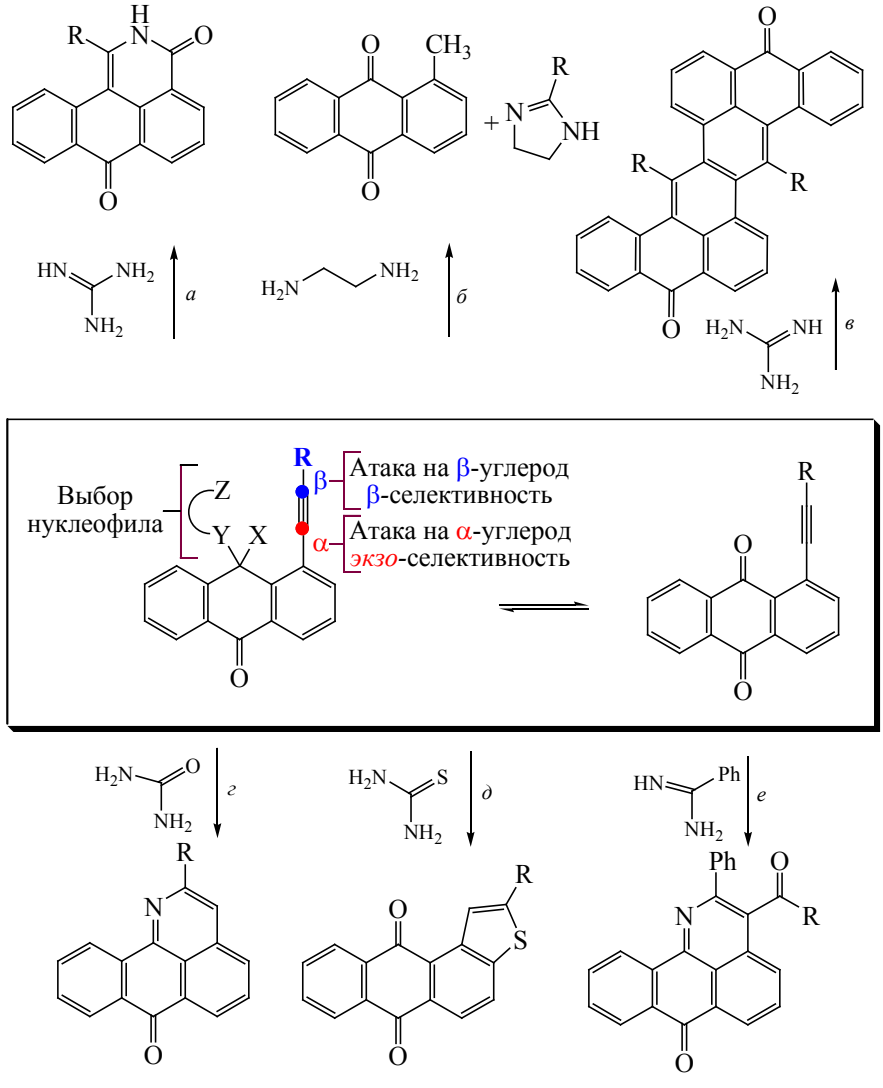
В качестве производных бетулоновой кислоты часто используют амиды и пептиды бетулоновой кислоты, которые обладают противоопухолевой активностью [127, 128]. С другой стороны, широко известна высокая биологическая активность многих природных ацетиленовых метаболитов [68], однако ацетиленовые производные бетулоновой кислоты были неизвестны.

Исходя из вышеизложенного, нами предпринято систематическое исследование по разработке методов синтеза ацетиленовых производных амидов бетулоновой кислоты, способов их модификации и изучение биологической активности полученных соединений [129–135].

Ключевой тритерпеновый алкиниламид **323** получен с выходом 55% взаимодействием ацилхлорида **324** с 4-аминофенилацетиленом **325** в присутствии триэтиламина [136] (схема 88).

Предшественник **323** открывает ряд возможностей для дальнейших синтетических модификаций. В частности, взаимодействие соединения **323**

Схема 86.



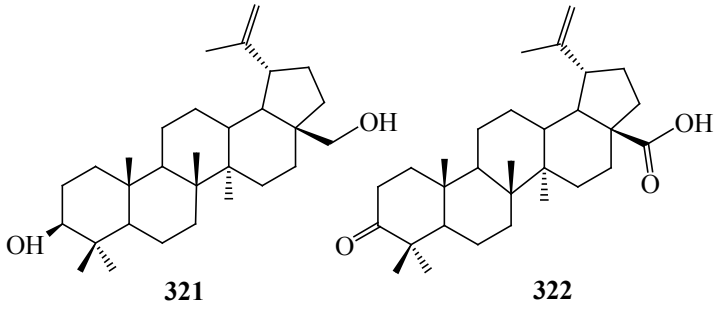
с пиперидином, морфолином и диэтиламином в присутствии параформа в условиях реакции Манниха (схема 89) приводит к образованию пропаргиламинов **326**, **327**, **328** с выходом 69, 75 и 68% соответственно. Эти соединения потенциально интересны с учетом данных об активности 3-арилпроп-2-иниламинов как ингибиторов скваленэпоксидазы у млекопитающих [137].

Кросс-сочетание Кадио–Ходкевича является одним из важных синтетических методов, традиционно используемого для получения производных диацетилена, включая диацетиленовые спирты, которые обладают высокой противораковой активностью [129]. Реакция соединения **323** с диметил-3-бромпропинолом в метаноле в присутствии CuCl, Et_2NH и $NH_2OH{\cdot}HCl$ протекала без осложнений, выход диацетиленового спирта **329** составил 73%.

В стандартных условиях реакции Соногаширы $[PdCl_2(PPh_3)_2–CuI–Et_3N]$ кросс-сочетание этинилпроизводного **323** с 2-бромпиридином (55°C, 18 ч) приводит к образованию дизамещенного ацетилена **330** (62%).

Синтезированные ацетиленовые производные бетулоновой кислоты исследованы на гепатопротекторные и противовоспалительные свойства с использованием модели CCl_4-индуцированного гепатита и каррагинан-индуцированного отека соот-

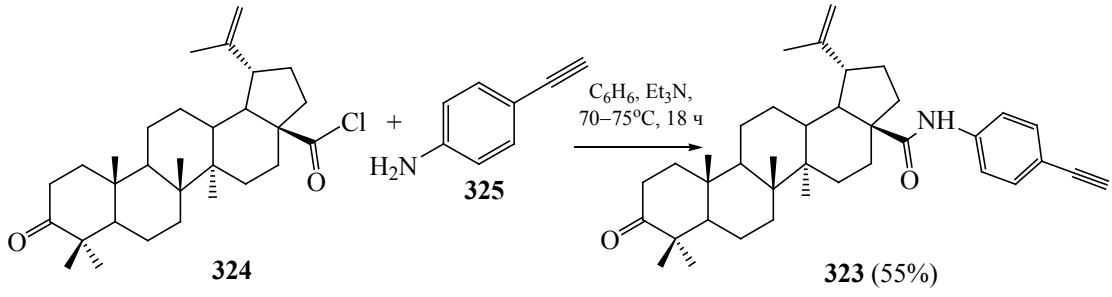
Схема 87.



321 Бетулин

322 Бетулоновая кислота

Схема 88.



324

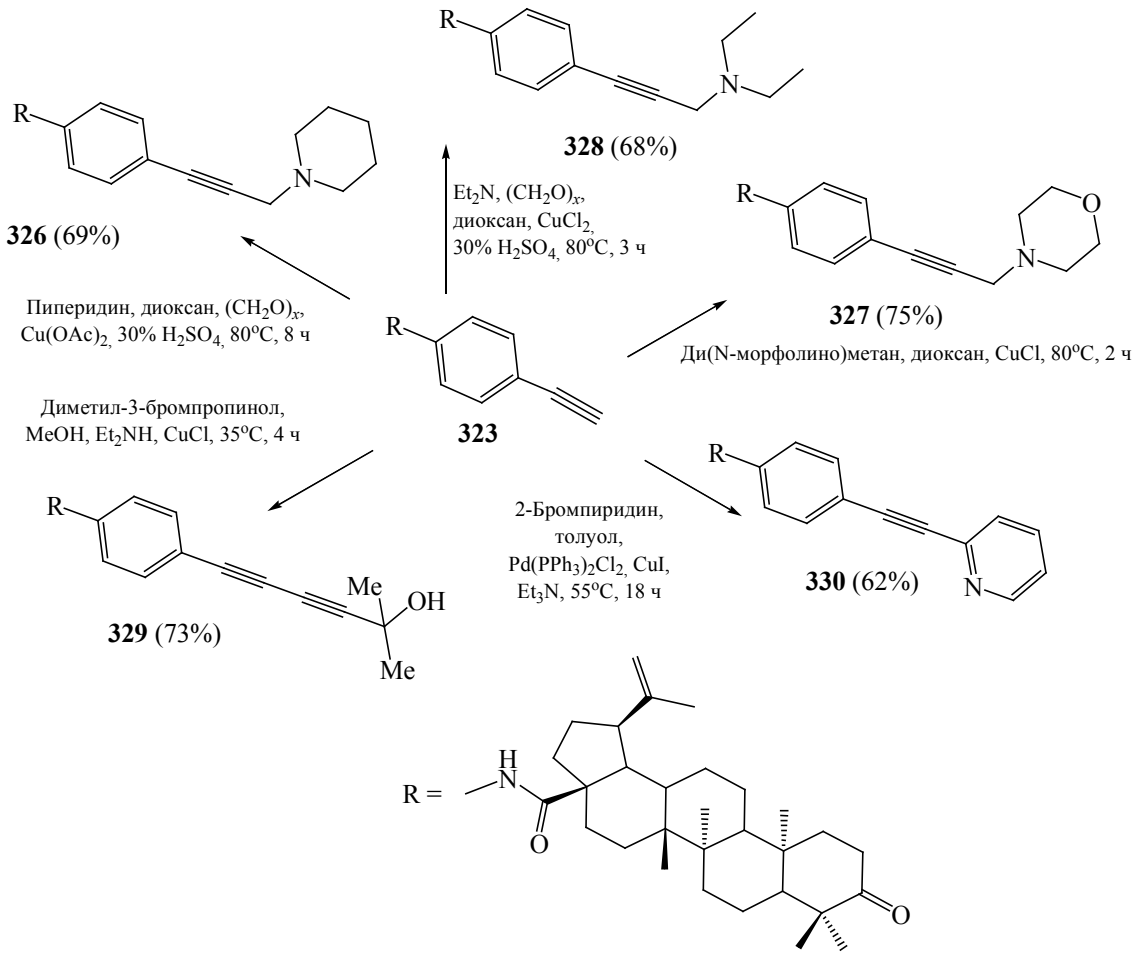
323 (55%)

ветственно [129]. Результаты биохимического анализа сыворотки крови животных при токсическом гепатите показали, что все соединения снижают активность щелочной фосфатазы, что подтверждает их антихолестатические свойства. Соединение **328** [136] продемонстрировало наиболее выраженный эффект, сравнимый с дигидрокверцетином. Соединение **326** имеет умеренный эффект, тогда как соединение **327** проявляет слабое антихолестатическое действие. Установлено, что два из исследованных соединений уменьшают активность ALT и AST (аланин- и аспартатаминотрансфераз) в результате антицитолитического действия. Производные бетулоновой кислоты **328** и **326** снижают активность трансаминаз в 1,8- и в 1,6 раза, тогда как референсный дигидрокверцетин вызывает только 1,4-кратное снижение активности.

В развитие этого направления были продолжены поиски новых представителей производных алкинил-бетулоновой кислоты на основе другого типа трансформации тройной связи в бетулоновой кислоте [132]. Инновации в органическом синтезе часто открывают новые возможности для успешного поиска лекарственных средств. К таковым относится реакция циклоприсоединения азидов к алкинам, обычно называемая клик-химией [138].

1,3-Диполярное циклоприсоединение, впервые описанное Хьюсгеном [139], требует высоких температур и приводит к образованию двух региоизомеров, требующих разделения. Значительный прогресс достигнут в 2002 г., когда сразу две группы ученых сообщили о том, что катализ Cu(I) обеспечивает ускорение этой реакции в 10 миллионов раз [140, 141]. Превращения протекают в мягких условиях, которые совместимы с большинством функциональных групп. Эта реакция открывает рациональный подход к получению биоконъюгатов бетулоновой кислоты с триазолами. Следует подчеркнуть, что создание биогибридов является ведущей тенденцией в современной органической химии и биохимии. Это отмечено в новом обзоре [142], в котором приводятся данные об ее успешном использовании для получения конденсированных тетрациклических систем ряда 5-диазоцин-2-она.

Схема 89.

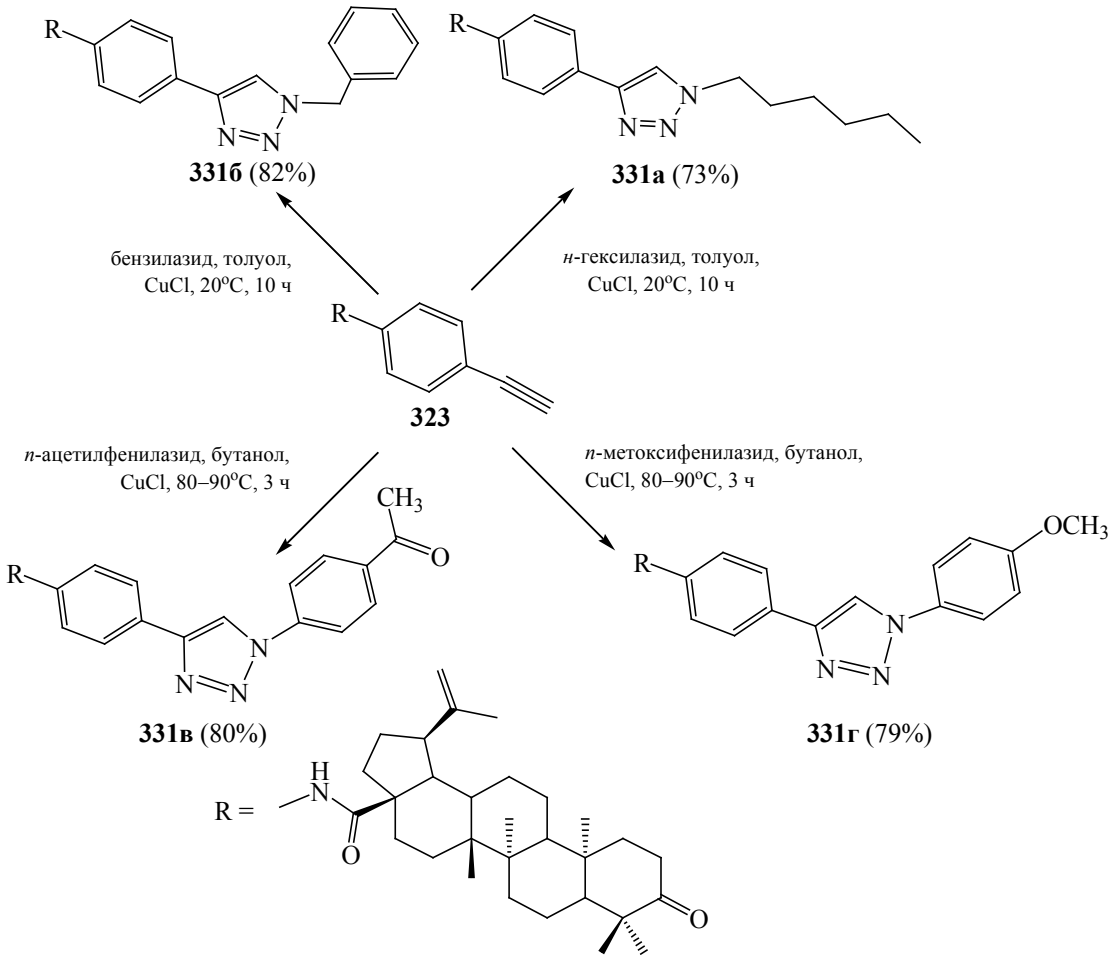


Циклоприсоединение алкил- и арилазидов по тройной связи гладко протекает в толуоле или *н*-бутаноле в присутствии CuCl с образованием 4-замещенных 1,2,3-триазолов **331а**–**г** с выходами 67–88%. Интересно, что алкилазиды реагируют при комнатной температуре, тогда как более стабильные арилазиды требуют нагрева до 90°C [132] (схема 90).

Совместно с коллегами из Новосибирского института органической химии СО РАН (Т.Г. Толстикова) выполнено исследование противовоспалительной активности нового набора бетулоновых конъюгатов на мышах с использованием модели отека лапы, индуцированного гистамином. Кроме того, антиоксидантные свойства триазолов были протестированы с использованием модели токсического гепатита, позволившей установить их действие через проявление окислительного стресса, сопровождающего воспаление. Установлено, что в диапазоне доз 20–50 мг/кг эти соединения проявляют относительно низкую противовоспалительную активность.

Только один конъюгат **331в** вызывал статистически значимый эффект, его активность вдвое ниже, чем у индометацина. Противовоспалительная активность увеличиваются для триазольных производных бетулоновой кислоты в следующем порядке **331а** < **331б** < **331г** < **331в**. На модели CCl_4-индуцированного гепатита все соединения, вводимые перорально в дозе 20 мг/кг, показано значительное снижение концентрации вторичных продуктов окисления в кровь. Примечательно, что соединения **331а** и **331б** сопоставимы с эталонным антиоксидантом дигидрокверцетином, тогда

Схема 90.



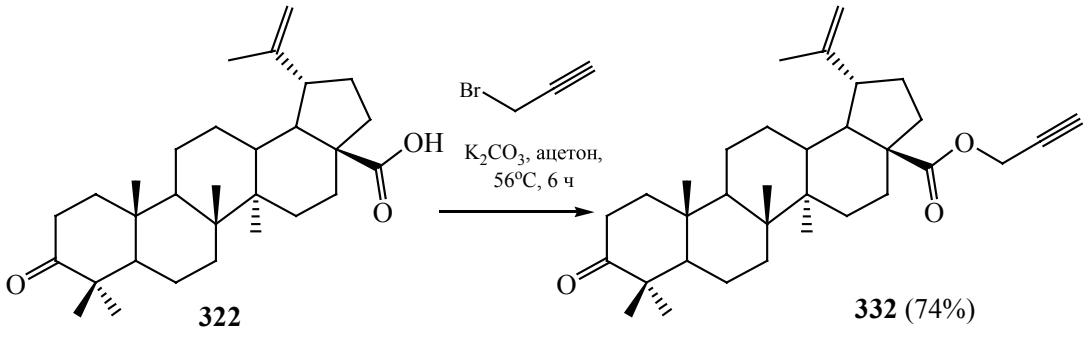
как соединения **331в** и **331г** превышают эту активность в 1.4 раза. Антиоксидантный эффект увеличивается в ряду **331а** < **331б** < **331г** < **331в**, что коррелирует с наблюдаемой противовоспалительной активностью. Наблюдаемые корреляции между противовоспалительной и антиоксидантной активностью указывают на существенный вклад последней в механизм противовоспалительного действия триазольных производных бетулоновой кислоты.

Следующим шагом в развитии этого направления была разработка методов синтеза биогибридов, содержащих бетулоновую кислоту и 1,2,3-триазолилпептиды [133]. Синтез исходного этинильного производного **332** осуществлен реакцией бетулоновой кислоты **322** с пропаргилбромидом в присутствии K_2CO_3 (схема 91).

Азидопептиды **333** получали [133] по методу, предложенному в работе [143]. Взаимодействие между алкином **332** и соответствующими азидами **333а**–**е** проводили в системе 10% $CuSO_4$–$5H_2O$–40% аскорбата натрия в двухфазной смеси CH_2Cl_2–H_2O (10:1) в течение 4–9 ч при 40°C, что приводило к триазолам **334а**–**е** с выходами от хороших до отличных (схема 92).

Противовоспалительную активность оценивали с помощью модели индуцированного гистамином отека лапы мышей. Четыре соединения проявили умеренную активность, тогда как два из них (**334а** и **334е**) значительно уступают по активности индометацину. Можно предположить, что конъюгаты со снятой защитой могут обладать хорошей активностью.

Схема 91.



322 **332** (74%)

Учитывая, что 1,2,3-триазольные фрагменты являются идеальными линкерами, поскольку они чрезвычайно стабильны в типичных физиологических условиях и могут образовывать водородные связи, были продолжены исследования биогибридов бетулоновой кислоты с пептидами как потенциальных противовоспалительных средств с повышенной растворимостью в биологических средах [134]. В работе сообщается о синтезе и исследовании фармакологических свойств производных бетулоновой кислоты, содержащих 1,2,3-триазольные пептидные фрагменты в положении C^3. Исходные производные бетулоновой кислоты **335а** и **335б**, содержащие алкиновую группу в положении C^3, получали реакцией этинилмагнийбромида с бетулоновой кислотой **322** (схема 93).

Основным продуктом реакции был диастереоизомер **335а** с аксиально ориентированной алкинильной группой с выходом 82%, минорный продукт **335б** имеет экваториально ориентированную этинильную группу (выход 11%).

Исходные азидопептиды **334** получали по реакции Уги из доступных хиральных изоцианоазидов с карбонильными соединениями (формальдегид или ацетон), 2,4-диметоксибензилмамином и Boc-защищенными аминокислотами [144].

Процесс конъюгации исследован на примерах реакции производных бетулоновой кислоты **335а**, **335б** и азидопептидов **334**. Для оптимизации процесса изучены различные условия реакции (аскорбат натрия–$CuSO_4$ в CH_2Cl_2–H_2O или ТГФ–H_2O и CuCl в толуоле или бутан-1-оле). Производное бетулоновой кислоты **335а** с аксиально ориентированной этинильной группой в положении C^3 реагировало с азидопептидами **334а**–**е** в присутствии Cu(I) с образованием конъюгатов **336а**–**е** с выходами 60–88% (табл. 9).

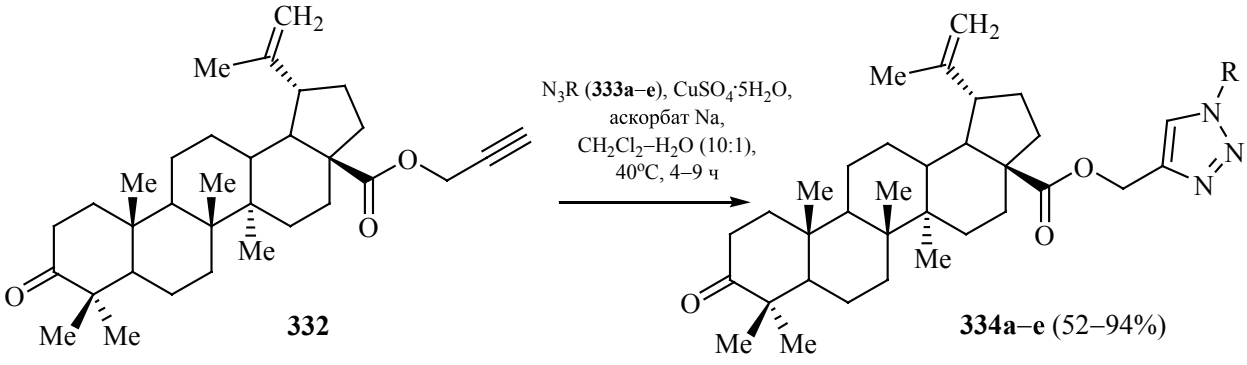
Минорный продукт этинилбетулоновой кислоты **335б** также реагировал с пептидом **334д** с выходом конъюгата **337** 73%.

Полученные соединения испытаны на противовоспалительную активность. Тестирование соединений **335**, **336** и **337** *in vivo* выполнено с использованием модели отека лапы, индуцированного гистамином. Обнаружено, что внутрибрюшинно вводимые соединения **336а**, **336б**–**г**, содержащие аланин, серин, триптофан и остатки гистидина соответственно, проявляли значительный противовоспалительный эффект, уменьшая вызванный гистамином отек у мышей на 33.4, 31.5, 23.0, и 38.8% соответственно относительно контроля.

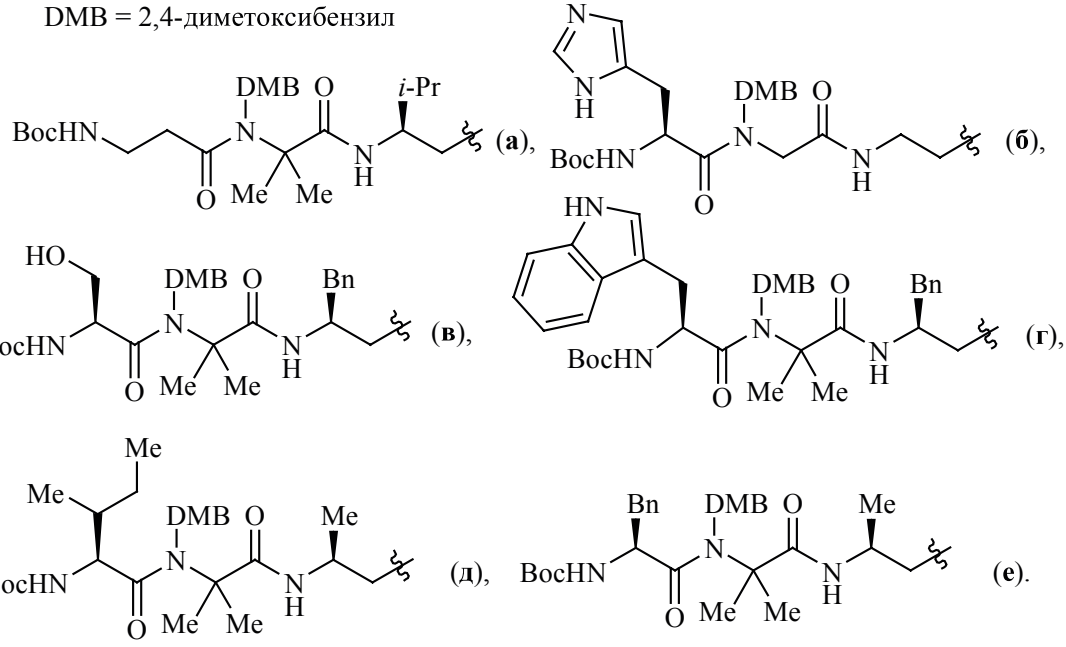
Соединение **336д**, имеющее остаток изолейцина, уменьшало воспаление в лапе мышей на 31.2% в отличие от его эпимера **337**, имеющего противоположное расположение гидроксильной группы и фрагмент триазола в положении C^3, который демонстрирует отсутствие выраженного противовоспалительного эффекта (14.5%). Следует отметить, что исходная 3-этинил-бетулоновая кислота **335а** проявляет выраженный противовоспалительный эффект (25.2%).

Другое направление модификации природных метаболитов связано с трансформацией производных дитерпеновых смоляных кислот. Среди них одной из самых доступных и перспективных является левопимаровая кислота **338** – основной компонент сосновой живицы (схема 94).

Схема 92.



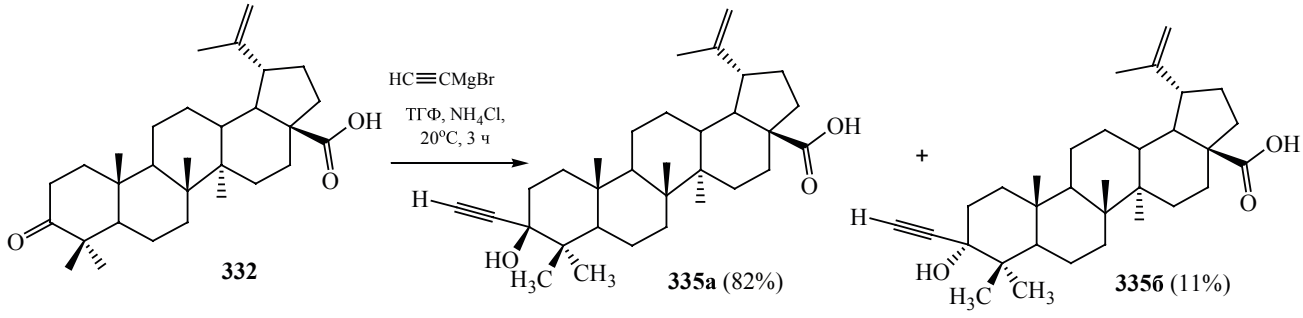
DMB = 2,4-диметоксибензил

R =  (**а**), (**б**), (**в**), (**г**), (**д**), (**е**).

Производные левопимаровой кислоты играют важную роль в защите против насекомых и болезнетворных микроорганизмов [145]. Молекула левопимаровой кислоты **338** представляет собой удобную платформу для модификации, поскольку имеет сопряженный диеновый фрагмент, который можно использовать в реакции Дильса–Альдера, а карбоксильная группа способна к легкой функционализации. До наших работ сведения о получении ацетиленовых производных левопимаровой кислоты отсутствовали. Исходя из вышесказанного, нами разработаны методы синтеза ацетиленовых производных левопимаровой кислоты и изучена их противовоспалительная активность [146].

Нами выбрана схема синтеза ключевого соединения – проп-2-инил-1-карбоксилата **339**, включающая двойную модификацию молекулы левопимаровой кислоты **338** – диеновый синтез с 1,4-нафтохиноном и последующее введение пропаргильного остатка в карбоксильную группу. Смесь живицы и 1,4-нафтохинона выдерживали при комнатной температуре в течение 7 сут, затем нафтохинонлевопимаровую кислоту **340** отфильтровывали, выход аддукта составил 93%. Описание синтеза нафтохинопимаровой кислоты **340** приведено в работе [147]. Ключевое соединение – проп-2-инил-1-карбоксилат – получен взаимодействием кислоты **340** и пропаргилбромида в

Схема 93.

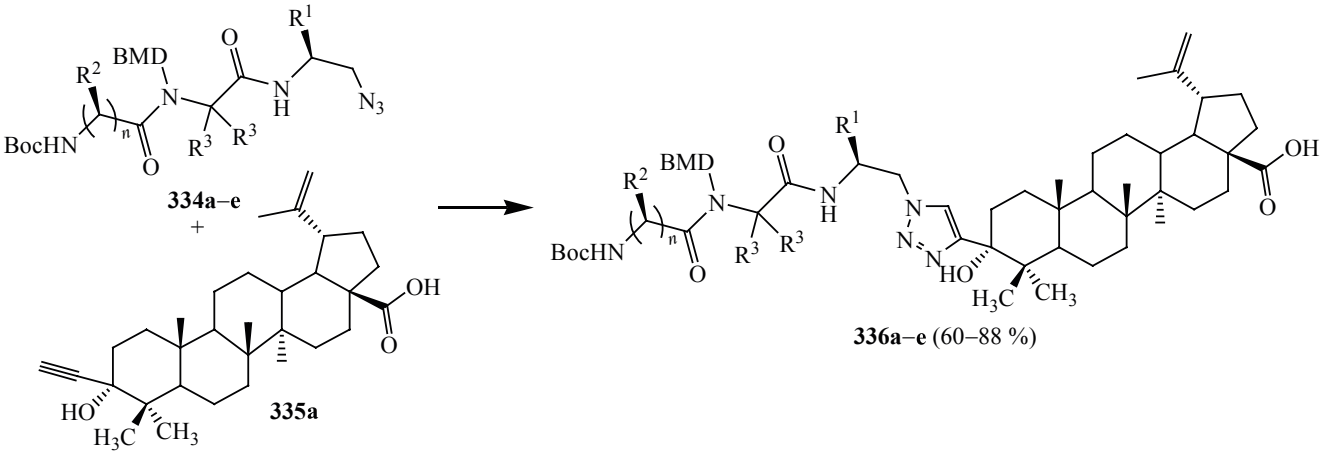


присутствии K_2CO_3, выход 1-алкина **339** составил 30% (схема 95).

Известно, что пропаргиламины проявляют ценные для медицины биологические свойства. Среди таких соединений обнаружены ингибиторы ферментов сквален-эпоксидазы млекопитающих [137]. Для получения соединений **341а–г** нами использованы заранее приготовленные бисаминометаны. Синтез проводили в диоксане в присутствии CuCl при комнатной температуре в инертной атмосфере (0.5 ч). В результате получены продукты аминоалкилирования **341а–г** с выходами 88–95% (схема 96).

Производные левопимаровой кислоты **339**, **341а–г** исследованы на стандартной модели воспаления лапы мышей, индуцированного гистамином. Согласно результатам, все синтезированные основания Манниха **341а–г** при внутрибрюшин-

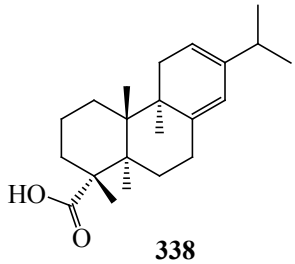
Таблица 9. Выходы продуктов кросс-сочетания **336а–е**



Продукт реакции	R^1	R^2	R^3	*n*	Условия реакции[a]	Выход, %
336а	H	(2-Имидазолил)метил	H	1	*i*	77
336б	*i*-Pr	H	Me	2	*ii*	65
336в	Bn	CH_2OH	Me	1	*iii*	71
336г	Bn	(3-Индолил)метил	Me	1	*i*	76
336д	Me	*s*-Bu	Me	1	*i*	88
336е	Me	Bn	Me	1	*iv*	60

[a] *i,* CuCl, толуол, 25–110°C, 9–11 ч; *ii*, аскорбат натрия, $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, CH_2Cl_2–H_2O (10:1), 40°C, 7 ч; *iii*, CuCl (15 мол%), бутан-1-ол, 115°C, 7 ч; *iv*, аскорбат натрия, $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, ТГФ–H_2O (10:1), 25°C, 7 ч.

Схема 94.



338

ном введении мышам в дозе 20 мг/кг проявляют достоверный противовоспалительный эффект (26–41%) относительно контроля. У всех соединений, кроме ацетилена **339**, величина отека не имела достоверных различий с таковой у референс-препарата, вводимого в аналогичной дозе [148].

На основании данных, полученных при проведении эксперимента, можно заключить, что основания Манниха с морфолиновым (**341б**) и диэтиламиновым (**341в**) остатками, обладают выраженной, а с пирролидиновым (**341а**), пиперидиновым (**341г**) фрагментами и собственно 1-алкин – умеренной противовоспалительной активностью [135, 146, 149].

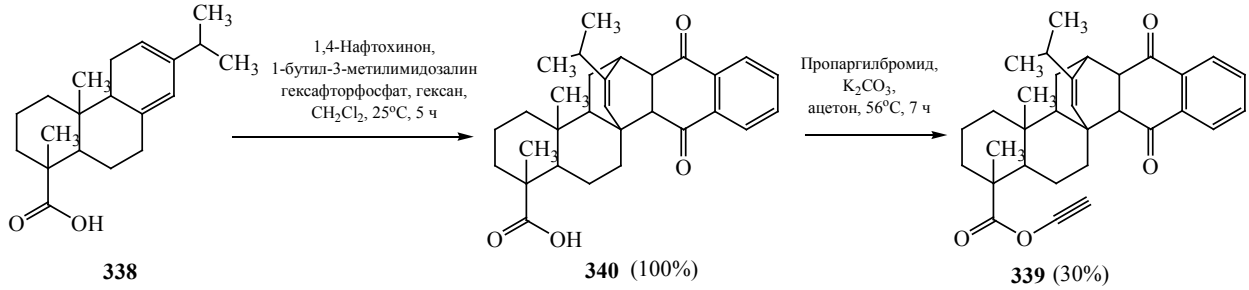
Наше внимание привлек другой тип дитерпеновых приоизводных – растительных алкалоидов семейства *Aconitum septentrionale*, широко распространенного в Сибири. Лаппаконитин **342** (схема 97) представляет собой природный дитерпеноидный алкалоид, действующий, как натриевый канал человеческого сердца, блокатор и обладающий широким спектром биологической активности. Этот интерес обусловлен тем, что лаппаконитин, бромистоводородная соль которого применяется в качестве антиаритмического препарата в России под названием аллапинин [150]. Однако препарат подвергается значительной фотодеградации. Последняя может быть причиной фототоксичности препаратов, что снижает его практическую ценность вмедицинской практике.

В связи с этим нами предприняты исследования по разработке методов химической модификации лаппаконитина и изучена возможность повышения фотостабильности на основе продуктов трансформаии. В качестве основной стратегии трансформации лаппаконитина нами выбрана модификация молекулы путем введения ацетиленовых групп [151–154]. Выбранный тип субстратов определяется тем, что многие ацетиленовые производные также используются в медицинской практике как противораковые агенты [68, 155].

Синтез целевых производных лаппаконитина с различными заместителями при углероде тройной связи осуществлен реакцией Соногаширы 5-иодлаппаконитина **343** с соответствующими терминальными ацетиленами **15**, **17**, **344**–**350** в системе $Pd(PPh_3)_2Cl_2$–CuI–NEt_3. Выходы целевых продуктов **351а**–**и** составили 67–85% (схема 98).

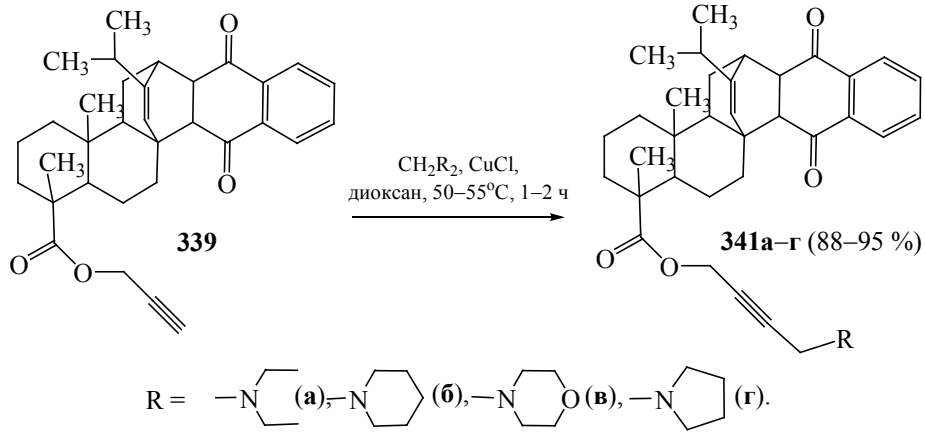
Синтезированные соединения изучены для выявления корреляции природы заместителей с фотостабильностью потенциальных лекарств на основе флуоресцентного анализа [156, 157]. Результаты фотохимического исследования [156] показали, что замещение в ароматическом кольце молекулы лаппаконитина значительно снижает скорость фотодеградации этих соединений. Как видно из спектров поглощения лаппаконитина и его ацетиленовых производных **351а**–**в**, **д**, введение заместителей влияет на положение максимума поглощения и коэффициент экстинкции. Спектры

Схема 95.



338 **340** (100%) **339** (30%)

Схема 96.



также демонстрируют заметное красное смещение (**351и**) и рост длинноволновых полос (**351а**–**в**, **д**). Высокие коэффициенты экстинкции позволяют отнести эти производные лаппаконитина к системам с π^*–π-типом возбуждения.

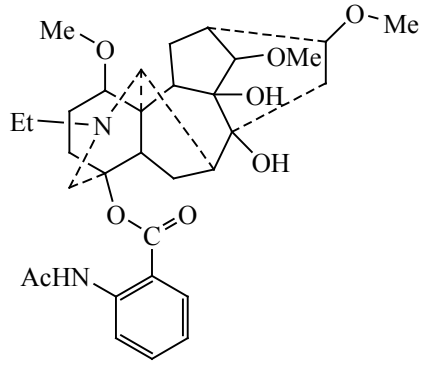
Возможные причины такого различия, по-видимому, связаны с особенностями влияния заместителей на процесс связывания лекарственного средства с рецептором [157]. В этой работе влияние заместителей на свойства в лаппаконитина и его производных изучали с помощью элементарных процессов фоторазложения. Данный подход включает совместный анализ фотофизических свойств исследуемых систем и их квантовыми выходами фотораспада. Это позволяет проследить влияние заместителей, расположенных в дитерпеноидном скелете и антранильном фрагменте лаппаконитина. Суммируя полученные данные, установлена обратная зависимость флуоресценции и фотодеградации. Эта корреляция, установленная для лаппаконитина, позволяет предложить способ оценки фотостабильности потенциальных лекарств на основе флуоресцентного анализа.

Другая часть работы была посвящена модификации ацетиленовыми заместителями природного продукта комбрестатина А-4 **352**, выделенного из южно-африканской ивы (*Combretum caffrum*) [111, 158, 159]. Наиболее эффективным из комбретастатинов является комбретастатин А-4 **352** (схема 99), который показал высокую цитотоксическую активность в отношении широкого спектра опухолей человека, включая многие лекарственно-устойчивые клеточные линии [160].

Структурной особенностью комбретастатинов является наличие мостика из двух или трех атомов между двумя ароматическими кольцами, одно из которых обязательно является 1,2,3-триметоксибензольным остатком. Соединения такого типа получают обычно реакциями конденсации или арилирования.

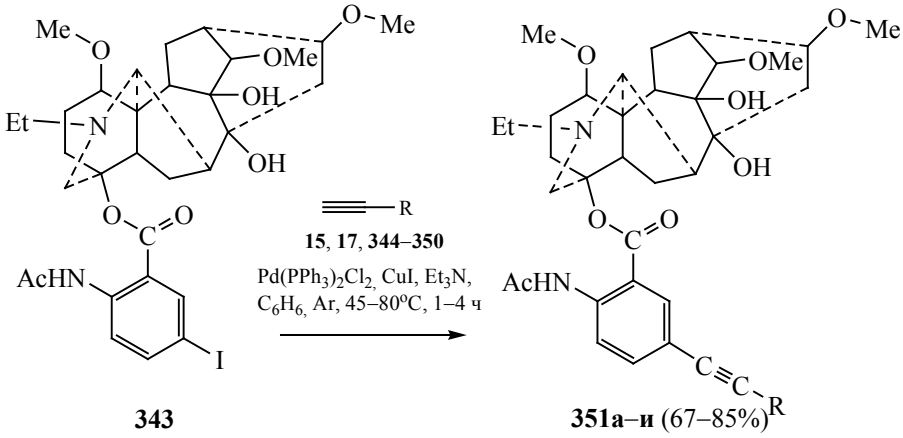
В последние годы наблюдается тенденция поиска аналогов комбретастатина А-4 путем замены *цис*-олефинового мостика на гетероциклические остатки, например, 5-членные азотистые гетероциклы (пиразол, имидазол, оксазол), которые обладают высокой противоопухолевой активностью

Схема 97.



342

Схема 98.



343 **351а–и** (67–85%)

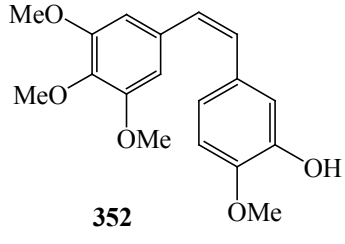
R = Me, OH, Me (**351а**, **15**), Ph (**351б**, **17**), N, N (**351в**, **344**), Me, H_2N, N (**351г**, **345**), O, Cl, O (**351д**, **346**), OH (**351е**, **347**), NH_2, O, OH, O (**351ж**, **348**), Me, O, N, H, N (**351з**, **349**), Me, OH, Me (**351и**, **350**).

[160]. Однако получение указанных аналогов сопряжено с многостадийным синтезом [160] или металлорганическим синтезом и использованием абсолютных растворителей [161].

Нами предложен новый подход к синтезу аналогов комбретастатина А-4, основанный на синтезе дизамещенных диарилацетиленов с их последующей функционализацией. Исходные α-кетоацетилены **353**–**355** получали катализируемым Pd-кросс-сочетанием бензоилхлоридов **356** с терминальными алкинами **8**, **168**, **185** (схема 100) [111, 158].

Арил(арилэтинил)кетон **353** с активированной тройной связью позволяет осуществить нуклеофильное присоединение полифункциональных нуклеофилов (гидразингидрат, гидроксиламин и гуанидин) путем нагревания соответствующих оснований с кетоацетиленом **353** с образованием

Схема 99.



352

Схема 100.

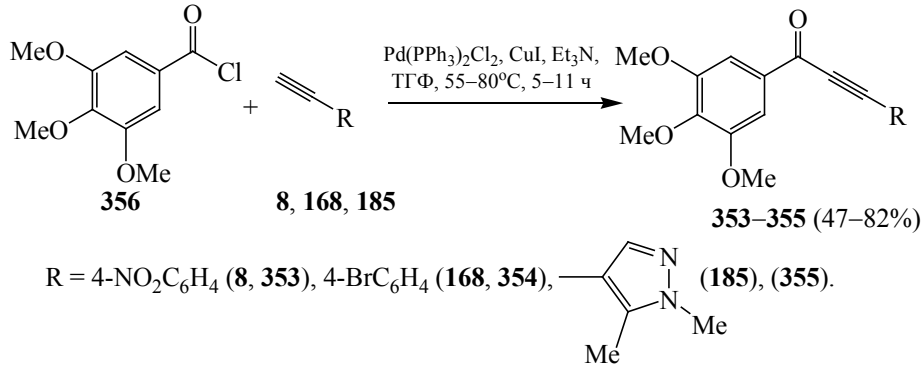
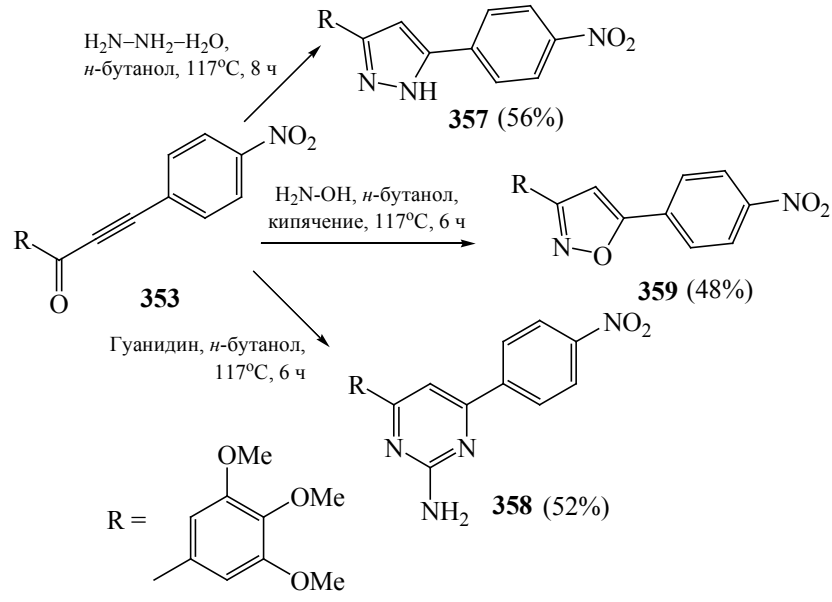


Схема 101.



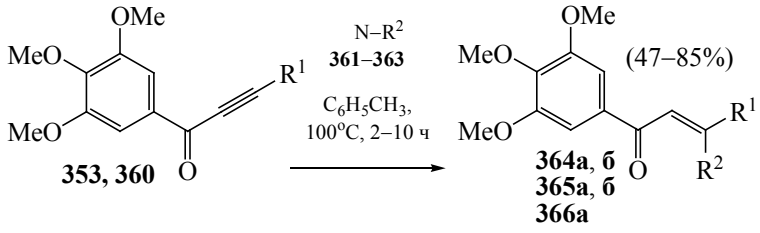
пиразола **357** (56%), пиримидина **358** (52%) или производного изоксазола **359** (48%) – аналогов комбретастатина А-4 [158] (схема 101).

Таким образом, арил(арилэтинил)кетоны представляют собой перспективные синтоны, которые позволяют реакцией присоединения азотсодержащих нуклеофилов к активированной тройной связи синтезировать неизвестные ранее аналоги комбретастатина А-4 с азольными и азиновыми мостиками.

Синтез и исследование противовоспалительной активности новых аналогов комбретастатина приведены в работе [159]. Чтобы получить систематический ряд β-аминовинилкетонов, необходимый для фармакологического изучения, в качестве исходных ацетиленов выбраны субстраты, несущие донорную (метокси-) и акцепторную (нитро-) группы в арилалкиновой части молекулы, а в качестве реагентов – пирролидин, пиперидин и морфолин. Смесь кетоацетиленов **353**, **360** и вторичных аминов нагревали при кипении бензоле (пирролидин) или толуоле (морфолин, пиперидин), реакция заканчивалась за 2–10 ч образованием целевых виниламинов с выходами 47–85% (схема 102).

На модели гистаминового воспаления показано, что соединения с пиперидиновым (**306г**) и

Схема 102.



R^1 = 4-NO_2Ph (**а**), 4-$OMeC_6H_4$ (**б**);

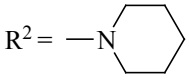
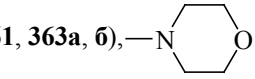
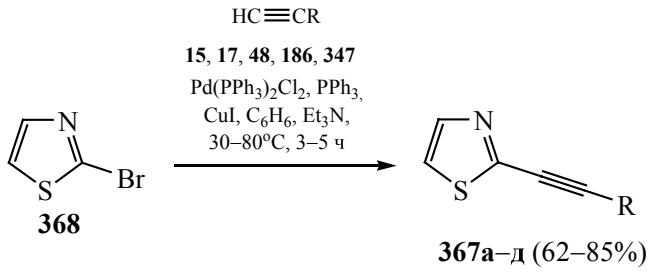
R^2 =  (**361**, **363а**, **б**),  (**362**, **364а**, **б**), (**363**, **365**).

Схема 103.



R = Me_2COH (**15**, **367а**), Ph (**17**, **367б**), Me_3Si (**48**, **367в**), α-Py (**186**, **367г**), CH_2OH (**347**, **367д**).

морфолиновым (**307в**) фрагментами не проявляют противовоспалительной активности, тогда как β-аминовинилкетоны с пирролидиновым (**308в**), пиперидиновым (**306в**) и морфолиновым (**307г**) остатками снижают величину отека в среднем в 1.5 раза относительно контроля. При этом их эффект не имеет достоверных различий с таковым у индометацина.

При поиске биологически активных веществ интерес представляют не только биоконъюгаты, включающие природные метаболиты, но и синтетические составляющие, например, биоконъюгаты алкины–тиазол. Ацетиленовые производные гетероциклов широко и успешно применяются при поиске и изучении биологической активности [27]. Также известно, что производные тиазолила обладают противовоспалительной активностью [162].

В настоящее время компьютерный анализ взаимосвязей структура–активность широко используются при разработке методов синтеза перспективных биологически активных соединений. Одной из таких компьютерных программ является PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), предсказывающая одновременно несколько сотен видов биологических активности для веществ из разных химических классов на основании их структурных формул [163]. Такой анализ значительно увеличивает шанс обнаружить новые химические соединения с заданными параметрами.

Принимая во внимание вышеизложенное, нами синтезирован ряд этинилтиазолов и изучена их противовоспалительная активность с использованием сервиса PASS [164]. Целевые этинилтиазолы **367а**–**д** синтезированы Pd–Cu-катализируемым кросс-сочетанием Соногаширы 2-бромтиазола **368** с 1-алкинами (схема 103). Выходы синтезированных соединений составили 62–85%.

Противовоспалительное действие тестируемых соединений *in vivo* оценивали на мышах (внутрибрюшинная иньекция) с помощью модели карраге-

нин-индуцированного отека лапы мышей. Защита составила от 58 до 80% (наиболее сильнодействующее соединение **367г**), в то время как препарат сравнения индометацин имеет 44% защиты при эквивалентной концентрации.

Таким образом, результаты исследований биологичекской активности ацетиленилбиоконъюгатов, содержащих как природные метаболиты, так и синтетические остатки, являются перспективынми в поиске, прежде всего, соединений с противовоспалительной активностью.

9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем обзоре обобщены результаты многолетних исследований авторов по синтезу, химическим, физико-химическим и биологическим свойствам алкиниларенов и -гетаренов, опубликованных с 2000 по 2022 г. г. В этом заключении приводится краткий перечень наиболее значимых авторских результатов в области химии ацетилена

Установлено, что, хотя реакция Соногаширы и в настоящее время остается наиболее востребованным, удобным методом синтеза ацетиленов, продолжается ее усовершенствование и поиск новых подходов к введению тройной связи в арены и гетарены. Показана принципиальная возможность осуществления однореакторного синтеза монозамещенных арил(гетарил)ацетиленов путем прямой конденсации HC≡CH с иодаренами и -гетаренами в присутствии $Pd(PPh_3)_2Cl_2$–CuI и K_2CO_3 в ДМФА (раздел 2). Можно отметить, что такая попытка, предпринятая японскими учеными, была безуспешной.

Выявлена специфика обратной реакции Фаворского, протекающей в присутствии KOH, для ацетиленовых спиртов 18-краун-6-эфира, связанная с селективным комплексообразованием с катионами калия (раздел 3).

Важное фундаментальное значение имеют результаты по разработке методов синтеза и изучению химических и магнитных свойств спин-меченых соединений 3-имидазолинового ряда – ранее не известного класса соединений (раздел 4). Направленным синтезом радикалов удалось подтвердить предположение о наличии так называемого спинового катализа. Впервые удалось зарегистрировать значительный магнитный эффект (20–30%).

Пионерскими результатами представляются данные по разработке метода синтеза 1,3-бутадиниларенов и -пиразолов, ключевой стадией которого является реакция «ацетиленовой молнии» – прототропной изомеризации соответствующих интернальных диацетиленов под действием 2-аминоэтиламида лития (раздел 5). Синтез 1,3-бутадиинильных производных – нетривиальная задача ввиду лабильности диацетиленов, особенно это относится к терминальным 1,3-бутадиинам.

В разделе 6 представлены практически важные результаты по направленной циклизации гидразидов о-ацетиленилбензойных кислот. В основных условиях реакция может быть направлена по трем альтернативным путям в зависимости от природы заместителей в ацетиленовой части. Циклизация может быть осуществлена как по 6-*эндо-диг*-пути, так и по 5-*экзо-диг*-маршруту. Это открывает возможности получения трех многообещающих биологически активных классов гетероциклов: бензопирролидоны, бензопиридазоны или бензодиазиноны.

Важнейшим фундаментально значимым результатом представляется углубленное изучение открытой нами новой многоканальной реакции мягкого расщепления прочной тройной связи в α-кетоацетиленах под действием этилендиамина, приводящее к соответствующим арилметилкетонам и 2-R-имидазолинам или замещенным амидам (раздел 7).

Пионерский характер имеет открытая реакция весьма необычной димеризации интернальных 1-алкинил-9,10-антрахинонов под действием сильных оснований (KOH или гуанидина), приводящей к образованию 9,18-диарилтетрабензо[*a,de,j,mn*]тетрацен-4,13-дионов. Это необычное превращение расширяет наши представления о природе тройной связи. Это новая страница в химии ацетилена [165], который анонсирует наиболее фундаментально значимые результаты в области синтетической органической химии.

Самостоятельное значение имеют результаты, представленные в разделе 8, отражающие практическую значимость алкинов при поиске биологически активных соединений. В этом разделе приведены данные по модификации производных бетулоновой кислоты ацетиленовыми остатками

и более глубокой трансформации тройной связи. Триазольные производные на основе алкинилбетулоновой кислоты оказали значительный антиоксидантный эффект, превышающий эталонный дигидрокверцетин в 1.4 раза.

Основываясь на литературных и собственных данных в указанной области, можно предположить, что в ближайшее время усилия химиков-синтетиков будут направлены на поиск рациональных путей практического применения высокого потенциала соединений с тройной связью, в первую очередь, в медицинской химии и в производстве новых современных материалов.

Авторы этого обзора надеются, что им удалось продемонстрировать высокую и уникальную реакционную способность алкинов, что позволит читателю использовать широкие потенциальные синтетические возможности ацетиленов практически в любой области органической и смежной с ней медицинской химии.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Василевский Сергей Францевич, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5754-8777

Степанов Александр Александрович, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4774-2688

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования (FWGF-2021-0003).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Аавторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Василевский С.Ф., Степанов А.А.* // Вестн. СПбГУ. 2013. Т. 4. № 4. С. 181.
2. *Diederich F., Stang P.J., R.Tykwinski R.* Acetylene Chemistry: Chemistry, Biology and Material Science. Weinheim: Wiley-VCH, 2005.
3. *Белецкая И.П., Nájera C., Yus M.* // Усп. хим. 2020. Т. 89. № 10. С. 1074; *Beleckaya I.P., Nájerab C., Yusb M.* // Russ. Chem. Rev. 2020. Vol. 89. P. 1074. doi 10.1070/RCR4953
4. *Alabugin I.V., Gonzalez-Rodriguez E., Kawade R.K., Stepanov A.A., Vasilevsky S.F.* // Molecules. 2019. Vol. 24. N 6. P. 1036. doi 10.3390/molecules24061036
5. *Василевский С.Ф., Степанов А.А.* // Усп. хим. 2022. Т. 91. № 1. С. 1; *Vasilevsky S.F., Stepanov A.A.* // Russ. Chem. Rev. 2022. Vol. 91. P. RCR5020. doi 10.1070/RCR5020
6. *Bidusenko I.A., Schmidt E.Y., Ushakov I.A., Trofimov B.A.* // Eur. J. Org. Chem. 2018. Vol. 2018. N 35. P. 4845. doi 10.1002/ejoc.201800850
7. *Harris T., Alabugin I.V.* // Mendeleev Commun. 29. N 3. P. 237. doi 10.1016/j.mencom.2019.05.001
8. *Rodygin K.S., Ledovskaya M.S., Voronin V.V., Lotsman K.A., Ananikov V.P.* // Eur. J. Org. Chem. 2021. Vol. 2021. N 1. P. 43. doi 10.1002/ejoc.202001098
9. *Гусарова Н.К., Михалева А.И., Шмидт Е.Ю., Малышева А.Г.* Химия ацетилена. Новые главы. Новосибирск: Сибирское предприятие «Наука», 2013.
10. *Nicolaou K.C., Das D., Lu Y., Rout S., Pitsinos E.N., Lyssikatos J., Schammel A., Sandoval J., Hammond M., Aujay, M., Gavrilyuk J.* // J. Am. Chem. Soc. 2020. Vol. 142. N 5. P. 2549. doi 10.1021/jacs.9b12522
11. *Торозова А.С., Королькова А.А., Краснова И.Ю., Шифрина З.Б.* // Изв. АН. Сер. хим. 2020. № 1. С. 91; *Torozova A.S., Krasnova I.Y., Shifrina Z.B., Korolkova A.A.* // Russ. Chem. Bull. 2020. Vol. 69. P. 91. doi 10.1007/s11172-020-2727-5
12. *Ramani A., Desai B., Patel M., Naveen T.* // Asian J. Org. Chem. Vol. 11. N 5. P. e202200047. doi 10.1002/ajoc.202200047
13. *Васильев А.А., Энгман Л., Серебряков Э.П.* // Изв. АН. Сер. хим. 2020. Т. 69. № 1. С. 169. *Vasil'ev A.A., Serebryakov E.P., Engman L.* // Russ. Chem. Bull. 2020. Vol. 69. P. 169. doi 10.1007/s11172-020-2739-1
14. *Gilmore K., Alabugin I.V.* // Chem. Rev. 2011. Vol. 111. N 11. P. 6513. doi 10.1021/cr200164y
15. *Voronin V.V., Ledovskaya M.S., Bogachenkov A.S., Rodygin K.S., Ananikov V.P.* // Molecules. 23. N 10. P. 2442. doi 10.3390/molecules23102442
16. *Sonogashira K., Tohda Y., Hagihara N.* // Tetrahedron Lett. 1975. Vol. 16. N 50. P. 4467. doi 10.1016/S0040-4039(00)91094-3
17. *Гвоздев В.Д., Шаврин К.Н., Егоров М.П., Нефедов О.М.* // Изв. АН. Сер. хим. 2021. № 11. С. 2051; *Gvozdev V.D., Shavrin K.N., Egorov M.P., Nefedov O.M.* // Russ. Chem. Bull. 2021. Vol. 70. N 11. P. 2051. doi 10.1007/s11172-021-3318-9
18. *Chinchilla R., Nájera C.* // Chem. Rev. 2007. Vol. 107. N 3. P. 874. doi 10.1021/cr050992x
19. *Brandsma L.,Vasilevsky S.F.,Verkruijsse H.D.* Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis. Berlin; Heidelberg; New York: Springer-Verlag, 1998.

20. *Trofimov B.A., Malysheva S.F., Gusarova N.K., Belogorlova N.A., Vasilevsky S.F., Kobychev V.B., Sukhov B.G., Ushakov I.A.* // Mendeleev Commun. 2007. Vol. 17. N 3. P. 181. doi 10.1016/j.mencom.2007.05.017
21. *Trofimov B.A., Vasilevsky S.F., Gusarova N.K., Malysheva S.F., Baranov D.S., Mamatyuk V.I., Gatilov Y.V.* // Mendeleev Commun. 2008. Vol. 18. N 6. P. doi 10.1016/j.mencom.2008.11.010
22. *Artem'ev A.V., Malysheva S.F., Gusarova N.K., Belogorlova N.A., Sukhov B.G., Sutyrina A.O., Matveeva E.A., Vasilevsky S.F., Govdi A.I., Gatilov Y.V., Albanov A.I., Trofimov B.A.* // Tetrahedron. 2016. Vol. 72. N 4. P. 443. doi 10.1016/j.tet.2015.11.009
23. *Artem'ev A.V., Kuimov V.A., Matveeva E.A., Bagryanskaya I.Y., Govdi A.I., Vasilevsky S.F., Rakhmanova M.I., Samultsev D.O., Gusarova N.K., Trofimov B.A.* // Inorg. Chem. Commun. 2017. Vol. 86. N P. 94. doi 10.1016/j.inoche.2017.09.008
24. *Govdi A.I., Vasilevsky S.F., Malysheva S.F., Kazheva O.N., Dyachenko O.A., Kuimov V.A.* // Heteroatom Chem. 2018. Vol. 29. N 4. P. e21443. doi 10.1002/hc.21443
25. *Okuro K., Furuune M., Miura M., Nomura M.* // Tetrahedron Lett. 1992. Vol. 33. N 37. P. 5363. doi 10.1016/S0040-4039(00)79093-9
26. *Vasilevsky S.F., Klyatskaya S.V., Tretyakov E.V., Elguero J.* // Heterocycles. 2003. Vol. 60. N 4. P. 879. doi 10.3987/COM-02-9698
27. *Vasilevsky S.F., Tretyakov E.V., Elguero J.* // Adv. Het. Chem. 2002. Vol. 82. N P. 1. doi 10.1016/S0065-2725(02)82026-8
28. *De La Rosa M.A., Velarde E., Guzmán A.* // Synth. Commun. 1990. Vol. 20. N 13. P. 2059. doi 10.1080/00397919008053137
29. *Bleicher L., Cosford N.D.P.* // Synlett. 1995. P. 1115. doi 10.1055/s-1995-5220
30. *Wright J.L., Gregory T.F., Boxer P.A., Meltzer L.T., Serpa K.A., Wise L.D., Hong-Bae S., Huang J.C., Konkoy C.S., Upasani R.B., Whittemore E.R., Woodward R.M., Yang K.C., Zhou Z.-L.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999. Vol. 9. N 19. P. 2815. doi 10.1016/S0960-894X(99)00482-5
31. *Dax S.L., Cook S.C.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996. Vol. 6. N 7. P. 797. doi 10.1016/0960-894X(96)00108-4
32. *Felding J., Kristensen J., Bjerregaard T., Sander L., Vedsø P., Begtrup M.* // J. Org. Chem. 1999. Vol. 64. N 11. P. 4196. doi 10.1021/jo982160n
33. *Elguero J., Jaramillo C., Pardo C.* // Synthesis. 1997. Vol. N P. 563. doi 10.1055/s-00000084
34. *Castro C.E., Stephens R.D.* // J. Org. Chem. 1963. Vol. 28. N 8. P. 2163. doi 10.1021/jo01047a008
35. *Василевский С.Ф., Мшвидобадзе Е.В.* // Межвузовский сборник. 2004. С. 190.
36. *Takahashi S., Kuroyama Y., Sonogashira K., Hagihara N.* // Synthesis. 1980. Vol. 1980. N 8. P. 627. doi 10.1055/s-1980-29145
37. *Sakamoto T., Kondo Y., Yamanaka H.* // Heterocycles. 1988. Vol. 28. N 9. P. 2225. doi 10.3987/REV-88-392
38. *Лозанова А.В., Степанов А.В., Мельник К.Е., Злоказов М.В., Веселовский В.В.* // Изв. АН. Сер. хим. 2019. Т. 68. № 1. С. 64; *Lozanova A.V., Stepanov A.V., Mel'nik K.E., Zlokazov M.V., Veselovsky V.V.* // Russ. Chem. Bull. 2019. Vol. 68. P. 64. doi 10.1007/s11172-019-2416-4
39. *Vasilevsky S.F., Klyatskaya S.V., Elguero J.* // Tetrahedron. 2004. Vol. 60. N 31. P. 6685. doi 10.1016/j.tet.2004.05.093
40. *Cheng F., Tang N., Liu P., Hou N., Chen G.* // Trans. Metal Chem. 2012. Vol. 37. N 3. P. 249. doi 10.1007/s11243-012-9580-9
41. *Maeda H., Tanaka K., Aratani M., Segi M.* // Photochem. Photobiol. 2019. Vol. 95. N 3. P. 762. doi 10.1111/php.13071
42. *Schwarze T., Müller H., Schmidt D., Riemer J., Holdt H.-J.* // Chem. Eur. J. 2017. Vol. 23. N 30. P. 7255. doi 10.1002/chem.201605986
43. *Ведерников А.И., Лобова Н.А., Кузьмина Л.Г., Н.А., Александрова С.С.К., Ховард Д.А.К., Громов С.П.* // Изв. АН. Сер. хим. 2012. Т. 61. № 1. С. 146; *Vasil'ev A.A., Serebryakov E.P., Engman L.* // Russ. Chem. Bull. 2012. Vol. 61. P. 148. doi 10.1007/s11172-012-0021-x
44. *Yan F., Chen F., Wu X.-H., Luo J., Zhou X.-S., Horsley J.R., Abell A.D., Yu J., Jin S., Mao B.-W.* // J. Phys. Chem. (C). Vol. 124. N 16. P. 8496. doi 10.1021/acs.jpcc.9b11908
45. *Tretyakov E.V., Knight D.W., Vasilevsky S.F.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1999. Vol. N 24. P. 3713. doi 10.1039/A903754C
46. *Клятская С.В., Третьяков Е.В., Василевский С.Ф.* // Изв. АН. Сер. хим. 2001. № 5. С. 831; *Klyatskaya S.V., Tretyakov E.V., Vasilevsky S.F.* // Russ. Chem. Bull. 2001.Vol. 50. P. 868. doi 10.1023/A:1011367311643
47. *Клятская С.В., Третьяков Е.В., Василевский С.Ф.* // Изв. АН. Сер. хим. 2002. № 9. С. 1579; *Klyatskaya S.V., Tretyakov E.V., Vasilevsky S.F.* // Russ. Chem. Bull. 2002. Vol. 51. P. 1720. doi 10.1023/A:1021311824043
48. *Klyatskaya S.V., Tretyakov E.V., Vasilevsky S.F.* // Arkivoc. 2003. Vol. N 13. P. 21. doi 10.3998/ark.5550190.0004.d04
49. *Клятская С.В., Третьяков Е.В., Василевский С.Ф.* // Изв. АН. Сер. хим. 2002. № 1. С. 128; *Klyatskaya S.V., Tretyakov E.V., Vasilevsky S.F.* //

Russ. Chem. Bull. 2002. Vol. 51. P. 135. doi 10.1023/A:1015078217485
50. *Щелкунов А.В., Васильева Р.Л., Фаворская Т.А.* // ЖОрХ. 1969. № 5. С. 1148.
51. *Феденок Л.Г., Усов О.М., Шварцберг М.С.* // Изв. АН. Сер. хим. 1995. № 8. С. 1525; *Fedenok L.G., Usov O.M., Shvartsberg M.S.* // Russ. Chem. Bull. 1995. Vol. 44. P. 1465.
52. *Kozlova M.N., Ferlay S., Kyritsakas N., Hosseini M.W., Solovieva S.E., Antipin I.S., Konovalov A.I.* // Chem. Commun. 2009. N 18. P. 2514. doi 10.1039/b902267h
53. *Ovsyannikov A., Lang M.N., Ferlay S., Solovieva S.E., Antipin I.S., Konovalov A.I., Kyritsakas N., Hosseini M.W.* // Dalton Trans. 2013. Vol. 42. N 1. P. 116. doi 10.1039/c2dt31937c
54. *Бурилов В.А., Епифанова Н.А., Попова Е.В., Василевский С.Ф., Соловьева С.Е., Антипин И.С., Коновалов А.И.* // Изв. АН. Сер. хим. 2013. № 3. С. 766; *Burilov V.A., Epifanova N.A., Popova E.V., Vasilevsky S.F., Solovieva S.E., Antipin I.S., Konovalov A.I.* // Russ. Chem. Bull. 2013. Vol. 62. P. 767. doi 10.1007/s11172-013-0104-3
55. *Latypov S., Epifanova N., Popova E., Vasilevsky S., Solovieva S., Antipin I., Konovalov A.* // Appl. Magn. Res. 2011. Vol. 41. N 2. P. 467. doi 10.1007/s00723-011-0264-y
56. *Sviridenko F.B., Stass D.V., Kobzeva T.V., Tretyakov E.V., Klyatskaya S.V., Mshvidobadze E.V., Vasilevsky S.F., Molin Y.N.* // J. Am. Chem. Soc. 2004. Vol. 126. N 9. P. 2807. doi 10.1021/ja037157m
57. *Третьяков Е.В., Новикова Т.В., Королев В.В., Усов О.М., Василевский С.Ф., Молин Ю.Н.* // Изв. АН. Сер. хим. 2000. № 8. С. 1415; *Tretyakov E.V., Korolev V.V., Usov O.M., Vasilevsky S.F., Molin Yu.N., Novikova T.V.* // Russ. Chem. Bull. 2000. Vol. 49. P. 1409. doi 10.1007/BF02495088
58. *Кляцкая С.В., Третьяков Е.В., Василевский С.Ф.* // Изв. АН. Сер. хим. 2002. № 1. С. 122; *Klyatskaya S.V., Tretyakov E.V., Vasilevsky S.F.* // Russ. Chem. Bull. 2002. Vol. 51. P. 128. doi 10.1023/A:1015026200647
59. *Vasilevsky S.F., Klyatskaya S.V., Korovnikova O.L., Stass D.V., Amitina S.A., Grigir'ev I.A., Elguero J.* // Tetrahedron Lett. 2004. Vol. 45. N 41. P. 7741. doi 10.1016/j.tetlet.2004.08.063
60. *Vasilevsky S.F., Klyatskaya S.V., Korovnikova O.L., Amitina S.A., Stass D.V., Grigor'ev I.A., Elguero J.* // Tetrahedron. 2006. Vol. 62. N 18. P. 4597. doi 10.1016/j.tet.2006.02.036
61. *Vasilevsky S.F., Krivenko O.L., Alabugin I.V.* // Tetrahedron Lett. 2007. Vol. 48. N 46. P. 8246. doi 10.1016/j.tetlet.2007.09.031
62. *Kulik L.V., Grishin Y.A., Dzuba S.A., Grigoryev I.A., Klyatskaya S.V., Vasilevsky S.F., Tsvetkov Y.D.* // J. Magn. Reson. 2002. Vol. 157. N 1. P. 61. doi 10.1006/jmre.2002.2579
63. *Buchachenko A.L., Berdinsky V.L.* // J. Phys. Chem. 1996. Vol. 100. N 47. P. 18292. doi 10.1021/jp961008r
64. *Dulog L., Kim J.S.* // Makromol. Chem. 1989. Vol. 190. N 10. P. 2609. doi 10.1002/macp.1989.021901025
65. *Fujii A., Ishida T., Koga N., Iwamura H.* // Macromol. 1991. Vol. 24. N 5. P. 1077. doi 10.1021/ma00005a016
66. *Кривенко О.Л., Василевский С.Ф.* // Изв. АН. Сер. хим. 2007. № 10. С. 2051; *Krivenko O.L., Vasilevskii S.F.* // Russ. Chem. Bull. 2007. Vol. 56. P. 2123. doi 10.1007/s11172-007-0333-4
67. *Данилкина Н.А., Васильева А.А., Балова И.А.* // Усп. хим. 2020. Т. 89. № 1. С. 125; *Danilkina N.A., Vasileva A.A., Balova I.A.* // Russ. Chem. Rev. 2020. Vol. 89. N 1. P. 125. doi 10.1070/RCR4902
68. *Dembitsky V.M., Levitsky D.O.* // Nat. Prod. Commun. 2006. Vol. 1. P. 405. doi 10.1177/1934578x0600100512
69. *Balova I.A., Morozkina S.N., Knight D.W., Vasilevsky S.F.* // Tetrahedron Lett. 2003. Vol. 44. N 1. P. 107. doi 10.1016/S0040-4039(02)02496-6
70. *Балова И.А., Морозкина С.Н., Воскресенский С.В., Ремизова Л.А.* // ЖОрХ. 2000. Т. 36. № 10. С. 1466; *Balova I.A., Morozkina S.N., Voskresenskii S.V., Remizova L.A.* // Russ. J. Org. Chem. 2000. Vol. 36. P. 1428.
71. *Балова И.А., Морозкина С.Н., Сорокоумов В.Н., Виноградова О.В., Василевский С.Ф.* // ЖОрХ. 2003. Т. 39. № 11. С. 1683; *Balova I.A., Morozkina S.N., Sorokoumov V.N., Vinogradova O.V., Vasilevskii S.F.* // Russ. J. Org. Chem. 2003. Vol. 39. P. 1613. doi 10.1023/B:RUJO.0000013136.99262.26
72. *Balova I.A., Sorokoumov V.N., Morozkina S.N., Vinogradova O.V., Knight D.W., Vasilevsky S.F.* // Eur. J. Org. Chem. 2005. Vol. 2005. N 5. P. 882. doi 10.1002/ejoc.200400688
73. *Küçükgüzel Ş., Şenkardeş S.* // Eur. J. Med. Chem. 2015. P. 786. doi 10.1016/j.ejmech.2014.11.059
74. *Govdi A.I., Kulyashova A.E., Vasilevsky S.A., Balova I.A.* // Tetrahedron Lett. 2017. Vol. 58. N 8. P. 762. doi 10.1016/j.tetlet.2017.01.032
75. *Рябухин Д.С., Васильева А.В.* // Усп. хим. 2016. Т. 85. № 6. С. 637; *Ryabukhin D.S., Vasilyev A.V.* // Russ. Chem. Rev. 2016. Vol. 85. P. 637. doi10.1070/RCR4550
76. *Pitt W.R., Parry D.M., Perry B.G., Groom C.R.* // J. Med. Chem. 2009. Vol. 52. N 9. P. 2952. doi 10.1021/jm801513z
77. *Vasilevsky S., Gornostaev L., Stepanov A., Arnold E., Alabugin I.* // Tetrahedron Lett. 2007. Vol. 48. N P. 1867. doi 10.1016/j.tetlet.2006.12.129
78. *Шварцберг М.С., Барабанов И.И., Феденок Л.Г.* // Усп. хим. 2004. Т. 73. № 2. С. 171; *Shvartsberg M.S.,*

Barabanov I.I., Fedenok L.G. // Russ. Chem. Rev. 2004. Vol. 73. P. 161. doi 10.1070/RC2004v-073n02ABEH000788
79. *Приходько Т.А., Василевский С.Ф.* // Изв. АН. Сер. хим. 2001. Т. 50. № 7. С. 1210; *Prikhodko T.A., Vasilevsky S.F.* // Russ. Chem. Bull. 2001. Vol. 50. P. 1268. doi 10.1023/A:1014071226473
80. *Михайловская Т.Ф., Василевский С.Ф.* // ХГС. 2009. № 1. С. 67; *Vasilevsky S.F., Mikhailovskaya T.F.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2008. Vol. 45. P. 55. doi 10.1007/s10593-009-0225-7
81. *Vasilevsky S.F., Mikhailovskaya T.F., Mamatyuk V.I., Salnikov G.E., Bogdanchikov G.A., Manoharan M., Alabugin I.V.* // J. Org. Chem. 2009. Vol. 74. N 21. P. 8106. doi 10.1021/jo901551g
82. *Михайловская Т.Ф., Василевский С.Ф.* // Изв. АН. Сер. хим. 2010. Т. 59. № 3. С. 618; *Mikhailovskaya T.F., Vasilevsky S.F.* // Russ. Chem. Bull. 2010. Vol. 59. P. 632. doi 10.1007/s11172-010-0133-0
83. *Vasilevsky S.F., Gold B., Mikhailovskaya T.F., Alabugin I.V.* // J. Phys. Org. Chem. 2012. Vol. 25. N 11. P. 998. doi 10.1002/poc.2990
84. *Vasilevsky S.F., Mshvidobadze E.V., Elguero J.* //J. Het. Chem. 2002. Vol. 39. N 6. P. 1229. doi 10.1002/jhet.5570390617
85. *Vasilevsky S.F., Mshvidobadze E.V., Mamatyuk V.I., Romanenko G.V., Elguero J.* // Tetrahedron Lett. 2005. Vol. 46. N 26. P. 4457. doi 10.1016/j.tetlet.2005.04.127
86. *Vasilevsky S.F., Mshvidobadze E.V., Elguero J.* // Heterocycles. 2002. Vol. 57. N 12. P. 2255. doi 10.1002/chin.200314142
87. *Yamaguchi M., Koga T., Kamei K., Akima M., Maruyama N., Kuroki T., Hamana M., Ohi N.* // Chem. Pharm. Bull. 1994. Vol. 42. N 9. P. 1850. doi 10.1248/cpb.42.1850
88. *Yamaguchi M., Kamei K., Koga T., Akima M., Kuroki T., Ohi N.* // J. Med. Chem. 1993. Vol. 36. N 25. P. 4052. doi 10.1021/jm00077a008
89. *Dyck B., Markison S., Zhao L., Tamiya J., Grey J., Rowbottom M.W., Zhang M., Vickers T., Sorensen K., Norton C., Wen J., Heise C.E., Saunders J., Conlon P., Madan A., Schwarz D., Goodfellow V.S.* // J. Med. Chem. 2006. Vol. 49. N 13. P. 3753. doi 10.1021/jm051263c
90. *Olmo E.d., Barboza B., Ybarra M.I., López-Pérez J.L., Carrón R., Sevilla M.A., Boselli C., Feliciano A.S.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006. Vol. 16. N 10. P. 2786. doi 10.1016/j.bmcl.2006.02.003
91. *Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Montgomery Jr. J.A., Vreven T., Kudin K.N., Burant J.C., Millam J.M., Iyengar S.S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G.A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J.E., Hratchian H.P., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Ayala P.Y., Morokuma K., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Zakrzewski V.G., Dapprich S., Daniels A.D., Strain M.C., Farkas O., Malick D.K., Rabuck A.D., Raghavachari K., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cui Q., Baboul A.G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B.B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R.L., Fox D.J., Keith T., Al-Laham M.A., Peng C.Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P.M.W., Johnson B., Chen W., Wong M.W., Gonzalez C., Pople J.A.*, Gaussian 03, Revision E.01. Wallingford: CT, 2004.
92. *Becke A.D.* // J. Phys. Chem. 1993. Vol. 98. N 7. P. 5648. doi 10.1063/1.464913
93. *Pakulska W., Malinowski Z., Szczesniak A.K., Czarnecka E., Epsztajn J.* // Arch. Pharmazie. 2009. Vol. 342. N 1. P. 41. doi 10.1002/ardp.200800016
94. *Knight D.W., Lewis P.B.M., Malik K.M.A., Mshvidobadze E.V., Vasilevsky S.F.* // Tetrahedron Lett. 2002. Vol. 43. N 50. P. 9187. doi 10.1016/S0040-4039(02)02254-2
95. *Mshvidobadze E.V., Vasilevsky S.F., Elguero J.* // Tetrahedron. 2004. Vol. 60. N 51. P. 11875. doi 10.1016/j.tet.2004.09.104
96. *Василевский С.Ф., Михайловская Т.Ф., Степанов А.А., Маматюк В.И., Фадеев Д.С.* // ЖОрХ. 2014. Т. 50. № 4. С. 518; *Vasilevskii S.F., Mikhailovskaya T.F., Stepanov A.A., Mamatyuk V.I., Fadeev D.S.* // Russ. J. Org. Chem. 2014. Vol. 50. P. 506. doi 10.1134/S1070428014040101
97. *Vasilevsky S.F., Mshvidobadze E.V*. Modern Problems of Organic Chemistry, Collection of reviews / Eds A.A. Potekhin, R.R. Kostikov. St. Peterburg, 2004.
98. *Stepanov A.A., Gornostaev L.M., Vasilevsky S.F., Arnold E.V., Mamatyuk V.I., Fadeev D.S., Gold B., Alabugin I.V.* // J. Org. Chem. 2011. Vol. 76. N 21. P. 8737. doi 10.1021/jo2014214
99. *Василевский С.Ф., Степанов А.А., Фадеев Д.С.* // Изв. АН. Сер. хим. 2012. № 11. С. 2071; *Vasilevsky S.F., Stepanov A.A., Fadeev D.S.* // Russ. Chem. Bull. 2012. Vol. 61. P. 2088. doi 10.1007/s11172-012-0292-2
100. *Tuttle T., Kraka E., Cremer D.J.* // J. Am. Chem. Soc. 2005. Vol. 127. N P. 9469. doi 10.1021/ja046251f
101. *Richter V.* // Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1883. Vol. 16. N 1. P. 677.

102. *Виноградова О.В., Сорокоумов В.Н., Василевский С.Ф., Балова И.А.* // Изв АН Сер. Хим. 2008. № 8. С. 1693; *Vinogradova O.V., Sorokoumov V.N., Balova I.A., Vasilevskii S.F.* // Russ. Chem. Bull. 2008. Vol. 57. P. 1725. doi 10.1007/s11172-008-0228-z
103. *Ruchelman A.L., Singh S.K., Ray A., Wu X., Yang J.-M., Zhou N., Liu A., Liu L.F., LaVoie E.J.* // Bioorg. Med. Chem. 2004. Vol. 12. N 4. P. 795. doi 10.1016/j.bmc.2003.10.061
104. *Narayana B., Raj K., Vijaya K., Ashalatha, Kumari B.V., Suchetha N.* // Ind. J. Chem. (B). 2006. Vol. N 7. P. 1704. doi 10.1002/chin.200647170
105. *Rehse K., Gonska H.* // Arch. Pharmazie. 2005. Vol. 338. N 12. P. 590. doi 10.1002/ardp.200500152
106. *Vasilevsky S.F., Tretyakov E.V.* // Lieb. Ann. 1995. Vol. N P. 775. doi 10.1002/jlac.1995199505113
107. *Caspers L.D., Nachtsheim B.J.* // Chem. Asian J. 13. N 10. P. 1231. doi 10.1002/asia.201800102.
108. *Волков П.А., Храпова К.О., Бидусенко И.А., Тележкин А.А., Шмидт Е.Ю., Албанов А.И., Трофимов Б.А.* // Изв. АН. Сер. хим. 2022. № 7. С. 1514; *Volkov P.A., Khrapova K.O., Bidusenko I.A., Telezhkin A.A., Schmidt E.Yu., Albanov A.I., Trofimov B.A.* // Russ. Chem. Bull. 2022. Vol. 71. P. 1514. doi 10.1007/s11172-022-3558-3
109. *Roy S., Davydova M.P., Pal R., Gilmore K., Tolstikov G.A., Vasilevsky S.F., Alabugin I.V.* // J. Org. Chem. 2011. Vol. 76. N 18. P. 7482. doi 10.1021/jo201259j
110. *Давыдова М.П., Василевский С.Ф., Толстиков Г.А.* // Изв. АН. Сер. хим. 2011. № 1. С. 180; *Davydova M.P., Vasilevskii S.F., Tolstikov G.A.* // Russ. Chem. Bull. 2011. Vol. 60. P. 188. doi 10.1007/s11172-011-0030-1
111. *Vasilevsky S.F., Davydova M.P., Tomilin D.N., Sobenina L.N., Mamatuyk V.I., Pleshkova N.V.* // Arkivoc. 2014. Vol. 5. P. 132. doi 10.3998/ark.5550190.p008.663
112. *Vasilevsky S.F., Davydova M.P., Mamatuyk V.I., Pleshkova N.V., Fadeev D.S., Alabugin I.V.* // Mendeleev Commun. 2015. Vol. 25. N 5. P. 377. doi 10.1016/j.mencom.2015.09.021
113. *Davydova M.P., Vasilevsky S.F., Nenajdenko V.G.* // J. Fluor. Chem. 2016. Vol. 190. N P. 61. doi 10.1016/j.jfluchem.2016.08.008
114. *Linderman R.J., Kirollos K.S.* // Tetrahedron Lett. 1989. Vol. 30. N 16. P. 2049. doi 10.1016/S0040-4039(01)93708-6
115. *Vasilevsky S.F., Baranov D.S., Mamatyuk V.I., Gatilov Y.V., Alabugin I.V.* // J. Org. Chem. 2009. Vol. 74. N 16. P. 6143. doi 10.1021/jo9008904
116. *Vasilevsky S.F., Davydova M.P., Mamatyuk V.I., Tsvetkov N., Hughes A., Baranov D.S., Alabugin I.V.* // Aust. J. Chem. 2017. Vol. 70. N 4. P. 421. doi10.1071/CH17026
117. *Peterson J.R., Zjawiony J.K., Liu S., Hufford C.D., Clark A.M., Rogers R.D.* // J. Med. Chem. 1992. Vol. 35. N 22. P. 4069. doi 10.1021/jm00100a012
118. *Баранов Д.С., Василевский С.Ф.* // Изв. АН. Сер. хим. 2010. № 5. С. 1008; *Baranov D.S., Vasilevsky S.F.* // Russ. Chem. Bull. 2010. Vol. N 59. P. 1031. doi 10.1007/s11172-010-0200-6
119. *Vasilevsky S.F., Baranov D.S., Mamatyuk V.I., Fadeev D.S., Gatilov Y.V., Stepanov A.A., Vasilieva N.V., Alabugin I.V.* // J. Org. Chem. 2015. Vol. 80. N 3. P. 1618. doi 10.1021/jo502543b
120. *Podlech J.* // Angew. Chem. Int. Ed. 2017. Vol. 56. N 12. P. 3137. doi 10.1002/anie.201700616
121. *Baranov D.S., Mamatyuk V.I., Gatilov Y.V., Vasilevsky S.F.* // Mendeleev Commun. 2009. Vol. N 19. P. 326. doi 10.1016/j.mencom.2009.11.011
122. *Baranov D.S., Gold B., Vasilevsky S.F., Alabugin I.V.* // J. Org. Chem. 2013. Vol. N 78. P. 2074. doi 10.1021/jo302146r
123. *Castro C.E., Gaughan E.J., Owsley D.C.* // J. Org. Chem. 1966. Vol. 31. N 12. P. 4071. doi 10.1021/jo01350a045
124. *Shchekotikhin A.E., Glazunova V.A., Dezhenkova L.G., Luzikov Y.N., Sinkevich Y.B., Kovalenko L.V., Buyanov V.N., Balzarini J., Huang F.C., Lin J.J., Huang H.S., Shtil A.A., Preobrazhenskaya M.N.* // Bioorg. Med. Chem. 2009. Vol. 17. N 5. P. 1861. doi 10.1016/j.bmc.2009.01.047
125. *Baranov D.S., Vasilevsky S.F., Gold B., Alabugin I.V.* // RSC Adv. 2011. Vol. N 1. P. 1745. doi 10.1039/C1RA00622C
126. *Vasilevsky S.F., Krivenko O.L., Sorokina I.V., Baev D.S., Tolstikova T.G., Alabugin I.V.* // Molecules 2021. Vol. 26. N P. 6883. 10.3390/molecules26226883
127. *Saxena B.B., Zhu L., Hao M., Kisilis E., Katdare M., Oktem O., Bomshteyn A., Rathnam P.* // Bioorg. Med. Chem. 2006. Vol. 14. N 18. P. 6349. doi 10.1016/j.bmc.2006.05.048
128. *Шинтяпина А.Б., Шульц.Э.Э., Петренко Н.И., Узенкова Н.В., Толстиков Г.А., Пронкина Н.В., Кожевников В.С., Покровский А.Г.* // Биоорг. хим. 2007. Т. 33. С. 624; ***Shintyapina A.B.,*** *Shults E.E., Petrenko N.I., Uzenkova N.V., Tolstikov G.A., Pronkina N.V., Kozhevnikov V.S., Pokrovsky A.G.* // Russ. Bioorg. Chem. 2007. Vol. 33. P. 579. doi 10.1134/S1068162007060076

129. *Vasilevsky S.F., Govdi A.I., Shults E.E., Shakirov M.M., Sorokina I.V., Tolstikova T.G., Baev D.S., Tolstikov G.A., Alabugin I.V.* // Bioorg. Med. Chem. 2009. Vol. 17. N 14. P. 5164. doi 10.1016/j.bmc.2009.05.059
130. *Говди А.И., Сорокина И.В., Толстикова Т.Г., Василевский С.Ф., Толстиков Г.А.* // Химия в интересах устойчивого развития. 2010. № 4. С. 477.
131. *Говди А.И., Василевский С.Ф., Ненайденко В.Г., Соколова Н.В., Толстиков Г.А.* // Изв. АН. Сер. хим. 2011. № 11. С. 2354; *Govdi A.I., Vasilevsky S.F., Nenajdenko V.G., Sokolova N.V., Tolstikov G.A.* // Russ. Chem. Bull. 2011. Vol. 60. P. 2401. doi 10.1007/s11172-011-0369-3
132. *Vasilevsky S.F., Govdi A.I., Sorokina I.V., Tolstikova T.G., Baev D.S., Tolstikov G.A., Mamatuyk V.I., Alabugin I.V.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011. Vol. 21. N 1. P. 62. doi 10.1016/j.bmcl.2010.11.072
133. *Govdi A.I., Vasilevsky S.F., Sokolova N.V., Sorokina I.V., Tolstikova T.G., Nenajdenko V.G.* // Mendeleev Commun. 2013. Vol. 23. N 5. P. 260. doi 10.1016/j.mencom.2013.09.007
134. *Govdi A.I., Sokolova N.V., Sorokina I.V., Baev D.S., Tolstikova T.G., Mamatyuk V.I., Fadeev D.S., Vasilevsky S.F., Nenajdenko V.G.* // Med. Chem. Commun. 2015. Vol. 6. N 1. P. 230. doi 10.1039/c4md00236a
135. *Говди А.И., Сорокина И.В., Баев Д.С., Брызгалов А.О., Толстикова Т.Г., Толстиков Г.А., Василевский С.Ф.* // Изв. АН. Сер. хим. 2015. № 6. С. 1327; *Govdi A.I., Vasilevsky S.F., Sorokina I.V., Baev D.S., Bryzgalov A.O., Tolstikova T.G., Tolstikov G.A.* // Russ. Chem. Bull. 2015. Vol. 64. P. 1327. doi 10.1007/s11172-015-1013-4
136. *Василевский С.Ф., Говди А.И., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Алабугин И.В., Толстиков Г.А.* // Докл. АН. 2009. Т. 424. № 5. С. 631; *Vasilevskii S.F., Govdi A.I., Shul'ts E.E., Shakirov M.M., Tolstikov G.A., Alabugin I.V.* // Doklady Chem. 2009. N 424. P. 39. doi 10.1134/S0012500809020050
137. *Musso D.L., Clarke M.J., Kelley J.L., Evan Boswell G., Chen G.* // Org. Biomol. Chem. 2003. Vol. 1. N 3. P. 498. doi 10.1039/b209165h
138. *Finn M.G., Fokin V.V.* // Chem. Soc. Rev. 2010. Vol. 39. N 4. P. 1231. doi10.1039/c003740k
139. *Huisgen R.,* 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry. In: A. Padwa, Ed., Wiley, New York, 1984. 1521 p.
140. *Rostovtsev V.V., Green L.G., Fokin V.V., Sharpless K.B.* // Angew. Chem. Int. Ed. 2002. Vol. 41. N 14. P. 2596. doi 10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4
141. *Tornøe C.W., Christensen C., Meldal M.* // J. Org. Chem. 2002. Vol. 67. N 9. P. 3057. doi 10.1021/jo011148j
142. *Матени Д.П., Аксенов А.В., Рубина М.А.* // Изв. АН. Сер. хим. 2021. № 6. С. 1046; *Matheny J.P., Aksenov A.V., Rubin M.* // Russ. Chem. Bull. 2021. Vol. 70. P. 1046. doi 10.1007/s11172-021-3184-5
143. *Sokolova N.V., Latyshev G.V., Lukashev N.V., Nenajdenko V.G.* // Org. Biomol. Chem. 2011. Vol. 9. N 13. P. 4921ю doi10.1039/c0ob01188f
144. *Nenajdenko V.G., Gulevich A.V., Sokolova N.V., Mironov A.V., Balenkova E.S.* // Eur. J. Org. Chem. 2010. Vol. 2010. N 8. P. 1445. doi 10.1002/ejoc.200901326
145. *Trapp S., Croteau R.* // Ann. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol. 2001. Vol. 52. N 1. P. 689. doi 10.1146/annurev.arplant.52.1.689
146. *Vasilevsky S., Baranov D., Govdi A., Sorokina I., Tolstikova T., Tolstikov G., Alabugin I.* // Arcivoc. 2014. Vol. 2014. P. 145. doi 10.3998/ark.5550190.p008.471
147. *Вафина Г.Ф., Фазлыев Р.Р., Галин Ф.З., Спирихин Л.В.* // ЖОрХ. 2009. Т. 45. № 4. С. 515; *Vafina G.F., Fazlyev R.R., Galin F.Z., Spirikhin L.V.* // Russ. J. Org. Chem. 2009. Vol. 45. P. 500. doi 10.1134/S1070428009040058
148. *Василевский С.Ф., Баранов Д.С., Говди А.И., Сорокина И.В., Толстикова Т.Г.* // Биоорг. хим. 2015. Т. 41. № 1. С. 97; *Vasilevsky S.F., Baranov D.S., Govdi A.I , SorokinaI.V., TolstikovaT.G.* // Russ. Bioorg. Chem. 2015. Vol. 41. P. 83. doi 10.1134/S1068162015010148
149. *Давыдова М.П., Сорокина И.В., Толстикова Т.Г., Маматюк В.И., Фадеев Д.С., Василевский С.Ф.* // Биоорг. хим. 2015. Т. 41. № 1. С. 82; *Davydova M.P., Sorokina I.V., Tolstikova T.G., Mamatyuk V.I., Fadeev D.S., Vasilevsky S.F.* // Russ. J. Bioorg. Chem. 2015. Vol. 41. P. 70 doi 10.7868/S0132342315010030
150. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2006.
151. *Осадчий С.А., Шульц Э.Э., Василевский С.Ф., Полухина Е.В., Степанов А.А., Толстиков Г.А.* // Изв. АН. Сер. хим. 2007. № 2. С. 344; *Osadchii S.A., Shul'ts E.E., Polukhina E.V., Tolstikov G.A., Vasilevskii S.F., Stepanov A.A.* // Russ. Chem. Bull. 2007. Vol. 56. P. 356. doi 10.1007/s11172-007-0058-4
152. *Осадчий С.А., Шульц Э.Э., Полухина Е.В., Шакиров М.М., Василевский С.Ф., Степанов А.А., Толстиков Г.А.* // Изв. АН. Сер. хим. 2007. № 6. С. 1215; *Osadchii S.A., Shults E.E., Polukhina E.V., Shakirov M.M., Tolstikov G.A., Vasilevskii S.F., Stepanov A.A.* // Russ. Chem. Bull. 2007. Vol. 56. P. 1261. doi 10.1007/s11172-007-0191-0
153. *Василевский С.Ф., Осадчий С.А., Шульц Э.Э., Полухина Е.В., Степанов А.А., Толстиков Г.А.* // Докл. АН. 2007. Т. 415. № 4. С. 491; *Vasilevskii S.F., Stepanov A.A., Osadchii S.A., Shults E.E., Polukhi-*

na E.V., Tolstikov G.A. // Doklady Chem. 2007. Vol. 415. № 2. P. 181. doi 10.1134/S0012500807080010
154. *Степанов А.А., Василевский С.Ф., Толстиков Г.А.* // Химия в интересах устойчивого развития. 2010. № 4. С. 505.
155. *Galm U., Hager M.H., Van Lanen S.G., Ju.J., Thorson J.S., Shen B.* // Chem. Rev. 2005. Vol. 105. P. 739. doi 10.1021/cr030117g
156. *Schlotgauer A.A., Klimentiev V.I., Kornievskaya V.S., Polyakov N.E., Stepanov A.A., Vasilevsky S.F., Leshina T.V.* // Appl. Magn. Reson. 2015. Vol. 46. N 5. P. 559. doi 0.1007/s00723-015-0644-9
157. *Ageeva A.A., Khramtsova E.A., Plyusnin V.F., Stepanov A.A., Leshina T.V.* // Photochem. Photobiol. Sci. 2018. Vol. 17. N 2. P. 192. doi 10.1039/c7pp00366h
158. *Василевский С.Ф., Давыдова М.П., Толстиков Г.А.* // ХГС. 2008. Т. 10. С. 1545; *Vasilevsky S.F., Davydova M.P., Tolstikov G.A.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2008. Vol. 44. N 10. P. 1257. doi 10.1007/s10593-009-0171-4
159. *Давыдова М.П., Сорокина И.В., Толстикова Т.Г., Маматюк В.И., Фадеев Д.С., Василевский С.Ф.* // Биоорг. хим. 2015. Т. 41. № 1. С. 82; *Davydova M.P., Sorokina I.V., Tolstikova T.G., Mamatyuk V.I., Fadeev D.S., Vasilevsky S.F.* // Russ. J. Bioorg. Chem. 2015. Vol. 41. P. 70. doi 10.1134/S1068162015010033
160. *Wang L., Woods K.W., Li Q., Barr K.J., McCroskey R.W., Hannick S.M., Gherke L., Credo R.B., Hui Y.-H., Marsh K., Warner R., Lee J.Y., Zielinski-Mozng N., Frost D., Rosenberg S.H., Sham H.L.* // J. Med. Chem. 2002. Vol. 45. N 8. P. 1697. doi 10.1021/jm010523x
161. *Tanaka K., Konno Y., Kuraishi Y., Kimura I., Suzuki T., Kiniwa M.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002. Vol. 12. N 4. P. 623. doi 10.1016/S0960-894X(01)00810-1
162. *Geronikaki A., Lagunin A., Poroikov V., Filimonov D., Hadjipavlou-litina D., Vicini P.* // SAR and QSAR in Environmental Research. 2002. Vol. 13. N 3–4. P. 457. doi 10.1080/10629360290014322
163. P*oroikov V.V., Filimonov D.A., Ihlenfeldt W.-D., Gloriozova T.A., Lagunin A.A., Borodina Y.V., Stepanchikova A.V., Nicklaus M.C.* // J. Chem. Inf. Comp. Sci. 2003. Vol. 43. N 1. P. 228. doi 10.1021/ci020048r
164. *Geronikaki A., Vasilevsky S., Hadjipavlou-Litina D., Lagunin A., Poroikov B.V.* // Chem. Het. Compd. 2006. Vol. 42. N 5. P. 675. doi 10.1007/s10593-006-0145-8
165. *Swager T.M., Luppino S.P.* // Synfacts. 2015. Vol. 11. N 4. P. 384. doi 10.1055/s-0034-13802922/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4

Alkyl, Aryl and Hetaryl Acetylenes – Highly Reactive Multifunctional Compounds (A Review)

S. F. Vasilevsky[a],* and A. A. Stepanov[a]

[a] *Institute of Chemical Kinetics and Combustion, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 630090 Russia*
**e-mail: vasilev@kinetics.nsc.ru*

Received July 17, 2023; revised September 6, 2023; accepted September 14, 2023

The author's data (2000–2022) on synthesis methods, reactivity and applied aspects of aryl- and hetarylacetylenes were summarized. The specificity of alkynylarenes (hetarenes) associated with the activation of the triple bond by acceptor groups were noted. Particular attention was paid to fundamentally important new reactions of heterocyclization and complete soft cleavage of the triple bond. The prospects for the use of alkynylarenes and -hetarenes and their modification products were reflected. The results of screening of the synthesized compounds were presented.

Keywords: cross-coupling, acetylenes, reactivity, biological activity