На правах рукописи

Черимичкина
Наталья Александровна

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

Специальность 02.00.03 – органическая химия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Иркутск – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки
Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского
Сибирского отделения РАН

Научный руководитель	доктор химических наук **Шмидт Елена Юрьевна**
Официальные оппоненты:	**Третьяков Евгений Викторович**, доктор химических наук, ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, заместитель директора по науке, лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций, заведующий
	Курохтина Анна Аркадьевна, кандидат химических наук, доцент, ФГБОУ ВО Иркутский государственный университет, кафедра физической и коллоидной химии, доцент
Ведущая организация	ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный лесотехнический университет им. С. М. Кирова

Защита состоится 17 октября 2017 года в 9 часов на заседании диссертационного совета Д 003.052.01 на базе Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН (ИрИХ СО РАН) и на сайте http://www.irkinstchem.ru.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах просим направлять по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1, ученому секретарю диссертационного совета; e-mail: dissovet@irioch.irk.ru.

Автореферат разослан «___» сентября 2017 г.

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

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Поиск простых и эффективных методов синтеза сложных молекул из легкодоступных прекурсоров является одной из основных и наиболее устойчивых тенденций в органической химии. В этом направлении весьма привлекательными являются каскадные реакции, сопровождающиеся образованием нескольких углерод-углеродных связей и приводящие к новым синтетически и фармацевтически важным карбо- и гетероциклическим системам. Ацетилен, благодаря его высокой и многогранной реакционной способности, является особенно ценным строительным блоком для таких реакций. Это связано в значительной степени со способностью ацетилена выступать одновременно в качестве нуклеофильного и электрофильного реагента. В присутствии суперосновaний (например, гидроксид или алкоксид щелочного металла/полярный негидроксильный растворитель) эта двойственная реакционная способность ацетилена наиболее выражена, отчасти, вследствие его более глубокого депротонирования. Кроме того, анионы, атакующие тройную связь, а также ацетиленид-ионы, в присутствии суперосновaний являются более реакционноспособными в силу их частичной десольватации. Сочетание этих двух конкурирующих процессов (депротонирование ацетилена и нуклеофильное присоединение к тройной связи) обеспечивает возможность протекания новых реакций, представляющих собой однореакторные многоступенчатые сборки сложных структур с участием нескольких молекул.

К каскадным сборкам такого типа относятся недавно открытые реакции с участием ацетилена и кетонов в присутствии суперосновaний, в результате которых две простые молекулы (ацетилен и кетон), претерпевая каскад превращений селективно (в ряде случаев диастереоселективно) образуют сложные циклические структуры (гексагидроазуленоны, ацилтерфенилы, диоксабициклооктаны, фураны, бензоксепины и др.).

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

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

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

Научная новизна и практическая значимость работы. Разработан однореакторный синтез алкилзамещенных 7-метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов на основе каскадной реакции диалкил(циклоалкил)кетонов с ацетиленом в суперосновной системе КОН/ДМСО, открывающий прямой путь к новым производным известных феромонов насекомых и их ранее недоступным тетрациклическим аналогам.

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

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

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

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

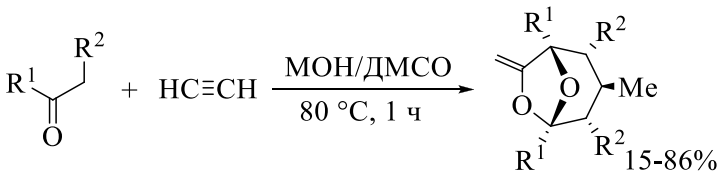
Объем и структура работы. Диссертация изложена на 118 страницах. Первая глава – обзор литературы, посвященный открытию и разработке новой общей реакции нуклеофильного присоединения кетонов к ацетиленам и ее использованию в синтезе карбо- и гетероциклических систем. Результаты собственных исследований обсуждаются во второй главе, необходимые экспериментальные подробности приведены в третьей главе. Завершается рукопись выводами и списком цитируемой литературы (246 наименований).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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

Недавно было показано [Trofimov B. A. et al. *Eur. J. Org. Chem*. **2009**, 5142], что алкил(гет)арилкетоны реагируют с ацетиленом в суперосновных системах МОН/ДМСО (М – щелочной металл), диастереоселективно образуя 7-метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октаны (Схема 1).

Схема 1

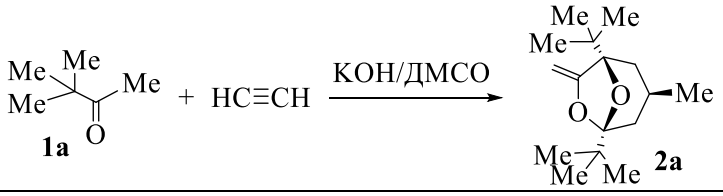


Особенность реакции заключается в том, что в одну препаративную стадию образуются три С-С- и две С-О-связи с высокой хемо- (учитывая многочисленность возможных первичных и промежуточных реакций кетонов и ацетилена в присутствии оснований) и диастереоселективностью. Эта реакция была изучена только на 5-ти примерах однотипных кетонов (алкилароматические кетоны). Практическая важность образующихся продуктов (производные феромонов насекомых семейства фронталина и гормонов теплокровных, ценные строительные блоки для органического синтеза), а также уникальность самой реакции диктуют необходимость ее дальнейшего систематического исследования. Например, диалкилкетоны в этой реакции изучены не были, между тем, именно алкилзамещенные 6,8-диоксабицикло[3.2.1]октаны являются наиболее близкими по структуре к природным представителям этих молекул. Настоящий раздел диссертации посвящен изучению реакции диалкил- и циклоалкилкетонов с ацетиленом в присутствии супероснования.

1.2. Оптимизация условий синтеза на примерах пинаколина и циклогексанона

Для разработки препаративного синтеза алкилзамещенных 7-метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов был проведен поиск оптимальных условий реакции и процедур выделения целевых продуктов. Для этого были выбраны реакции с ацетиленом пинаколина **1a** (как представителя диалкилкетонов, Табл. 1) и циклогексанона **1e** (как представителя циклоалкилкетонов, Табл. 2). Эксперименты проводились в системе КОН/ДМСО в избытке ацетилена (под давлением).

Таблица 1. Реакция пинаколина **1a** с ацетиленом в системе КОН/ДМСО: влияние условий на выход бициклооктана **2a**

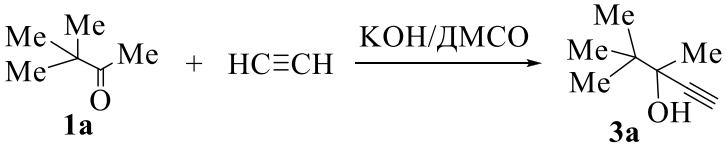


Опыт	Мольное соотношение KOH:**1a**	T, °C	t, ч	Конверсия кетона **1a**, %[а]	Бициклооктан **2a**, %[б]	Спирт **3a**, %[б]
1	1:1	70	0.5	98	17	33
2	1:1	80	0.5	100	84	-
3	1:1	90	0.5	100	72	-
4	0.5:1	90	1.0	62	27	31
5	0.5:1	90	3.0	87	41	38

[а] По данным спектров ЯМР ^{1}H реакционной смеси. [б] Препаративный выход после перегонки с паром.

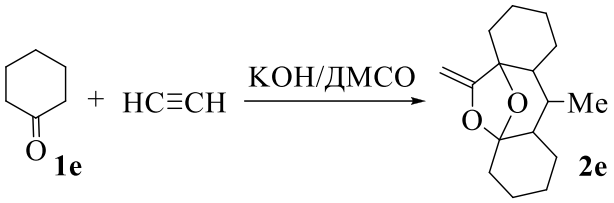
Бициклооктан **2a** образуется селективно (выход 84%, Табл. 1, опыт 2) при мольном соотношении KOH : **1a** = 1 : 1 (80 °C, 0.5 ч). В этих условиях конверсия исходного кетона **1a** близка к 100%. При более низкой температуре (опыт 1) и меньшем содержании KOH (опыты 4, 5) выход бициклооктана **2a** уменьшается. Реакционная смесь в этих случаях содержит значительное количество третичного ацетиленового спирта **3a** (продукт этинилирования пинаколина **1a**, Схема 2).

Схема 2



Оптимальной процедурой выделения бициклооктана **2а** является перегонка реакционной смеси с паром с последующей вакуумной перегонкой органического слоя дистиллята.

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

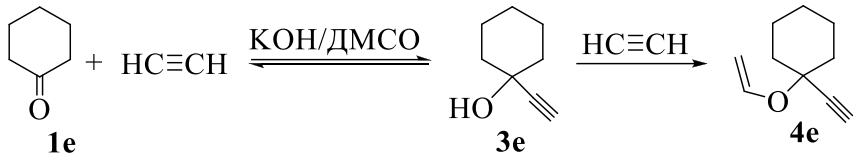


Опыт[а]	T, °C	t, ч	**2е**, %[б]	Побочные продукты, %[б]
1	70	0.5	17	**4е**, 6
2	70	1.0	51	-
3	80	0.5	следы	**3е**, 40+**4е**, 11
4	90	1.0	следы	**3е**, 12+**4е**, 40

[а] Мольное соотношение КОН:**1е** во всех опытах составляло 1:1. [б] Препаративный выход после колоночной хроматографии (SiO_2, бензол).

Лучший выход бициклооктана **2е** достигает лишь 51% (Табл. 2, опыт 2). Это связано, вероятно, с более высокой склонностью кетона **1е** к процессам автоконденсации в присутствии сильного основания. Другие изменения условий синтеза способствуют образованию ацетиленового спирта **3е**, а также его винилового эфира **4е** (Схема 3).

Схема 3



Во всех опытах (Табл. 2), согласно данным спектров ЯМР ^{1}H, в реакционных смесях не наблюдалось заметного количества исходного циклогексанона **1е**, т.е. его конверсия была практически полной. Целевой продукт **2е** лучше выделять колоночной хроматографией.

1.3. Реакция диалкил- и циклоалкилкетонов с ацетиленом в суперосновной системе КОН/ДМСО. Основные закономерности и особенности

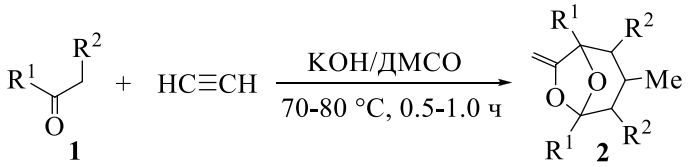
Основываясь на результатах, полученных на модельных превращениях (Табл. 1, 2), изучена реакция диалкил- и циклоалкилкетонов **1** с ацетиленом в условиях, близких к оптимальным для кетонов **1а**,**е** (Схема 4).

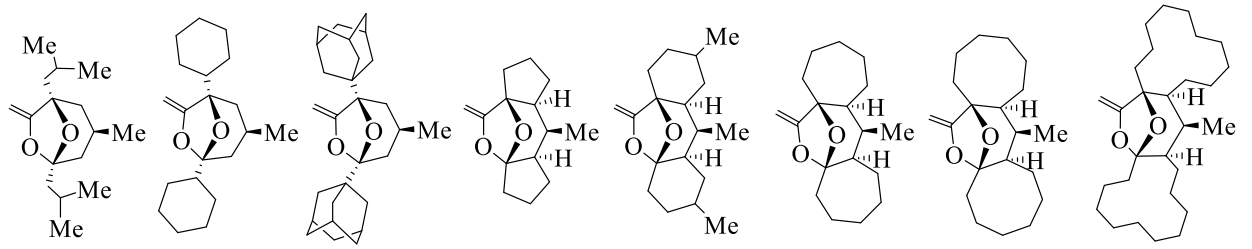
Эксперименты проводились под давлением ацетилена в системе КОН/ДМСО при эквимольном соотношении кетона **1** и щелочи. В большинстве случаев реакционные смеси (по данным спектров ЯМР ^{1}H) содержали только бициклооктаны **2**. Более низкие выходы соединений **2в-к**, очищенных колоночной хроматографией, по сравнению с бициклооктанами **2а,б** (получены перегонкой с паром), возможно, связаны с их частичным превращением на поверхности SiO_2.

Важной особенностью реакции является ее стереоселективность (бициклооктаны **2а-г** образуются в виде одного диастереомера). Тетрациклические производные **2д-к** состоят из нескольких изомеров (с преобладанием одного). Эта изомерия, вероятно,

обусловлена различным сочленением алифатических циклов с бициклооктановым скелетом (по аналогии с изомерией декалина).

Схема 4



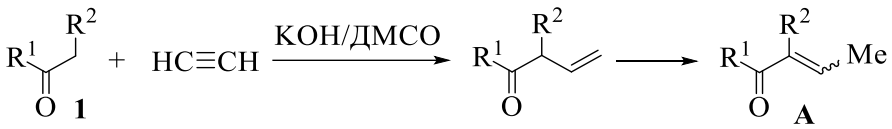


2б (75%) **2в** (25%) **2г** (54%) **2д*** (34%) **2ж*** (50%) **2з*** (32%) **2и*** (23%) **2к*** (46%)

* Основной изомер

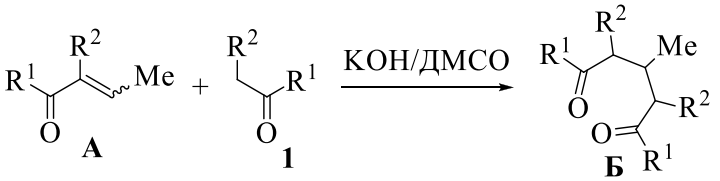
Схема образования бициклооктанов **2** (Схема 5), очевидно, включает несколько каскадных превращений, первым из которых является присоединение кетона как С-нуклеофила к ацетилену с образованием 2-пропенилкетона, прототропно изомеризующегося в сопряженный 1-пропенилкетон **А**.

Схема 5



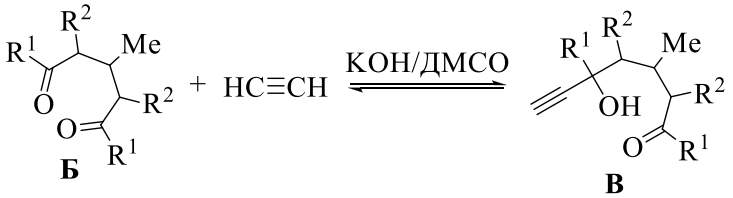
Следующая стадия – присоединение второй молекулы кетона **1** к активированной двойной связи интермедиата **А** и образование 1,5-дикетона **Б** (Схема 6).

Схема 6



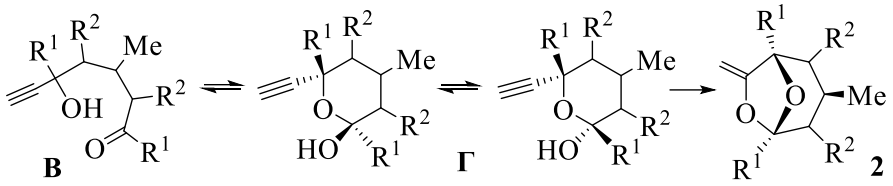
Далее следует стадия присоединения ацетиленид-иона к одной из карбонильных групп 1,5-дикетона **Б** с образованием ацетиленового кетоспирта **В** (реакция Фаворского, Схема 7).

Схема 7



Завершают сборку бициклооктанов **2** две последовательные циклизации – обратимое образование полуацеталя **Г** (внутримолекулярное присоединение гидроксильной группы к карбонильной функции интермедиата **В**) и нуклеофильное присоединение образовавшейся гидроксильной группы к тройной связи (Схема 8).

Схема 8



Диастереоселективность образования бициклооктанов **2** обеспечивается, очевидно, на завершающей стадии (**Г→2**), которая возможна только тогда, когда гидроксильная группа и тройная связь находятся в *цис*-ориентации относительно искаженной плоскости полуацеталя **Г**. Равновесный характер образования полуацеталя **Г** способствует его полному превращению с образованием продукта **2** в виде одного диастереомера.

В представленной последовательности превращений проявляется двойственная реакционная способность ацетилена – его способность попеременно выступать как в качестве электрофила (Схемы 5, 8), так и в качестве нуклеофила (Схема 7).

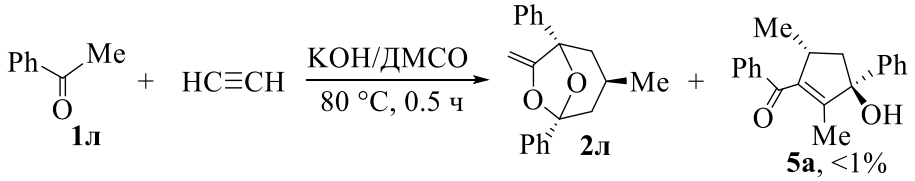
Еще одной практически важной особенностью синтеза бициклооктанов **2** является возможность его реализации при атмосферном давлении ацетилена. Например, при проведении реакции пинаколина **1а** с ацетиленом в проточном реакторе (КОН/ДМСО, 80 °С, 1 ч), бициклооктан **2а** был выделен с выходом 41% (конверсия пинаколина **1а**~70%). Синтез при атмосферном давлении является более безопасным и технологичным и может быть реализован в любой лаборатории.

Таким образом, изучена катализируемая суперосновением КОН/ДМСО реакция диалкил- и циклоалкилкетонов с ацетиленом и на ее основе разработан однореакторный селективный синтез алкилзамещенных 7-метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов.

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

В ходе исследования синтеза бициклооктана **2л** из ацетофенона и ацетилена в системе КОН/ДМСО, было замечено, что реакция сопровождается образованием минорного продукта **5а**, который был выделен с выходом <1% (Схема 9).

Схема 9



Структура соединения **5а** была установлена на основании данных РСА (Рис. 1) и подтверждена методом ЯМР (Рис. 2).

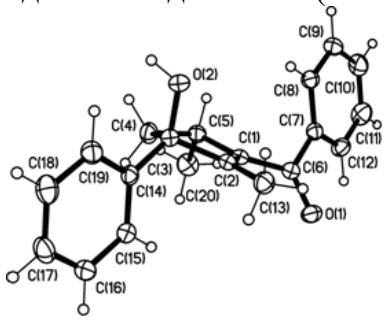


Рис. 1. Структура циклопентенола **5а** по данным РСА

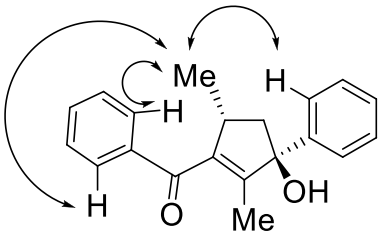


Рис. 2. Основные NOESY корреляции в ЯМР спектре циклопентенола **5а**

Ацилциклопентенол **5а** образован, как и бициклооктан **2л**, из двух молекул ацетофенона **1л** и двух молекул ацетилена и выделен в виде одного диастереомера.

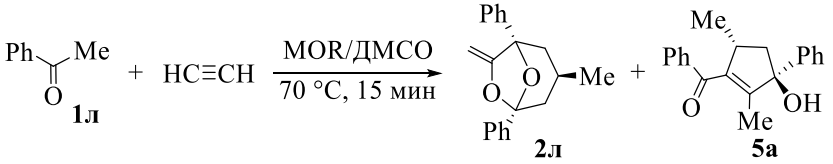
Функционализированные циклопентены – это прекурсоры и интермедиаты в синтезе анти-раковых препаратов. Циклопентенольный фрагмент входит в состав антибиотиков и анти-ВИЧ препаратов. Однако введение заместителей в циклопентеновое кольцо до сих пор остается синтетической проблемой. Ценность ацилциклопентенолов как прекурсоров лекарств, а также известные трудности их синтеза, стимулировали наши дальнейшие исследования этой минорной реакции (Схема 9), которая (при условии оптимизации) могла бы обеспечить удобный путь к функционализированным циклопентенам из простых реагентов. Изучению возможности переориентации основно-каталитической реакции кетонов с ацетиленом в сторону образования циклопентенолов и разработке селективного однореакторного синтеза ацилциклопентенолов посвящен настоящий раздел диссертации.

2.1. Оптимизация условий синтеза на примере ацетофенона

Поиск условий селективного образования циклопентенолов **5** проводился на примере реакции ацетофенона **1л** с ацетиленом под давлением.

Первоначально исследовалось влияние природы катиона щелочного металла в суперосновных системах гидроксид (алкоксид) щелочного металла/ДМСО на эффективность (суммарный выход изомеров **2л**+**5а**) и селективность (соотношение **2л**:**5а**) реакции (Табл. 3).

Таблица 3. Реакция ацетофенона **1л** с ацетиленом: эффекты природы супероснования MOR/ДМСО на выход продуктов и их соотношение[а]



MOR	Выход **2л**+**5а**, %[б]	Мольное соотношение **2л**:**5а**[в]
LiOH	нет реакции	
LiOMe	64	29:71
NaOH	80	40:60
NaOMe	44	77:23
NaOEt	50	71:29
$NaOBu^t$	42	77:23
$KOH{\cdot}0.5H_2O$	94	99:1
$KOBu^t$	42	67:33
$RbOH{\cdot}2H_2O$	40	100:0
CsF/LiOH	38	77:23

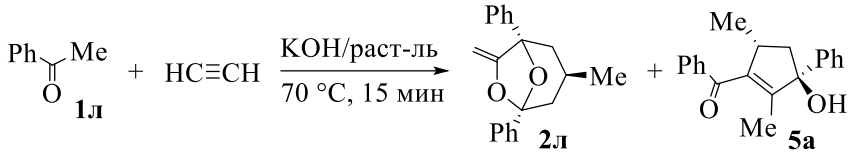
[а] *Условия реакции*: ацетофенон **1л** (17 ммоль, 2.00 г), мольное соотношение MOR:**1л**=1:1, ДМСО (25 мл), 70 °С, 15 мин. [б] Препаративный выход. [в] Определено по спектрам ЯМР ^{1}H.

Оказалось, что наибольшей каталитической активностью в выбранных условиях (Табл. 3) обладают суперосновные системы $KOH{\cdot}0.5H_2O$/ДМСО и NaOH/ДМСО. Неплохая активность наблюдается у пары LiOMe/ДМСО. Триада CsF/LiOH/ДМСО в этих условиях не обеспечивает высокого суммарного выхода изомеров.

Далее были изучены эффекты второго компонента суперосновений (растворителя) на основе КОН и показано (Табл. 4), что ДМСО является наиболее

активным вторым компонентом (суммарный выход продуктов 94%), однако, в этих условиях циклопентенол **5а** образуется лишь в следовых количествах (~ 1%).

Таблица 4. Реакция ацетофенона **1л** с ацетиленом: эффекты второго компонента суперосновной системы на основе КОН на выход продуктов и их соотношение[а]

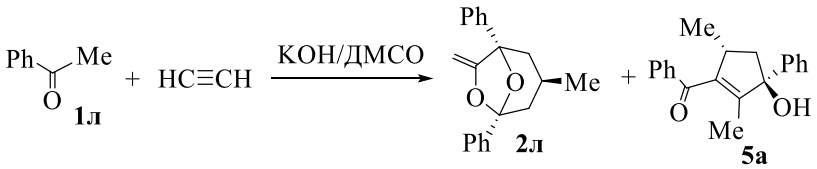


KOH/растворитель	Выход **2л**+**5а**, (%)[б]	Мольное соотношение **2л**:**5а**[в]
KOH·0.5H_2O/ДМСО	94	99:1
KOH·0.5H_2O/ДМСО/MeOH	32	67:33
KOH·0.5H_2O/ДМФА	10	0:100
KOH·0.5H_2O/бензол	11	100:0
KOH·0.5H_2O/ТГФ	6	100:0

[а] *Условия реакции*: ацетофенон **1л** (17 ммоль, 2.00 г), КОН (17 ммоль, 1.11 г), растворитель (25 мл), 70 °С, 15 мин. [б] Препаративный выход. [в] Определено по спектрам ЯМР ^{1}H.

Затем была проведена оценка влияния содержания КОН, температурных и временных режимов процесса на эффективность и селективность реакции (Табл. 5).

Таблица 5. Реакция ацетофенона **1л** с ацетиленом в системе КОН/ДМСО: влияние условий реакции на выход продуктов и их соотношение[а]



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

[а] Условия реакции: ацетофенон **1л** (17 ммоль, 2.00 г), ДМСО (25 мл). [б] Препаративный выход. [в] Определено по спектрам ЯМР ^{1}H.

При значительном уменьшении содержания КОН в реакционной смеси (мольное соотношение КОН:ацетофенон **1л**=1:15, что соответствует 6.5 моль% КОН по отношению к ацетофенону **1л**) происходит резкое изменение соотношения продуктов в пользу циклопентенола **5а** (Табл. 5, опыты 8-12). Понижение температуры реакции от 70 до 30 °С (опыты 1-4) также способствует образованию циклопентенола **5а**, однако при этом уменьшается конверсия ацетофенона **1л**. При температуре 70 °С

(мольное соотношение KOH:**1л**=1:15, 8 ч) препаративный выход циклопентенола **5а** достигает 63% при полной конверсии исходного кетона (опыт 12).

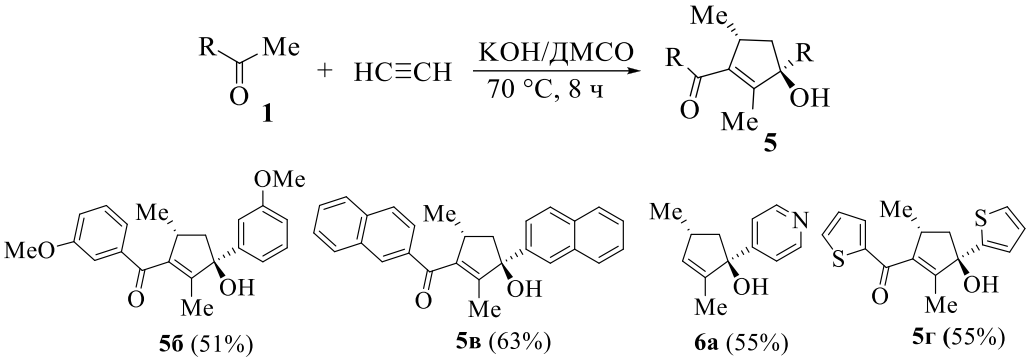
Таким образом, для преимущественного образования циклопентенола **5а** требуется малое количество KOH (6.5 моль%). В то же время, для достижения максимально высокого выхода бициклооктана **2л** необходима в 15-раз более высокая концентрация основания (100 моль%).

Найдены условия препаративного разделения бициклооктана **2л** и циклопентенола **5а** из их смеси (колоночная хроматография, основный Al_2O_3).

2.2. Реакция метиларил(гетарил)кетонов с ацетиленом в системе KOH/ДМСО. Основные закономерности и особенности

Для определения границ применимости найденной реакции и разработки препаративно приемлемого синтеза ацилциклопентенолов **5**, изучена реакция кетонов **1м-п** с ацетиленом в условиях, близких к оптимальным для синтеза циклопентенола **5а** (Схема 10).

Схема 10

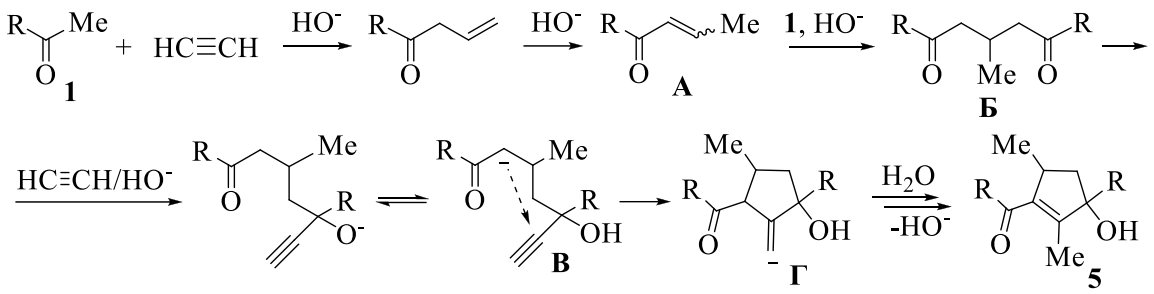


Циклопентенолы **5б-г** образуются из метил(гет)арилкетонов **1** с выходом 51-63%. Конверсия исходных кетонов **1** была полной. Реакционные смеси во всех опытах содержали от 17% до 41% бициклооктанов **2**, которые отделялись от целевых продуктов колоночной хроматографией. Для достижения максимального выхода циклопентенола **5г** (55%) из 2-ацетилтиофена и ацетилена потребовалось бóльшее количество основания (50 моль%) и более высокая температура (80 °C).

Образование циклопентенолов **5**, как и сборка бициклооктанов **2**, начинается с нуклеофильного присоединения кетона **1** к ацетилену (Схема 11). Далее имеет место прототропная изомеризация аддукта и присоединение второй молекулы кетона **1** к двойной связи α,β-ненасыщенного кетона **А**. Затем следует присоединение второй молекулы ацетилена (ацетиленид-иона) к одной из карбонильных групп 1,5-дикетона **Б**. Замыкание циклопентанового кольца происходит в результате атаки углерод-центрированного аниона на тройную связь в интермедиате **В**. Прототропная изомеризация аниона **Г** и протонирование завершают реакцию.

Таким образом, в ходе сборки циклопентенолов **5** в одну препаративную стадию образуются четыре углерод-углеродные связи. И в этой последовательности превращений ацетилен также попеременно ведет себя и как электрофил (стадии **1→А**, **В→Г**), и как нуклеофил (стадия **Б→В**).

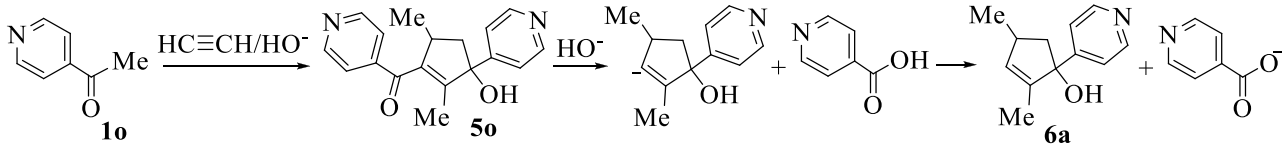
Схема 11



Важной особенностью реакции является ее диастереоселективность (циклопентенолы **5** образуются в виде одного диастереомера). Это может быть связано с темплатным эффектом катиона калия, который ориентирует енолизируемую карбонильную и гидроксильную группы по одну сторону замыкающегося цикла в интермедиате **В**.

Реакция 4-ацетилпиридина **1о** с ацетиленом протекает с образованием циклопентенола **6а** (Схема 10), т.е., в данном случае имеет место элиминирование пиридоильной функции. Это, вероятно, является результатом атаки гидроксид-иона на карбонильный атом углерода в циклопентеноле **5о**, что приводит к расщеплению связи С3-С(О) и образованию циклопентенола **6а** и 4-пиридинкарбоновой кислоты (Схема 12). Последняя была выделена с выходом 32% после подкисления реакционной смеси.

Схема 12



Образование циклопентенолов **5** имеет место только в случае метиларил(гетарил)кетонов. При взаимодействии с ацетиленом других алкил(гет)ароматических кетонов, циклопентенолы **5** не образуются даже в следовых количествах – происходит селективное образование 7-метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов **2**. Вероятная причина заключается в пространственных затруднениях, возникающих при атаке разветвленного (стерически экранированного) карбанионного центра на ацетиленовый фрагмент в интермедиате **В** (Схема 11).

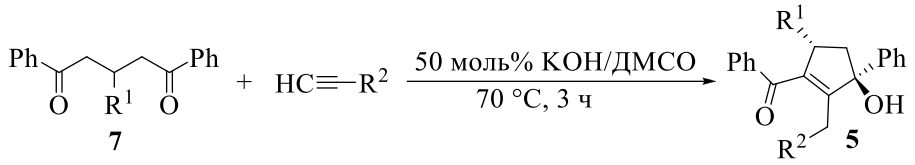
Для подтверждения схемы образования ацилциклопентенолов **5** (Схема 11), изучена реакция 1,5-дикетонов **7а-в** (предполагаемые интермедиаты **Б**) с ацетиленом и фенилацетиленом в системе КОН/ДМСО (Табл. 6).

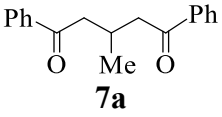
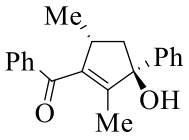
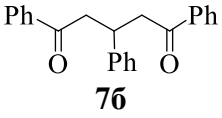
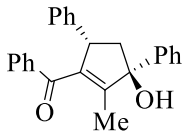
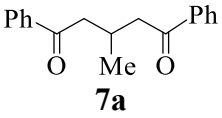
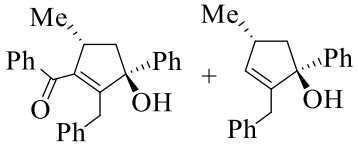
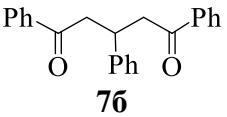
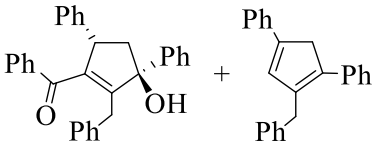
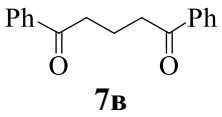
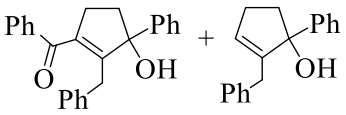
Из серии экспериментов были найдены условия (50 моль% КОН, 70 ºС, 3 ч), в которых достигается полная конверсия 1,5-дикетонов **7** и обеспечивается максимально высокий выход циклопентенолов. Сборка циклопентенолов из 1,5-дикетонов **7** и ацетиленов также протекает с высокой диастереоселективностью.

Выход ацилциклопентенола **5а** (65%, Табл. 6), полученного из 1,5-дикетона **7а** и ацетилена, сопоставим с выходом **5а** (63%, см. раздел 2.1.), выделенным из продуктов реакции ацетофенона **1л** с ацетиленом.

Реакция 1,5-дикетонов **7а**,**в** с фенилацетиленом (Табл. 6) сопровождается частичным деацилированием ацилциклопентенолов **5е**,**з** и образованием циклопентенолов **6б**,**в** (аналогично образованию циклопентенола **6а** по Схеме 12).

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

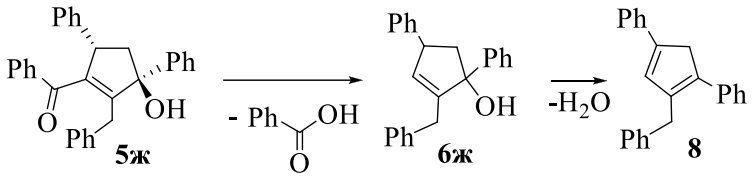


1,5-Дикетон **7**	Ацетилен	Циклопентенол, %[а]
 **7а**	HC≡CH	 **5а**, 65
 **7б**	HC≡CH	 **5д**[б], 36
 **7а**		 **5е**, 13 **6б**, 40
 **7б**		 **5ж**, 20 **8**, 50
 **7в**		 **5з**, 66 **6в**, 25

[а] Препаративный выход после колоночной хроматографии. [б] Основной диастереомер, соотношение диастереомеров = 4 : 1.

Из продуктов реакции 1,5-дикетона **7б** с фенилацетиленом были выделены ожидаемый ацилциклопентенол **5ж** (выход 20%) и циклопентадиен **8** (выход 50%, Табл. 6). Последний, по-видимому, является продуктом деацилирования и дегидратации ацилциклопентенола **5ж**. Движущей силой дегидратации промежуточного циклопентенола **6ж**, вероятно, является образование сопряженного с двумя бензольными кольцами циклопентадиена **8** (Схема 13).

Схема 13



Таким образом, открыта и систематически изучена катализируемая суперосновaнием КОН/ДМСО однореакторная диастереоселективная сборка функционализированных циклопентенолов из двух молекул кетона и двух молекул ацетилена. Разработан однореакторный синтез ацилциклопентенолов на основе реакции 1,5-дикетонов с ацетиленами, которая подтверждает схему образования ацилциклопентенолов из кетонов и ацетилена, а также (благодаря доступности 1,5-дикетонов и разнообразию монозамещенных ацетиленов) обеспечивает структурное разнообразие функционализированных циклопентенолов.

Важной особенностью основно-каталитических самосборок двух молекул кетонов и двух молекул ацетилена является возможность их переориентации в сторону преимущественного образования либо 7-метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов **2**, либо ацилциклопентенолов **5**.

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

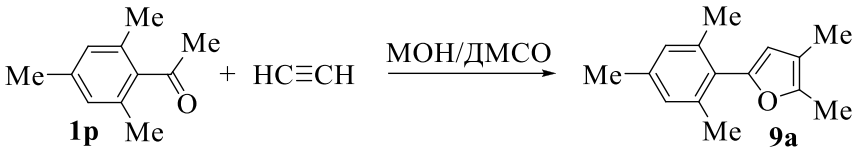
Неожиданно было найдено, что реакция ацетилена и кетонов с объемными заместителями в системе КОН/ДМСО завершается образованием замещенных фуранов, при этом ожидаемые бициклооктаны **2** или циклопентенолы **5** не были обнаружены даже в следовых количествах.

Поскольку фураны – это структурные фрагменты многих биологически активных природных соединений, лекарственных средств, а также важные интермедиаты органического синтеза – поиск и разработка простых и селективных методов их получения из доступных реагентов остаются актуальными. Настоящий раздел диссертации посвящен исследованию основно-каталитической реакции стерически затрудненных кетонов с ацетиленом и разработке на ее основе селективного синтеза фуранов с редким набором заместителей.

3.1. Оптимизация условий синтеза на примере мезитилметилкетона

Для разработки условий, обеспечивающих эффективность и селективность образования фуранов, на примере реакции мезитилметилкетона **1р** с ацетиленом проведен скрининг активности суперосновных каталитических систем гидроксид щелочного металла (МОН)/ДМСО (Табл. 7). Реакция проводилась в избытке ацетилена (под давлением).

Таблица 7. Реакция мезитилметилкетона **1р** с ацетиленом в системе МОН/ДМСО: эффекты природы и содержания гидроксида щелочного металла на выход фурана **9а**



Опыт	МОН	Мольное соотношение МОН : **1р**	Т, °С	t, мин	Выход **9а**, %[a]
1	LiOH	1 : 1	90	15	0
2	NaOH	1 : 1	70	15	2
3	NaOH	1 : 1	90	15	38
4	$KOH·0.5H_2O$	1 : 1	70	30	22
5	$KOH·0.5H_2O$	1 : 1	90	15	73
6	$KOH·0.5H_2O$	0.5 : 1	90	15	46
7	$KOH·0.5H_2O$	0.25 : 1	90	15	36
8	$RbOH·2H_2O$	1 : 1	90	15	23
9	$CsOH·H_2O$	1 : 1	90	15	37

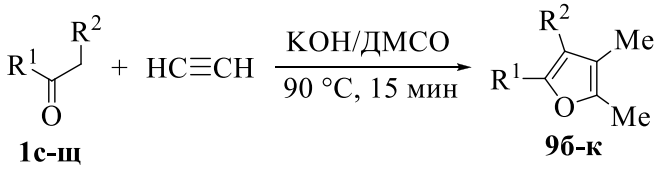
[a] Препаративный выход после колоночной хроматографии.

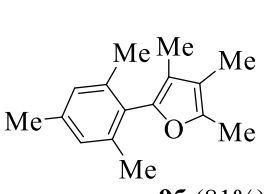
Максимальный выход 2-мезитил-4,5-диметил-фурана **9а** достигает 73% (Табл. 7, опыт 5) при проведении реакции в системе КОН/ДМСО при эквимольном соотношении кетона и щелочи (90 °С, 15 мин). В этих условиях обеспечивается полная конверсия исходного кетона **1р**. Другие гидроксиды щелочных металлов оказались менее активными в данной реакции.

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

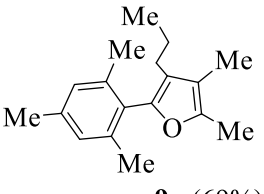
В условиях, близких к оптимальным для синтеза фурана **9а** (КОН/ДМСО, мольное соотношение МОН : кетон **1**=1:1, 90 °С, 15 мин), изучена реакция ряда стерически затрудненных кетонов с ацетиленом (Схема 14).

Схема 14

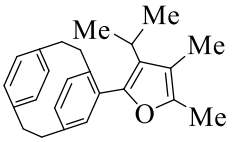




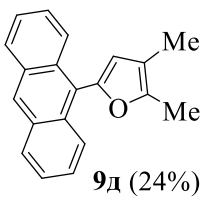
9б (81%)



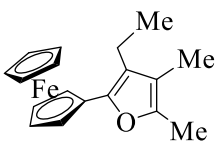
9в (69%)



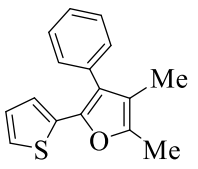
9г (51%)



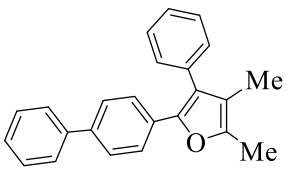
9д (24%)



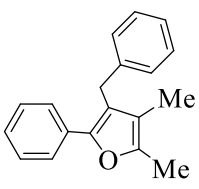
9е (41%)



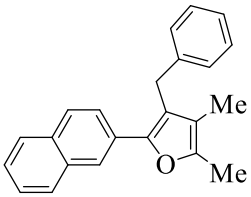
9ж (62%)



9з (86%)



9и (53%)



9к (36%)

Кетоны с объемными ароматическими, конденсированными ароматическими, гетероароматическим и металлоценовым заместителями толерантны к условиям реакции, что доказывает ее общий характер.

Выход продуктов ожидаемо зависит от природы заместителей в кетонах: из кетона **1у** с парациклофанильным заместителем фуран **9г** образуется с выходом 51%, в то же время из кетона **1с** с менее объемной мезитильной группой фуран **9б** был выделен с выходом 81%. Низкий выход фурана **9д** (24%) из 9-ацетилантрацена **1ф**, по-видимому, является следствием еще бóльших стерических препятствий для нуклеофильного присоединения образующегося карбаниона к ацетилену. Очевидно, что для этих кетонов требуется дополнительная оптимизация условий синтеза.

Структура продуктов доказана данными РСА монокристалла одного из представителей этого ряда (фуран **9з**, Рис. 3) и подтверждена спектрами ЯМР (Рис. 4).

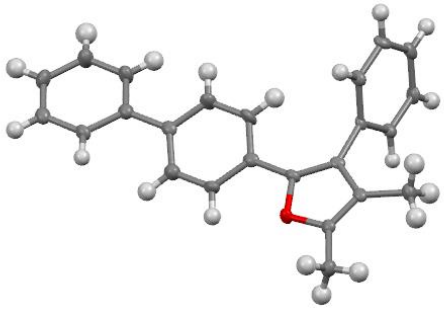


Рис. 3. Структура фурана **9з** по данным РСА.

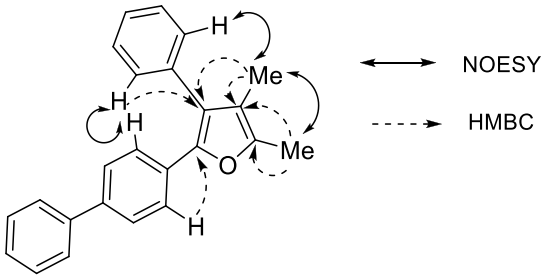
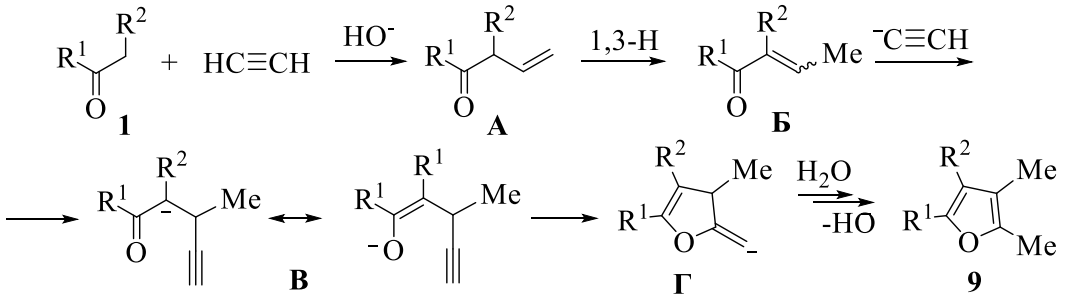


Рис. 4. Основные NOESY и HMBC корреляции в ЯМР спектрах фурана **9з**.

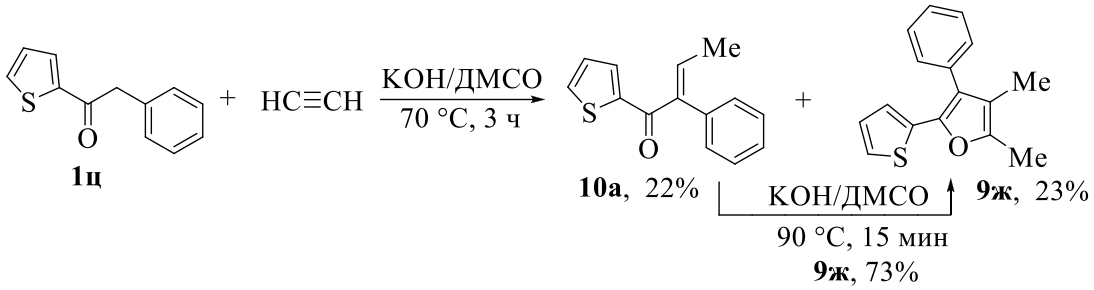
Образование фуранов, очевидно, также начинается с нуклеофильного присоединения кетона **1** к ацетилену (Схема 15). Далее следует прототропная изомеризация β,γ-ненасыщенного кетона **А** и присоединение второй молекулы ацетилена (ацетиленид-иона) к электрофильной двойной связи аддукта **Б**. В данном случае имеет место конкуренция между объемным карбанионом кетона (см. Схемы 6 и 11 – образование бициклооктанов **2** и ацилциклопентенолов **5**, соответственно) и ацетиленид-ионом, которая в данном случае полностью разрешается в пользу последнего (Схема 15). Затем кислород-центрированный анион **В** внутримолекулярно атакует тройную связь. Образующийся дигидрофураниевый анион **Г** протонируется и прототропно изомеризуется в фуран **9**. Ацетилен и в этом каскаде превращений проявляет свою двойственную природу (стадии **1→А**, **В→Г** – ацетилен реагирует как электрофил, стадия **Б→В** – ацетилен реагирует как нуклеофил).

Схема 15



Приведенная выше схема (Схема 15) подтверждается выделением интермедиата **Б** (α,β-ненасыщенный кетон **10а**) из продуктов реакции кетона **1ц** с ацетиленом (КОН/ДМСО, 70 °С, 3 ч, Схема 16). Дальнейшее взаимодействие кетона **10а** с ацетиленом в условиях реакции (КОН/ДМСО, 90 °С, 15 мин) приводит к ожидаемому фурану **9ж** (выход 73%).

Схема 16



Реакция мезитилметилкетона **1р** с ацетиленом была успешно проведена при атмосферном давлении (проточный реактор, КОН/ДМСО, 90 °С, 3 ч). 2-Мезитил-4,5-диметил-фуран **9а** был выделен с выходом 57%.

Таким образом, обнаружена однореакторная сборка замещенных фуранов из одной молекулы стерически затрудненного кетона и двух молекул ацетилена в системе КОН/ДМСО.

Выводы

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

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

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

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

5. Обнаружена и систематически изучена каскадная реакция стерически затрудненных кетонов с ацетиленом в системе КОН/ДМСО и на ее основе разработан однореакторный синтез фуранов, сопряженных с объемными ароматическими, гетероароматическими и металлоценовыми системами – ценных интермедиатов для тонкого органического синтеза, дизайна лекарств и материаловедения.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

1. Schmidt, E. Yu. Base-catalyzed domino cyclization of acetylenes with ketones to functionalized cyclopentenes / E. Yu. Schmidt, B. A. Trofimov, I. A. Bidusenko, N. A. Cherimichkina, I. A. Ushakov, N. I. Protzuk, Y. V. Gatilov // Org. Lett. – 2014. – V. 16, № 15. – P. 4040–4043.

2. Трофимов, Б. А. Диастереоселективная самоорганизация молекул ацетилена и ацетофенона в 1-бензоил-3-гидроксициклопентен в присутствии гидроксида калия / Б. А. Трофимов, Е. Ю. Шмидт, И. А. Бидусенко, И. А. Ушаков, Н. А. Черимичкина, Н. И. Процук // ЖОрХ. – 2014. – Т. 50, № 8. – С. 1223-1226.

3. Трофимов, Б. А. Сборка 1-гидрокси-2-циклопентена и 7-метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октана из молекул ацетилена и 4-ацетилпиридина в суспензии KOH-DMSO / Б. А. Трофимов, Е. Ю. Шмидт, И. А. Бидусенко, Н. А. Черимичкина, И. А. Ушаков // Изв. Ак. наук. Серия химическая. – 2014. – № 10. – С. 2402-2404.

4. Schmidt, E. Yu. Furans conjugated with bulky aromatic systems: one-pot synthesis from ketones and acetylene / E. Yu. Schmidt, I. A. Bidusenko, N. A. Cherimichkina, I. A. Ushakov, T. N. Borodina, V. I. Smirnov, B. A. Trofimov // Chem. Eur. J. – 2015. – V. 21, № 45. – P. 15944-15946.

5. Schmidt, E. Yu. Expedient nonclassical reaction of acetylenes with ketones: controlling the switch between bicyclic ketal and cyclopentenol formation / E. Yu. Schmidt, I. A. Bidusenko, N. A. Cherimichkina, B. A. Trofimov // Arkivoc. – 2015. – V. vii. – P. 145-157.

6. Trofimov, B. A. Domino assembly of functionalized cyclopentenols from 1,5-diphenylpentane-1,5-dione and phenylacetylene in the KOH/DMSO suspension / B. A. Trofimov, E. Yu. Schmidt, I. A. Bidusenko, N. A. Cherimichkina // Mendeleev Commun. – 2015. – V. 25, № 1. – P. 17-18.

7. Трофимов, Б. А. Каскадная сборка фронталиновых производных из циклогексанона и ацетилена в системе КОН/ДМСО / Б. А. Трофимов, Е. Ю. Шмидт, И. А. Бидусенко, Н. А. Черимичкина // ЖОрХ. – 2015. – Т. 51, № 12. – С. 1832-1833.

8. Шмидт, Е. Ю. Неожиданная реакция 9-ацетилантрацена с ацетиленом в суспензии КОН/ДМСО / Е. Ю. Шмидт, И. А. Бидусенко, Н. А. Черимичкина, Б. А. Трофимов // ЖОрХ. – 2015. – Т. 51, № 10. – С. 1538-1539.

9. Schmidt, E. Yu. Polycyclic bridgehead acetals with enol functionality: one-pot assembly from aliphatic ketones and acetylene in KOH/DMSO suspension / E. Yu. Schmidt, I. A. Bidusenko, N. A. Cherimichkina, I. A. Ushakov, B. A. Trofimov // Tetrahedron. – 2016. – V. 72, № 30. – P. 4510-4517.

10. Черимичкина, Н. А. Однореакторный синтез функционализированных циклопентенов из кетонов и ацетиленов / Н. А. Черимичкина, И. А. Бидусенко, Е. Ю. Шмидт, Б. А. Трофимов // Тез. докл. Всероссийской молодежной научной школы-конференции «Актуальные проблемы органической химии». – Шерегеш. – 2015. – С. 88.

11. Бидусенко, И. А. Синтез полизамещенных фуранов из кетонов и ацетилена в суперосновной системе КОН/ДМСО / И. А. Бидусенко, Н. А. Черимичкина, Е. Ю. Шмидт, Б. А. Трофимов. // Тез. докл. школы-конференции молодых ученых с международным участием «V Научные чтения, посвященные памяти ак. А. Е. Фаворского». – Иркутск. – 2017. – С. 117.

Основные результаты получены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.