

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Федеральный исследовательский центр
«Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского
Сибирского отделения Российской академии наук»

На правах рукописи

КАРНАКОВА СОФЬЯ ОЛЕГОВНА

**НОВЫЕ РЕАКЦИИ ДИМЕРИЗАЦИИ
ЕНОЛИЗИРУЕМЫХ АЛКИНОНОВ**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук
Шабалин Дмитрий Андреевич

Иркутск-2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. α -Енолизируемые алкиноны как основа синтеза гетероциклических систем: избранные примеры (<i>обзор литературы</i>)	8
1.1. Димеризация α -енолизируемых алкинонов	9
1.2. Реакции α -енолизируемых алкинонов с карбонильными соединениями ...	12
Заключение	30
Глава 2. Новые реакции димеризации α -енолизируемых алкинонов (<i>обсуждение результатов</i>)	31
2.1. Синтез исходных α -енолизируемых алкинонов	31
2.2. Димеризация алкинил(циклопропил)кетонов: синтез 6-метилен-5-окса Spiro[2.4]гептанонов	37
2.2.1. Первые результаты и оптимизация условий димеризации	37
2.2.2. Субстратный охват реакции димеризации алкинил(циклопропил)кетонов	41
2.2.3. Предполагаемый механизм образования 6-метилен-5-окса Spiro[2.4]гептанонов.....	44
2.3. Димеризация <i>втор</i> -алкил(алкинил)кетонов: селективный синтез 3(2 <i>H</i>)-фуранонов	49
2.3.1. Предпосылки, первые эксперименты и краткая оптимизация.....	49
2.3.2. Субстратный охват синтеза 3(2 <i>H</i>)-фуранонов.....	55
2.3.3. Предполагаемый механизм образования 3(2 <i>H</i>)-фуранонов.....	58
2.4. Первые данные об особенностях реакционной способности <i>втор</i> -алкил(алкинил)кетонов в реакциях с электрофилами.....	63
Глава 3. Экспериментальная часть	69
3.1. Физические методы.....	69
3.2. Исходные реагенты.....	70
3.3. Синтез α -енолизируемых алкинонов	70
3.4. Синтез 6-метилен-5-окса Spiro[2.4]гептанонов.....	78

3.5. Синтез 3(2 <i>H</i>)-фуранононов	83
3.6. Реакция <i>втор</i> -алкил(алкинил)кетонов с электрофилами	90
ВЫВОДЫ	94
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	96

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Поиск простых и эффективных методов синтеза сложных молекулярных систем с использованием доступных реагентов и катализаторов является одной из важных задач в органической химии. В этом направлении весьма привлекательными являются открытые и систематически развиваемые в Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского каскадные реакции с участием ацетиленов и кетонов в присутствии супероснований, приводящие к новым фармацевтически важным карбо- и гетероциклическим системам [1].

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

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

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

Для достижения цели решались следующие **задачи**:

1. Синтезировать представительный ряд *втор*-алкил(алкинил)кетонов на основе палладий-катализируемой реакции кросс-сочетания ацилгалогенидов с терминальными ацетиленами.

2. Изучить особенности димеризации полученных *втор*-алкил(алкинил)кетонов в различных условиях генерирования анионных интермедиатов с целью создания новых подходов к практически важным гетероциклическим системам.
3. Получить первичные данные об особенностях реакционной способности *втор*-алкил(алкинил)кетонов в реакциях циклизации с некоторыми электрофилами.

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

На основе реакции димеризации алкинил(циклопропил)кетонов в присутствии каталитической системы *t*-BuOK/*t*-BuOH/ТГФ разработан регио- и стереоселективный метод синтеза ауриноподобных 6-метилен-5-оксапиро[2.4]гептанонов. Показано, что природа циклопропильного заместителя оказывает исключительное влияние на направление каскадной реакции вследствие образования неклассических енолят-ионов, карбанионный центр которых не стабилизируется $p-\pi$ сопряжением с карбонильной функцией из-за напряженной природы циклопропанового кольца.

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

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

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

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием современных методов органического синтеза и анализа полученных соединений методами спектроскопии ЯМР [^1H , ^{13}C], в том числе двумерными гомо- и гетероядерными спектрами (COSY, NOESY, HMBC, HSQC), данными масс-спектрометрии, в том числе масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS), рентгеноструктурного и элементного анализа.

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

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

М. Г. Кучерова (Санкт-Петербург, 2024), а также на конкурсе проектов молодых ученых ИрИХ СО РАН (Иркутск, 2022, 2023).

Исследования проводились в соответствии с планом НИР ИрИХ СО РАН по теме: «Концептуально новые энерго- и ресурсосберегающие, атом-экономные и экобезопасные методы органического синтеза и фундаментальные химические реакции на основе ацетилен и других продуктов газо-, нефте- и углепереработки в интересах фармацевтики, медицинской химии, высоких технологий и оригинальных импорт-замещающих малотоннажных производств» (Регистрационный номер: № 121021000199-6).

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

Автор искренне признателен своим коллегам и соавторам, к.х.н. М. Ю. Дворко, к.х.н. И. А. Ушакову, к.х.н. А. В. Кузьмину за интересную совместную работу и повседневную помощь. Особая благодарность моему научному руководителю д.х.н. Д. А. Шабалину за любовь к своему делу и всестороннюю поддержку.

Глава 1. α -Енолизируемые алкиноны как основа синтеза гетероциклических систем: избранные примеры (обзор литературы)

Алкиноны известны уже более столетия [2] и являются универсальными строительными блоками для получения биологически важных веществ [3]. Причиной этого является их многогранная реакционная способность за счет сочетания в молекуле двух сопряженных электрофильных центров (тройная связь и карбонильная группа). Стоит отметить, что в последние годы алкиноны с дополнительным С-Н активным центром при карбонильной группе притягивают значительное внимание как субстраты на пути к сложным молекулярным системам.

Долгое время реакции алкинонов по электрофильному иноновому фрагменту привлекали большее внимание, чем реакции по α -углеродному атому α -енолизируемых алкинонов. Причиной этого, скорее всего, является склонность иноновой системы подвергаться реакциям анионной полимеризации и гидролитического расщепления в присутствии сильных неорганических оснований [4-6], которые традиционно использовались для генерирования енолятов. Появление методологии органокатализа в начале XXI века и распространение ее на химию α -енолизируемых алкинонов позволило по-новому раскрыть их реакционную способность.

Существующие литературные данные в этой области химии разнообразны и объемны. Наиболее полно все аспекты реакционной способности α -енолизируемых алкинонов по α -углеродному атому отражены в недавнем обзоре, подготовленном при непосредственном участии соискателя [7].

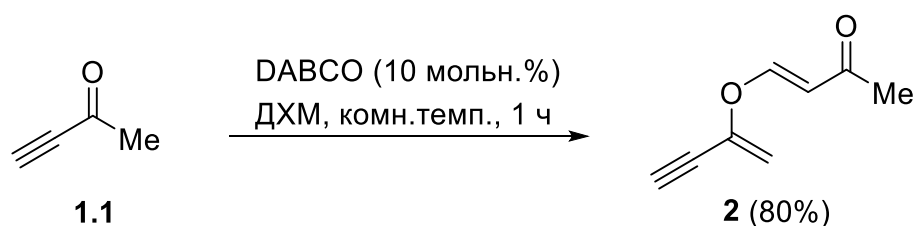
По этой причине, в обзоре литературы на примере реакций димеризации и избранных реакций с карбонильными соединениями с участием α -енолизируемых алкинонов мы постарались дать общее представление об особенностях генерирования и реакционной способности анионных интермедиатов.

1.1. Димеризация α -енолизируемых алкинонов

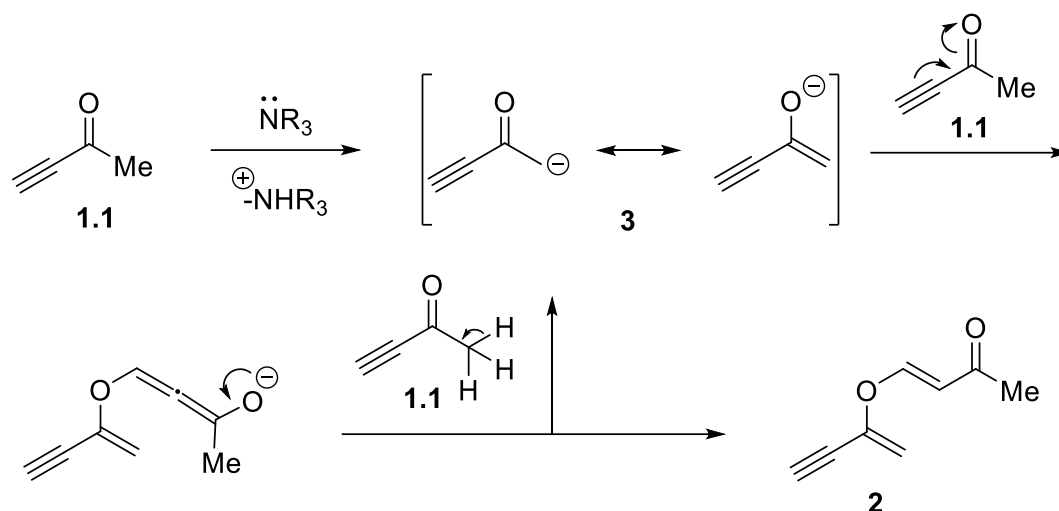
Большинство известных реакций присоединения алкинильных енолятов к тройным связям углерод-углерод можно отнести к димеризациям, поскольку в структуре α -енолизируемых алкинонов присутствует как нуклеофильный, так и электрофильный центры. К началу наших исследований в литературе сообщалось о двух путях димеризации α -енолизируемых алкинонов.

В 1999 г. Рамачандраном и др. реализована реакция димеризации бутин-3-она-2 (**1.1**). Реакция протекает при комнатной температуре в течение 1 часа в присутствии DABCO в дихлорметане с образованием продукта самоконденсации **2** с выходом 80% (Схема 1.1) [8].

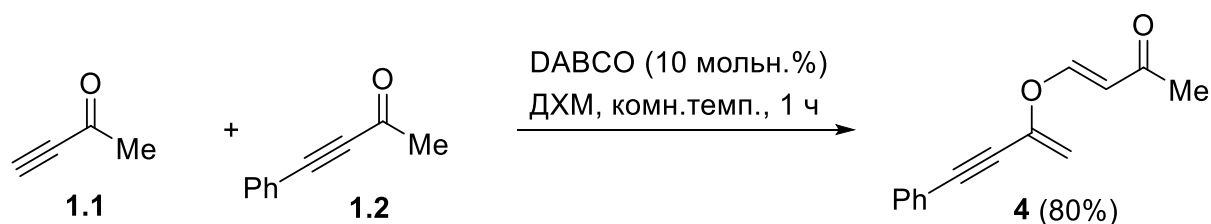
Схема 1.1



В этом случае органическое основание способствует образованию енолята **3**, который далее как кислород-центрированный нуклеофил присоединяется к β -атому углерода ацетиленового фрагмента второй молекулы алкинона **1.1**. Далее, по мнению авторов, реакция завершается отрывом менее кислого протона метильной группы, а не более кислого протона при тройной связи углерод-углерод от третьей молекулы кетона или же протона образующегося на первой стадии аммонийного катиона, регенерируя нуклеофил **3** с образованием продукта **2** (Схема 1.2).

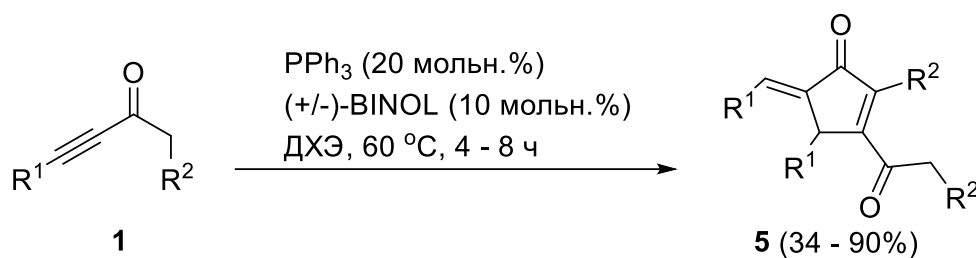


Стоит отметить, что реакция не протекала, когда в качестве субстрата использовали 4-фенилбутин-3-он-2 (1.2). Тем не менее, удалось осуществить реакцию кросс-конденсации с алкиноном 1.1 в тех же условиях (Схема 1.3).



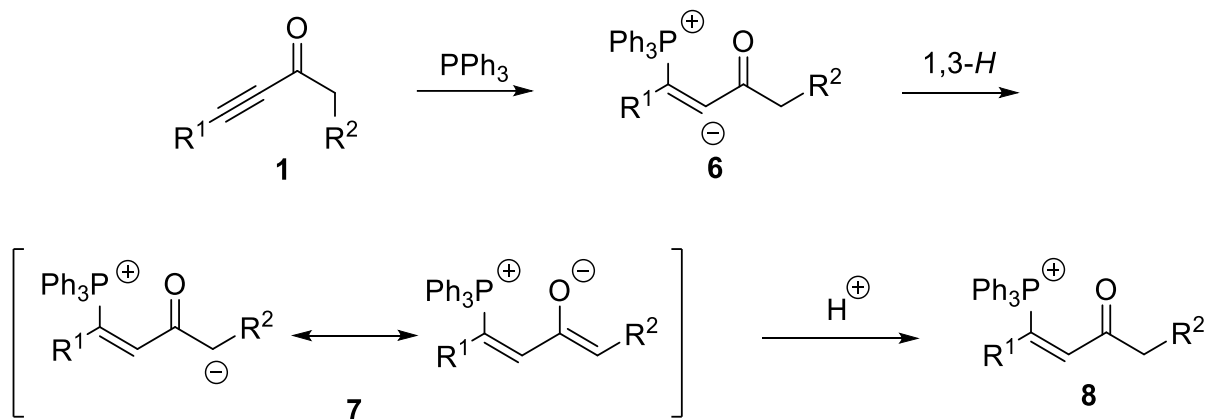
Второй способ генерирования анионных интермедиатов через опосредованное депротонирование успешно использован Д. Рамачари с коллегами для инициирования иной реакции димеризации.

Обработка α -енолизируемых алкинонов PPh_3 в дихлорэтано в присутствии сокатализатора (\pm)-BINOL (4-8 ч, 60 °C) привела к димеризации по типу (3+2)-аннелирования (Схема 1.4) [9].



$\text{R}^1 = \text{Ph, 3-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-}i\text{-BuC}_6\text{H}_4, 4\text{-MOMOC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 3\text{-AcC}_6\text{H}_4; \text{R}^2 = \text{H, Me}$

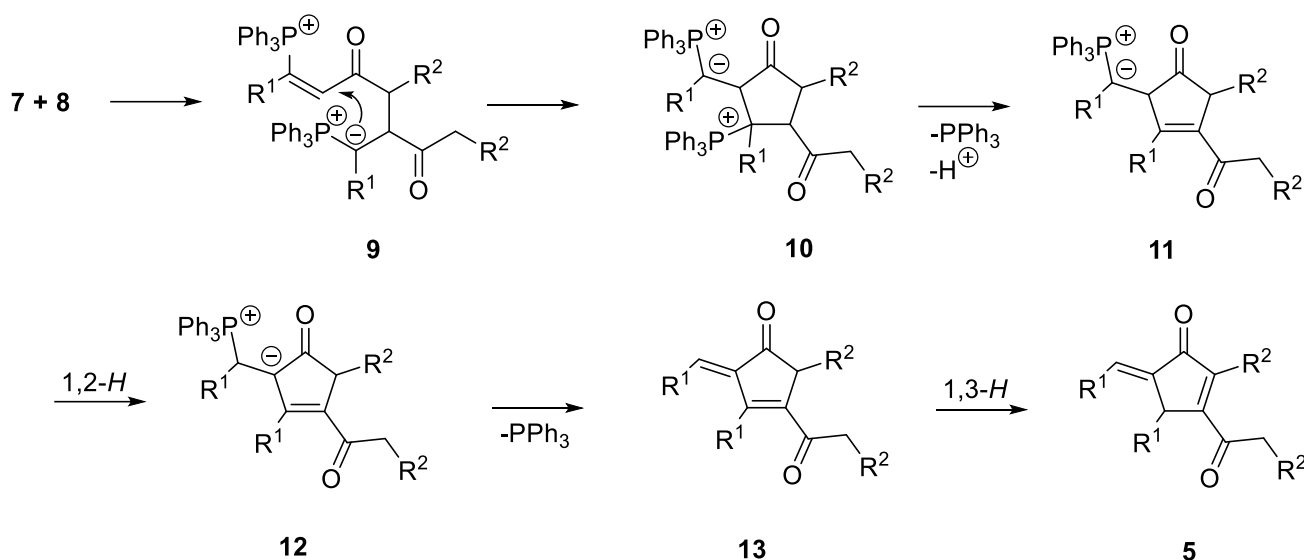
Авторы предполагают следующий механизм реакции. Присоединение по Михаэлю трифенилфосфина к алкинону **1** приводит к образованию цвиттер-ионного интермедиата **6**, который в результате внутримолекулярного 1,3-прототропного сдвига дает углерод-центрированный интермедиат **7**. В то же время, образовавшийся интермедиат **7** частично нейтрализуется сокатализатором (\pm)-BINOL (10 мольн. %) или следами воды в растворителе, приводя ко второму ключевому интермедиату **8** (Схема 1.5).



Нуклеофильная атака полученного енолята **7** на акцептор Михаэля **8**, приводит к появлению фосфониевого иона **9**, который далее подвергается циклизации в ион фосфония **10**. Депротонирование и элиминирование PPh_3 приводит к интермедиату **11**, который при дальнейшем внутримолекулярном 1,2-прототропном сдвиге дает интермедиат **12**. При последующем

элиминировании PPh_3 и таутомеризации получается конечный продукт **5** (Схема 1.6).

Схема 1.6



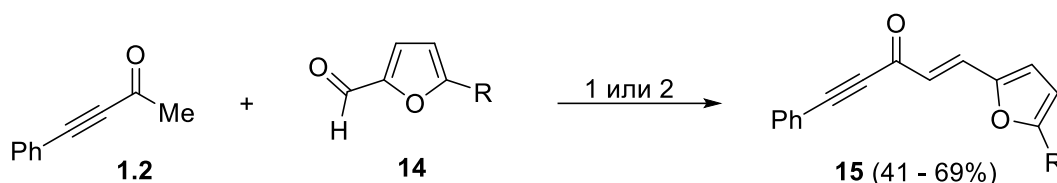
Стоит отметить, что данная реакция применима к широкому ряду заместителей, а полученные продукты устойчивы в выбранных оптимальных условиях. Кроме того, показан синтетический потенциал продуктов реакции на примере реакции восстановления борогидридом натрия в смеси растворителей метанол/тетрагидрофуран (0-25 °С, 50 мин).

1.2. Реакции α -енолизируемых алкинонов с карбонильными соединениями

Одним из первых примеров превращений α -енолизируемых алкинонов является конденсация Кляйзена-Шмидта на примере реакции 4-фенилбутин-3-она-2 (**1.2**) с фурфууролами **14** в кислой или щелочной средах с образованием винилацетиленовых фурановых кетонов **15**. Бром- и иодфурановые альдегиды реагируют с 4-фенилбутин-3-оном-2 (**1.2**) в спиртовом растворе в присутствии небольших количеств водного раствора гидроксида натрия, в то время как нитрофурфурол в этих условиях осмоляется. Поэтому взаимодействие нитрофурфуурола осуществляли в растворе ледяной уксусной кислоты, а в

качестве катализатора использовали концентрированную серную кислоту (Схема 1.7) [10].

Схема 1.7



для R = Br, I, условия 1 : NaOH, EtOH/H₂O, комн.темп., 1.5 ч
 для R = NO₂ условия 2: H₂SO₄, AcOH, комн.темп., 3 дня

Длительное время данная реакция, катализируемая системой NaOH/ROH/H₂O, широко использовалась для синтеза разнообразных кросс-сопряженных енинонов типа **15** [11, 12].

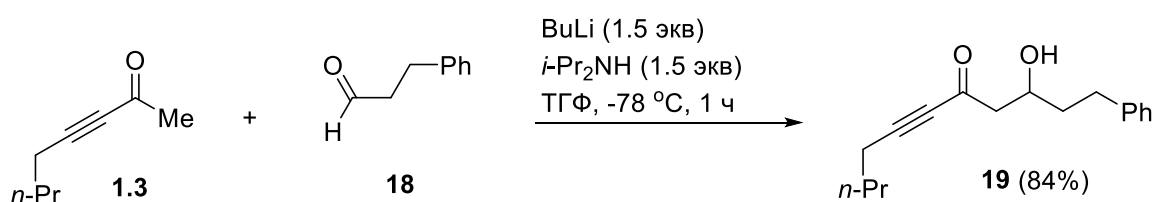
При замене фуранового альдегида **14** на 1,1-диметокси-*N,N*-диметилметанамин (**16**) аналогичный продукт **17** получают без катализатора с выходом 77% (Схема 1.8) [13, 14].

Схема 1.8



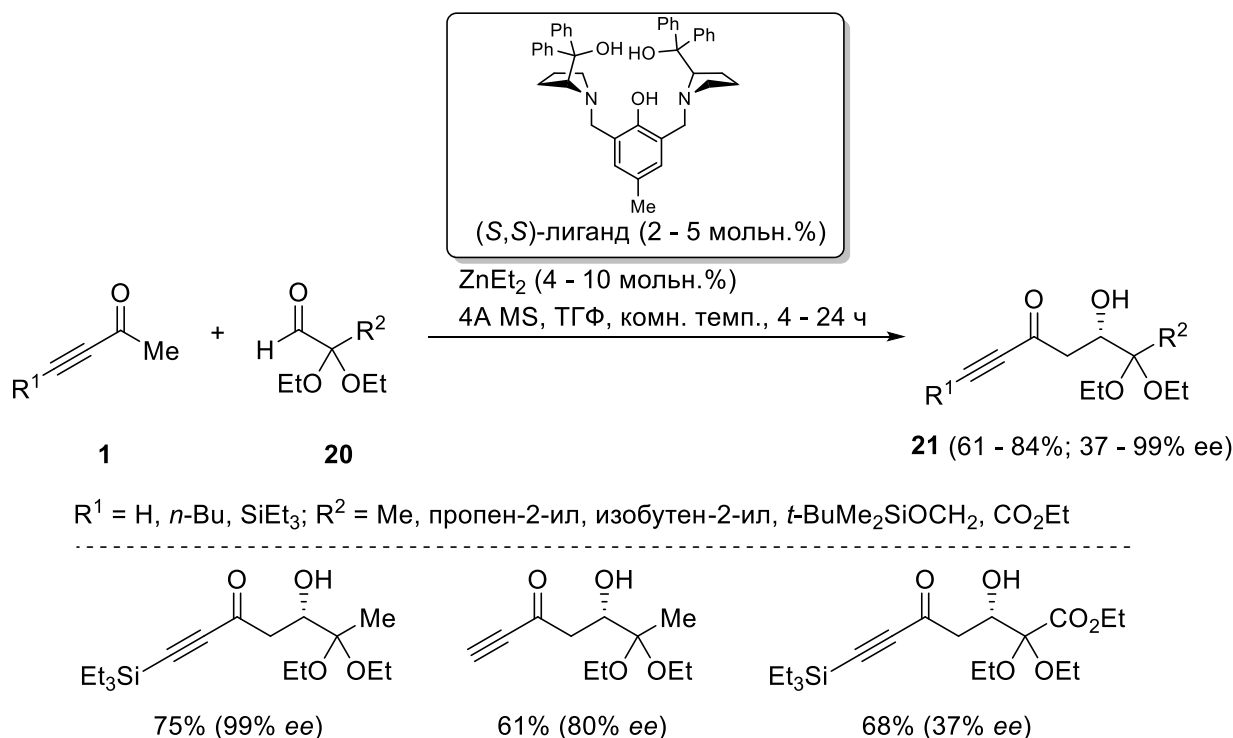
Гидроксикетоны **19**, используемые для дальнейшей циклизации [15], получали взаимодействием соответствующего алкинона **1.3** с альдегидом **18** при использовании диизопропиламида лития в качестве катализатора. Реакция проводилась в тетрагидрофуране при -78 °С в атмосфере аргона в течение 1 ч (Схема 1.9).

Схема 1.9



Этот пример показывает, что реакция α -енолизируемых алкинонов с альдегидами (Схема 1.9) может быть остановлена на стадии образования альдоля **19** в присутствии металлоорганических реагентов в качестве основания [15, 16]. Так, Трост с коллегами разработали хиральный биядерный цинковый катализатор, который может быть успешно использован в асимметрическом варианте реакции альдольной конденсации алифатических алкинонов **1** (Схема 1.10) [17].

Схема 1.10

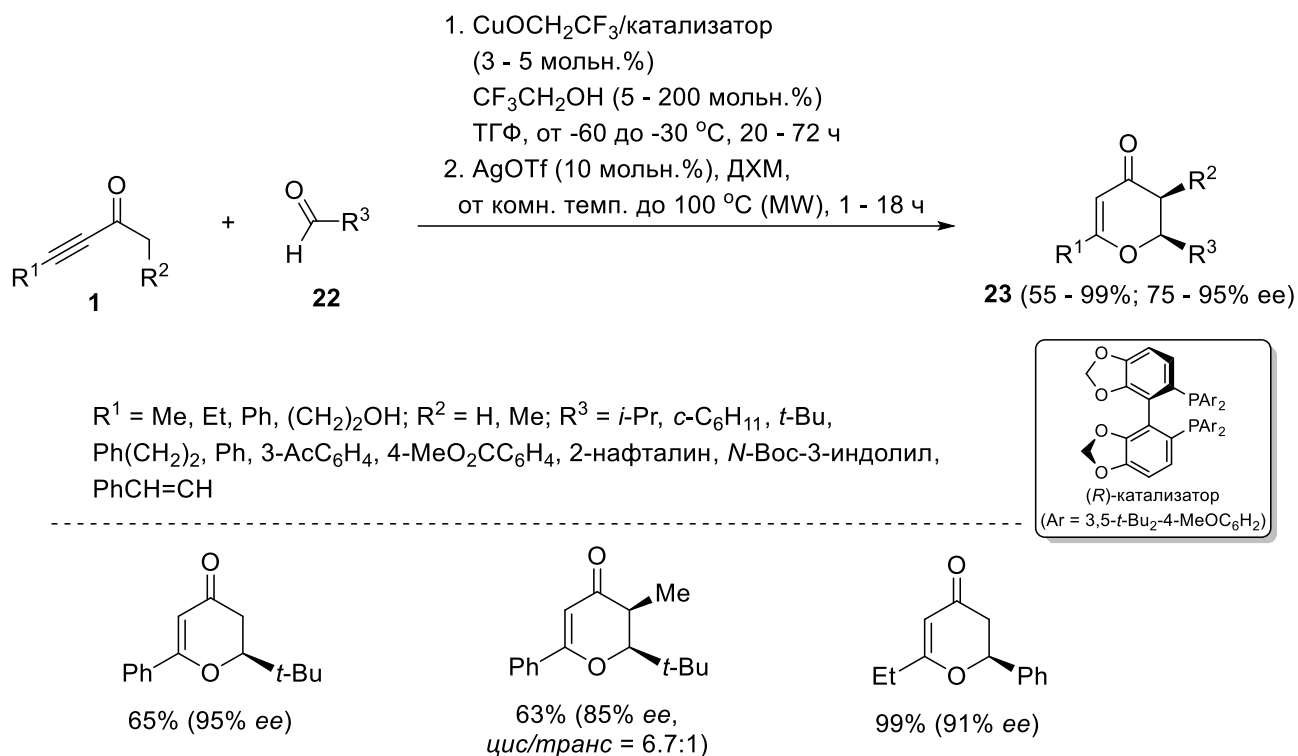


Более того, эта же каталитическая система оказалась эффективной для присоединения алкиниленолятов, в том числе содержащих низконуклеофильные вторичные заместители, к менее электрофильной двойной связи углерод-азот [18, 19].

Кислородный нуклеофильный центр, возникающий в ходе альдольной реакции, может внутримолекулярно атаковать тройную связь углерод-углерод. Так, полученные путем альдольной конденсации, катализируемой алкоксидом меди, гидроксииноны типа **19** были вовлечены в последующую реакцию присоединения по Михаэлю, катализируемую трифлатом серебра. В результате *б-эндо-диг* циклизации получены дигидропираноны **23** с хорошими выходами как

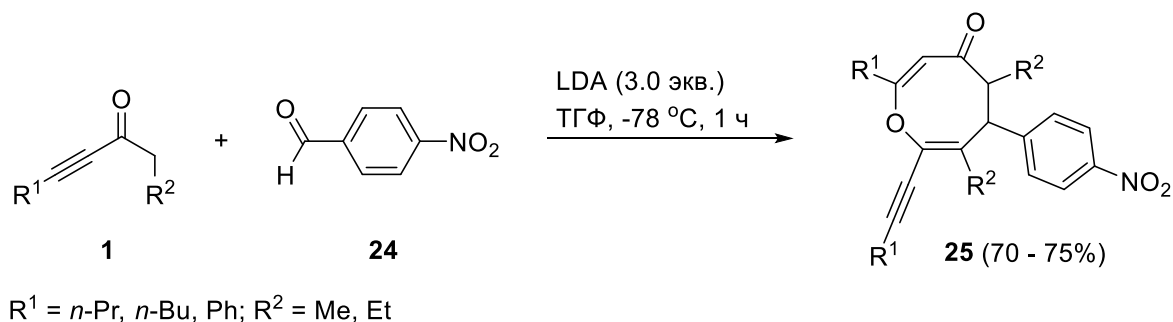
при комнатной температуре, так и при микроволновом облучении (100 °C) (Схема 1.11) [20].

Схема 1.11



Интересно, что в работе Розаса и его коллег первичные аддукты Кляйзена-Шмидта типа **15** выступали как акцепторы Михаэля при реакции алкинонов **1** с *n*-нитробензальдегидом **24**, приводя в итоге к 5,6-дигидро-4*H*-оксоцинонам-4 **25** (Схема 1.12) [21].

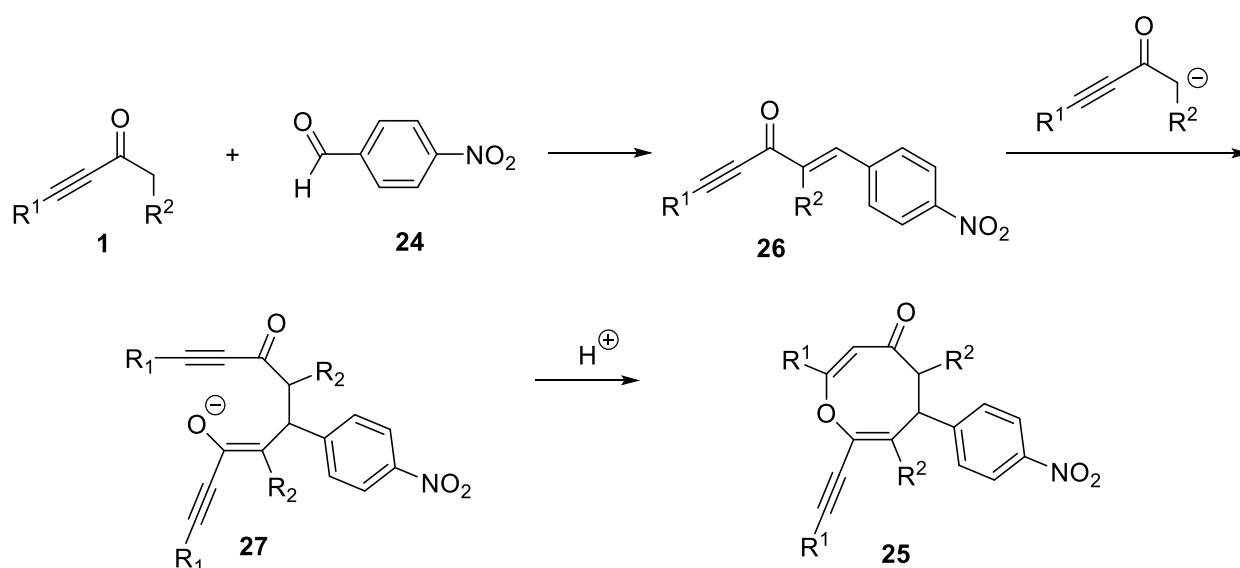
Схема 1.12



Удивительно, что вместо ожидаемой 6-эндо-диг циклизации, осуществлялась 8-эндо-диг циклизация. Предполагаемый механизм реакции на

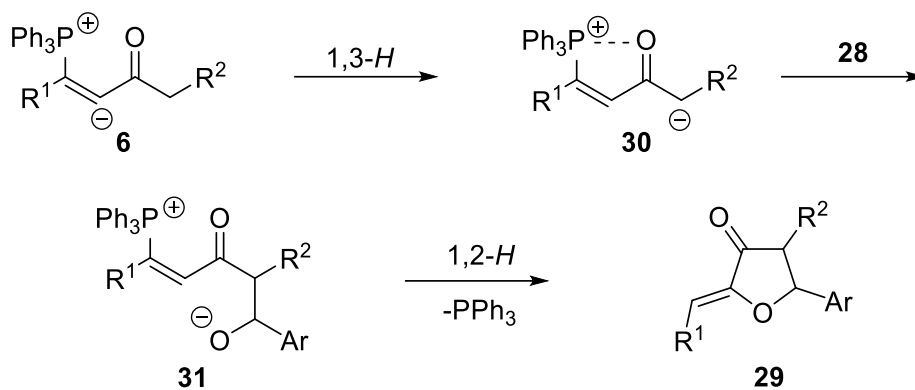
первой стадии включает альдольную конденсацию с образованием енинона **26**. Несмотря на наличие более электрофильной тройной связи, присоединение по Михаэлю второго эквивалента еноля представляет собой нуклеофильное присоединение к двойной связи углерод-углерод промежуточного соединения **26**, образуя интермедиат **27** (Схема 1.13). Это связано с наличием *p*-нитрофенильного заместителя при двойной связи в интермедиате **26**, что было доказано экспериментально: аналогичная реакция при использовании бензальдегида и *p*-аминобензальдегида не наблюдалась.

Схема 1.13

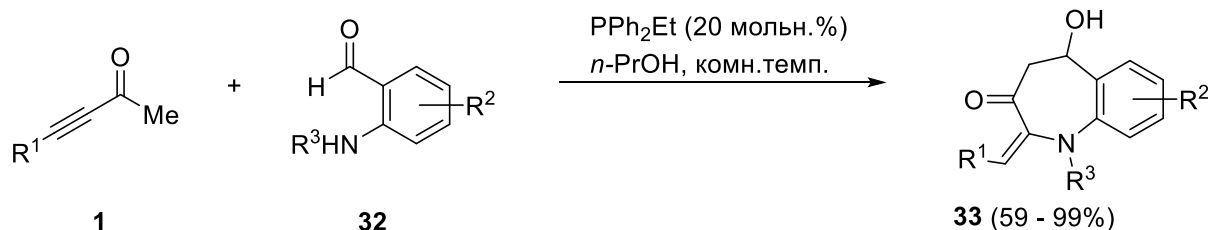


При рассмотрении реакций димеризации алкинонов (см. Раздел 1.1), было показано, что фосфиновый катализатор хорошо активирует алкиноны путем опосредованного депротонирования.

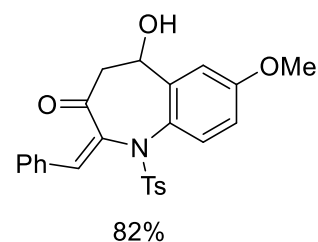
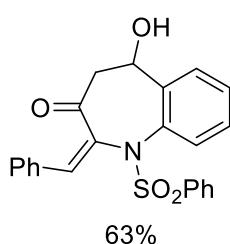
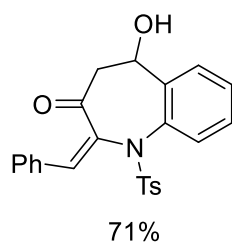
Так, использование трифенилфосфина в качестве катализатора в реакции алкинонов **1** с альдегидами **28** привело к продуктам (3+2)-аннелирования **29** с выходами 30-98% (Схема 1.14) [22]. Авторы отмечают, что необходимым условием осуществления реакции является наличие доноров водородных связей (гидрокси- или аминогрупп) в *орто*-положении ароматических альдегидов **28**. Бензальдегид, 4-метокси- и 4-нитробензальдегиды в тех же условиях не привели к ожидаемым продуктам.



Удивительно, что взаимодействие алкинонов **1** с 2-сульфонамидобензальдегидами **32**, катализируемое фосфином в *n*-пропанол, приводило к совершенно другим продуктам **33** (Схема 1.16) [23].



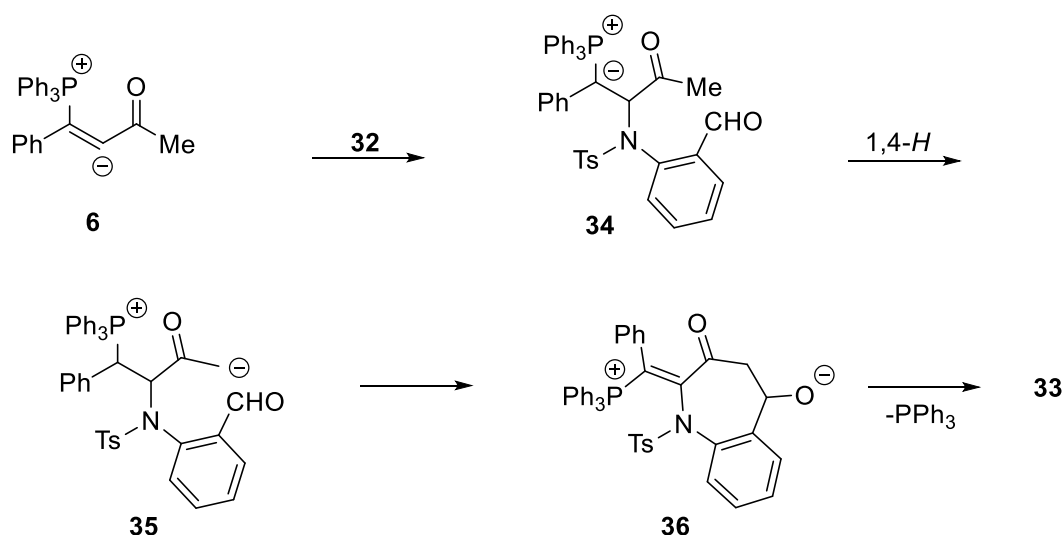
$\text{R}^1 = \text{Ph}, 3\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; $\text{R}^2 = \text{H}, 4\text{-Me}, 5\text{-Me}, 5\text{-Cl}, 5\text{-Br}, 5\text{-I}, 5\text{-MeO}$;
 $\text{R}^3 = \text{Ts}, \text{PhSO}_2, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{SO}_2, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$



Авторы предположили, что механизм выглядит следующим образом (Схема 1.17). Первичный интермедиат **6**, образующийся при присоединении трифенилфосфина к тройной связи углерод-углерод, депротонирует сульфонамид **32** с дальнейшим присоединением полученного азотного нуклеофила к двойной связи интермедиата **6**, что приводит к промежуточному соединению **34**. Дальнейший 1,4-прототропный сдвиг дает енолят **35**, который участвует во

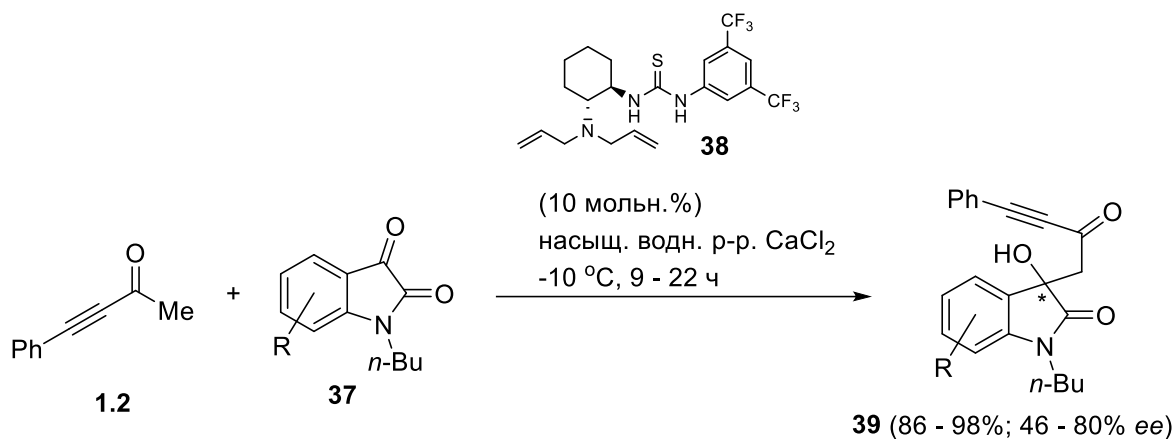
внутримолекулярной альдольной реакции с альдегидной группой, образуя бензазепиновые системы **36**. При изучении субстратного охвата показано, что введение метильной группы в *орто*-положение фенильного кольца относительно тройной связи углерод-углерод алкинона **1** или аминогруппы альдегида **32** подавляло реакцию из-за стерических затруднений.

Схема 1.17



В целом, особенности присоединения алкиниленолятов к карбонильной группе альдегидов и кетонов схожи. Тем не менее, более низкая электрофильность кетонов подтолкнула исследователей изучить большее количество различных каталитических систем для улучшения результатов соответствующих реакций.

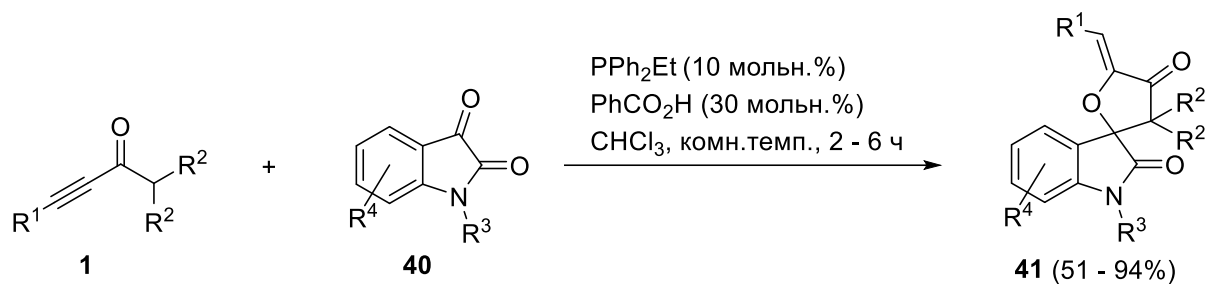
Так, с использованием хиральной тиомочевинны **38** осуществлен асимметрический синтез β -гидроксиинонов **39** с четвертичным углеродным центром на основе 4-фенилбутин-3-она-2 (**1.2**) и изатинов **37** (Схема 1.18) [24]. Следует отметить, что реакция протекает в водном растворе хлорида кальция, что предотвращает *ретро*-альдольную реакцию и, как ни странно, повышает энантиоселективность.



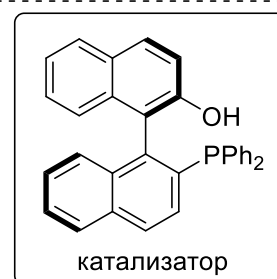
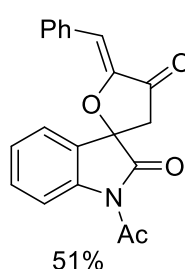
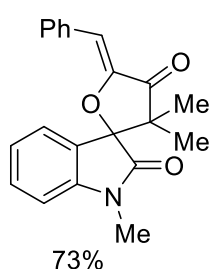
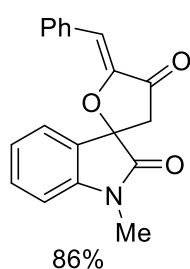
R = H, 5-Me, 5-F, 7-F, 4-Cl, 5-Cl, 4-Br, 5-Br, 6-Br, 5-MeO, 5-NO₂

Те же самые реагенты вступали в реакцию в присутствии фосфинового катализатора и давали продукты (3+2)-аннелирования **41** с выходами 51-94% (Схема 1.19) [25]. Промотирующий эффект бензойной кислоты как донора протонов был однозначно подтвержден контрольным экспериментом: без нее выход продукта снизился почти на 30%. В этой работе авторы также провели асимметрический синтез продукта (3+2)-аннелирования в присутствии оптически чистого бифункционального катализатора ((R)-(2'-(дифенилфосфино)-[1,1'-бинафталин]-ола-2)), но эта попытка не увенчалась успехом: выход продукта составил 45% с энантиомерным избытком 13%.

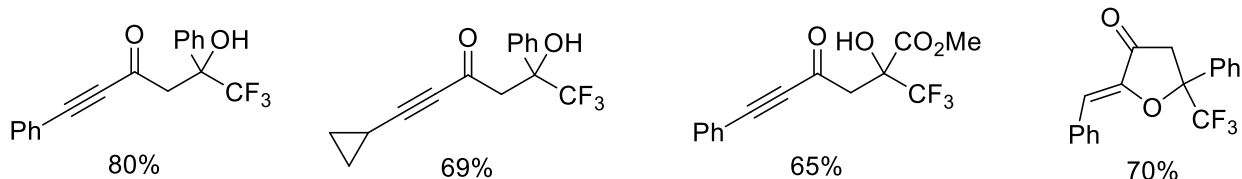
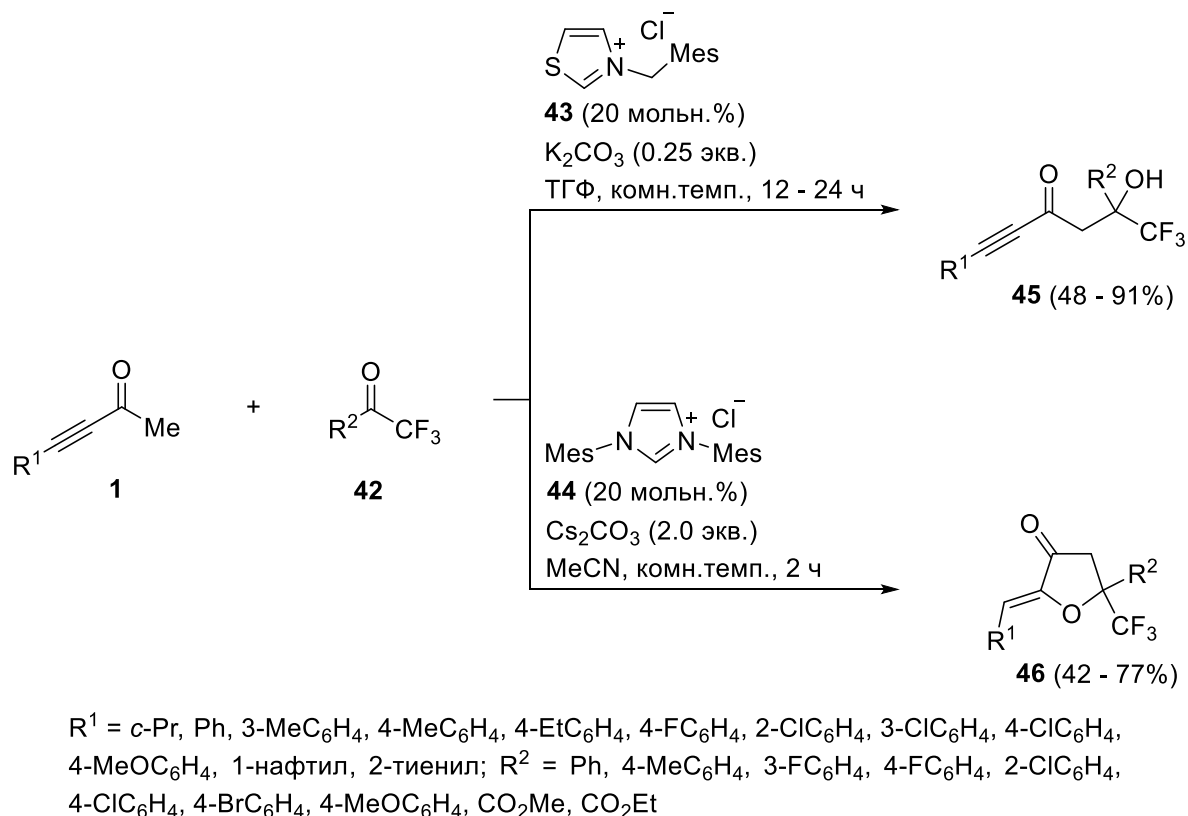
Схема 1.19



$\text{R}^1 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4$; $\text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}$; $\text{R}^3 = \text{Me}, \text{Bn}, \text{аллил}, \text{Ac}, \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$;
 $\text{R}^4 = \text{H}, 5\text{-Me}, 5\text{-Cl}, 7\text{-Cl}$

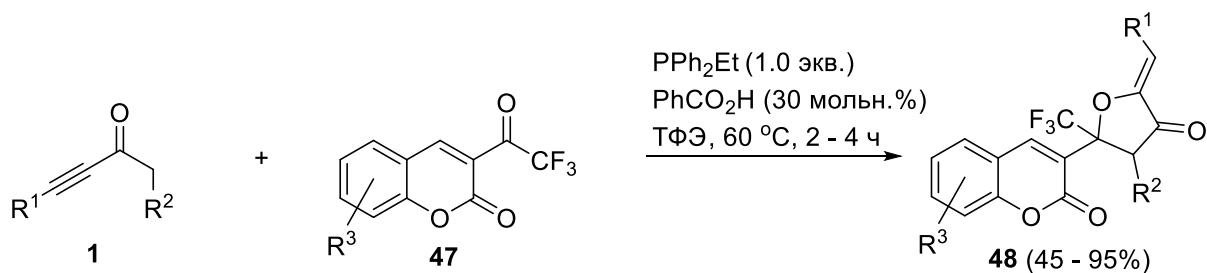


Фторорганические соединения широко применяются в органическом синтезе в качестве фармацевтических препаратов, агрохимикатов и платформы для дальнейшего создания биологически активных соединений. Так, доступные трифторметилкетоны **42** протестированы как строительные блоки в химии α -енолизируемых алкинонов **1**. Например, в работе Лу раскрыта возможность селективного получения альдолов **45** или фуранонов **46** под действием N-гетероциклических карбенов **43** и **44** как органокатализаторов (Схема 1.20) [26]. Тиазолий-производное карбена **43** как сильное основание Бренстеда с низкой нуклеофильностью способствовало енолизации **1** посредством нековалентного взаимодействия, образуя альдоль **45**. Напротив, карбен на основе производного имидазола **44** как сильный нуклеофил приводил к сборке фуранонов **46**.

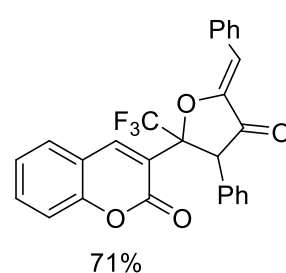
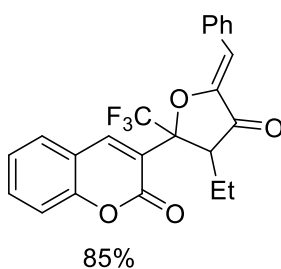
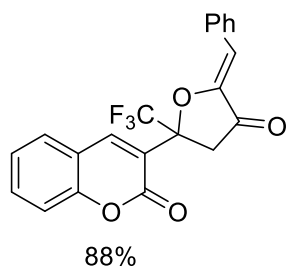


Аналогичные трифторметилкетоны на основе кумарина **47** вовлечены в реакцию (3+2)-аннелирования с алкинонами **1** в присутствии фосфинового катализатора с добавкой донора протонов (Схема 1.21) [27]. Отличительной чертой реакции является ее проведение в трифторэтаноле. Слабые водородные связи трифторэтанола с карбонильными группами **47** поляризуют двойную связь углерод-кислород, тем самым облегчая реакцию альдольного типа, которая приводит к образованию фуранонов **48** с хорошими выходами.

Схема 1.21

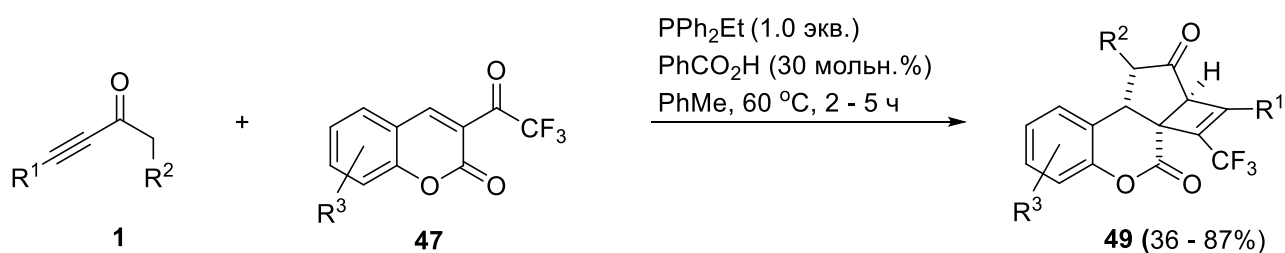


$\text{R}^1 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2\text{-FC}_6\text{H}_4, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2\text{-тиенил}$; $\text{R}^2 = \text{H}, \text{Et}, \text{Ph}$;
 $\text{R}^3 = \text{H}, 6\text{-Me}, 7\text{-CN}, 5\text{-F}, 8\text{-Br}, 8\text{-OH}, 7\text{-MeO}, 7\text{-NEt}_2, 6\text{-NO}_2$

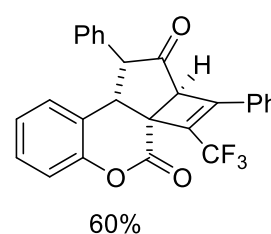
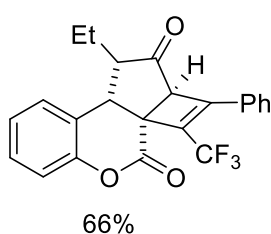
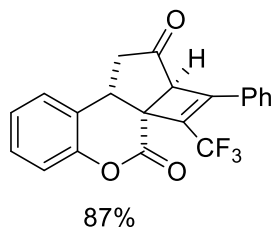


Важное значение при изучении реакционной способности алифатических алкинонов имеет выбор растворителя. Например, проведение вышеупомянутой реакции (Схема 1.21) в толуоле привело к бицикло[3.2.0]гептенонам **49**, продуктам другой каскадной сборки (Схема 1.22) [28].

Схема 1.22



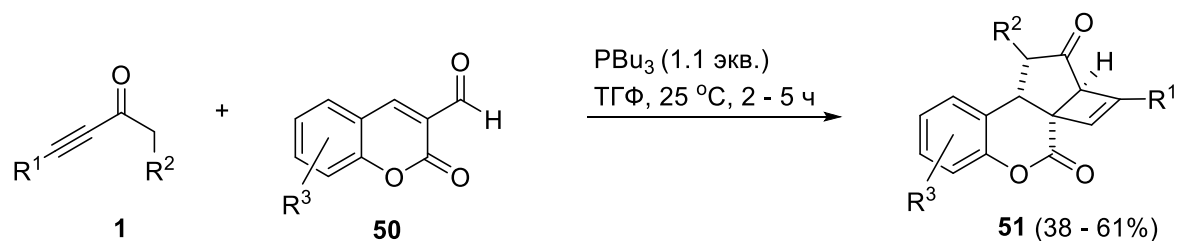
$\text{R}^1 = \text{Ph}, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; $\text{R}^2 = \text{H}, \text{Et}, \text{Ph}$; $\text{R}^3 = \text{H}, 6\text{-Me}, 5\text{-F}, 7\text{-Cl}, 6\text{-I}, 8\text{-OH}, 7\text{-MeO}$



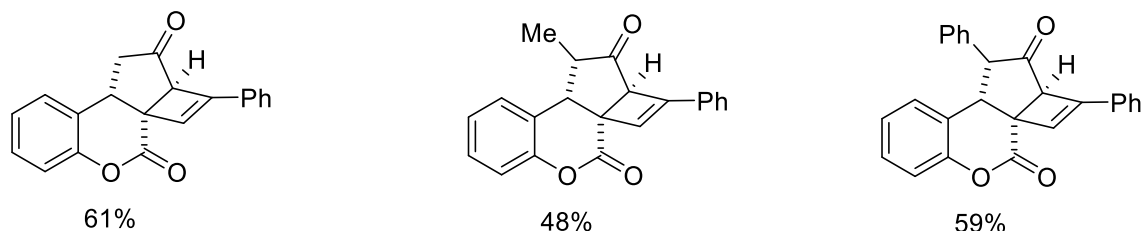
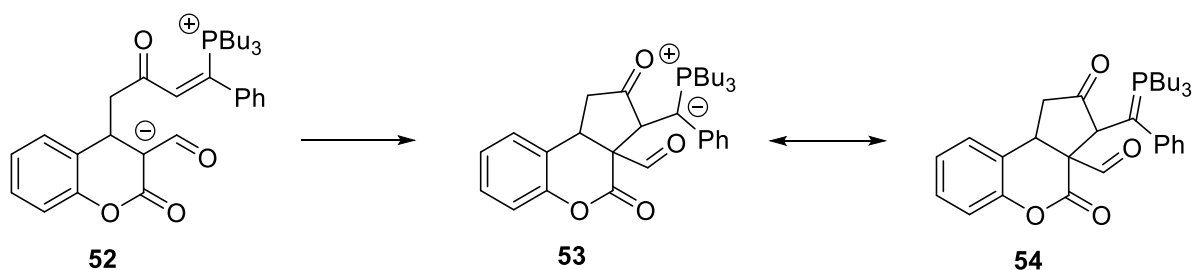
В этой же работе подобные бициклы **51** синтезированы из кумарин-3-карбальдегидов **50** в присутствии каталитической системы

трибутилфосфин/ТГФ с хорошими выходами (Схема 1.23). Реакция начиналась с образования аддукта Михаэля **52**, который циклизовался в промежуточное соединение **53**. Одновременное присутствие альдегидной группы и фрагмента ильида фосфора привело к внутримолекулярной реакции Виттига, которая заканчивалась построением ядра бицикло[3.2.0]гептенона **51**.

Схема 1.23



$\text{R}^1 = \text{Ph, 4-EtC}_6\text{H}_4, 3\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 3\text{-BrC}_6\text{H}_4, 3\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 2\text{-тиенил}; \text{R}^2 = \text{H, Me, Et, Ph};$
 $\text{R}^3 = \text{H, 6-F, 8-Br, 7-MeO}$

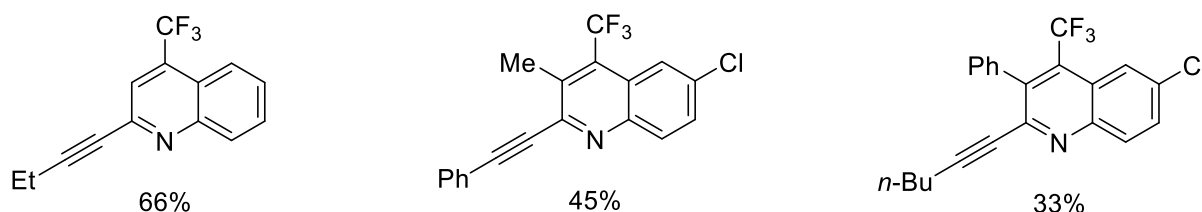
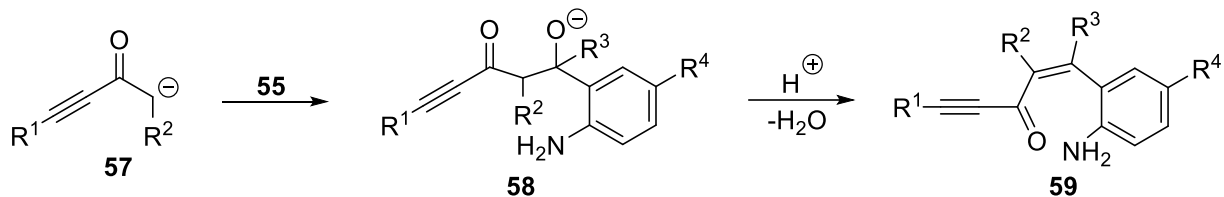
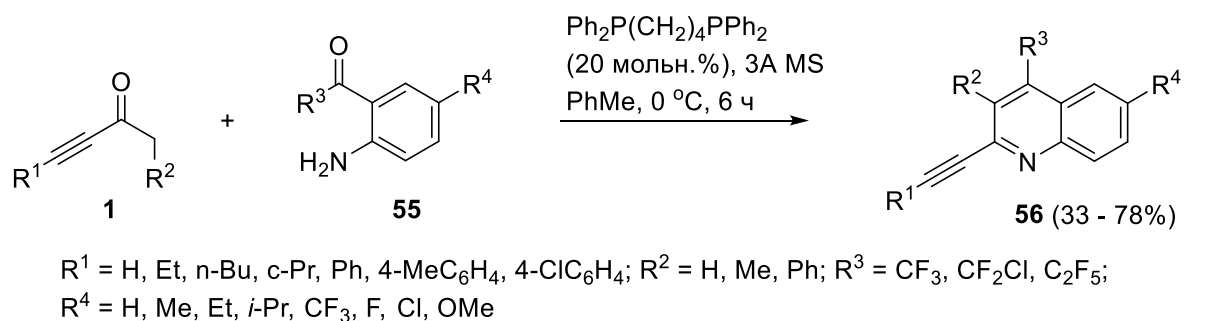


Оказалось, что природа заместителей при тройной связи в алкинонах, а также тщательный подбор условий могут неожиданно повлиять на исход реакции. Так, в работе Ши с коллегами показано два пути циклоприсоединения на основе аминофенонов **55** и алкинонов **1** [29].

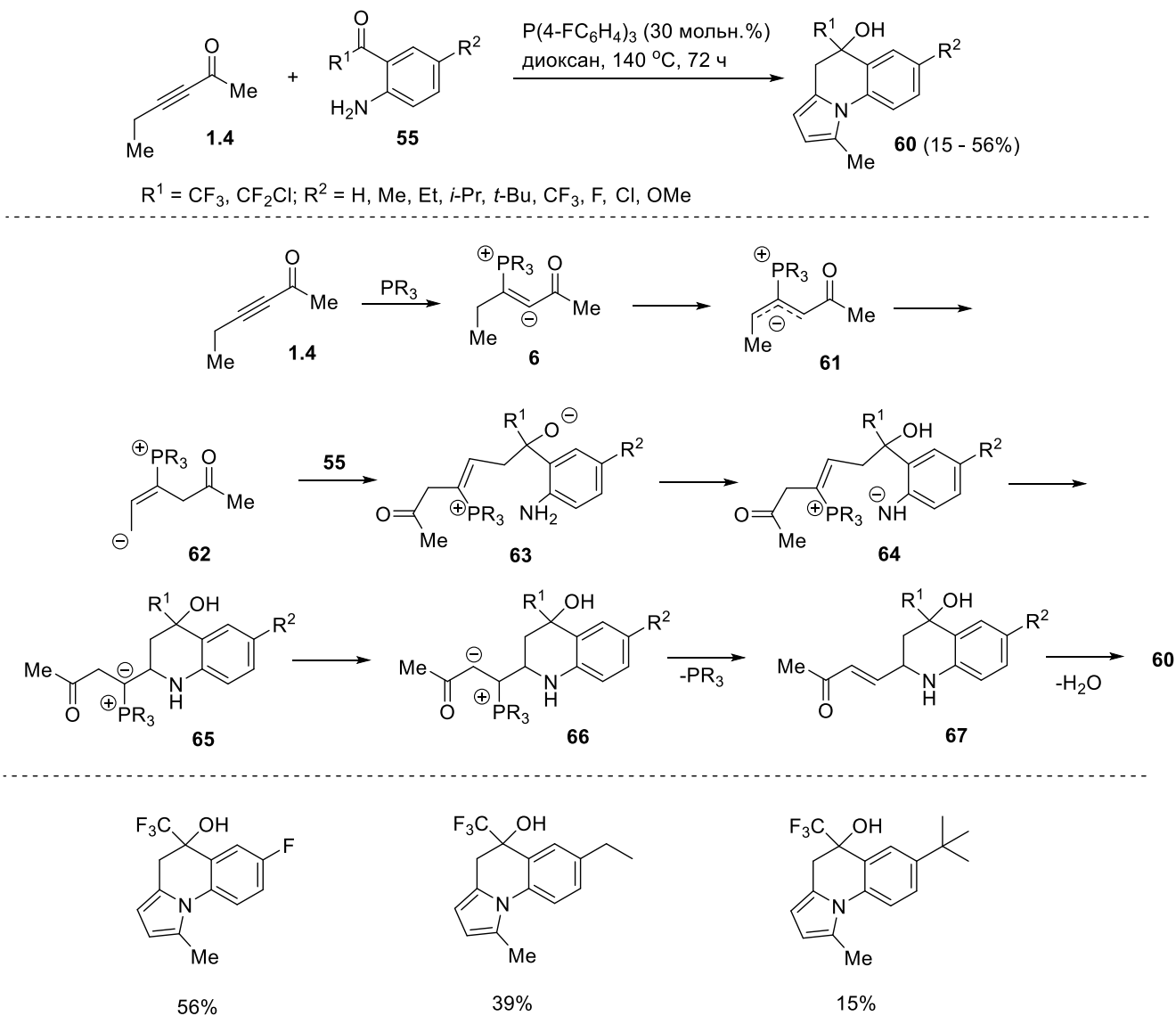
Первый тип реакции проводился при низкой температуре и начинался с депротонирования α -атома углерода алкинона **1** (Схема 1.24). Полученный α -карбанион **57** конденсировался с фторированным 2-аминоацетофеноном **55**, приводя к аминикарбонильному соединению **59** через промежуточное соединение

альдольного типа **58**. Дальнейшая дегидратация и циклизация **59** привела к 2-алкинилхинолину **56**.

Схема 1.24



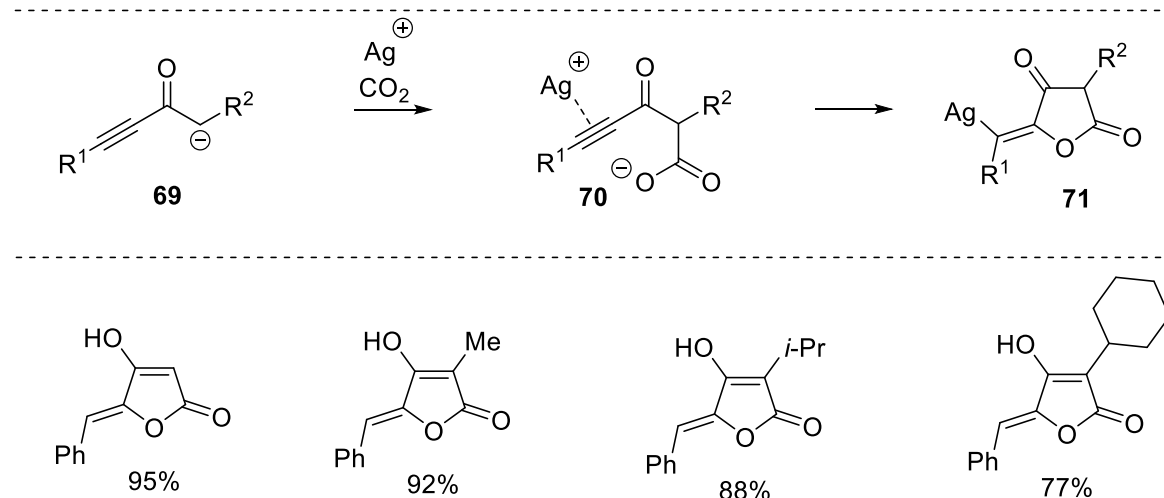
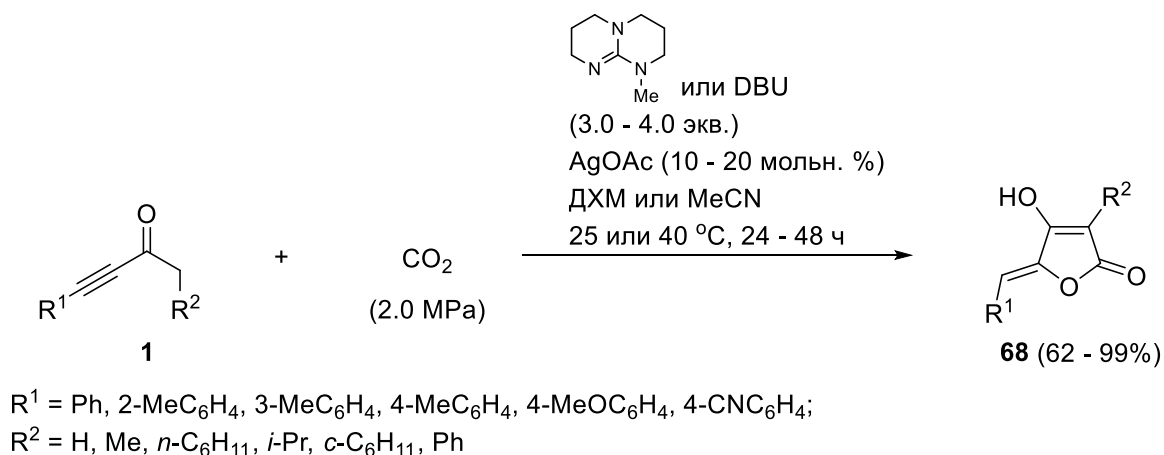
Второй тип реакции протекал при высокой температуре с образованием бензоконденсированных индолизинов **60** (Схема 1.25). По мнению авторов, реакция алкинона **1.4** с фосфиновым катализатором приводит к цвиттер-иону типа **6**, который вместо обычного 1,3-прототропного сдвига (см. Схему 1.5) претерпевал несколько последовательных прототропных сдвигов, в конечном итоге образуя карбанион **62** [30, 31]. Присоединение последнего к карбонильной группе ацетофенона **55** приводит к образованию промежуточного соединения **63**. Сборка пиперидинового ядра **65** осуществлена посредством внутримолекулярной миграции протона с последующей циклизацией. Элиминирование фосфинового катализатора из **65** приводит к соответствующим бензоконденсированным индолизином **60** через реакцию Кнорра.



Садамиту с коллегами разработали каталитическую систему из двух активных компонентов для реакции диоксида углерода с α -енолизируемыми алкинонами **1** (Схема 1.26) [32]. Органические супероснования MTBD и DBU как катализаторы использованы для получения енолята **69** из алкинона **1**. Поскольку аддукты диоксида углерода считаются термодинамически нестабильными, декарбоксилирование после нуклеофильного присоединения к диоксиду углерода с образованием исходного соединения протекает конкурентно. С целью предотвращения декарбоксилирования аддукта **70**, продукта нуклеофильного присоединения **69** к диоксиду углерода, авторы провели последующую циклизацию до промежуточного соединения **71** с помощью ацетата серебра,

второго компонента каталитической системы. В большинстве случаев стадия циклизации протекала региоселективно до фармацевтически значимых тетроновых кислот **68** с хорошими выходами. Алкиноны **1** с объемными заместителями при карбонильной группе (изобутил или (циклогексил)метил) участвовали в реакции, но региоселективность снижалась с образованием соответствующих γ -пиронов с выходами до 12%.

Схема 1.26

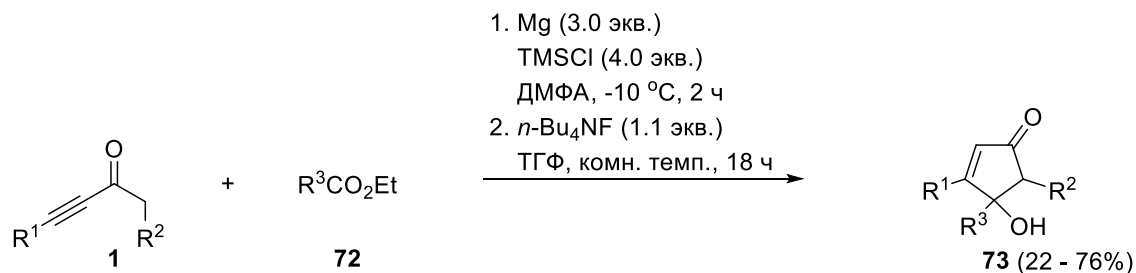


Следует отметить, что в некоторых случаях в отсутствие электрофилов, амидиновые основания сами могут вступать в реакцию аннелирования с α -енолизируемыми алкинонами [33].

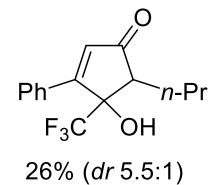
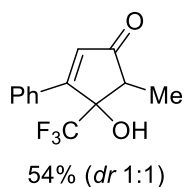
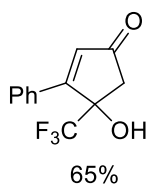
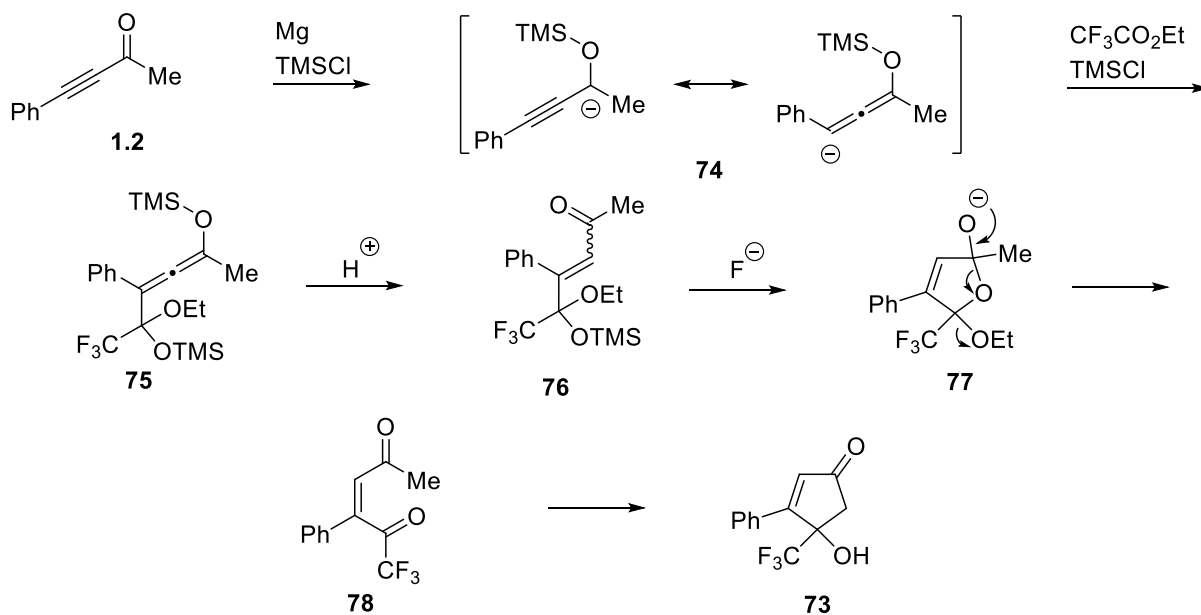
Еще одна интересная последовательность реакций была проведена Чжаном и Маекавой, в результате которой алкиноны **1** и фторированные эфиры **72** приводили к циклопентенонам **73** с выходами 22-76% (Схема 1.27) [34]. Авторы отмечают роль стабилизирующего эффекта ароматического кольца алкинона **1**,

так как наличие алкильной цепи при тройной связи алкинона **1** приводит только к следовым количествам продукта **73**. Результат реакции постепенно ухудшался с увеличением длины алкильной цепи при карбонильной функции алкинона **1**, полностью останавливаясь при наличии циклогексильного заместителя.

Предполагаемый механизм реакции начинался с одноэлектронного переноса от металлического магния к алкинону **1**. Последующая атака образовавшихся анион-радикалов триметилхлорсиланом приводит к промежуточным соединениям **74**. Затем последний атакует этилтрифторацетат с последующим силилированием/десилилированием, что завершается образованием енона **76**. Далее ион фтора расщепляет связь кремний-кислород, образуя промежуточный продукт **77**. Последующее раскрытие кольца с элиминированием этоксид-иона образует ключевой промежуточный дикетон **78**.



R¹ = Ph, 2-MeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 2-CF₃C₆H₄, 3-FC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 3-Me-4-FC₆H₃, 2-тиенил, 2-пиридил;
 R² = H, Me, *n*-Pr, Bn; R³ = CF₃, C₂F₅, *n*-C₃F₇, CHF₂



Заключение

На сегодняшний день α -енолизируемые алкиноны действительно являются востребованными строительными блоками органического синтеза для конструирования разнообразных карбо- и гетероциклических соединений благодаря своей многогранной реакционной способности. Тщательный дизайн субстратов в сочетании с подбором каталитических систем и условий реакций позволили понять особенности и, как следствие, селективно реализовать ряд новых химических превращений.

Как было показано в обзоре литературы, исторически первой системой генерирования анионов на основе α -енолизируемых алкинонов являлась традиционная система NaOH/ROH, но из-за низкой устойчивости алкинонов значительного развития этой области химии не наблюдалось. Как следствие, позже успешно стали использовать ненуклеофильные металлоорганические катализаторы (BuLi, LDA, ZnEt₂ и др.), а особый рост новых интересных реакций произошел с развитием методологии органокатализа. При этом механизм действия органокатализаторов в химии алифатических алкинонов можно разделить на две категории: прямое депротонирование аминами и родственными соединениями (например, DABCO, амидиновые основания и др.) и опосредованное депротонирование через присоединение фосфиновых нуклеофильных катализаторов (например, PPh₃).

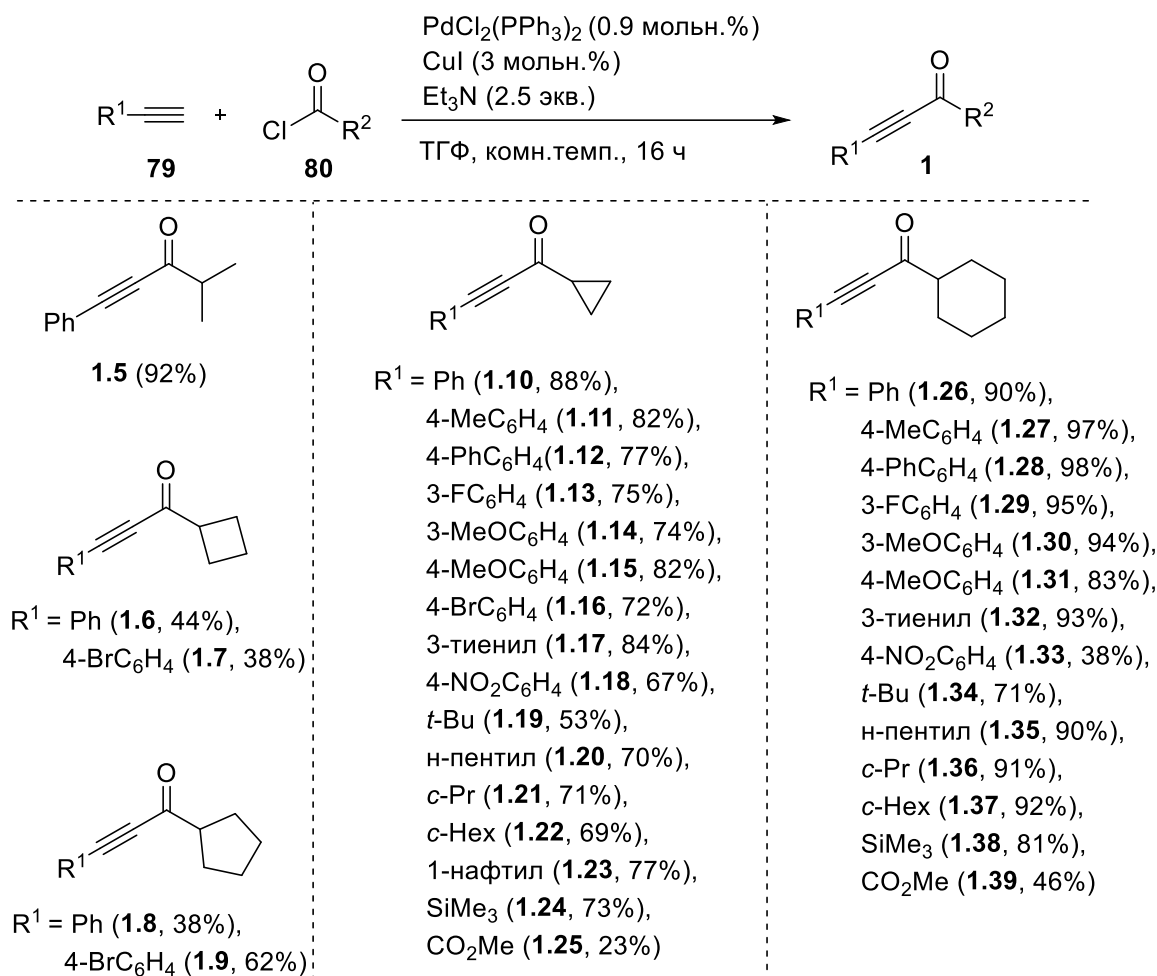
В то же время, анализ литературных данных демонстрирует ограниченное количество примеров реакций с участием α -енолизируемых алкинонов, имеющих вторичные алкильные заместители при карбонильной группе. Простейшая реакция димеризации является удобным объектом для установления основных закономерностей генерирования и реакционной способности анионных интермедиатов на основе *втор*-алкил(алкинил)кетонов, чему и посвящено представленное диссертационное исследование.

Глава 2. Новые реакции димеризации α -енолизируемых алкинонов

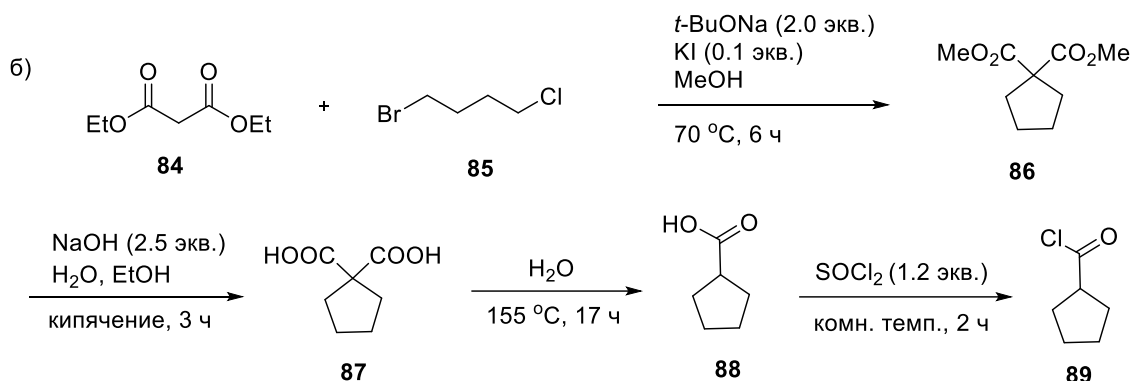
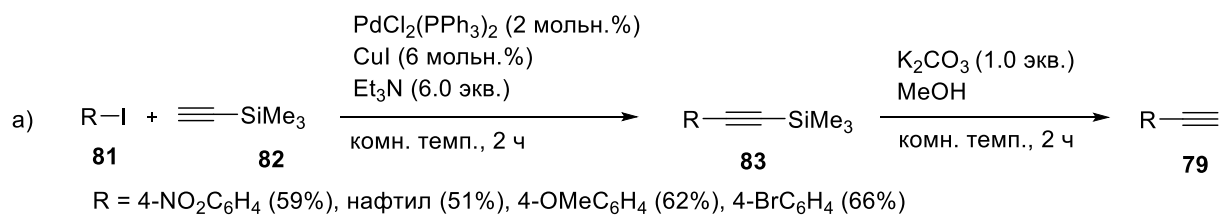
(обсуждение результатов)

2.1. Синтез исходных α -енолизируемых алкинонов

Синтез представительного ряда исходных α -енолизируемых алкинонов **1** осуществлен в одну препаративную стадию с использованием палладий-катализируемого кросс-сочетания ацилгалогенидов **80** с терминальными ацетиленами **79** [35] в безводном ТГФ в присутствии дихлоробис(трифенилфосфин)палладия (II) и иодида меди (I) в атмосфере аргона. Следует отметить, что использование триэтиламина необходимо для связывания хлористого водорода, образующегося в ходе реакции. Данная реакция протекала с различными ацетиленами **79**, в частности, имеющими алкильные, арильные, метоксикарбонильную и триметилсилильную группы (Схема 2.1).

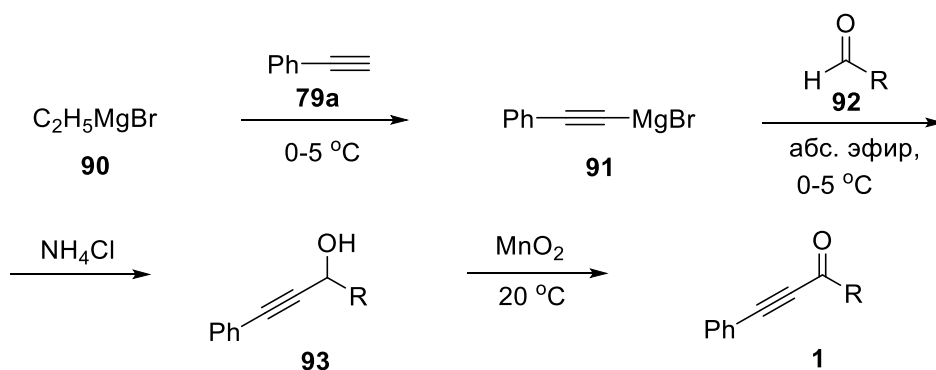


Большинство ацетиленов **79** и хлорангидридов **80** коммерчески доступны, но некоторые получали самостоятельно. Ацетилены **79** получены по известной методике путем взаимодействия иодаренов **81** с триметилсилилацетиленом (**82**) в присутствии дихлоробис(трифенилфосфин)палладия (II) и иодида меди (I) в атмосфере аргона с последующим снятием триметилсилильной группы добавлением карбоната калия (Схема 2.2, а) [36]. Циклопентилкарбонилхлорид (**89**) синтезировали в несколько стадий через получение циклопентановой кислоты **88** из малонового эфира **84** [37]. Полученную кислоту **88** обрабатывали тионилхлоридом [38] с получением ожидаемого циклопентилкарбонилхлорида (**89**) (Схема 2.2, б).



4-Фенилбутин-3-он-2 (**1.2**) и 1-фенилгексин-1-он-3 (**1.40**) получены ранее по аналогии с известной методикой [39] при взаимодействии алкинилмагнийгалогенидов (реактивов Йоцича) **91** с соответствующими альдегидами **92** в абсолютном эфире. Полученную реакционную смесь разлагали насыщенным раствором NH₄Cl с образованием спирта **93**, который окисляли активной двуокисью марганца с образованием желаемого продукта **1** (Схема 2.3).

Схема 2.3

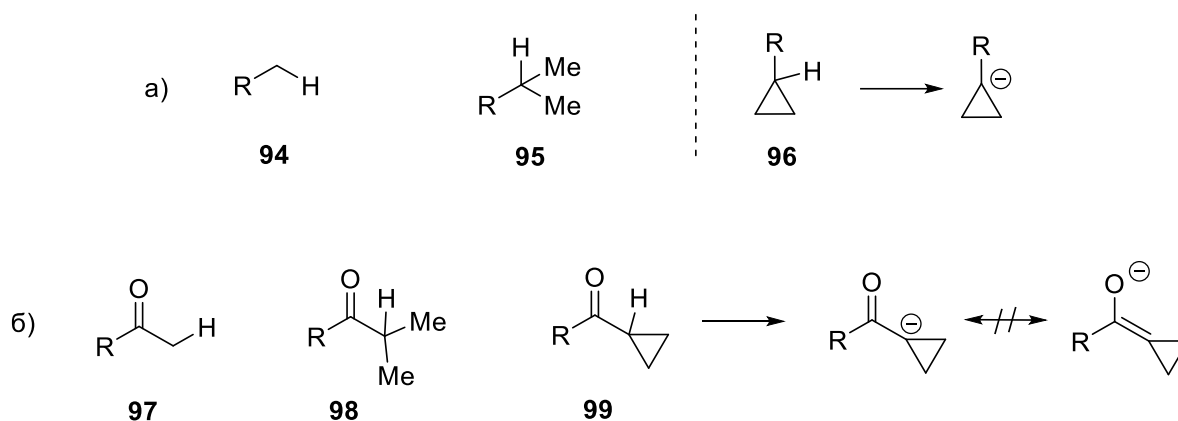


R = Me (**1.2**), n-Pr (**1.40**)

Прежде чем перейти к рассмотрению реакций димеризации *втор*-алкил(алкинил)кетонов, уместно проанализировать влияние природы алкильного заместителя на его кислотность и нуклеофильность соответствующих енолятов.

Известно, что на стабильность карбанионов влияет их пространственное строение и тип гибридизации атомных орбиталей углерода. Для простых алкильных карбанионов, например, метил аниона, характерна пирамидальная конфигурация, по причине того, что орбиталь, несущая отрицательный заряд, является sp^3 -гибридной. Увеличение s -характера гибридной орбитали углерода приводит к возрастанию кислотности С-Н связи, образованной с ее участием. Так, в общем случае, кислотность С-Н связей уменьшается в ряду $sp > sp^2 > sp^3$.

Уменьшение угла между связями тетраэдрического углерода при включении его в малый цикл также приводит к увеличению вклада s -орбитали в гибридизованную орбиталь. Поэтому, можно ожидать, что в ряду циклогексан-циклопентан-циклобутан-циклопропан кислотность должна увеличиваться. Подтверждением этого является работа Коулсона и Моффита, где рассчитанные коэффициенты гибридизации для ряда циклоалканов (c -C₃H₆ 1.51, c -C₄H₈ 1.67, c -C₅H₁₀ 1.73) показывают, что самым кислым является циклопропан. Коэффициенты гибридизации отражают s -характер углеродной орбитали, направленной к водороду, и частично выражают ионный характер связи С-Н [40]. Таким образом, гибридизация атома углерода в метил замещенном производном **94** близка к sp^3 -гибридизации, тогда как в **96** при циклопропановом заместителе его гибридизация близка к sp^2 . Это говорит о том, что С-Н связи в циклопропане **96** более s -характерны, что объясняет повышенную кислотность молекулы циклопропана (Схема 2.4, а).

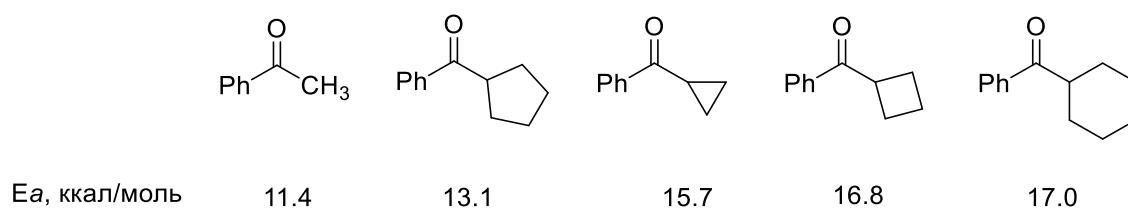


Если рассмотреть эти же алкильные фрагменты в сочетании с карбонильной группой, можно заметить обратную ситуацию: циклопропилкетон **99** обладает низкой С-Н кислотностью по сравнению с метилкетонам **97** (Схема 2.4, б). Причина этого, скорее всего, кроется в напряженной природе циклопропильного фрагмента, препятствующей эффективному р-π сопряжению с карбонильной группой, что, в итоге, дестабилизирует образующийся енолят-ион. Доказательством этого явления может служить то, что под влиянием температуры пирамидальные алкильные анионы находятся в процессе инверсии, скорость которой сильно зависит от структуры карбаниона. Если карбанионный центр входит в состав трехчленного цикла, где отсутствует р-π сопряжение между атомом углерода цикла и заместителем, то барьер инверсии значительно повышается. Вследствие этого, например, оптически активные замещенные циклопропаны в реакциях нуклеофильного замещения не подвергаются рацемизации, то есть сохраняют свою конфигурацию [41, 42].

В целом, у карбонильных соединений **98** с вторичными алкильными заместителями, связь С-Н менее кислая, чем у метилкетона **97**, поскольку донорный эффект метильных заместителей дестабилизирует сопряженные основания. Кроме того, стерическая загруженность делает эти анионы менее нуклеофильными.

В заключение отметим, что в работе 1962 г. экспериментально изучали изменение С-Н кислотности фенил(циклоалкил)кетонов в зависимости от размера кольца [43]. В качестве изучаемого параметра была выбрана скорость енолизации фенил(циклоалкил)кетонов, катализируемой основанием. Авторами были рассчитаны энергии активации стадии депротонирования, исходя из которых можно сделать вывод, что прямой зависимости уменьшения кислотности с увеличением размера кольца не наблюдается (Схема 2.5).

Схема 2.5



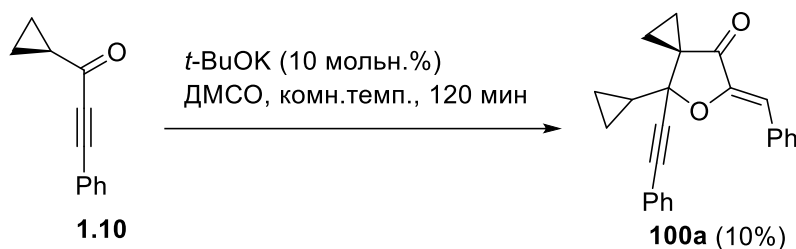
2.2. Димеризация алкинил(циклопропил)кетонов: синтез 6-метилен-5-оксаспиро[2.4]гептанонов

2.2.1. Первые результаты и оптимизация условий димеризации

Наши предварительные эксперименты показали, что классические катализаторы для генерации анионных частиц из алкил(алкинил)кетонов, в частности, DABCO или PPh_3 (см. Раздел 1.1, Схемы 1.1 и 1.4), оказались неэффективными для активации связи α -С-Н алкинил(циклопропил)кетонов, скорее всего из-за низкой кислотности последних. В ходе поисков более сильных оснований, способных активировать связь α -С-Н алкинил(циклопропил)кетонов, мы остановились на недорогой и простой в использовании каталитической системе *трет*-бутоксид калия/ДМСО, так называемой суперосновной системе [44, 45].

Обработка алкинил(циклопропил)кетона **1.10** выбранной каталитической системой при комнатной температуре привела к спироциклопропану **100a** с выходом 10% (Схема 2.6).

Схема 2.6

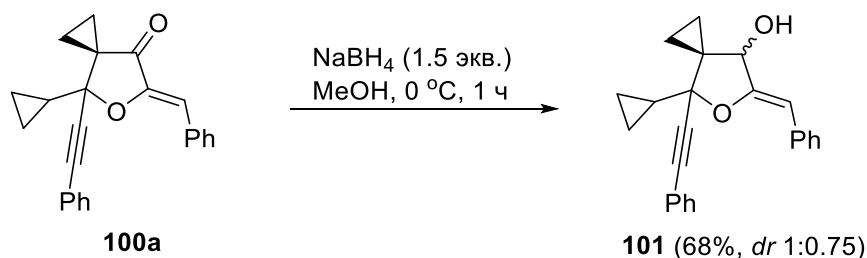


По-видимому, роль супероснования заключается в депротонировании слабокислого вторичного алкильного фрагмента, а также в повышении нуклеофильности всех анионных интермедиатов за счет сольватации катиона и образования сольватно-разделенных ионных пар, что в конечном итоге обеспечивает каскад химических превращений.

Из-за большого количества четвертичных атомов углерода в структуре продукта **100a**, анализ двумерных спектров для однозначного установления

структуры был затруднителен. Поэтому нами было проведено восстановление спироциклопропана **100a** борогидридом натрия с целью уменьшения количества четвертичных углеродных центров, что позволило предварительно подтвердить структуру продукта (Схема 2.7).

Схема 2.7



Обнаруженная нами реакция представлялась перспективной для разработки на ее основе простого метода синтеза ранее неизвестных спироциклопропанов (6-метилден-5-оксаспиро[2.4]гептанонов). Циклопропановый фрагмент широко представлен в природных соединениях и фармацевтических препаратах. В частности, его введение в структуру лекарственных средств улучшает такие их свойства как липофильность, селективность и метаболическая стабильность [46, 47]. Более того, такие пятичленные циклические структуры с сопряженными карбонильной функцией и двойной углерод-углеродной связью являются фрагментами ауранов – биологически активных соединений [48].

По этим причинам, после установления предварительной структуры и перспективности 6-метилден-5-оксаспиро[2.4]гептанонов, мы приступили к поиску оптимальных условий их синтеза. Как упоминалось выше, в качестве модельной была выбрана реакция димеризации алкинил(циклопропил)кетона **1.10** в присутствии каталитической системы *трет*-бутоксид калия/ДМСО. В роли оптимизируемых параметров варьировались природа основания, растворитель, временной и температурный режимы (Таблица 1).

Оптимизация условий синтеза 6-метилен-5-оксаспиро[2.4]гептанона **100a**^a

Опыт	Основание (мольн.%)	Растворитель	Время (мин)	Выход (% ^б)
1	<i>t</i> -BuOK (10)	ДМСО	120	10
2	<i>t</i> -BuOK (25)	ДМСО	120	31
3	<i>t</i> -BuOK (50)	ДМСО	120	13
4	<i>t</i> -BuOK (50)	ДМСО	30	13
5	<i>t</i> -BuOK (25)	ДМСО	30	46
6	<i>t</i> -BuOK (25)	ДМСО	15	50
7	<i>t</i> -BuOK (25)	ДМСО	5	50
8	Cs ₂ CO ₃ (25)	ДМСО	5	0 ^с
9	KOH·0.5H ₂ O (25)	ДМСО	5	0
10	CsOH·H ₂ O (25)	ДМСО	5	0
11	<i>t</i> -BuONa (25)	ДМСО	5	47
12	<i>t</i> -BuOK (25)	ТГФ	5	66
13	<i>t</i> -BuOK (25)	Бензол	5	60
14	<i>t</i> -BuOK (25)	ДМФА	5	следы
15	<i>t</i> -BuOK (25)	MeCN	5	следы
16 ^с	<i>t</i> -BuOK (25)	ТГФ	5	67
17 ^д	<i>t</i> -BuOK (25)	ТГФ	5	следы
18	<i>t</i> -BuOK (25)/MeOH (25)	ТГФ	5	38 ^е
19	<i>t</i> -BuOK (25)/ <i>t</i> -BuOH (50)	ТГФ	5	68 (65)
20	<i>t</i>-BuOK (25)/<i>t</i>-BuOH (100)	ТГФ	5	84 (76)
21	<i>t</i> -BuOK (25)/ <i>t</i> -BuOH (200)	ТГФ	5	79 (72)

^aУсловия реакции: **1.10** (0.4 ммоль для опытов 1-17, 1.0 ммоль для опытов 18-21), растворитель (0.5 М), количество основания и добавки рассчитывали на **1.10** в соответствии с мольными соотношениями, приведенными в Таблице 1.

^бВыходы определены методом ЯМР ¹H с использованием 1,2,4,5-тетраметилбензола в качестве внутреннего стандарта. В скобках указаны препаративные выходы.

^с0 = нет реакции, исходный алкинон **1.10** полностью возвращен.

^дРеакцию проводили при 50 °С.

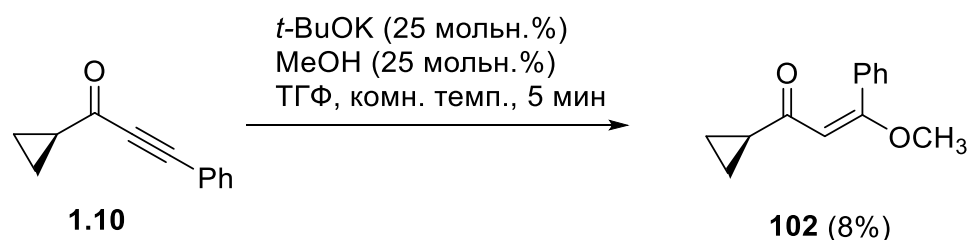
^еРеакцию проводили при 0 °С.

^еНаблюдался продукт нуклеофильного присоединения **102** с выходом 8% (Схема 2.8).

Как видно из полученных данных, при обработке кетона **1.10** *t*-BuOK (10 мольн.%) в ДМСО при комнатной температуре в течение 120 мин (Таблица 1, опыт 1) производное спироциклопропана **100a** было получено с выходом 10% (конверсия **1.10** составила 21%). Дальнейшее варьирование загрузки основания (опыты 1–3) и времени реакции (опыты 4–7) позволили увеличить выход до 50%. Важно отметить, что природа используемого основания играет решающую роль: так, алкоксиды металлов демонстрируют высокую каталитическую активность, в то время как гидроксиды и карбонаты металлов не способны активировать процесс сборки спироциклопропана **100a** (исходный **1.10** был полностью возвращен, опыты 8–10). Замена ДМСО другими растворителями (опыты 12–15) показала, что выход продукта **100a** увеличился до 66% при использовании ТГФ. Поскольку наблюдаемое влияние растворителя на превращение исходного алкинона **1.10** в продукт **100a** можно объяснить более низкой основностью системы *t*-BuOK/ТГФ по сравнению с системой *t*-BuOK/ДМСО [44, 45], мы проверили влияние протонодонорной добавки (MeOH и *t*-BuOH) на выход **100a** (опыты 18–21). Наконец, спироциклопропан **100a** был получен с выходом 76%, когда алкинон **1.10** обрабатывали каталитической системой *t*-BuOK (25 мольн.%)/*t*-BuOH (100 мольн.%) /ТГФ при комнатной температуре в течение 5 мин (Таблица 1, опыт 20) [49].

В случае использования метанола как протонодонорной добавки наблюдалось его присоединение к тройной связи алкинона **1.10** (Таблица 1, опыт 18), по-видимому, из-за большей нуклеофильности метоксид-иона по сравнению с *трет*-бутоксид-ионом (Схема 2.8).

Схема 2.8



2.2.2. Субстратный охват реакции димеризации алкинил(циклопропил)кетонов

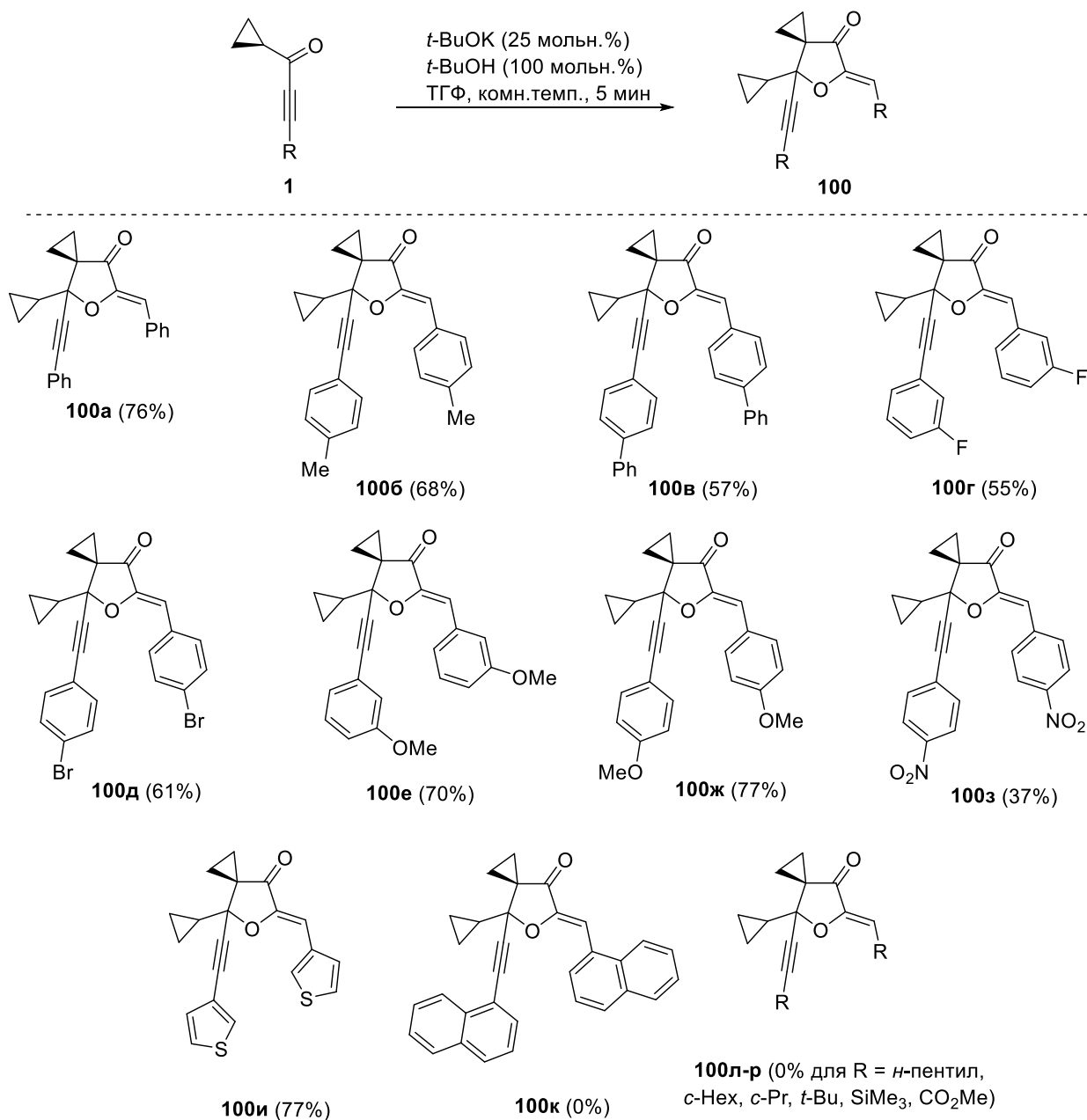
После подбора оптимальных условий модельной реакции был изучен субстратный охват реакции димеризации с использованием различно замещенных алкинил(циклопропил)кетонов **1** (Схема 2.9). Поскольку в процессе димеризации две молекулы одинаковой природы реагируют как нуклеофил и как электрофил, однозначно объяснить влияние заместителей на выход продуктов **100** было затруднительно.

Алкинил(циклопропил)кетоны **1**, содержащие 4-метилфенил **1.11**, 3-метоксифенил **1.14** и 4-метоксифенил **1.15**, а также 3-тиенил **1.17** заместители при тройной углерод-углеродной связи приводят к соответствующим спироциклопропанам **100б, е, ж, и** с выходами 68–77%. Незначительное снижение выхода димеров **100** наблюдалось для бифенил **1.12** и галогенфенил **1.13** и **1.16** алкинил(циклопропил)кетонов (55–61%). Показано, что в присутствии сильной электроноакцепторной нитрогруппы в фенильном кольце значительно снижается выход димера **100з** до 37%.

Следует отметить, что алкинил(циклопропил)кетоны **1.19-1.22**, имеющие различные алкильные заместители при тройной углерод-углеродной связи (*n*-пентил, *c*-Pr, *c*-Hex, *t*-Bu), не давали ожидаемых соединений (наблюдалось только смолообразование). Хорошо известно, что алкиноны неустойчивы в сильноосновных средах [4, **Error! Bookmark not defined.**], поэтому можно сделать ряд предположений о наблюдаемой низкой реакционной способности алкилзамещенных алкинонов. Так, в случае *n*-пентильного и циклогексильного заместителей при тройной связи в алкинонах **1.20** и **1.22** возможно конкурентное депротонирование этих заместителей, инициирующее ацетилен-алленовую изомеризацию и дальнейшие побочные процессы. *Трет*-бутильный и триметилсилильный заместители при тройной связи подавляли реакцию за счет стерических эффектов, при этом конверсия исходных алкинонов **1.19** и **1.24** составила 25% и 49%, соответственно. Метоксикарбонильный заместитель при

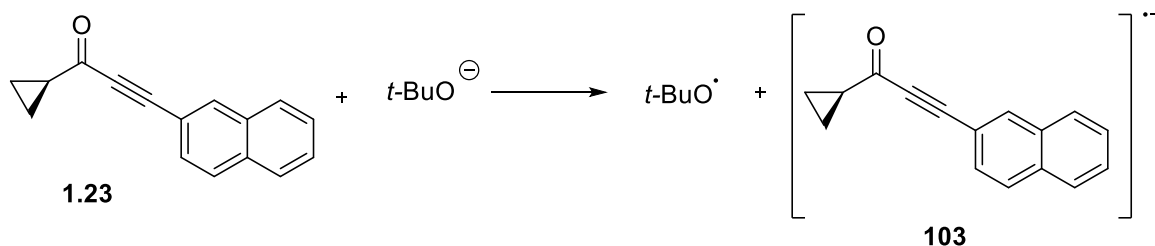
тройной связи в алкиноне **1.25** также не способствует образованию продукта **100p** (конверсия исходного алкинона **1.25** составила 78%).

Схема 2.9



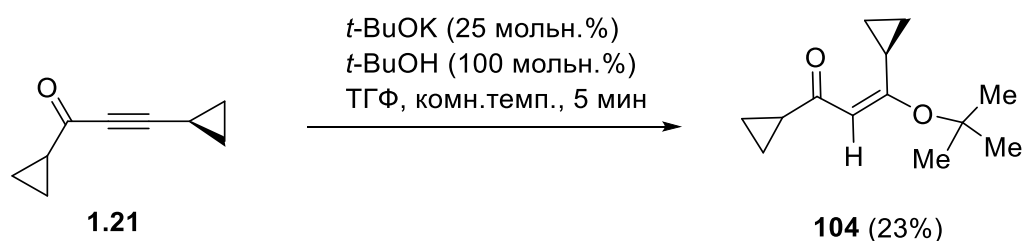
Димеризация алкинона **1.23**, содержащего нафтильный заместитель при тройной связи, не привела к образованию продукта **100к** (конверсия **1.23** составила 44%). В этом случае, по-видимому, происходила дезактивация катализатора путем одноэлектронного переноса с *трет*-бутоксид аниона на нафтильный фрагмент алкинона **1.23** с образованием анион-радикала **103** (Схема 2.10) [50].

Схема 2.10



В случае алкинона **1.21** с циклопропильным заместителем как при тройной связи, так и при карбонильной группе, наблюдалась реакция присоединения *tert*-бутоксид иона к тройной связи (Схема 2.11).

Схема 2.11



Анализ структуры полученных соединений **100** методами ЯМР ^1H , ^{13}C и 2D спектроскопии (COSY, NOESY, HMBC и HSQC), а также рентгеноструктурного анализа на примере аддукта **100д** показал, что процесс димеризации происходит регио- и стереоселективно с образованием исключительно *Z*-изомера функционализированного ауриноподобного соединения (Рисунок 1).

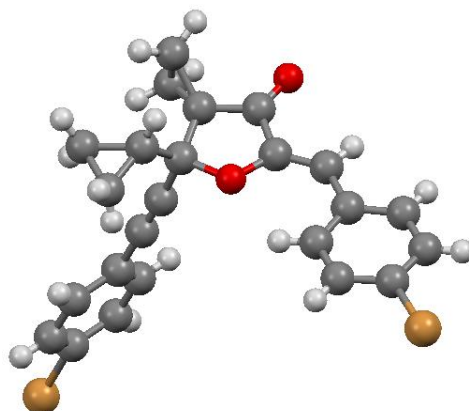
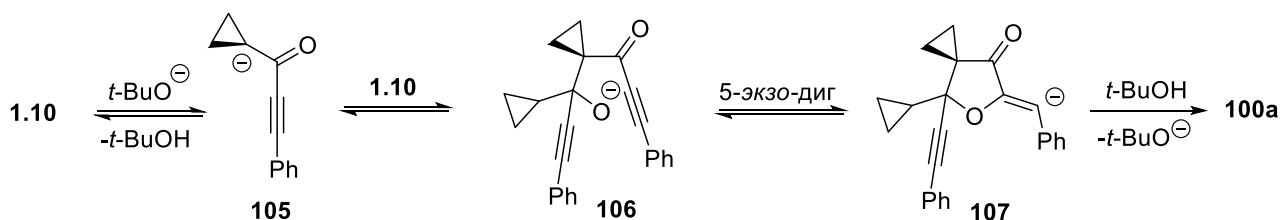


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **100д** по данным РСА (CCDC 2159542).

2.2.3. Предполагаемый механизм образования 6-метилен-5-оксаспиро[2.4]гептанонов

Реакция димеризации алкинил(циклопропил)кетонов **1**, вероятно, начинается с генерирования углерод-центрированного аниона **105** в результате депротонирования циклопропильного фрагмента под действием *t*-BuOK (Схема 2.12). Чтобы исключить возможность радикальных процессов или процесса одноэлектронного переноса [51] на этой стадии, была проведена стандартная димеризация **1.10** (Таблица 1, опыт 20) в присутствии 200 мольн.% ТЕМРО, и продукт **100a** был выделен с выходом 71%.

Схема 2.12



Далее карбанион **105** присоединяется к карбонильной группе второй молекулы алкинил(циклопропил)кетона **1.10** с образованием промежуточного соединения **106**.

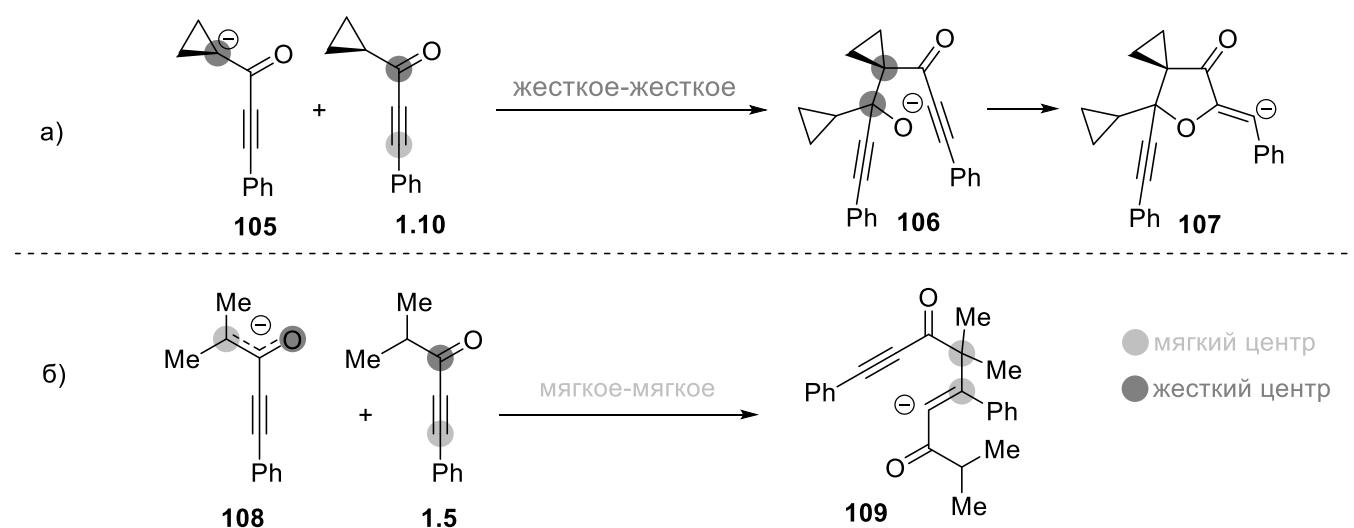
Следует обратить внимание, что в соответствии с принципом жестких и мягких кислот и оснований [52, 53] классические енолят-ионы, образующиеся при депротонировании алкинонов, являются амбидентными нуклеофилами с жестким кислородным и мягким углеродным центрами (Схема 2.13, б). Вторая молекула алкинилкетона имеет жесткую электрофильную двойную связь углерод-кислород и мягкую электрофильную тройную связь углерод-углерод. Напряженная природа циклопропанового кольца не способствует стабилизации карбанионного центра с соседней карбонильной функцией по типу p - π -сопряжения, в результате чего карбанион **105**, полученный из алкинил(циклопропил)кетона **1.10**, может действовать как жесткий углерод-центрированный нуклеофил, инициирующий

каскадную сборку спироциклопропана **100** как благоприятное жесткое-жесткое взаимодействие (Схема 2.13, а).

Напротив, для алкинонов, содержащих иные *втор*-алкильные заместители при карбонильной группе (например, изопропильный в алкиноне **1.5**), образование промежуточного димерного интермедиата **109** путем присоединения карбанионного центра к тройной связи представляет собой благоприятное мягкое-мягкое взаимодействие, которое в итоге приводит к другим гетероциклическим соединениям, которые рассмотрены в следующем разделе (Схема 2.13, б).

По этим причинам, алкиноны, имеющие иные алкильные заместители вместо циклопропильного кольца, в выбранных оптимальных условиях реакции не приводят к соответствующим продуктам **100** (обнаружены только следы продуктов). Таким образом, можно сделать вывод, что природа алкильного фрагмента при карбонильной группе оказывает исключительное влияние на направление каскадных реакций димеризации.

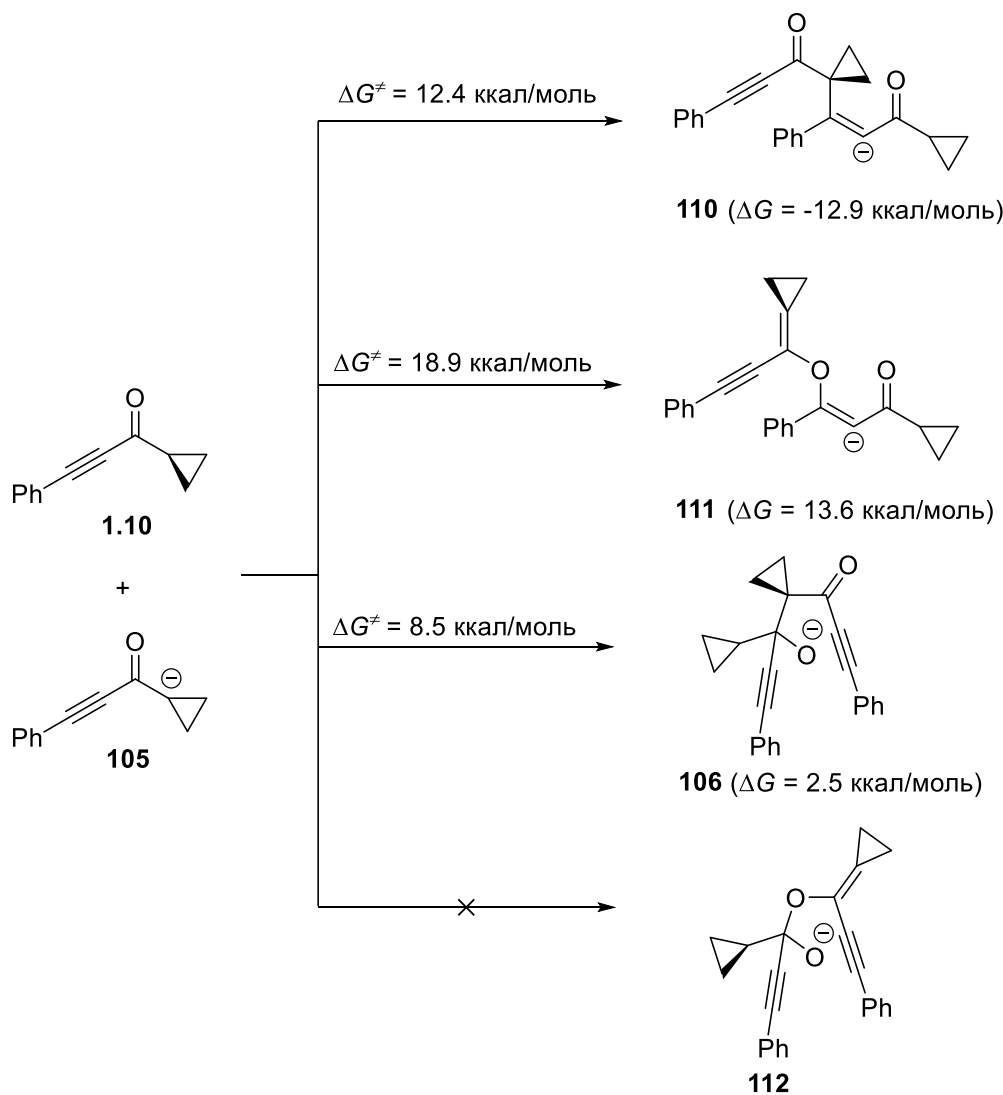
Схема 2.13



Параллельно с использованием принципа ЖМКО, полезного для описания селективности начальных взаимодействий между алифатическими алкинонами и их депротонированными формами, позже было проведено комплексное исследование этой каскадной реакции методом теории функционала плотности

(DFT) [54]. Принимая во внимание вышеупомянутую амбидентную природу обеих реакционных частиц, теоретически следует ожидать четыре возможных пути взаимодействия между ними, но удалось локализовать только три из них, приводящие к образованию углерод-центрированных анионов **110** и **111** и кислород-центрированного аниона **106** (Схема 2.14).

Схема 2.14

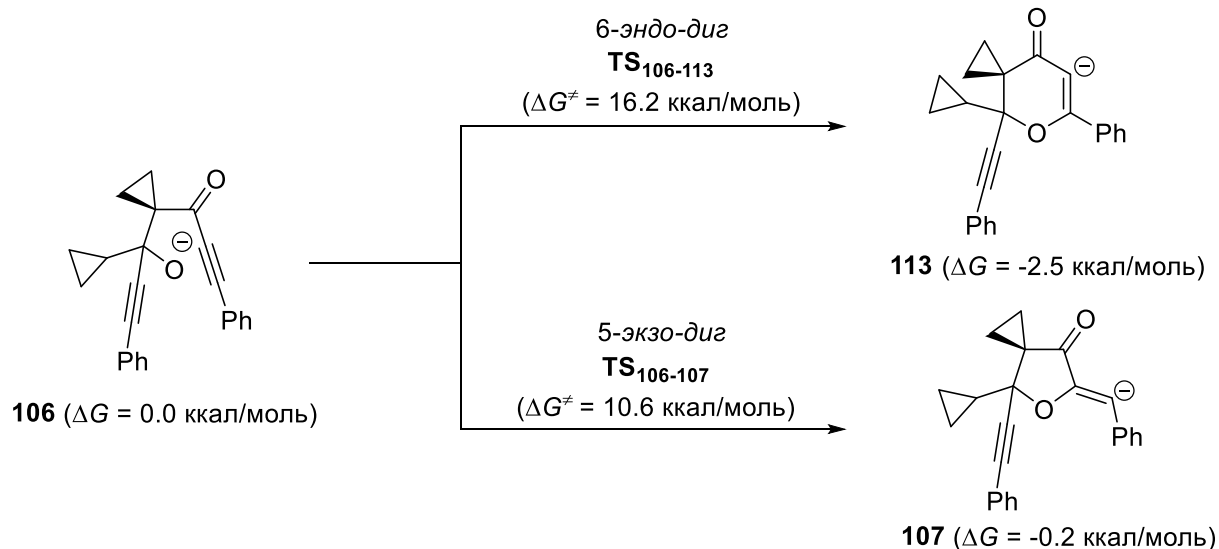


Показано, что сборка 6-метилен-5-оксаспиро[2.4]гептанона **100** является следствием взаимодействия, инициируемого присоединением енолят-иона **105** как углерод-центрированного нуклеофила к карбонильной функции алкинона **1.10**, которое является кинетически наиболее выгодным ($\Delta G^\ddagger = 8.5$ ккал/моль для **106**). Нуклеофильное присоединение к тройной связи углерод-углерод требует гораздо

более высоких энергий активации ($\Delta G^\ddagger = 12.4$ и 18.9 ккал/моль для **110** и **111**, соответственно).

Возвращаясь к механизму реакции (Схема 2.12), 5-экзо-диг-циклизация интермедиата **106** в анион **107** протекает в соответствии с классическим правилом нуклеофильного *транс*-присоединения [55] с образованием исключительно *Z*-изомера. Интересно, что кислород-центрированный нуклеофильный центр селективно атакует менее электрофильный α -атом углерода тройной связи, т.е. продукта 6-эндо-диг-циклизации интермедиата **106** не обнаружено. Сообщалось о сходных реакциях замыкания кольца путем атаки нуклеофильного центра на α -углеродный атом активированной тройной связи [56-58], исходя из которых можно предположить, что *экзо-диг*-циклизация кинетически выгодна, а продукт *эндо-диг*-циклизации является термодинамически выгодным. По-видимому, в нашем случае последующий быстрый и необратимый перехват анионного интермедиата **107** трет-бутанолом способствует сборке оксаспироциклопропана **100** как единственного продукта.

Образование исключительно пятичленного, а не шестичленного оксацикла также было рассмотрено с помощью метода DFT. Сравнительный анализ этих двух путей реакции показал, что термодинамически более стабильный шестичленный интермедиат **113** ($\Delta G = -2.5$ ккал/моль по сравнению с **107**) образуется через высокоэнергетическое переходное состояние ($\Delta G^\ddagger = 16.2$ ккал/моль), в то время как образование менее стабильного пятичленного интермедиата **107** ($\Delta G = -0.2$ ккал/моль) происходит через более благоприятное переходное состояние ($\Delta G^\ddagger = 10.6$ ккал/моль, Схема 2.15).



* * *

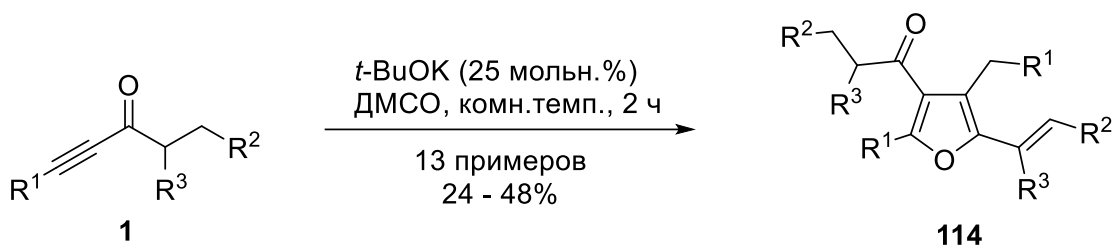
Таким образом, открыт новый путь димеризации α -енолизируемых алкинонов и на его основе разработана новая стратегия синтеза неизвестных ранее 6-метилен-5-окспиро[2.4]гептанонов. Представители спироциклопропанов регио- и стереоселективно синтезированы с высокими выходами посредством катализируемой основанием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

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

2.3.1. Предпосылки, первые эксперименты и краткая оптимизация

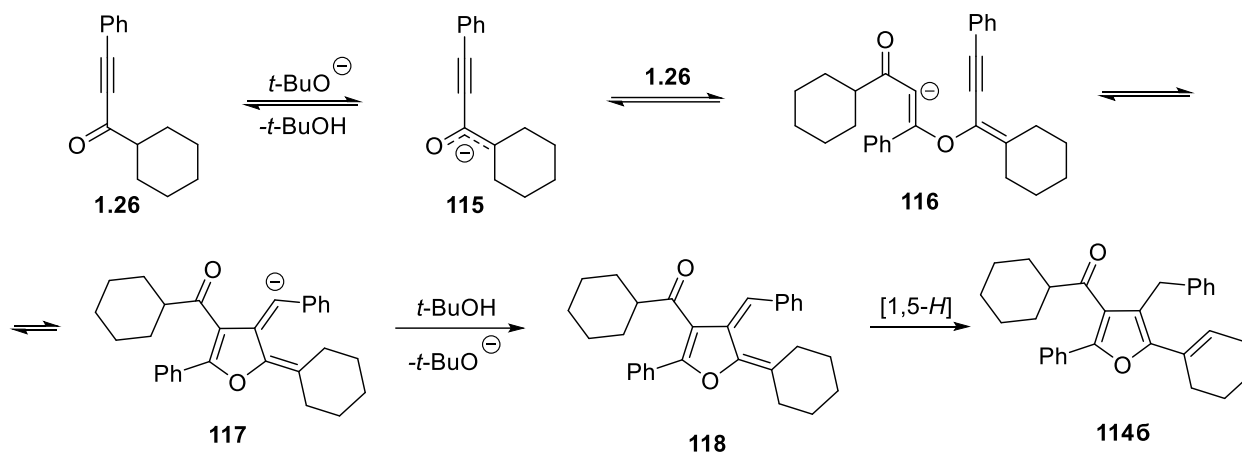
Алкиноны, содержащие иные вторичные алкильные заместители при карбонильной группе, в системе *t*-BuOK/*t*-BuOH/ТГФ приводили к следовым количествам продуктов типа **100**, при этом конверсия исходных *втор*-алкил(алкинил)кетонов оставалась высокой (конверсия алкинил(циклогексил)кетона **1.26** составила 81%). Параллельно в нашей группе была открыта иная димеризация *втор*-алкил(алкинил)кетонов **1**, инициируемая более сильной суперосновной системой *t*-BuOK/ДМСО и приводящая к 5-алкенил-3-ацилфуранам **114** (Схема 2.16) [59].

Схема 2.16



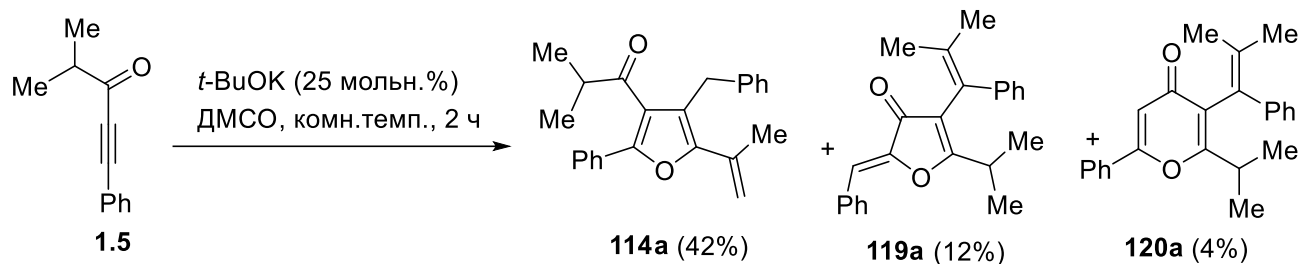
Сборка 5-алкенил-3-ацилфуранов **114**, вероятно, инициируется депротонированием α -С-Н кислотного центра под действием *t*-BuOK с образованием енолята **115**. Присоединение по Михаэлю промежуточного соединения **115** в качестве кислородного нуклеофила к тройной углерод-углеродной связи второй молекулы алкинона **1.26** дает эфир **116**. Дальнейшее внутримолекулярное присоединение углерод-центрированного нуклеофила к неактивированной тройной связи углерод-углерод приводит к циклическому интермедиату **117**. Нейтрализация анионного центра *t*-BuOH с последующим 1,5-прототропным сдвигом завершает образование фурана **1146** (Схема 2.17).

Схема 2.17



Несмотря на близкую природу субстратов, каталитических сред и условий проведения реакций, эффективность этой каскадной сборки с участием *втор*-алкил(алкинил)кетонов и сборки спироциклопропанов **100**, рассмотренной в предыдущем Разделе 2.2, в значительной степени различалась. Так, препаративные выходы продуктов ауринового типа **100** в оптимальных условиях достигали 77%, в то время как все усилия получить 5-алкенил-3-ацилфураны **114** с выходами более 48% не увенчались успехом. Пытаясь понять причину умеренных выходов 5-алкенил-3-ацилфуранов **114**, мы более тщательно изучили эту реакцию и обнаружили, что основной причиной снижения выходов целевых продуктов 5-алкенил-3-ацилфуранов **114** – является реализация побочных направлений реакции, что и послужило дальнейшему развитию работы.

Для выделения и установления структуры возможных минорных продуктов нами осуществлен синтез на граммовую загрузку (изобутирил)фенилацетилена **1.5** в стандартных условиях получения 5-алкенил-3-ацилфуранов **114** (Схема 2.18). Кроме ожидаемого фурана **114a** (выход 42%), нам действительно удалось выделить два новых продукта – фуранон **119a** (выход 12%) и пирон **120a** (выход 4%).



Структуру продуктов **119a** и **120a**, включая расположение заместителей, определяли методами ЯМР ^1H , ^{13}C и 2D (COSY, NOESY, HMBC и HSQC) спектроскопии, а строение 3(2*H*)-фуранона **119a** однозначно доказано рентгеноструктурным анализом (Рис. 2).

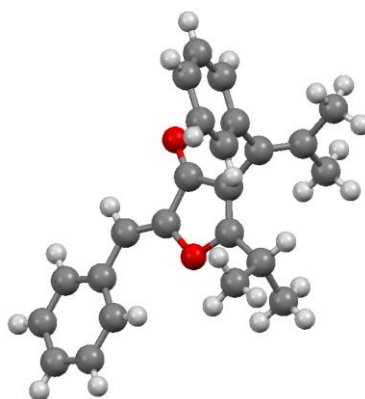
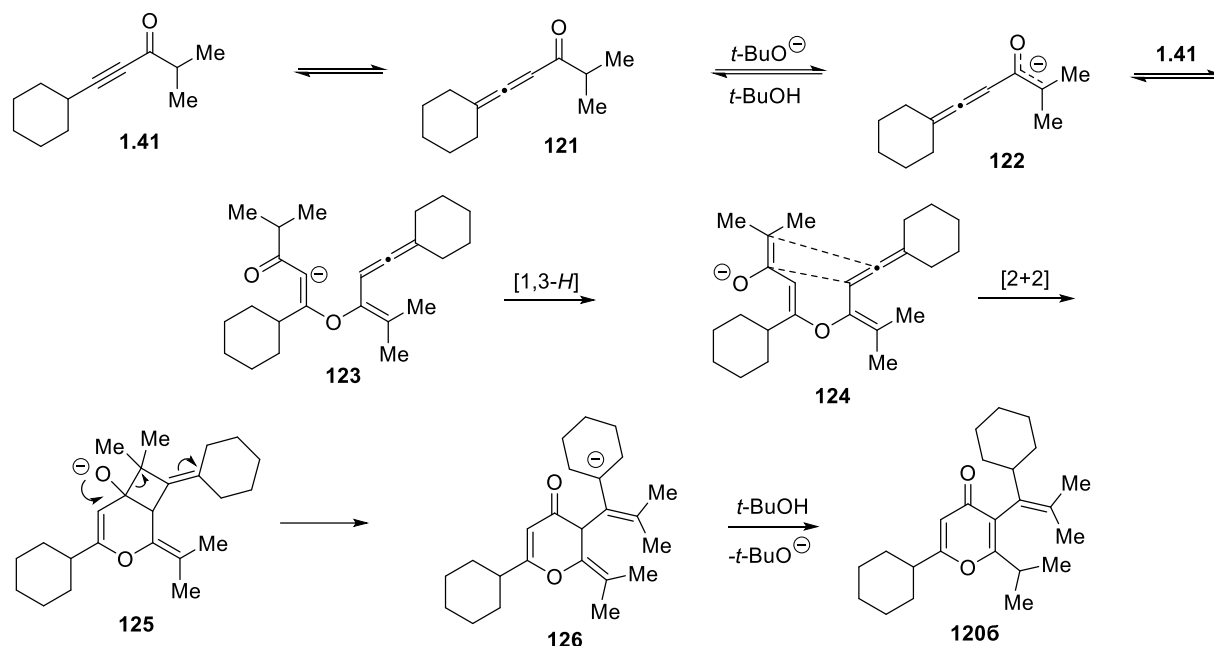


Рисунок 2. Молекулярная структура соединения **119a** по данным РСА (CCDC 2310905).

Фрагмент 3(2*H*)-фуранона широко встречается в природных соединениях [60-64] и играет важную роль в создании биологически активных соединений, обладающих противоопухолевой, противовоспалительной и другими активностями [65-72].

Следует отметить, что образование пирона типа **120** ранее наблюдалось только для алкинонов, имеющих С-Н активные центры одновременно при тройной связи и карбонильной группе, а предполагаемый каскад превращений включал прототропную ацетилен-алленовую изомеризацию (Схема 2.19) [59].



Тем не менее, сборка аналогичного пирана **120a** из фенилзамещенного алкинона **1.5** указывает на то, что предложенная ранее каскадная последовательность неверна.

В поисках другого механизма реакции мы пришли к выводу, что 3(2*H*)-фуранон **119a** и 4-пирон **120a** являются структурными изомерами и образуются в результате циклизации одного и того же интермедиата путем присоединения кислород-центрированного нуклеофильного центра к α - или β -углеродному атому тройной связи. По-видимому, единственной стадией, определяющей хемоселективность димеризации, т.е. конкурентное образование фурана **114a** или 3(2*H*)-фуранона **119a** и 4-пирана **120a**, является присоединение амбидентного енолят-иона (образующегося из алкинона **1.5** под действием основания) как кислород- или углерод-центрированного нуклеофила к тройной связи углерод-углерод.

Для проверки этой гипотезы было проведено несколько экспериментов с учетом влияния растворителя и противоиона на реакционную способность енолятов [73] и оценены выходы димеров **114a**, **119a** и **120a** (Таблица 2) [74]. Использование менее основного $t\text{-BuONa}$ вместо $t\text{-BuOK}$ в ДМСО снижало как

конверсию **1.5** (до 86%), так и выход алкенилфурана **114a** (до 17%), тогда как 3(2*H*)-фуранон **119a** был обнаружен в следовых количествах (опыт 2). Замена ДМСО на неполярный толуол обеспечила высокую конверсию **1.5** и полную хемо- и региоселективность образования 3(2*H*)-фуранона **119a** (опыты 3 и 4, димеры **114a** и **120a** не наблюдались). Попытки заблокировать кислородный нуклеофильный центр енолят-иона и тем самым предотвратить образование фурана **114a** путем использования *t*-BuOLi в качестве катализатора (опыт 5) или трифторэтанола в качестве растворителя-донора водородных связей (опыт 6) не увенчались успехом. Причиной этого, вероятно, является более низкая основность этих каталитических систем, обусловленная ковалентным характером связи кислород-литий в *t*-BuOLi или образованием трифторэтанолата калия как слабого основания при использовании трифторэтанола [75]. Дальнейшая оптимизация концентрации основания (5-100 мольн.%), добавок (*t*-BuOH) и температуры реакции (10-50 °C) не улучшила выход 3(2*H*)-фуранона **119a**. Поэтому лучшими условиями для образования 3(2*H*)-фуранона стали проведение реакции димеризации в присутствии *t*-BuONa (25 мольн.%) в толуоле при комнатной температуре в течение 2 часов.

Влияние природы растворителя и противоиона основания на направление димеризации алкинона **1.5**^a

Опыт	Основание (мольн. %)	Растворитель	Конверсия 1.5 (%)	Выход (%)		
				114a	119a	120a
1	<i>t</i> -BuOK (25)	ДМСО	100	42	12	4
2	<i>t</i> -BuONa (25)	ДМСО	86	17	следы	0
3	<i>t</i> -BuOK (25)	Толуол	93	0	8	0
4	<i>t</i>-BuONa (25)	Толуол	96	0	28	0
5	<i>t</i> -BuOLi (25)	Толуол	11	0	0	0
6	<i>t</i> -BuOK (25)	CF ₃ CH ₂ OH	0	0	0	0
7 ^b	<i>t</i> -BuONa (5)	Толуол	45	0	следы	0
8	<i>t</i> -BuONa (100)	Толуол	100	0	27	0
9	<i>t</i> -BuONa (25)/ <i>t</i> -BuOH (100)	Бензол	98	0	18	0
10 ^c	<i>t</i> -BuONa (25)	Бензол	95	0	30	0
11 ^c	<i>t</i> -BuONa (25)	Бензол	64	0	13	0

^aРеакция протекала при комнатной температуре в течение 2 часов, **1.5** (5.8 ммоль для опыта 1, 1.0 ммоль для опыта 2-11), растворитель (0.5 М). Для опытов 1 и 4 приведены выходы после колоночной хроматографии. Конверсию **1.5** во всех случаях и выходы для опытов 2,3,5,6 определяли методом ЯМР ¹H с использованием 1,2,4,5-тетраметилбензола в качестве внутреннего стандарта.

^bВремя реакции 16 часов.

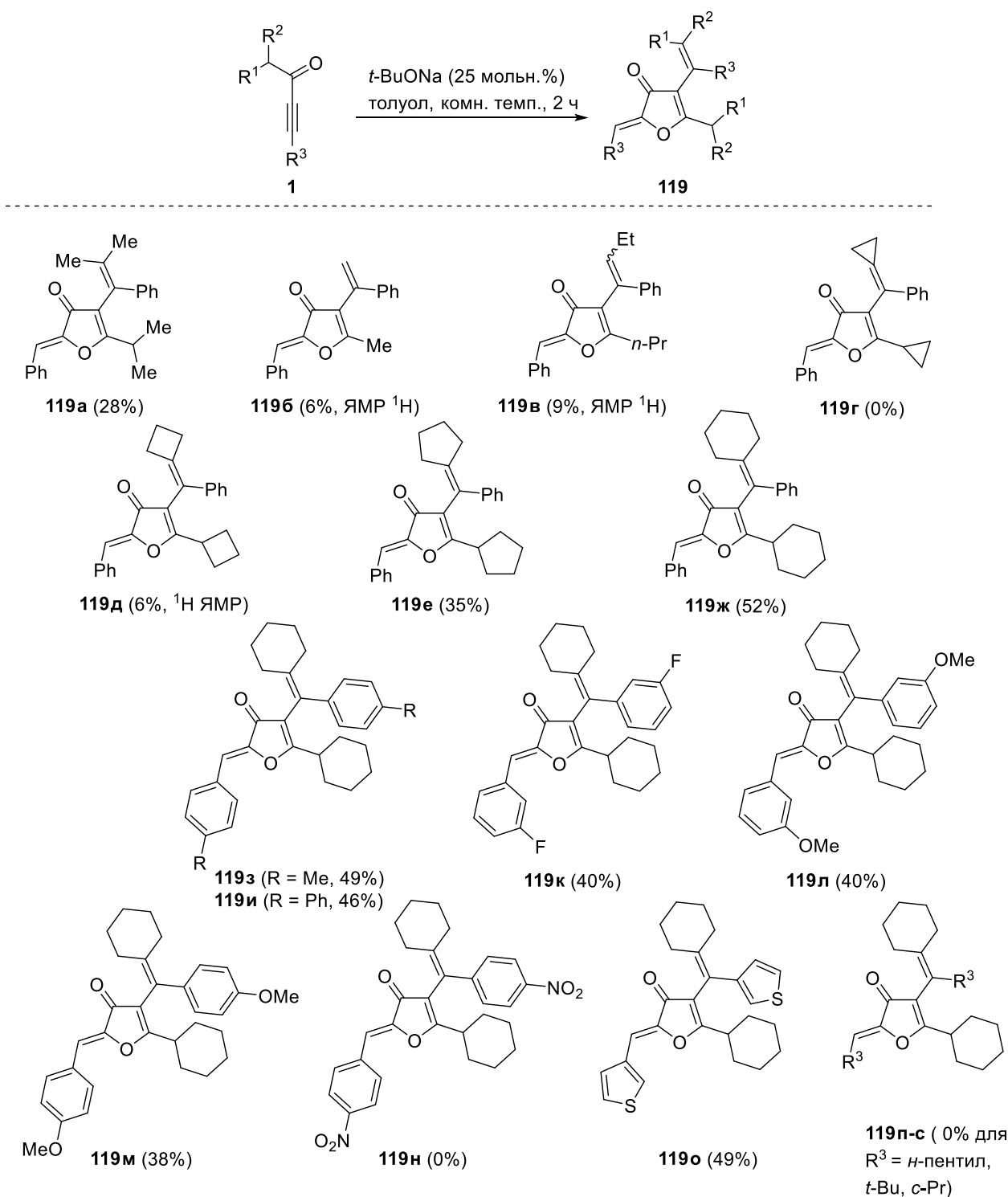
^cРеакцию проводили при 50 °С.

^cРеакцию проводили при 10 °С.

2.3.2. Субстратный охват синтеза 3(2*H*)-фуранонов

При изучении субстратного охвата реакции димеризации алкинонов показано, что во всех случаях алкиноны **1** полностью вступали в реакцию, а димеризация до 3(2*H*)-фуранонов **119** происходила хемо-, регио- и стереоселективно, хотя и с разной эффективностью. Как и в предыдущих исследованиях [49, 59], новая каскадная сборка оказалась чувствительной к природе алифатического заместителя при карбонильной группе. Метил- **1.2**, пропил- **1.40**, циклопропил- **1.10** и циклобутил- **1.6** фенилалкиноны давали целевые продукты **119б-д** с низкими выходами (наблюдалось только образование смол). Алкиноны **1.8** и **1.26** с циклами среднего размера успешнее вступали в реакцию, приводя к 3(2*H*)-фуранонам **119е** и **119ж** с выходами 35 и 52%, соответственно. Далее, используя циклогексил в качестве модельной алифатической группы, было изучено влияние заместителя при тройной углерод-углерод связи на результат реакции. Введение метильной или фенильной группы в *пара*-положение фенильного кольца не дало заметного эффекта, и 3(2*H*)-фураноны **119з** и **119и** были получены с выходами 49 и 46%, соответственно. То же самое относится и к (3-тиенил)алкинону **1.32**, который димеризуется до продукта **119о** с выходом 49%. Наличие слабого электроноакцепторного заместителя в фенильном кольце лишь незначительно снижает выход димера, как показано на примере сборки продуктов **119к** и **119л** из 3-фтор- **1.29** и 3-метокси- **1.30** фенилалкинонов, в то время как сильная электроноакцепторная 4-нитрогруппа полностью подавляла образование 3(2*H*)-фуранона **119н** (Схема 2.20).

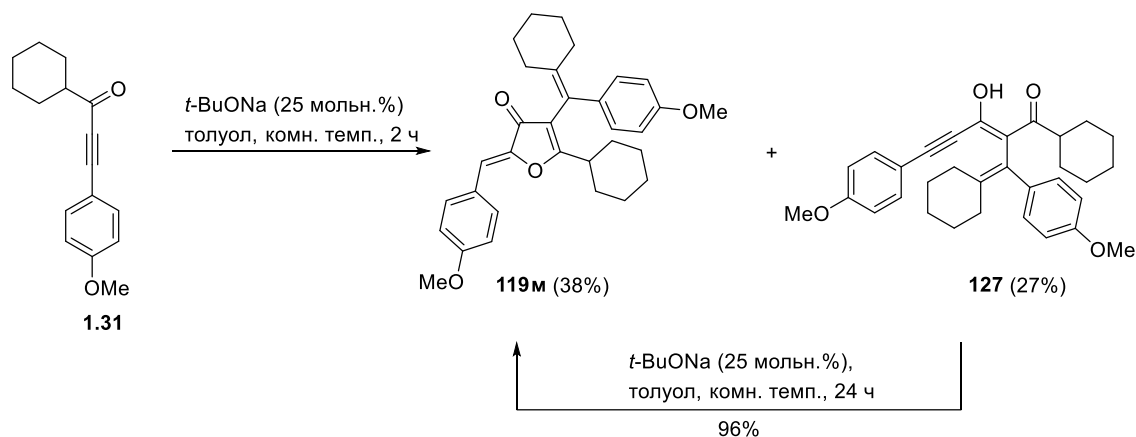
Алкинил(циклогексил)кетоны **1.34-1.36**, имеющие различные алкильные заместители при тройной углерод-углеродной связи (*n*-пентил, *t*-Bu, *c*-Pr), не давали ожидаемых продуктов **119п-с** (наблюдалось только смолообразование).



Стоит отметить, что димеризация (4-метоксифенил)алкинона **1.31** протекает менее эффективно с образованием 3(2*H*)-фуранона **119м** с выходом 38% и сопровождается образованием линейного димера **127** (Схема 2.21). По-видимому, сильный электронодонорный эффект 4-метоксигруппы снижает

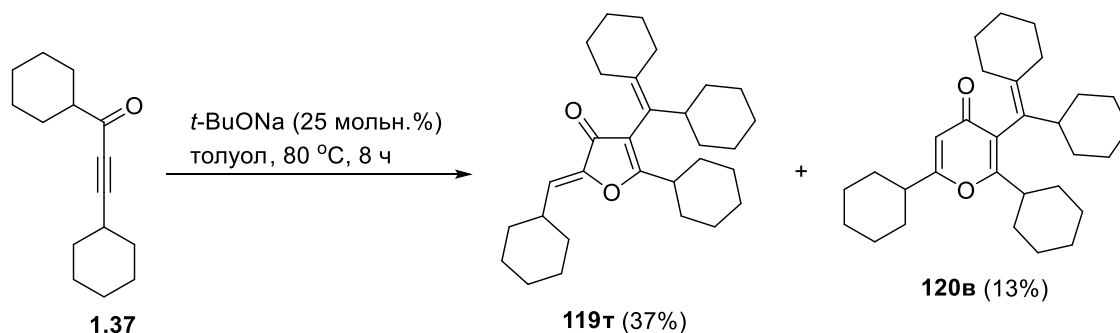
электрофильность тройной связи, затрудняя заключительную стадию циклизации. При обработке линейного димера **127** *t*-BuONa в толуоле при комнатной температуре в течение 24 ч выход 3(2*H*)-фуранона **119м** был практически количественным (96%), что подтверждает участие димера **127** в качестве ключевого интермедиата изученной каскадной сборки.

Схема 2.21



Алкинон **1.37**, имеющий циклогексильные заместители как при тройной углерод-углеродной связи, так и при карбонильной функции, был инертен в системе *t*-BuONa/толуол при комнатной температуре. Более высокая температура (80 °C), как и ожидалось, способствовала реакции, но привела к потере региоселективности с образованием смеси 3(2*H*)-фуранона **119т** и 4-пирона **120в** с выходами 37% и 13% соответственно (Схема 2.22).

Схема 2.22



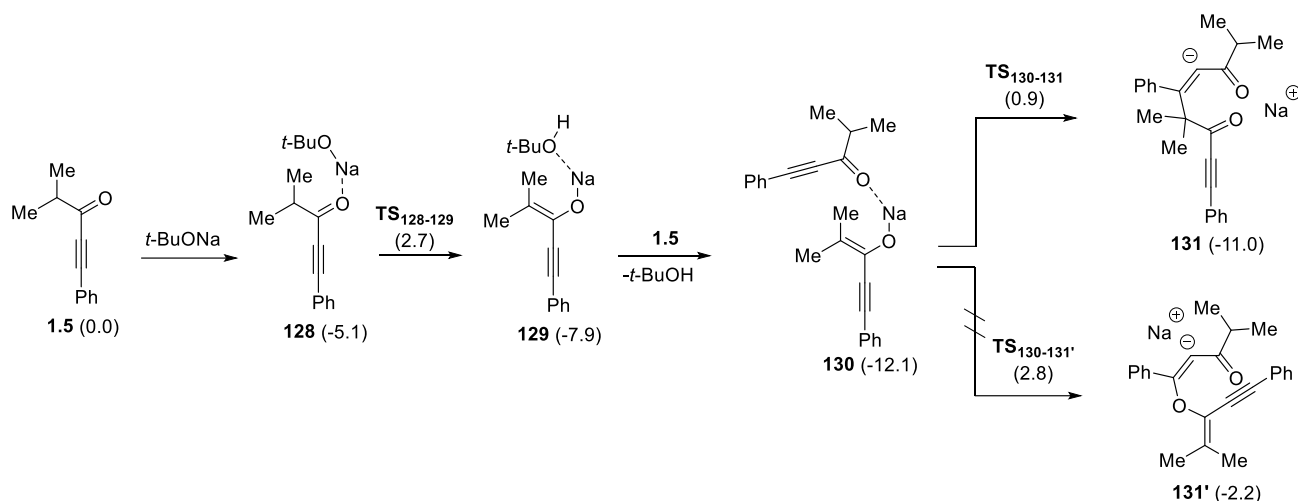
2.3.3. Предполагаемый механизм образования 3(2H)-фуранонов

Предполагаемая схема образования 3(2H)-фуранонов **119** представляет собой каскад превращений, рассмотренный нами, в том числе, с применением методов квантовой химии.* В неполярном растворителе (толуол) стадии депротонирования исходного алкинона **1.5** *t*-BuONa предшествует стадия образования предреакционного комплекса **128**, в котором катион натрия координируется с кислородом карбонильной группы (Схема 2.23). Перенос протона от изопропильного заместителя к атому кислорода *t*-BuONa дает устойчивый комплекс енолята натрия/*трет*-бутанола **129** ($\Delta G = -7.9$ ккал/моль). Дальнейшая замена молекулы *трет*-бутанола в интермедиате **129** на вторую молекулу алкинона приводит к образованию комплекса **130**.

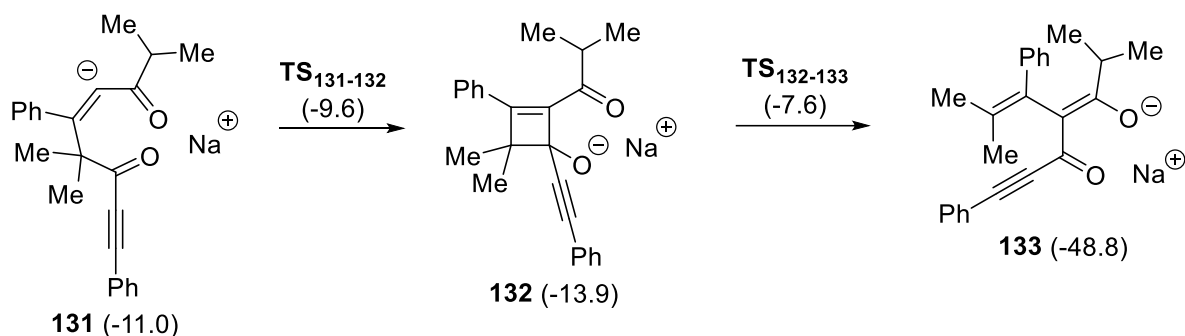
Сравнение стабильности образующихся аддуктов **131-131'** ($\Delta G = -11.0$ и -2.2 ккал/моль для **131** и **131'**) и соответствующих барьеров активации из интермедиата **130** ($\Delta G^\ddagger = 13.0$ и 14.9 ккал/моль для **TS**₁₃₀₋₁₃₁ и **TS**_{130-131'}), позволяет заключить, что начальная стадия присоединения с образованием связи углерод-углерод, а не связи углерод-кислород является более предпочтительной как кинетически, так и термодинамически. Этот результат хорошо объясняет экспериментально наблюдаемую хемоселективность образования 3(2H)-фуранонов **119** в присутствии системы *t*-BuONa/толуол (Схема 2.23).

* Совместно с к.х.н. Кузьминым А. В.

Схема 2.23

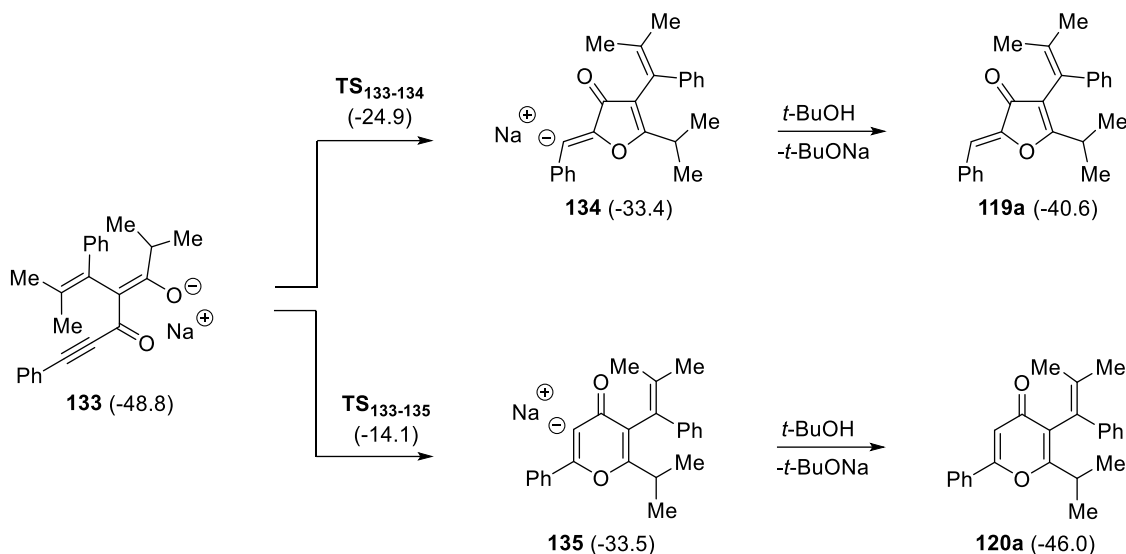


Циклизация аддукта **131** присоединением карбанионного центра к карбонильной группе требует преодоления низкого активационного барьера ($\Delta G^\ddagger = 1.4$ ккал/моль) для получения неожиданно стабильного циклобутенового интермедиата **132** ($\Delta G = -13.9$ ккал/моль, Схема 2.24). Образование интермедиата **133** ($\Delta G = -48.8$ ккал/моль), является экзергоничным процессом, в ходе которого катион натрия хелатируется образующимся 1,3-дикетонатным фрагментом. Сравнение активационных барьеров стадии **132**→**133** в прямом ($\Delta G^\ddagger = 6.3$ ккал/моль) и обратном ($\Delta G^\ddagger = 41.2$ ккал/моль) направлениях позволяют утверждать, что тандемная последовательность присоединение/перегруппировка по Михаэлю от алкинона **1.5** до дикетоната натрия **133** является необратимым процессом (Схема 2.24).



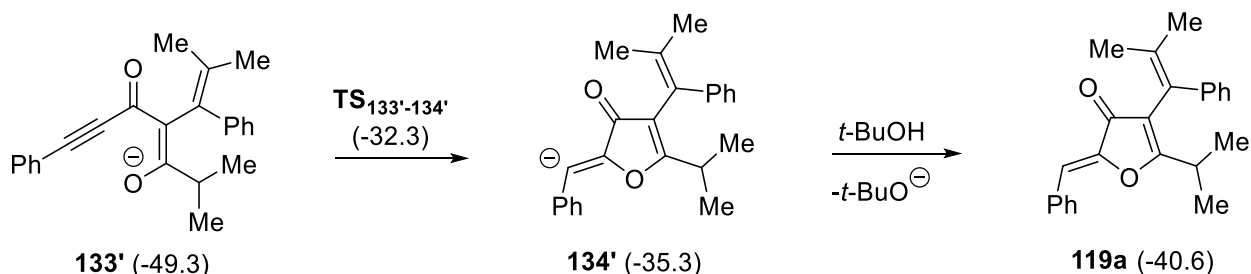
Региоселективность данного процесса изучена сравнительным анализом двух возможных путей реакции с образованием 3(2*H*)-фуранона **119a** и 4-пирона **120a** (Схема 2.25). Оказалось, что термодинамически более стабильный шестичленный анионный интермедиат **135** ($\Delta G = -33.5$ ккал/моль), приводящий к 4-пирону **120a** ($\Delta G = -46.0$ ккал/моль), образуется через высокоэнергетическое переходное состояние ($\Delta G^\ddagger = 34.7$ ккал/моль), тогда как образование близкого по стабильности пятичленного интермедиата **134** ($\Delta G = -33.4$ ккал/моль), приводящего к 3(2*H*)-фуранону **119a** ($\Delta G = -40.6$ ккал/моль), происходит через более благоприятное переходное состояние ($\Delta G^\ddagger = 23.9$ ккал/моль). Следовательно, обсуждаемые циклизации представляют собой термодинамически и кинетически контролируемые пути, соответственно. При комнатной температуре происходит образование кинетически выгодного пятичленного продукта, а повышение температуры приводит к снижению региоселективности, как показано на примере димеризации алкинона **1.37** при 80 °С (см. Схему 2.22). (*Z*)-Стереоселективность каскадной сборки фуранонов **119** согласуется с известным правилом нуклеофильного *транс*-присоединения [55], справедливым для присоединения нуклеофилов к тройной углерод-углеродной связи в условиях кинетического контроля.

Схема 2.25



Однако полученный барьер активации превращения **133** в **134** ($\Delta G^\ddagger = 23.9$ ккал/моль) представляется высоким для реакции, протекающей при комнатной температуре. Этот факт, а также неблагоприятное взаимное расположение кислород-центрированного нуклеофильного центра и тройной связи в хелате натрия **133** побудили нас рассмотреть поверхность потенциальной энергии в отсутствие катиона натрия (Схема 2.26). В этом случае активационный барьер превращения **133'** в **134'** ($\Delta G^\ddagger = 17.0$ ккал/моль) лучше согласуется с экспериментальными условиями (комнатная температура) и, следовательно, этот путь может приводить к образованию димера **119a**.

Схема 2.26



Следует отметить, что для алкинонов, содержащих иные алкильные заместители при карбонильной группе (метил **1.2**, пропил **1.40**, циклопропил **1.10** и циклобутил **1.6**), которые наиболее склонны к образованию

углерод-центрированных нуклеофильных енолятов, квантовохимический анализ не выявил специфического влияния структуры алифатического заместителя на энергетические характеристики основных интермедиатов. Вероятно, низкие выходы соответствующих 3(2*H*)-фуранонов **119б-д** предварительно можно объяснить протеканием побочных реакций из-за высокого отрицательного заряда на атоме углерода и меньшего стерического экранирования β -атома углерода алкенильного фрагмента в соответствующих хелатах **133б-д** по сравнению с хелатами **133а,е,ж**, что приводит к усилению процессов смолообразования.

* * *

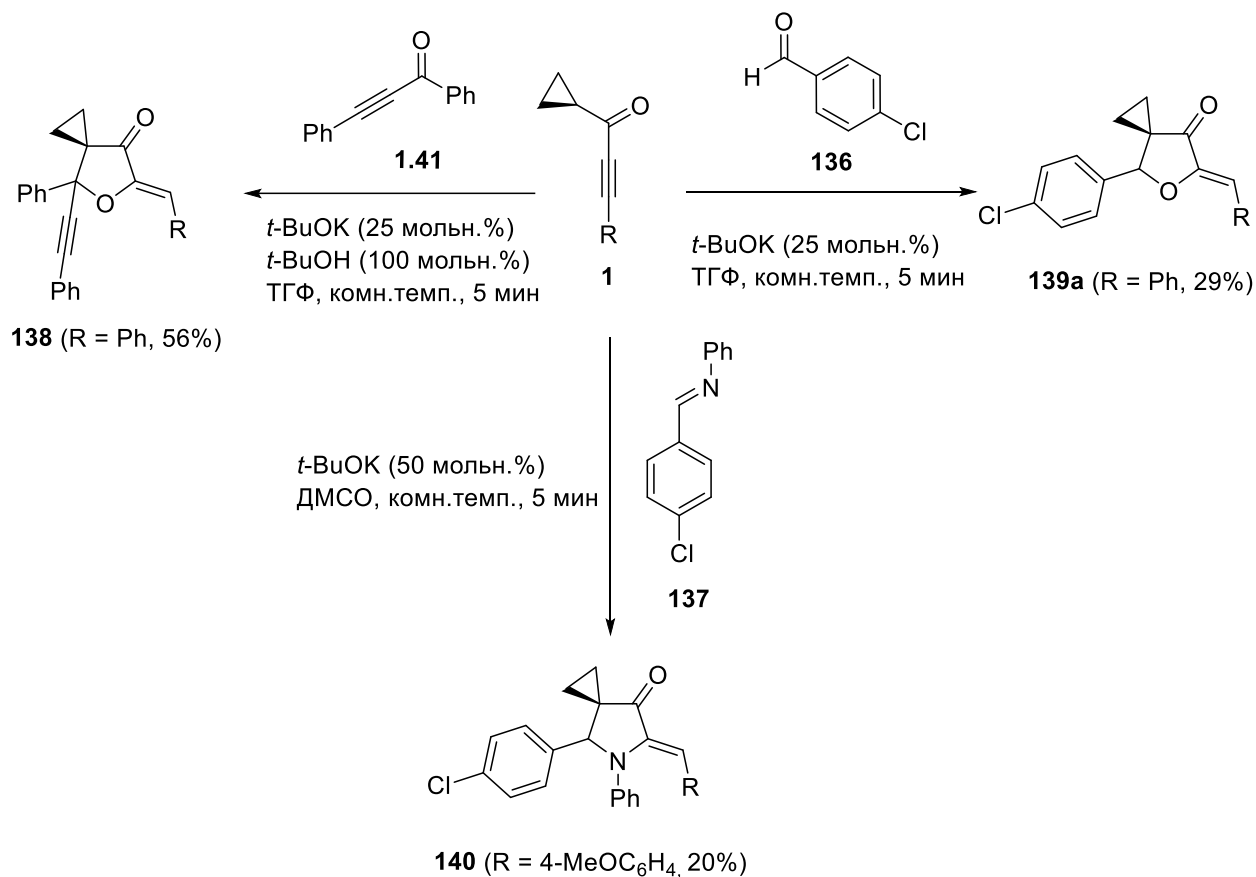
Таким образом, на основе реакции димеризации разработана новая стратегия синтеза практически неизвестных 3(2*H*)-фуранонов, содержащих 2-экзо-метиленовый и 4-этильный фрагменты. Редкие представители 3(2*H*)-фуранонов хемо-, регио- и стереоселективно синтезированы с хорошими выходами из доступных алифатических алкинонов в присутствии простой каталитической системы. Установлено, что селективность димеризации обусловлена специфичностью каталитической системы *t*-BuONa/толуол, которая блокирует кислородный центр амбидентного енолят-иона. В то же время, невысокие препаративные выходы 3(2*H*)-фуранонов связаны с возможным затруднением финального этапа циклизации за счет хелатирования ключевого линейного интермедиата катионом натрия.

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

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

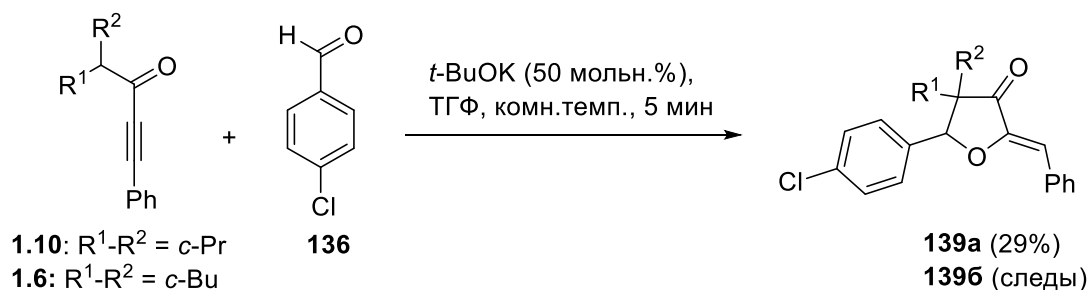
Так, реакция алкинил(циклопропил)кетонов **1** с такими ненасыщенными электрофилами как 1,3-дифенилпропин-2-он-1 (**1.41**), 4-хлорбензальдегид (**136**) и 1-(4-хлорфенил)-N-фенилметанимин (**137**) в условиях димеризации до 6-метилен-5-оксапиро[2.4]гептанонов (см. Раздел 2.2) приводит к образованию соответствующих продуктов кросс-циклизации **138**, **139a**, **140** с умеренными выходами (Схема 2.27).

Схема 2.27



Далее мы попытались осуществить синтез 6-оксаспиро[3.4]октанона (**1396**) на основе реакции 3-фенил-1-(циклобутил)пропинона (**1.6**) – гомолога **1.10** – с альдегидом **136** и неожиданно обнаружили, что в аналогичных условиях целевой продукт образуется в следовых количествах при полной конверсии алкинона **1.6** (Схема 2.28) [76].

Схема 2.28



Дальнейшее варьирование природы (*t*-BuOK, *t*-BuONa, KOH·0.5H₂O, Cs₂CO₃) и концентрации (15-150 мольн.%) основания, природы растворителя

(ТГФ, ДМСО, ДМФА, ДМАА), температурных и временных режимов процесса показало, что реакция циклизации протекает малоэффективно, когда исходный углерод-центрированный анионный интермедиат образуется путем прямого депротонирования алкинона **1.6** сильным основанием [59]. Лучший выход продукта **139б** в рамках этого подхода составил 21% при полной конверсии исходного **1.6** (по данным ЯМР ^1H реакционной смеси) при проведении реакции алкинона **1.6** с 2.0 экв. альдегида **136** в присутствии 25 мольн.% *t*-BuOK в ДМСО при комнатной температуре в течение 5 мин (Таблица 3).

Таблица 3

Оптимизация условий реакции между алкинил(циклобутил)кетонем **1.6** и альдегидом **136**

Опыт ^a	Катализатор (мольн.%)	Растворитель	Количество 136 (экв.)	Время	Выход 139б (% ^b)
1	<i>t</i> -BuOK (100)	ДМСО	1.0	2 ч	10
2 ^c	<i>t</i> -BuOK (100)	ДМСО	1.0	2 ч	21
3	<i>t</i> -BuOK (150)	ДМСО	2.0	5 мин	0
4	<i>t</i> -BuOK (50)	ДМСО	2.0	5 мин	20
5	<i>t</i>-BuOK (25)	ДМСО	2.0	5 мин	21
6	<i>t</i> -BuOK (15)	ДМСО	2.0	5 мин	6
7 ^c	<i>t</i> -BuOK (25)	ДМСО	2.0	5 мин	17
8	<i>t</i> -BuOK (100)	ТГФ	2.0	5 мин	следы
9	<i>t</i> -BuOK (100)	ДМФА	2.0	5 мин	13
10	<i>t</i> -BuOK (100)	ДМАА	2.0	5 мин	17
11	<i>t</i> -BuONa (100)	ДМСО	2.0	5 мин	10
12	KOH·0.5 H ₂ O (100)	ДМСО	2.0	5 мин	9
13	Cs ₂ CO ₃ (100)	ДМСО	2.0	5 мин	0
14	Cs ₂ CO ₃ (100)	ДМСО	2.0	24 ч	0
15	DBU (25)	ДХМ	2.0	24 ч	0

^aУсловия реакции: **1.6** (0.2 ммоль), растворитель (0.5 М).

^bВыходы определены методом ЯМР ^1H с использованием 1,2,4,5-тетраметилбензола в качестве внутреннего стандарта.

^cРеакцию проводили при 90 °С.

В поисках более эффективного пути синтеза спироцикла **139б** была исследована реакция алкинона **1.6** с альдегидом **136** в присутствии нуклеофильного катализатора (Таблица 4), т. е. было реализовано не прямое депротонирование алкинона **1.6** (см. Схема 1.5).

Оптимизация условий реакции в присутствии нуклеофильного катализатора

Опыт ^a	Катализатор (мольн.%)	Растворитель	Количество 136 (экв.)	Время, ч	Выход 139б (% ^б)
1	PPh ₃ (25)	ДХМ	2.0	19	24
2 ^б	PPh ₃ (25)	1,2-ДХЭ	2.0	7	32
3	PPh ₃ (25)	ТГФ	2.0	19	9
4	PPh ₃ (25)	MeCN	2.0	19	46
5	PPh ₃ (25)	MeCN	2.0	27	50
6	PPh ₃ (25)	MeCN	2.0	48	60
7	PPh ₃ (100)	MeCN	1.0	6	51
8	PPh₃ (100)	MeCN	1.0	24	62
9	PPh ₃ (100)	MeCN	2.0	24	59

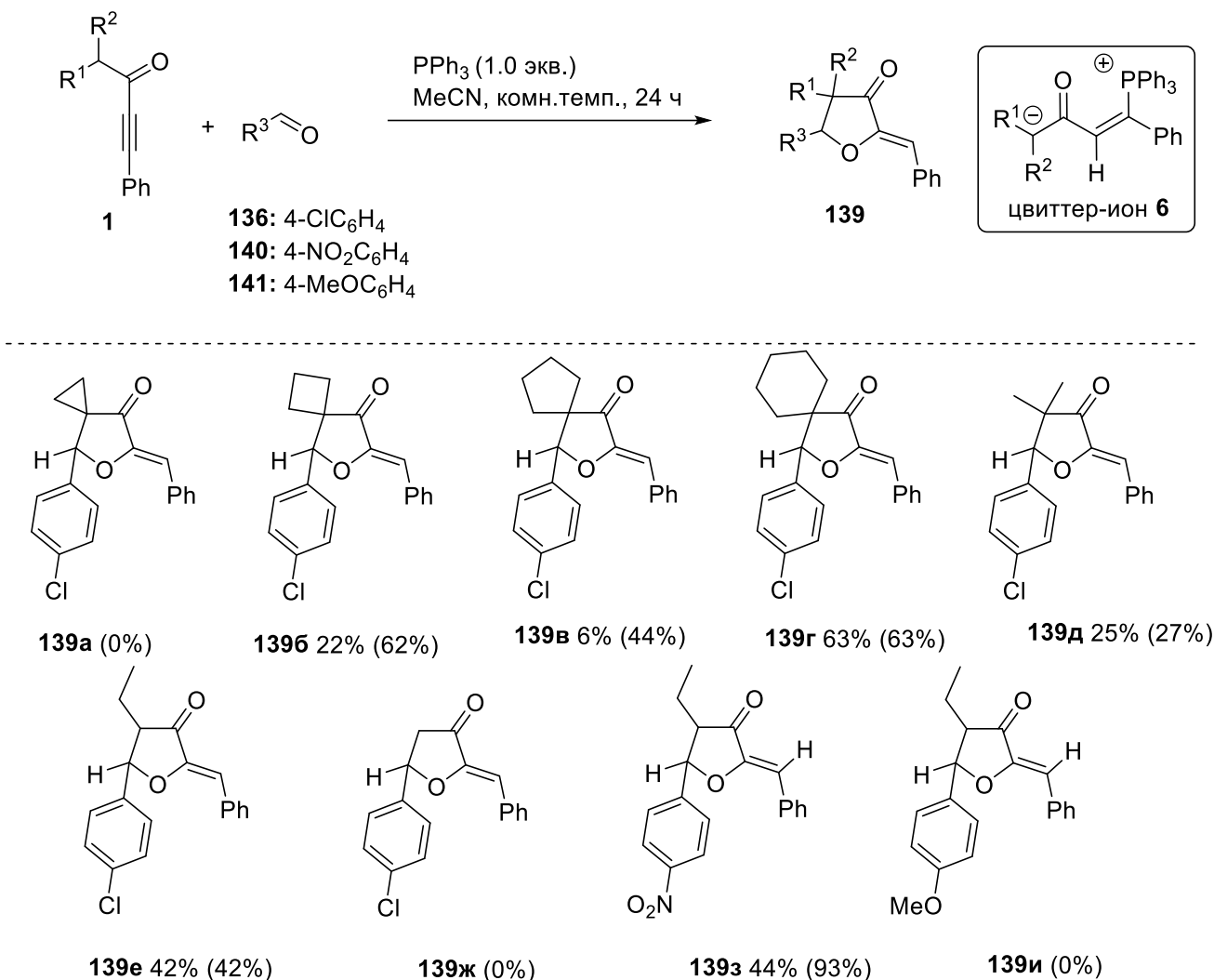
^aУсловия реакции: **1.6** (0.2 ммоль), растворитель (0.5 М).

^бВыходы определены методом ЯМР ¹H с использованием 1,2,4,5-тетраметилбензола в качестве внутреннего стандарта.

^вРеакцию проводили при 80 °С.

После оптимизации условий реакции обнаружено, что алкинил(циклобутил)кетон **1.6** легко реагирует с 1.0 экв. 4-хлорбензальдегида **136** в присутствии 100 мольн.% трифенилфосфина (MeCN, комнатная температура, 24 ч), приводя к 6-оксаспиро[3.4]октанону (**139б**) с выходом 62% (по данным ЯМР ¹H реакционной смеси).

В аналогичных условиях алкиноны, содержащие при карбонильной группе циклопентильный **1.8**, циклогексильный **1.26**, *изо*- **1.5** или *n*-пропильный **1.40** заместители, успешно вступают в реакцию циклизации (выходы продуктов **139в-е** 27-63%, ЯМР ¹H), в то время как метилалкинон **1.2** и (циклопропил)алкинон **1.10** не приводят к соответствующим оксациклам (при конверсии исходных субстратов около 50% наблюдается лишь осмоление реакционных смесей). Более предсказуемым оказалось влияние электронной природы заместителей в альдегиде: замена атома хлора в альдегиде **136** на электроноакцепторную нитрогруппу способствует протеканию реакции (выход **139з** 93%, по данным ЯМР ¹H), а на электронодонорную метоксигруппу – полностью подавляет сборку продукта **139и** (Схема 2.29, в скобках представлены выходы по данным ЯМР ¹H).



В некоторых случаях препаративные выходы целевых соединений **139** были значительно ниже выходов, рассчитанных по данным ЯМР ^1H . Причиной этого является необходимость проведения дополнительной стадии очистки от следов исходных альдегидов [77] для получения аналитически чистых образцов из фракций, полученных после колоночной хроматографии реакционной смеси, обогащенной продуктами **139**. Кратко, обогащенные фракции растворяли в метаноле, добавляли насыщенный водный раствор бисульфита натрия и энергично встряхивали, разбавляли водой и экстрагировали чистый продукт смесью гексан/диэтиловый эфир.

Образованию продукта **139а** из алкинил(циклопропил)кетона **1.10**, скорее всего, препятствует низкая кислотность циклопропильного фрагмента алкинона

1.10, которая затрудняет образование цвиттер-иона типа **6** [22], что приводит к полимеризации алкинона **1.10**. Ввиду хорошей совместимости метилалкинона **1.2** с другими электрофилами в аналогичных условиях [78], необходимы дополнительные теоретические исследования для объяснения его низкой реакционной способности по отношению к ароматическому альдегиду **136**.

Стоит отметить, что в обзоре литературы (Раздел 1.2) описан ряд работ, в которых на выход продукта влияет промотирующий эффект кислот [25, 28]. Нами была проведена тестовая реакция алкинил(изопропил)кетона **1.5** с альдегидом **136** в оптимальных условиях реакции (опыт 8, Таблица 4) с добавкой уксусной кислоты (30 мольн.%) как протонодонорной добавки. Как результат, выход продукта **139д** был увеличен с 27% до 40% (по данным ЯМР ^1H), что намечает дальнейшие пути оптимизации этой реакции.

* * *

В заключение, стоит отметить, что полученные нами результаты не противоречат известным литературным данным о низкой реакционной способности 4-фенилбутин-3-она-2 (**1.2**) по отношению к альдегидам **136**, **140**, **141**, карбонильная группа которых дополнительно не активирована внутримолекулярной водородной связью с *орто*-гидрокси- или аминогруппами [22]. В то же время, обнаруженная высокая реакционная способность алкинонов **1.5**, **1.6**, **1.8**, **1.26**, **1.40** ставит актуальную задачу по дальнейшему изучению их реакций с ароматическими альдегидами и родственными соединениями (например, имидами или различными акцепторами Михаэля), включая детальную оптимизацию условий синтеза и методов выделения целевых продуктов, оценку субстратного охвата реакции и теоретическое осмысление наблюдаемых эффектов алкильных заместителей.

Глава 3. Экспериментальная часть

3.1. Физические методы

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на спектрометрах Bruker DPX-400 и AV-400 [400.1 МГц (^1H) и 100.6 МГц (^{13}C)] в растворах CDCl_3 . Калибровка спектров произведена на основании сигналов остаточных протонов растворителей ($\delta_{\text{H}} = 7.26$ м.д. и $\delta_{\text{C}} = 77.10$ м.д. для CDCl_3). Химические сдвиги указаны в миллионных долях (м.д.). Константы спин-спинового взаимодействия (J) указаны в герцах (Гц). При необходимости, отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C , в том числе, установление пространственного строения диастереомеров, сделано на основании данных 2D экспериментов COSY, NOESY, HSQC и HMBC.

Рентгеноструктурное исследование проведено на дифрактометрах Bruker D8 VENTURE PHOTON 100 CMOS (MoK α излучение) и Xcalibur EOS (MoK α излучение). Построение молекулярной структуры проводили с использованием программного пакета Bruker SHELXTL Software Package [79] или Olex2 [80] (расшифровка в программе ShelXT [81], уточнение методом наименьших квадратов в программе ShelXL [82]).

Хромато-масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе HPLC Agilent 1200/Agilent 6210 [ионизация в электроспрее (ESI), непрерывная калибровка с времяпролетным анализатором (TOF)] в растворах ацетонитрила с добавкой 0.1% гептафтормасляной кислоты.

Температуры плавления измеряли на цифровом приборе для определения точки плавления ElectrothermalIA 9200. Элементный анализ выполнен на анализаторе Flash EA 1112 Series. Для проведения ТСХ использовали пластины Silufol («Merck TLC Silica gel 60 F₂₅₄»), элюент – гексан/диэтиловый эфир, 3/1). В качестве носителя для колоночной хроматографии использовали силикагель («Sigma Aldrich», размер 70-230 меш).

Квантовохимические расчеты выполнены с использованием программного комплекса ORCA 5.0 [83]. Оптимизация геометрий исследованных структур

проводилась с использованием DFT-D3(BJ) гибридного функционала B3LYP-D3(BJ) и базисного набора Def2-TZVPP [84, 85]. Уточнение энергии оптимизированных структур осуществлялось с использованием гибридного функционала B2PLYP-D3(BJ) и базисного набора Def2-TZVPPD [86]. Все расчеты переходных состояний сопровождались расчетами внутренних координат реакции (IRC) на уровне теории B3LYPD3/Def2-SVP, чтобы проверить, что каждое переходное состояние связывает соответствующие реагенты и продукты [87]. Влияние сольватации на механизм было выполнено для толуола, используя модель сольватации плотности (SMD). Модель демонстрирует хорошую применимость к любому заряженному или незаряженному растворенному веществу в любом растворителе или жидкой среде [88].

3.2. Исходные реагенты

Алкиноны **1.5-1.24** и **1.26-1.38** синтезировали из соответствующих ацилхлоридов и терминальных ацетиленов по известной методике [35]. Триэтиламин и толуол перед использованием перегоняли над пятиокисью фосфора и натрием, соответственно, и хранили над молекулярными ситами 4Å. Дихлоробис(трифенилфосфин)палладия (II) (Pd(PPh₃)₂Cl₂) получали по опубликованной методике [89]. Остальные реагенты, катализаторы и растворители были использованы без предварительной очистки и являлись коммерчески доступными.

(*E*)-1-(4-Хлорфенил)-*N*-фенилметанимин **137** получен по известной методике [90]. 1,3-Дифенилпропин-2-он **1.41** и 4-хлорбензальдегид **136** коммерчески доступны.

3.3. Синтез α -енолизируемых алкинонов

Общая методика получения алкинонов. К смеси ацилгалогенида (3.0 ммоль) и терминального алкина (2.0 ммоль) в безводном ТГФ (4 мл)

добавляли дихлоробис(трифенилфосфин)палладия (II) (4 мг, 0.018 ммоль, 0.9 мольн.%) и иодид меди (I) (11 мг, 0.06 ммоль, 3 мольн.%) в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 1 мин добавляли триэтиламин (0.35 мл, 2.5 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (20-24 °С) в течение 24 часов. После реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×10 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (10 мл) и сушили над CaCl₂. После удаления растворителя остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент – гексан/диэтиловый эфир, 9/1).

4-Фенилбутин-3-он-2 (**1.2**) [91], 4-метил-1-фенилпентин-1-он-3 (92%, **1.5**) [35], 3-фенил-1-циклобутилпропин-2-он-1 (44%, **1.6**) [92], 3-фенил-1-циклопентилпропин-2-он-1 (38%, **1.8**) [93], 3-(*n*-толил)-1-циклопропилпропин-2-он-1 (82%, **1.11**) [94], 3-(4-метоксифенил)-1-циклопропилпропин-2-он-1 (82%, **1.15**) [95], 3-(триметилсилил)-1-циклопропилпропин-2-он-1 (73%, **1.24**) [96], 3-фенил-1-циклогексилпропин-2-он-1 (90%, **1.26**) [35], 3-(*n*-толил)-1-циклогексилпропин-2-он-1 (97%, **1.27**) [97], 3-(4-метоксифенил)-1-циклогексилпропин-2-он-1 (83%, **1.31**) [98], 1-циклогексилоктин-2-он-1 (90%, **1.35**) [99], 1-циклогексил-3-циклопропилпропин-2-он-1 (91%, **1.36**) [100], 3-(триметилсилил)-1-циклогексилпропин-2-он-1 (81%, **1.38**) [101], 1-фенилгексин-1-он-3 (**1.40**) [102] известные соединения. Физико-химические данные для других алкинонов представлены ниже.

3-(4-Бромфенил)-1-циклобутилпропин-2-он-1 (1.7).

Выход: 198 мг (38%); светло-желтый порошок; $R_f = 0.58$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). Температура плавления 77-79 °С. ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): $\delta = 7.53$ (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.43 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 3.44-3.40 (м, 1H), 2.43-2.35 (м, 2H), 2.29-2.22 (м, 2H), 2.07-1.87 (м, 2H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): $\delta = 189.5, 134.4, 132.1, 125.5, 119.2, 90.4, 87.6, 47.7, 24.7, 18.0$. Найдено, %: С, 59.34; Н, 4.21. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrO}$. Вычислено, %: С, 59.29; Н, 4.23.

3-(4-Бромфенил)-1-циклопентилпропин-2-он-1 (1.9).

Выход: 343 мг (62%); светло-коричневый порошок; $R_f = 0.72$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). Температура плавления 56-58 °С. ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): $\delta = 7.53$ (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.42 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 3.06-2.98 (м, 1H), 2.02-1.90 (м, 4H), 1.79-1.60 (м, 4H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): $\delta = 190.6, 134.3, 132.0, 125.3, 119.1, 89.6, 88.1, 52.8, 29.1, 26.0$. Найдено, %: С, 60.67; Н, 4.73. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrO}$. Вычислено, %: С, 60.54; Н, 4.79.

3-Фенил-1-циклопропилпропин-2-он-1 (1.10).

Выход: 301 мг (88%); желтое масло; $R_f = 0.44$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): $\delta = 7.52$ (д, $J = 7.3$ Гц, 2H), 7.43-7.39 (м, 1H), 7.35-7.32 (м, 2H), 2.16-2.10 (м, 1H), 1.30-1.26 (м, 2H), 1.08-1.03 (м, 2H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): $\delta = 188.2, 132.9, 130.6, 128.6, 120.0, 90.4, 86.2, 24.6, 11.1$. Найдено, %: С, 84.68; Н, 5.92. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}$. Вычислено, %: С, 84.78; Н, 5.97.

3-([1,1'-Бифенил]-4-ил)-1-циклопропилпропин-2-он-1 (1.12).

Выход: 378 мг (77%); светло-желтый порошок; $R_f = 0.46$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). Температура плавления 89-91 °С. ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): $\delta = 7.65$ -7.59 (м, 6H), 7.49-7.45 (м, 2H), 7.41-7.37 (м, 1H), 2.22-2.15 (м, 1H), 1.36-1.33 (м, 2H), 1.13-1.08 (м, 2H). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3): $\delta = 188.4, 143.5, 139.9, 133.6, 129.1, 128.3, 127.4, 127.2, 118.9, 90.6, 87.0, 24.7, 11.2$. Найдено, %: С, 87.78; Н, 5.73. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}$. Вычислено, %: С, 87.86; Н, 5.70.

3-(3-Фторфенил)-1-циклопропилпропин-2-он-1 (1.13).

Выход: 283 мг (75%); светло-желтое масло; $R_f = 0.47$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.30-7.23$ (м, 2H), 7.16-7.13 (м, 1H), 7.10-7.04 (м, 1H), 2.12-2.06 (м, 1H), 1.25-1.21 (м, 2H), 1.05-1.01 (м, 2H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 187.8, 162.2$ (д, $J = 248.1$ Гц), 130.4 (д, $J = 8.5$ Гц), 128.8 (д, $J = 2.9$ Гц), 121.8 (д, $J = 9.3$ Гц), 119.5 (д, $J = 23.2$ Гц), 118.0 (д, $J = 21.2$ Гц), 88.3, 86.5, 24.6, 11.2. Найдено, %: С, 76.58; Н, 4.82. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{FO}$. Вычислено, %: С, 76.72; Н, 4.91.

3-(3-Метоксифенил)-1-циклопропилпропин-2-он-1 (1.14).

Выход: 294 мг (74%); светло-оранжевое масло; $R_f = 0.32$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.20-7.16$ (м, 1H), 7.04 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.96 (с, 1H), 6.90 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 3.69 (с, 3H), 2.10-2.04 (м, 1H), 1.23-1.19 (м, 2H), 1.06-0.97 (м, 2H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 187.9, 159.2, 129.7, 125.2, 120.6, 117.3, 117.1, 90.0, 85.7, 55.1, 24.4, 11.0$. Найдено, %: С, 77.98; Н, 6.04. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_2$. Вычислено, %: С, 77.91; Н, 5.98.

3-(4-Бромфенил)-1-циклопропилпропин-2-он-1 (1.16).

Выход: 359 мг (72%); коричневый порошок; $R_f = 0.48$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). Температура плавления 59-61°C. ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.53$ (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.41 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 2.19-2.13 (м, 1H), 1.33-1.29 (м, 2H), 1.12-1.08 (м, 2H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 188.0, 134.3, 132.1, 125.4, 119.0, 89.0, 87.2, 24.6, 11.3$. Найдено, %: С, 57.86; Н, 3.64. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrO}$. Вычислено, %: С, 57.82; Н, 3.67.

3-(Тиенил-3)-1-циклопропилпропин-2-он-1 (1.17).

Выход: 297 мг (84%); оранжевое масло; $R_f = 0.48$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.71-7.70$ (м, 1H), 7.32-7.30 (м, 1H), 7.19-7.18 (м, 1H), 2.17-2.10 (м, 1H), 1.30-1.26 (м, 2H), 1.09-1.04 (м, 2H). ЯМР ^{13}C

(100.6 МГц, CDCl₃, м.д.): δ = 188.3, 133.6, 130.3, 126.3, 119.4, 86.6, 85.8, 24.5, 11.2. Найдено, %: С, 68.15; Н, 4.58. C₁₀H₈OS. Вычислено, %: С, 68.01; Н, 4.62.

3-(4-Нитрофенил)-1-циклопропилпропин-2-он-1 (1.18).

Выход: 286 мг (67%); желтый порошок; R_f = 0.27 (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). Температура плавления 118-120 °С. ЯМР ¹H (400.1 МГц, CDCl₃, м.д.): δ = 8.25 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 7.72 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 2.22-2.19 (м, 1H), 1.35-1.33 (м, 2H), 1.17-1.14 (м, 2H). ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃, м.д.): δ = 187.6, 148.5, 133.7, 126.8, 123.8, 89.5, 86.7, 24.7, 11.7. Найдено, %: С, 66.97; Н, 4.22. C₁₂H₉NO₃. Вычислено, %: С, 66.93; Н, 4.27.

4,4-Диметил -1-циклопропилпентин-2-он-1 (1.19).

Выход: 159 мг (53%); светло-желтое масло; R_f = 0.59 (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). ЯМР ¹H (400.1 МГц, CDCl₃, м.д.): δ = 2.04-1.98 (м, 1H), 1.28 (с, 9H), 1.21-1.19 (м, 2H), 1.03-0.98 (м, 2H). ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃, м.д.): δ = 188.7, 101.2, 77.3, 30.1, 27.7, 24.4, 10.7, 10.7. Найдено, %: С, 79.96; Н, 9.39. C₁₀H₁₄O. Вычислено, %: С, 79.89; Н, 9.42.

1-Циклопропилоктин-2-он-1 (1.20).

Выход: 230 мг (70%); оранжевое масло; R_f = 0.58 (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). ЯМР ¹H (400.1 МГц, CDCl₃, м.д.): δ = 2.29 (т, J = 7.09 Гц, 2H), 1.99-1.92 (м, 1H), 1.56-1.48 (м, 2H), 1.37-1.23 (м, 4H), 1.17-1.13 (м, 2H), 0.97-0.92 (м, 2H), 0.85 (т, J = 7.2 Гц, 3H). ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃, м.д.): δ = 188.6, 93.9, 78.9, 31.0, 27.5, 24.4, 22.1, 18.8, 13.9, 10.6. Найдено, %: С, 80.44; Н, 9.82. C₁₁H₁₆O. Вычислено, %: С, 80.50; Н, 9.74.

1,3-Дициклопропилпропин-2-он-1 (1.21).

Выход: 190 мг (71%); светло-желтое масло; R_f = 0.35 (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). ЯМР ¹H (400.1 МГц, CDCl₃, м.д.): δ = 1.91-1.83 (м, 1H), 1.32-1.23 (м, 1H), 1.07-1.00 (м, 2H), 0.90-0.81 (м, 4H), 0.79-0.73 (м, 2H). ЯМР ¹³C (100.6 МГц,

CDCl_3 , м.д.): $\delta = 187.9, 97.9, 74.6, 24.0, 10.5, 9.5, -0.6$. Найдено, %: С, 80.56; Н, 7.51. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}$. Вычислено, %: С, 80.66; Н, 7.56.

3-Циклогексил-1-циклопропилпропин-2-он-1 (1.22).

Выход: 242 мг (69%); светло-желтое масло; $R_f = 0.57$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 2.50-2.46$ (м, 1H), 1.97-1.91 (м, 1H), 1.77-1.73 (м, 2H), 1.67-1.60 (м, 2H), 1.49-1.40 (м, 3H), 1.33-1.27 (м, 3H), 1.14-1.12 (м, 2H), 0.95-0.92 (м, 2H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 188.6, 97.4, 78.6, 31.6, 29.0, 25.6, 24.5, 24.4, 10.6$. Найдено, %: С, 81.77; Н, 9.15. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}$. Вычислено, %: С, 81.69; Н, 9.10.

3-(1-Нафтил)-1-циклопропилпропин-2-он-1 (1.23).

Выход: 337 мг (77%); желтое масло; $R_f = 0.41$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): $\delta = 8.29$ (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.95 (д, $J = 11.5$ Гц, 1H), 7.88 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.83 (д, $J = 10.3$ Гц, 1H), 7.65-7.61 (м, 1H), 7.58-7.54 (м, 1H), 7.49-7.44 (м, 1H), 2.30-2.25 (м, 1H), 1.45-1.41 (м, 2H), 1.20-1.15 (м, 2H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): $\delta = 188.3, 133.7, 133.2, 133.2, 131.4, 128.7, 127.8, 127.0, 125.9, 125.3, 117.7, 91.1, 88.8, 24.9, 11.3$. Найдено, %: С, 87.25; Н, 5.49. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}$. Вычислено, %: С, 87.19; Н, 5.41.

3-([1,1'-Бифенил]-4-ил)-1-циклогексилпропин-2-он -1 (1.28).

Выход: 570 мг (98%); светло-желтый порошок; $R_f = 0.57$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). Температура плавления 80-82 °С. ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): $\delta = 7.67-7.59$ (м, 6H), 7.48-7.45 (м, 2H), 7.41-7.37 (м, 1H), 2.57-2.49 (м, 1H), 2.10-2.06 (м, 2H), 1.86-1.81 (м, 2H), 1.71-1.69 (м, 1H), 1.57-1.47 (м, 2H), 1.41-1.20 (м, 3H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): $\delta = 191.6, 143.5, 140.0, 133.7, 129.1, 128.3, 127.4, 127.3, 119.1, 91.5, 88.1, 52.5, 28.5, 26.0, 25.6$. Найдено, %: С, 87.46; Н, 6.99. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}$. Вычислено, %: С, 87.57; Н, 7.09.

3-(3-Фторфенил)-1-циклогексилпропин-2-он-1 (1.29).

Выход: 436 мг (95%); светло-желтое масло; $R_f = 0.63$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): $\delta = 7.38\text{-}7.32$ (м, 2H), $7.26\text{-}7.24$ (м, 1H), $7.18\text{-}7.12$ (м, 1H), $2.53\text{-}2.46$ (м, 1H), $2.06\text{-}2.02$ (м, 2H), $1.83\text{-}1.78$ (м, 2H), $1.69\text{-}1.65$ (м, 1H), $1.52\text{-}1.43$ (м, 2H), $1.38\text{-}1.17$ (м, 3H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): $\delta = 191.3, 162.3$ (д, $J = 248.1$ Гц), 130.4 (д, $J = 8.5$ Гц), 129.0 (д, $J = 3.1$ Гц), 122.1 (д, $J = 9.3$ Гц), 119.7 (д, $J = 23.1$ Гц), 118.1 (д, $J = 21.2$ Гц), 89.4 (д, $J = 3.3$ Гц), $87.6, 52.4, 28.3, 25.9, 25.47$. Найдено, %: С, 78.24; Н, 6.57. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FO}$. Вычислено, %: С, 78.36; Н, 6.70.

3-(3-Метоксифенил)-1-циклогексилпропин-2-он-1 (1.30).

Выход: 453 мг (94%); светло-желтое масло; $R_f = 0.45$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): $\delta = 7.30\text{-}7.28$ (м, 1H), 7.17 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.08 (с, 1H), 6.99 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 3.81 (с, 3H), $2.53\text{-}2.48$ (м, 1H), $2.07\text{-}2.03$ (м, 2H), $1.83\text{-}1.80$ (м, 2H), $1.70\text{-}1.67$ (м, 1H), $1.53\text{-}1.44$ (м, 2H), $1.38\text{-}1.19$ (м, 3H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): $\delta = 191.6, 159.5, 129.8, 125.6, 121.2, 117.6, 117.4, 91.3, 87.0, 55.5, 52.4, 28.4, 25.9, 25.5$. Найдено, %: С, 79.31; Н, 7.49. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_2$. Вычислено, %: С, 79.45; Н, 7.31.

3-(Тиенил-3)-1-циклогексилпропин-2-он-1 (1.32).

Выход: 406 мг (93%); желтое масло; $R_f = 0.57$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): $\delta = 7.67\text{-}7.66$ (м, 1H), $7.27\text{-}7.26$ (м, 1H), $7.15\text{-}7.13$ (м, 1H), $2.44\text{-}2.39$ (м, 1H), $1.98\text{-}1.95$ (м, 2H), $1.74\text{-}1.71$ (м, 2H), $1.62\text{-}1.59$ (м, 1H), $1.46\text{-}1.37$ (м, 2H), $1.31\text{-}1.11$ (м, 3H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): $\delta = 191.0, 133.5, 130.0, 126.1, 119.2, 87.3, 86.5, 51.9, 28.1, 25.6, 25.2$. Вычислено, %: С, 71.52; Н, 6.46. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{OS}$. Найдено, %: С, 71.44; Н, 6.59.

3-(4-Нитрофенил)-1-циклогексилпропин-2-он-1 (1.33).

Выход: 195 мг (38%); бежевый порошок; $R_f = 0.47$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). Температура плавления $76\text{-}78$ °С. ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): $\delta = 8.25$ (д, $J =$

8.7 Гц, 2H), 7.73 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 2.57-2.50 (м, 1H), 2.07-2.04 (м, 2H), 1.85-1.81 (м, 2H), 1.71-1.68 (м, 1H), 1.55-1.45 (м, 2H), 1.40-1.20 (м, 3H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): $\delta = 190.8, 148.5, 133.7, 127.0, 123.9, 90.4, 87.6, 52.4, 28.3, 25.9, 25.4$. Вычислено, %: С, 70.02; Н, 5.88. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3$. Найдено, %: С, 70.15; Н, 5.94.

4,4-Диметил-1-циклогексилпентин-2-он-1 (1.34).

Выход: 274 мг (71%); бесцветное масло; $R_f = 0.65$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): $\delta = 2.35$ -2.28 (м, 1H), 1.95-1.91 (м, 2H), 1.77-1.72 (м, 2H), 1.64-1.61 (м, 1H), 1.41-1.32 (м, 2H), 1.31-1.15 (м, 12H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): $\delta = 191.9, 102.3, 78.6, 52.4, 30.2, 28.4, 27.8, 25.9, 25.5$. Вычислено, %: С, 81.20; Н, 10.48. $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}$. Найдено, %: С, 81.38; Н, 10.22

1,3-Дициклогексинпропин-2-он-1 (1.37).

Выход: 399 мг (92%); желтое масло; $R_f = 0.64$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): $\delta = 2.59$ -2.45 (м, 1H), 2.32-2.27 (м, 1H), 1.92-1.89 (м, 2H), 1.78-1.58 (м, 7H), 1.47-1.09 (м, 11H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): $\delta = 191.8, 98.5, 80.0, 52.3, 31.6, 29.1, 28.3, 25.8, 25.6, 25.4, 24.6$. Вычислено, %: С, 82.52; Н, 10.16. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}$. Найдено, %: С, 82.39; Н, 10.28.

Методика получения метил 4-оксо-4-циклопропилбутин-2-оата (1.25) и метил 4-оксо-4-циклогексилбутин-2-оата (1.39). К смеси метилпропиолата (404 мг, 4.8 ммоль) и соответствующего ацилгалогенида (4.8 ммоль) добавляли DIPEA (621 мг, 4.8 ммоль) и иодид меди (I) (91 мг, 0.48 ммоль) в безводном ДХМ (6 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (20-24 °С) в течение ночи. Затем реакционную смесь фильтровали через силикагель. Остаток после удаления растворителя очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент – гексан/диэтилового эфира, 9/1).

Метил 4-оксо-4-циклопропилбутин-2-оат (1.25).

Выход: 165 мг (23%); светло-желтое масло; $R_f = 0.37$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): $\delta = 3.80$ (с, 3H), 2.14-2.08 (м, 1H), 1.29-1.25 (м, 2H), 1.14-1.09 (м, 2H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): $\delta = 186.0, 152.6, 79.7, 53.3, 24.6, 11.8, 10.1$. Найдено, %: С, 63.15; Н, 5.30. $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$. Вычислено, %: С, 63.19; Н, 5.39.

Метил 4-оксо-4-циклогексилбутин-2-оат (1.39).

Выход: 406 мг (44%); светло-желтое масло; $R_f = 0.78$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): $\delta = 3.80$ (с, 3H), 2.48-2.40 (м, 1H), 1.98-1.93 (м, 2H), 1.77-1.72 (м, 2H), 1.64-1.62 (м, 1H), 1.44-1.14 (м, 5H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): $\delta = 189.2, 152.7, 80.6, 78.6, 53.3, 52.1, 27.7, 25.6, 25.2$. Найдено, %: С, 68.02; Н, 7.27. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$. Вычислено, %: С, 68.10; Н, 7.30.

3.4. Синтез 6-метилен-5-оксаспиро[2.4]гептанонов

К смеси *трет*-бутанола (74 мг, 1.0 ммоль) и соответствующего алкинил(циклопропил)кетона **1** (1.0 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли *трет*-бутоксид калия (28 мг, 0.25 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре (20-24 °С) в течение 5 мин. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×10 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (10 мл) и сушили над CaCl_2 . После удаления растворителя остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент – гексан/диэтиловый эфир, 95/5).

Примечание. В контрольном эксперименте с ТЕМРО (312 мг, 2.0 ммоль, 200 мольн. %), объединенные органические слои дополнительно промывали смесью насыщенного водного раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ и 10% HCl (водн.) до исчезновения оранжевой окраски органического раствора.

(Z)-6-Бензилиден-4-(фенилэтинил)-4-циклопропил-5-оксаспиро[2.4]гептанон-7 (100а).

Выход: 129 мг (76%); кремовый порошок; $R_f = 0.51$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). Температура плавления 116-118 °С. ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.86$ (д, $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.44-7.39 (м, 4H), 7.35-7.28 (м, 4H), 6.41 (с, 1H), 1.66-1.54 (м, 3H), 1.49-1.44 (м, 1H), 1.33-1.26 (м, 1H), 0.92-0.88 (м, 1H), 0.71-0.63 (м, 3H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 199.2, 147.0, 134.0, 132.0, 130.4, 129.1, 128.6, 128.4, 128.2, 121.7, 104.8, 88.1, 85.3, 84.8, 38.4, 19.1, 17.4, 2.4, 1.4$. HRMS (ESI-TOF) вычислено $[\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{O}_2+\text{H}]^+$ 341.1542, найдено 341.1547.

(Z)-6-(4-Метилбензилиден)-4-(*n*-толилэтинил)-4-циклопропил-5-оксаспиро[2.4]гептанон-7 (100б).

Выход: 125 мг (68%); светло-желтый порошок; $R_f = 0.49$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). Температура плавления 109-111 °С. ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.76$ (д, $J = 7.8$ МГц, 2H), 7.33 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.22 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.13 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H), 6.41 (с, 1H), 2.39 (с, 3H), 2.36 (с, 3H), 1.64-1.53 (м, 3H), 1.49-1.44 (м, 1H), 1.32-1.26 (м, 1H), 0.90-0.88 (м, 1H), 0.66-0.65 (м, 3H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 199.2, 146.5, 139.3, 138.2, 131.9, 131.1, 130.3, 129.4, 129.2, 118.7, 104.9, 88.2, 85.2, 84.2, 38.4, 21.6, 19.2, 19.1, 17.1, 2.4, 1.3$. HRMS (ESI-TOF) вычислено $[\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_2+\text{H}]^+$ 369.1855, найдено 369.1850.

(Z)-6-([1,1'-Бифенил]-4-илметил)-4-([1,1'-бифенил]-4-илэтинил)-4-циклопропил-5-оксаспиро[2.4]гептанон-7 (100в).

Выход: 141 мг (57%); светло-желтый порошок; $R_f = 0.32$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). Температура плавления 150-152 °С. ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.97$ (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.69-7.66 (м, 4H), 7.61-7.57 (м, 4H), 7.54-7.47 (м, 6H), 7.41-7.39 (м, 2H), 6.50 (с, 1H), 1.69-1.60 (м, 3H), 1.54-1.49 (м, 1H), 1.35-1.32 (м, 1H), 0.99-0.92 (м, 1H), 0.73-0.71 (м, 3H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 199.1, 147.2, 141.9, 140.8, 140.2, 133.1, 132.5, 130.9, 129.0, 128.9, 127.9, 127.6$.

127.3, 127.1, 127.1, 120.6, 104.5, 88.1, 85.5, 85.4, 38.5, 19.2, 17.5, 2.5, 1.5. HRMS (ESI-TOF) вычислено $[C_{36}H_{28}O_2+H]^+$ 493.2168, найдено 493.2164.

(Z)-6-(3-Фторбензилиден)-4-((3-фторфенил)этинил)-4-циклопропил-5-оксаспиро[2.4]гептанон-7 (100г).

Выход: 103 мг (55%); светло-желтое масло; $R_f = 0.47$ (гексан/ диэтиловый эфир, 3/1). ЯМР 1H (400.1 МГц, $CDCl_3$, м.д.): $\delta = 7.60$ (д, $J = 10.3$ Гц, 1H), 7.47 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.33-7.28 (м, 1H), 7.24-7.23 (м, 1H), 7.18-7.16 (м, 1H), 7.10-7.08 (м, 1H), 7.05-7.00 (м, 1H), 6.98-6.94 (м, 1H), 6.31 (с, 1H), 1.64-1.50 (м, 3H), 1.43-1.37 (м, 1H), 1.28-1.22 (м, 1H), 0.86-0.79 (м, 1H), 0.69-0.57 (м, 3H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, $CDCl_3$, м.д.): $\delta = 198.9$, 163.0 (д, $J = 244.5$ Гц), 162.4 (д, $J = 247.5$ Гц), 147.5, 136.1 (д, $J = 8.6$ Гц), 130.2 (д, $J = 8.7$ Гц), 130.0 (д, $J = 8.3$ Гц), 128.0 (д, $J = 3.1$ Гц), 126.3 (д, $J = 2.8$ Гц), 123.4 (д, $J = 9.5$ Гц), 118.9 (д, $J = 23.1$ Гц), 116.6 (д, $J = 21.1$ Гц), 116.5 (д, $J = 23.1$ Гц), 115.1 (д, $J = 21.6$ Гц), 103.6 (д, $J = 3.0$ Гц), 87.0 (д, $J = 3.5$ Гц), 85.7, 85.5, 38.4, 19.1, 19.0, 17.8, 2.4, 1.4. HRMS (ESI-TOF) вычислено $[C_{24}H_{18}F_2O_2+H]^+$ 377.1353, найдено 377.1354.

(Z)-6-(4-Бромбензилиден)-4-((4-бромфенил)этинил)-4-циклопропил-5-оксацикло[2.4]гептанон-7 (100д).

Выход: 152 мг (61%); светло-желтый порошок; $R_f = 0.32$ (гексан/ диэтиловый эфир, 3/1). Температура плавления 158-160 °С. ЯМР 1H (400.1 МГц, $CDCl_3$, м.д.): $\delta = 7.69$ (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.48 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.43 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.27 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 6.31 (с, 1H), 1.67-1.52 (м, 3H), 1.45-1.38 (м, 1H), 1.31-1.25 (м, 1H), 0.87-0.83 (м, 1H), 0.70-0.59 (м, 3H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, $CDCl_3$, м.д.): $\delta = 198.8$, 147.3, 133.5, 132.9, 131.9, 131.8, 131.7, 123.6, 122.2, 120.6, 103.6, 87.2, 85.8, 85.6, 38.4, 19.1, 19.0, 17.7, 2.4, 1.4. HRMS (ESI-TOF) вычислено $[C_{24}H_{18}Br_2O_2+H]^+$ 496.9752, найдено 496.9758.

(Z)-6-(3-Метоксибензилиден)-4-((3-метоксифенил)этинил)-4-циклопропил-5-оксаспиро[2.4]гептанон-7 (100е).

Выход: 141 мг (70%); светло-желтый порошок; $R_f = 0.24$ (гексан/ диэтиловый эфир, 3/1). Температура плавления 108-110 °С. ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.47$ (с, 1H), 7.41 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.33-7.29 (м, 1H), 7.24-7.20 (м, 1H), 7.01 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.93 (с, 1H), 6.91-6.85 (м, 2H), 6.37 (с, 1H), 3.85 (с, 3H), 3.79 (с, 3H), 1.66-1.53 (м, 3H), 1.48-1.42 (м, 1H), 1.32-1.25 (м, 1H), 0.89-0.85 (м, 1H), 0.70-0.62 (м, 3H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 199.2$, 159.6, 159.4, 147.1, 135.2, 129.6, 129.5, 124.5, 123.2, 122.6, 116.8, 115.6, 115.2, 114.2, 104.7, 88.0, 85.3, 84.5, 55.4, 55.2, 38.4, 19.2, 19.1, 17.6, 2.4, 1.3. HRMS (ESI-TOF) вычислено $[\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_4+\text{H}]^+$ 401.1753, найдено 401.1751.

(Z)-6-(4-Метоксибензилиден)-4-((4-метоксифенил)этинил)-4-циклопропил--5-оксаспиро[2.4]гептанон-7 (100ж).

Выход: 154 мг (77%); светло-желтое масло; $R_f = 0.16$ (гексан/ диэтиловый эфир, 3/1). ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.79$ (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 7.35 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 6.93 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 6.82 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 6.35 (с, 1H), 3.83 (с, 3H), 3.80 (с, 3H), 1.60-1.49 (м, 3H), 1.45-1.39 (м, 1H), 1.30-1.23 (м, 1H), 0.87-0.83 (м, 1H), 0.65-0.60 (м, 3H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 199.1$, 160.2, 159.6, 145.8, 133.5, 131.9, 126.7, 114.2, 114.0, 113.8, 104.7, 88.0, 85.1, 83.6, 55.3, 55.3, 38.4, 19.8, 18.9, 17.0, 2.3, 1.3. HRMS (ESI-TOF) вычислено $[\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_4+\text{H}]^+$ 401.1753, найдено 401.1755.

(Z)-6-(4-Нитробензилиден)-4-((4-нитрофенил)этинил)-4-циклопропил-5-оксаспиро[2.4]гептанон-7 (100з).

Выход: 80 мг (37%); светло-желтый порошок; $R_f = 0.11$ (гексан/ диэтиловый эфир, 3/1). Температура плавления 147-149 °С. ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 8.25$ (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 8.19 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.93 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.57 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.40 (с, 1H), 1.75-1.67 (м, 2H), 1.62-1.58 (м, 1H), 1.46-1.41 (м, 1H), 1.34-1.30 (м, 1H), 0.90-0.85 (м, 1H), 0.77-0.73 (м, 2H), 0.65-0.60 (м, 1H). ЯМР ^{13}C

(100.6 МГц, CDCl₃, м.д.): δ = 198.3, 148.9, 147.9, 146.7, 140.5, 132.9, 130.6, 128.1, 124.0, 123.8, 102.2, 89.2, 86.4, 38.5, 19.4, 18.8, 18.6, 2.5, 1.6. HRMS (ESI-TOF) вычислено [C₂₄H₁₈N₂O₆+H]⁺ 431.1243, найдено 431.1246.

(Z)-6-((Тиенил-3)метилен)-4-((тиенил-3)этинил)-4-циклопропил-5-оксаспиро[2.4]гептанон-7 (100и).

Выход: 136 мг (77%); оранжевое масло; R_f = 0.42 (гексан/ диэтиловый эфир, 3/1). ЯМР ¹H (400.1 МГц, CDCl₃, м.д.): δ = 7.79 (д, J = 1.8 Гц, 1H), 7.48-7.45 (м, 2H), 7.32-7.30 (м, 1H), 7.27-7.25 (м, 1H), 7.08 (д, J = 3.8 Гц, 1H), 6.47 (с, 1H), 1.62-1.50 (м, 3H), 1.44-1.39 (м, 1H), 1.30-1.24 (м, 1H), 0.86-0.81 (м, 1H), 0.68-0.59 (м, 3H). ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃, м.д.): δ = 199.0, 146.3, 135.1, 130.0, 130.0, 129.3, 127.0, 125.7, 125.5, 120.8, 99.2, 85.2, 84.6, 83.2, 38.7, 19.1, 19.0, 17.3, 2.4, 1.3. HRMS (ESI-TOF) вычислено [C₂₀H₁₆S₂O₂+H]⁺ 353.0670, найдено 353.0669.

(E)-3-(трет-Бутокси)-1,3-дициклопропилпропен-2-он-1 (104).

Выход: 47 мг (23%); светло-желтое масло; R_f = 0.51 (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). ЯМР ¹H (400.1 МГц, CDCl₃): δ = 5.83 (с, 1H), 3.37-3.30 (м, 1H), 1.82-1.76 (м, 1H), 1.41 (с, 9H), 1.02-0.99 (м, 2H), 0.86-0.82 (м, 2H), 0.79-0.75 (м, 2H), 0.73-0.68 (м, 2H). ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃): δ = 198.8, 172.2, 103.5, 79.9, 28.5, 22.8, 13.1, 10.2, 7.9. Найдено, %: С, 74.96; Н, 9.68. C₁₃H₂₀O₂. Вычислено, %: С, 74.89; Н, 9.62.

Методика восстановления (Z)-6-бензилиден-4-(фенилэтинил)-4-циклопропил-5-оксаспиро[2.4]гептанона-7 (100а). К (Z)-6-бензилиден-4-(фенилэтинил)-4-циклопропил-5-оксаспиро[2.4]гептанону-7 (100а, 85 мг, 0.25 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли борогидрид натрия (14 мг, 0.375 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Остаток после упаривания растворителя очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент – гексан/диэтиловый эфир, 6/1).

(Z)-6-Бензилиден-4-(фенилэтинил)-4-циклопропил-5-оксаспиро[2.4]гептанол-7 (101).

Смесь двух диастереомеров в соотношении 1:0.75. Выход: 58 мг (68%), желтое масло; $R_f = 0.19$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , м.д.): **диастереомер 1:** $\delta = 7.72\text{-}7.70$ (м, 2H, перекрываются), 7.47-7.45 (м, 2H, перекрываются), 7.39-7.34 (м, 5H, перекрываются), 7.23-7.18 (м, 1H, перекрываются), 5.65 (с, 1H), 4.48 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H), 2.54 (уширенный сигнал, 1H), 1.35-1.30 (м, 1H), 1.18-1.06 (м, 2H), 0.98-0.84 (м, 3H), 0.66-0.61 (м, 3H); **диастереомер 2:** $\delta = 7.72\text{-}7.70$ (м, 2H, перекрываются), 7.47-7.45 (м, 2H, перекрываются), 7.39-7.34 (м, 5H, перекрываются), 7.23-7.18 (м, 1H, перекрываются), 5.58 (с, 1H), 4.89 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H), 2.23 (уширенный сигнал, 1H), 1.35-1.30 (м, 1H), 1.27-1.22 (м, 1H), 1.18-1.06 (м, 1H), 0.98-0.84 (м, 3H), 0.66-0.61 (м, 3H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3 , м.д.): **диастереомер 1:** $\delta = 157.1, 136.0, 132.0, 128.9, 128.4, 128.2, 125.8, 121.9, 100.9, 87.4, 86.5, 86.5, 78.5, 35.8, 16.7, 10.5, 6.2, 1.6, 1.2$; **диастереомер 2:** $\delta = 157.3, 136.0, 132.0, 128.8, 128.4, 128.0, 125.6, 122.2, 99.0, 87.0, 86.7, 86.5, 75.8, 34.9, 16.9, 8.9, 5.2, 1.9, 1.2$. HRMS (ESI-TOF) вычислено $[\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_2+\text{H}]^+$ 343.1698, найдено 343.1699.

3.5. Синтез 3(2H)-фуранонов

Граммовая димеризация алкинона 1.5 в системе *t*-BuOK/ДМСО. К 4-метил-1-фенилпентин-1-ону-3 **1.5** (1.00 г, 5.8 ммоль) в ДМСО (11.6 мл) добавляли *трет*-бутоксид калия (162 мг, 1.45 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре (20-24 °C) в течение 2 часов. Затем реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), нейтрализовали 10% HCl (водн.) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×50 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (1×50 мл) и сушили над CaCl_2 . После упаривания растворителя остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент – гексан/диэтиловый эфир, от 98/2 до 0/1), получая алкенилфуран **114a** (421 мг, 42%) [59], 3(2H)-фуранон **119a** (119 мг, 12%) и 4-пирон **120a** (37 мг, 4%).

2-Изопропил-3-(2-метил-1-фенилпропен-1-ил-1)-6-фенил-4H-пиранон-4 (120a).

Выход: 37 мг (4%); светло-желтое масло; $R_f = 0.11$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.79$ -7.76 (м, 2H), 7.50-7.48 (м, 3H), 7.30-7.28 (м, 4H), 7.22-7.16 (м, 1H), 6.83 (с, 1H), 3.23-3.16 (м, 1H), 1.91(с, 3H), 1.77 (с, 3H), 1.34-1.27 (м, 3H), 1.00-0.98 (м, 3H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 178.6, 169.2, 163.7, 141.2, 135.7, 131.9, 131.2, 129.3, 128.0, 126.9, 126.7, 126.4, 125.6, 111.9, 31.2, 22.5, 21.8, 20.2, 20.0$. HRMS (ESI-TOF) вычислено $[\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_2+\text{H}]^+$ 345.1855, найдено 345.1853.

Общая методика получения 3(2H)-фуранонов. К соответствующему алкинону **1** (1.0 ммоль) в толуоле (2 мл) добавляли *трет*-бутоксид натрия (24 мг, 0.25 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре (20-24 °C) в течение 2 часов. Затем реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), нейтрализовали 10% HCl (водн.) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×10 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (10 мл) и сушили над CaCl_2 . Остаток после упаривания растворителя очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент – гексан/диэтиловый эфир, 9/1).

(Z)-2-Бензилиден-5-изопропил-4-(2-метил-1-фенилпропен-1-ил-1)-2H-фуранон-3 (119a).

Выход: 48 мг (28%); желтое масло; $R_f = 0.26$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.79$ (д, $J = 9.9$ Гц, 2H), 7.44-7.35 (м, 3H), 7.30-7.26 (м, 2H), 7.21-7.17 (м, 3H), 6.75 (с, 1H), 2.97-2.87 (м, 1H), 1.85 (с, 3H), 1.80 (с, 3H), 1.27-1.03 (м, 6H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 187.2, 183.8, 146.1, 141.8, 136.8, 132.6, 131.5, 129.8, 129.3, 129.0, 128.0, 126.4, 123.5, 119.0, 111.7, 28.4, 22.9, 21.3, 19.2$. HRMS (ESI-TOF) вычислено $[\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_2+\text{H}]^+$ 345.1855, найдено 345.1853.

(Z)-2-Бензилиден-5-циклопентил-4-(циклопентилиден(фенил)метил)-2H-фуранон-3 (119е).

Выход: 70 мг (35%); желтое масло; $R_f = 0.43$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.79$ (д, $J = 7.1$ Гц, 2H), 7.44-7.35 (м, 3H), 7.29-7.27 (м, 4H), 7.19-7.14 (м, 1H), 6.75 (с, 1H), 3.07-3.00 (м, 1H), 2.52-2.49 (м, 2H), 2.32-2.29 (м, 2H), 1.84-1.63 (м, 12H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 199.1, 160.2, 159.6, 145.8, 133.5, 131.9, 126.7, 114.2, 114.0, 104.7, 88.0, 85.1, 83.6, 55.3, 55.3, 38.4, 19.2, 18.9, 17.0, 2.3, 1.3$. HRMS (ESI-TOF) вычислено $[\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{O}_2+\text{H}]^+$ 397.2168, найдено 397.2165.

(Z)-2-Бензилиден-5-циклогексил-4-(циклогексилиден(фенил)метил)-2H-фуранон-3 (119ж).

Выход: 111 мг (52%); желтое масло, которое медленно кристаллизуется при стоянии в желтое твердое вещество, $R_f = 0.34$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). Температура плавления 116-118°C. ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.74$ (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.41-7.31 (м, 3H), 7.24-7.22 (м, 2H), 7.16-7.14 (м, 3H), 6.69 (с, 1H), 2.61-2.53 (м, 1H), 2.27-2.24 (м, 2H), 2.15-2.12 (м, 2H), 1.73-1.44 (м, 12H), 1.30-1.18 (м, 4H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 187.3, 183.1, 145.7, 144.5, 141.8, 132.7, 131.5, 129.7, 129.4, 129.0, 128.1, 126.4, 120.5, 118.8, 112.0, 38.3, 33.4, 31.8, 29.2, 28.6, 28.4, 26.8, 25.9, 25.7$. HRMS (ESI-TOF) вычислено $[\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{O}_2+\text{H}]^+$ 425.2481, найдено 425.2482.

(Z)-2-(4-Метилбензилиден)-5-циклогексил-4-(циклогексилиден(п-толил)метил)-2H-фуранон-3 (119з).

Выход: 110 мг (49%); желтое масло; $R_f = 0.37$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.68$ (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.25-7.23 (м, 2H), 7.13-7.09 (м, 4H), 6.72 (с, 1H), 2.66-2.59 (м, 1H), 2.39 (с, 3H), 2.32 (с, 3H), 2.19-2.16 (м, 3H), 1.67-1.55 (м, 13H), 1.31-1.22 (м, 4H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 187.3, 182.7, 145.4, 144.0, 140.1, 138.8, 135.8, 131.4, 129.9, 129.8, 129.2,$

128.7, 120.5, 118.4, 112.1, 38.2, 33.3, 31.7, 29.7, 28.6, 28.4, 26.8, 25.9, 25.8, 21.8, 21.2. HRMS (ESI-TOF) вычислено $[C_{32}H_{36}O_2+H]^+$ 453.2794, найдено 453.2792.

(Z)-4-([1,1'-Бифенил]-4-ил(циклогексилиден)метил)-2-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-циклогексил-2H-фуранон-3 (119и).

Выход: 132 мг (46%); желтое масло; $R_f = 0.32$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). ЯМР 1H (400.1 МГц, $CDCl_3$, м.д.): $\delta = 7.92$ (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.73-7.64 (м, 6H), 7.60-7.58 (м, 2H), 7.51-7.45 (м, 5H), 7.39-7.34 (м, 3H), 6.85 (с, 1H), 2.75-2.69 (м, 1H), 2.47-2.38 (м, 2H), 2.32-2.25 (м, 2H), 1.87-1.60 (м, 13H), 1.38-1.27 (м, 3H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, $CDCl_3$, м.д.): $\delta = 186.9, 182.7, 145.5, 144.5, 142.0, 140.8, 140.5, 140.0, 138.9, 131.7, 131.4, 129.6, 128.8, 128.6, 127.7, 127.3, 127.0, 126.9, 126.8, 126.5, 120.0, 118.6, 111.5, 38.1, 33.2, 31.6, 29.0, 28.4, 28.2, 26.5, 25.6, 25.5$. HRMS (ESI-TOF) вычислено $[C_{42}H_{40}O_2+H]^+$ 577.3107, найдено 577.3104.

(Z)-2-(3-Фторбензилиден)-5-циклогексил-4-(циклогексилиден(3-фторфенил)метил)-2H-фуранон-3 (119к).

Выход: 94 мг (40%); желтое масло; $R_f = 0.39$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). ЯМР 1H (400.1 МГц, $CDCl_3$, м.д.): $\delta = 7.54-7.47$ (м, 2H), 7.40-7.35 (м, 1H), 7.24-7.21 (м, 1H), 7.09-7.04 (м, 1H), 6.98-6.96 (м, 1H), 6.91-6.87 (м, 2H), 6.67 (с, 1H), 2.64-2.55 (м, 1H), 2.29-2.27 (м, 2H), 2.15-2.12 (м, 2H), 1.65-1.50 (м, 12H), 1.27-1.17 (м, 4H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, $CDCl_3$, м.д.): $\delta = 187.0, 183.4, 163.0$ (д, $J = 246.5$ Гц), 162.6 (д, $J = 246.5$ Гц), 145.9, 145.7, 143.8 (д, $J = 7.0$ Гц), 134.6 (д, $J = 8.0$ Гц), 130.4 (д, $J = 8.0$ Гц), 129.5 (д, $J = 8.0$ Гц), 127.4 (д, $J = 2.0$ Гц), 125.1 (д, $J = 3.0$ Гц), 119.3, 118.3, 117.5 (д, $J = 23.1$ Гц), 116.7 (д, $J = 21.1$ Гц), 116.0 (д, $J = 21.1$ Гц), 113.4 (д, $J = 21.1$ Гц), 110.7 (д, $J = 2.0$ Гц), 38.3, 33.3, 31.8, 29.2, 28.5, 28.3, 26.6, 25.8, 25.6. HRMS (ESI-TOF) вычислено $[C_{30}H_{30}F_2O_2+H]^+$ 461.2292 найдено 461.2290.

(Z)-2-(3-Метоксибензилиден)-5-циклогексил-4-(циклогексилиден(3-метоксифенил)метил)-2H-фуранон-3 (119л).

Выход: 98 мг (40%); желтое масло; $R_f = 0.13$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.39-7.38$ (м, 1H), 7.35-7.32 (м, 2H), 7.21-7.17 (м, 1H), 6.96-6.91 (м, 1H), 6.79-6.73 (м, 3H), 6.69 (с, 1H), 3.85 (с, 3H), 3.77 (с, 3H), 2.67-2.60 (м, 1H), 2.33-2.26 (м, 2H), 2.19-2.13 (м, 2H), 1.72-1.52 (м, 12H), 1.32-1.20 (м, 4H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 187.2, 183.0, 159.8, 159.4, 145.8, 144.7, 143.1, 133.9, 129.9, 129.0, 124.3, 121.9, 120.4, 118.6, 116.2, 115.9, 114.8, 112.1, 111.9, 55.3, 55.3, 38.2, 33.3, 31.8, 29.3, 28.6, 28.4, 26.7, 25.9$. HRMS (ESI-TOF) вычислено $[\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{O}_4+\text{H}]^+$ 485.2692, найдено 485.2696.

(Z)-2-(4-Метоксибензилиден)-5-циклогексил-4-(циклогексилиден(4-метоксифенил)метил)-2H-фуранон-3 (119м).

Выход: 92 мг (38%); желтое масло; $R_f = 0.32$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.73$ (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.11-7.09 (м, 2H), 6.96-6.94 (м, 2H), 6.82-6.80 (м, 2H), 6.69 (с, 1H), 3.84 (с, 3H), 3.77 (с, 3H), 2.63-2.54 (м, 1H), 2.33-2.28 (м, 2H), 2.16-2.13 (м, 2H), 1.81-1.49 (м, 13H), 1.29-1.21 (м, 3H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 187.1, 182.2, 160.9, 158.1, 144.6, 143.7, 134.2, 133.2, 130.4, 125.4, 120.1, 119.0, 114.6, 113.4, 112.1, 55.4, 55.3, 38.2, 33.3, 31.7, 29.8, 28.6, 28.4, 26.8, 25.9, 25.7$. HRMS (ESI-TOF) вычислено $[\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{O}_4+\text{H}]^+$ 485.2692, найдено 485.2696.

(Z)-2-(Тиенил-3-метилен)-5-циклогексил-4-(циклогексилиден(тиенил-3)метил)-2H-фуранон-3 (119о).

Выход: 106 мг (49%); светло-желтый порошок; $R_f = 0.26$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). Температура плавления 87-89 °C. ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.75-7.74$ (м, 1H), 7.51-7.49 (м, 1H), 7.38-7.36 (м, 1H), 7.21-7.19 (м, 1H), 7.01-7.00 (м, 1H), 6.92-6.91 (м, 1H), 6.79 (с, 1H), 2.60-2.53 (м, 1H), 2.38-2.36 (м, 2H), 2.15-2.13 (м, 2H), 1.71-1.49 (м, 12H), 1.29-1.13 (м, 4H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 186.9, 182.6, 145.2, 144.9, 141.8, 134.1, 130.0, 129.1, 129.1, 126.5, 124.6,$

122.4, 118.7, 115.2, 106.1, 38.2, 33.3, 31.9, 29.3, 28.5, 28.4, 26.7, 25.9, 25.8. HRMS (ESI-TOF) вычислено $[C_{26}H_{28}O_2S_2+H]^+$ 437.1609, найдено 437.1605.

(Z)-5-Циклогексил-2-(циклогексилметилен)-4-(циклогексил(циклогексиден)метил)-2H-фуранон-3 (119т).

Выделен в условиях синтеза 3(2H)-фуранонов из 1,3-дициклогексилпропин-2-она-1 (**1.37**, 218 мг, 1.0 ммоль) при 80 °С за 8 часов. Выход: 80 мг (37%); желтое масло, которое медленно кристаллизуется при стоянии в желтое твердое вещество, $R_f = 0.50$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). Температура плавления 146 -148 °С. ЯМР 1H (400.1 МГц, $CDCl_3$, м.д.): $\delta = 5.82$ (д, $J = 9.3$ Гц, 1H), 2.63-2.50 (м, 3H), 2.39-2.33 (м, 1H), 2.26-2.21 (м, 1H), 1.90-1.43 (м, 30H), 1.36-1.16 (м, 6H), 1.14-0.97 (м, 2H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, $CDCl_3$, м.д.): $\delta = 188.1, 182.2, 146.5, 140.3, 124.5, 120.4, 116.7, 40.4, 37.9, 35.2, 33.0, 32.6, 32.3, 31.7, 30.3, 29.2, 29.2, 28.6, 28.6, 27.1, 26.9, 26.7, 26.1, 26.0, 25.8, 25.8, 25.7, 25.6, 25.6$. HRMS (ESI-TOF) вычислено $[C_{30}H_{44}O_2+H]^+$ 437.3420, найдено 437.3419.

2,6-Дициклогексил-3-(циклогексил(циклогексиден)метил)-4H-пиранон-4 (120в).

Выделен в условиях синтеза 3(2H)-фуранонов из 1,3-дициклогексилпропин-2-она-1 (**1.37**, 218 мг, 1.0 ммоль) при 80 °С за 8 часов. Выход: 28 мг (13%); светло-желтое масло [59].

(Z)-3-Гидрокси-5-(4-метоксифенил)-1-циклогексил-2-(циклогексиден(4-метоксифенил)метил)пентен-2-ин-4-он-3 (127).

Выход: 65 мг (27%); желтое масло; $R_f = 0.34$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). ЯМР 1H (400.1 МГц, $CDCl_3$, м.д.): $\delta = 16.38$ (с, 1H), 7.40 (д, $J = 10.0$ Гц, 2H), 7.23 (д, $J = 9.95$ Гц, 2H), 6.85 (д, $J = 6.27$ Гц, 2H), 6.83 (д, $J = 6.37$ Гц, 2H), 3.81 (с, 3H), 3.79 (с, 3H), 2.52-2.46 (м, 2H), 2.33-2.29 (м, 3H), 1.80-1.44 (м, 11H), 1.26-1.14 (м, 3H), 0.99-0.88 (м, 2H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, $CDCl_3$, м.д.): $\delta = 202.3, 166.8, 161.2, 158.2, 143.9, 134.4, 134.2, 130.7, 126.4, 118.1, 114.4, 113.4, 113.2, 97.3, 85.8, 55.5,$

55.3, 45.4, 33.4, 32.1, 29.3, 28.7, 28.5, 27.9, 26.8, 26.1, 25.8, 25.7. HRMS (ESI-TOF)
вычислено $[\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{O}_4+\text{H}]^+$ 485.2692, найдено 485.2695.

3.6. Реакция *втор*-алкил(алкинил)кетонов с электрофилами

(*Z*)-6-Бензилиден-4-фенил-4-(фенилэтинил)-5-оксаспиро[2.4]гептанон-7 (138).

Получен по общей методике (см. Раздел 3.4) из 3-фенил-1-циклопропилпропин-2-она-1 (**1.10**, 85 мг, 0.5 ммоль) и 1,3-дифенилпропин-2-она-1 (**1.41**, 103 мг, 0.5 ммоль) в присутствии *трет*-бутанола (74 мг, 1.0 ммоль), *трет*-бутоксиды калия (28 мг, 0.25 ммоль) и ТГФ (2 мл). Выход: 106 мг (56%); желтое масло; $R_f = 0.55$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.89$ (д, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.60 (д, $J = 6.8$ Гц, 2H), 7.53 (д, $J = 6.3$ Гц, 2H), 7.42-7.28 (м, 9H), 6.53 (с, 1H), 1.72-1.68 (м, 1H), 1.59-1.55 (м, 1H), 1.43-1.39 (м, 1H), 0.74-0.70 (м, 1H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 198.6, 147.1, 140.3, 133.8, 132.1, 130.6, 129.3, 129.0, 128.8, 128.7, 128.5, 128.43, 126.0, 121.8, 105.5, 89.6, 87.2, 84.9, 40.3, 20.2, 19.2$. HRMS (ESI-TOF) вычислено $[\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{O}_2 + \text{H}]^+$ 377.1542, найдено 377.1543.

(*Z*)-6-Бензилиден-4-(4-хлорфенил)-5-оксаспиро[2.4]гептанон-7 (139a).

Получен по общей методике (см. Раздел 3.4) из 3-фенил-1-циклопропилпропин-2-она-1 (**1.10**, 85 мг, 0.5 ммоль) и 4-хлорбензальдегида (**136**, 71 мг, 0.5 ммоль) в присутствии *трет*-бутоксиды калия (28 мг, 0.25 ммоль) и ТГФ (2 мл). Выход: 45 мг (29%); светло-желтое масло; $R_f = 0.26$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.81$ (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.40-7.34 (м, 4H), 7.31-7.28 (м, 1H), 7.22 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 6.44 (с, 1H), 5.65 (с, 1H), 1.66-1.60 (м, 1H), 1.33-1.27 (м, 1H), 1.18-1.13 (м, 1H), 0.66-0.61 (м, 1H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 199.2, 148.1, 137.1, 134.9, 133.8, 130.4, 129.2, 128.7, 128.3, 128.1, 104.7, 84.3, 33.9, 18.4, 17.2$. HRMS (ESI-TOF) вычислено $[\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClO}_2 + \text{H}]^+$ 311.0839, найдено 311.0839.

(Z)-6-(4-Метоксибензилиден)-5-фенил-4-(4-хлорфенил)-5-азаспиро[2.4]гептанон-7 (140).

Получен по общей методике (см. Раздел 3.4) из 3-(4-метоксифенил)-1-циклопропилпропин-2-она-1 (**1.15**, 100 мг, 0.5 ммоль) и 1-(4-хлорфенил)-N-фенилметанимина (**137**, 108 мг, 0.5 ммоль) в присутствии *трет*-бутоксиды калия (56 мг, 0.5 ммоль) и ДМСО (2 мл). Выход 41 мг (20%); красное масло; $R_f = 0.39$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.36$ (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.22 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.07-7.02 (м, 4H), 6.87-6.84 (м, 1H), 6.80 (с, 1H), 6.69 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.64 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 4.91 (с, 1H), 3.73 (с, 3H), 1.58-1.54 (м, 1H), 1.39-1.30 (м, 2H), 0.62-0.58 (м, 1H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 202.3, 159.1, 144.1, 141.6, 133.8, 133.4, 131.8, 129.6, 128.6, 127.6, 126.8, 122.2, 118.7, 113.4, 107.7, 71.3, 55.3, 35.0, 21.4, 16.7$. HRMS (ESI-TOF) вычислено $[\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2 + \text{H}]^+$ 416.1417, найдено 416.1419.

Общая методика синтеза (Z)-2-бензилиденоксициклопентанонов 139. К алкинону **1** (1.0 ммоль) добавляли альдегид (1.0 ммоль) в сухом ацетонитриле (2 мл), затем загружали PPh_3 (262 мг, 1.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (20-24 °C) в течение 24 часов. После растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент – гексан/диэтиловый эфир, 95/5) с получением продуктов **139** в виде аналитически чистого образца или в виде обогащенной смеси с исходными альдегидами **136, 140, 141**.

Обогащенную смесь растворяли в метаноле (5 мл), переносили в делительную воронку и смешивали с насыщенным водным раствором бисульфита натрия (1 мл). Полученную смесь энергично встряхивали в течение 30 с. Затем добавляли воду (25 мл) и смесь гексан/диэтиловый эфир (9/1) (25 мл). После экстракции органический слой сушили над CaCl_2 . Остаток после упаривания растворителя очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, элюент – гексан/диэтиловый эфир, 95/5) с получением чистого продукта **139**.

(Z)-7-Бензилиден-5-(4-хлорфенил)-6-оксацiclo[3.4]октанон-8 (139б).

Выход: 71 мг (22%); светло-желтое масло; $R_f = 0.49$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). Выход (ЯМР): 62%. ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.79$ (д, $J = 7.3$ Гц, 2H), 7.43-7.28 (м, 7H), 6.46 (с, 1H), 5.38 (с, 1H), 2.55-2.49 (м, 1H), 2.22-2.10 (м, 2H), 2.04-1.99 (м, 1H), 1.74-1.64 (м, 2H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 202.5, 146.6, 136.3, 134.6, 133.9, 130.4, 129.1, 128.8, 128.5, 127.9, 105.3, 87.7, 51.6, 29.9, 27.4, 15.6$. Найдено, %: С 73.96, Н 5.28. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClO}_2$. Вычислено, %: С 74.19, Н 5.33.

(Z)-3-Бензилиден-1-(4-хлорфенил)-2-оксаспиро[4.4]нонанон-4 (139в).

Выход: 20 мг (6%); бесцветное масло; $R_f = 0.61$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). Выход (ЯМР): 44%. ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.81$ (д, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.40-7.35 (м, 4H), 7.30-7.26 (м, 3H), 6.45 (с, 1H), 5.41 (с, 1H), 2.22-2.15 (м, 1H), 1.89-1.81 (м, 2H), 1.73-1.54 (м, 3H), 1.36-1.27 (м, 2H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 204.1, 146.8, 136.3, 134.5, 133.9, 130.4, 129.0, 128.8, 128.5, 127.9, 106.1, 88.7, 58.6, 35.7, 32.5, 25.8, 25.8$. Найдено, %: С 74.44, Н 5.65. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClO}_2$. Вычислено, %: С 74.29, Н 5.51.

(Z)-3-Бензилиден-1-(4-хлорфенил)-2-оксаспиро[4.5]деканон-4 (139г).

Выход: 222 мг (63%); светло-желтый порошок; $R_f = 0.68$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). Температура плавления 128-130 °С. Выход (ЯМР): 63%. ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.81$ (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 7.38-7.34 (м, 4H), 7.30-7.28 (м, 3H), 6.44 (с, 1H), 5.34 (с, 1H), 2.08-2.01 (м, 1H), 1.83-1.77 (м, 1H), 1.66-1.50 (м, 5H), 1.33-1.18 (м, 2H), 0.97-0.89 (м, 1H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 203.3, 146.9, 135.9, 134.5, 133.9, 130.3, 128.8, 128.7, 128.3, 128.2, 105.7, 88.9, 50.4, 32.6, 28.7, 25.3, 21.9, 21.0$. Найдено, %: С 74.89, Н 6.00. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClO}_2$. Вычислено, %: С 75.05, Н 6.15.

(Z)-2-Бензилиден-4,4-диметил-5-(4-хлорфенил)оксациклопентанон-3 (139д).

Выход: 77 мг (25%); светло-желтое масло; $R_f = 0.5$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). Выход (ЯМР): 27%. ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.75$ (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.34-7.22 (м, 7H), 6.40 (с, 1H), 5.17 (с, 1H), 1.24 (с, 3H), 0.66 (с, 3H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 203.7, 146.4, 135.3, 134.3, 133.8, 130.5, 128.9, 128.8, 128.6, 127.5, 106.9, 88.7, 47.3, 21.3, 20.3$. Найдено (%): С 72.96, Н 5.48. Вычислено $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClO}_2$: С 73.09, Н 5.63.

(Z)-2-Бензилиден-5-(4-хлорфенил)-4-этилоксациклопентанон-3 (139е).

Выход: 132 мг (42%), светло-желтое масло; $R_f = 0.63$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). Выход (ЯМР): 42%. ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.80$ (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.43-7.35 (м, 6H), 7.31-7.29 (м, 1H), 6.44 (с, 1H), 5.29 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 2.58-2.53 (м, 1H), 1.97-1.86 (м, 1H), 1.84-1.74 (м, 1H), 1.07-1.03 (м, 3H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 200.7, 147.3, 138.8, 134.6, 133.7, 130.4, 129.2, 128.7, 128.4, 127.6, 105.6, 84.5, 54.5, 21.7, 11.3$. Найдено, %: С 72.96, Н 5.48. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClO}_2$. Вычислено, %: С 73.06, Н 5.57.

(Z)-2-Бензилиден-5-(4-нитрофенил)-4-этилоксациклопентанон-3 (139з).

Выделен из 1-фенилгексин-1-она-3 **140** (172 мг, 1.0 ммоль) и 4-нитробензальдегида **140** (151 мг, 1.0 ммоль). Выход: 142 мг (44%); желтое масло; $R_f = 0.16$ (гексан/диэтиловый эфир, 3/1). Выход (ЯМР): 93%. ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 8.27$ (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 7.79 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.60 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.38-7.35 (м, 2H), 7.32-7.28 (м, 1H), 6.45 (с, 1H), 5.44 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H), 2.58-2.53 (м, 1H), 1.99-1.80 (м, 2H), 1.10-1.06 (м, 3H). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3 , м.д.): $\delta = 199.8, 148.1, 147.5, 146.8, 133.4, 130.5, 128.8, 128.7, 126.9, 124.3, 106.4, 83.8, 54.6, 22.0, 11.3$. Найдено, %: С 70.58, Н 5.30. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 70.72, Н 5.39.

ВЫВОДЫ

1. Открыта новая основно-каталитическая реакция димеризации α -енолизируемых алкинонов, реализуемая исключительно для субстратов, содержащих циклопропильный заместитель при карбонильной группе. Найденная каскадная реакция, включающая присоединение неклассических углерод-центрированных енолятов к карбонильной группе алкинонов, легла в основу эффективного регио- и стереоселективного метода синтеза фармацевтически перспективных ранее неизвестных 6-метилен-5-окса Spiro[2.4]гептанов.

2. Обнаружено и доведено до препаративно значимого уровня минорное направление димеризации *втор*-алкил(алкинил)кетонов, завершающееся хемо-, регио- и стереоселективной сборкой редких представителей 3(2*H*)-фуранонов. Экспериментально и теоретически установлено, что каталитическая система *t*-BuONa/толуол способствует протеканию каскада превращений через присоединение углерод-центрированных енолятов к тройной связи алкинонов, но препятствует финальной стадии циклизации за счет хелатирования ключевого линейного интермедиата катионом натрия.

3. Получены первичные данные об особенностях реакционной способности *втор*-алкил(алкинил)кетонов в реакциях с электрофилами (альдегидами, кетонами и имидами). Показано, что в зависимости от природы алифатического заместителя при карбонильной группе реакция циклизации успешно протекает при прямом (*t*-BuOK как катализатор в случае циклопропильного заместителя) или опосредованном (PPh₃ как катализатор в случае иных *втор*-алкильных заместителей) депротонировании α -енолизируемых алкинонов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

DMCO – диметилсульфоксид;

DMFA – N,N-диметилформаид;

DMAA – N,N-диметилацетаид;

DXM – дихлорметан;

DXЭ – дихлорэтан;

TTF – тетрагидрофуран;

TФЭ – трифторэтанол;

BINOL – 1,1'-би-2-нафтол;

DBU – 1,8-диазабиикло[5.4.0]ундеи-7-ен;

DABCO – 1,4-диазабиикло[2.2.2]октан;

LDA – диизопропилаид лития;

MTBD – 7-метил-1,5,7-триазабиикло[4.4.0]деиен-5

TEMPO – (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил

Woc – *трет*-бутоксикарбонильная группа;

Ts – *пара*-толуолсульфонил, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$;

TMSCl – триметилхлорсилан;

DFT – теория функционала плотности;

dr – соотношение диастереомеров;

ee – энантиомерный избыток;

4Å MS – молекулярные сита с диаметром пор 4Å;

Ac – ацетил;

c-Pr – циклопропил;

c-Bu – циклобутил;

c-Hex – циклогексил.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Trofimov, B. A. Acetylenes in the superbases-promoted assembly of carbocycles and heterocycles / B. A. Trofimov, E. Yu. Schmidt // *Acc. Chem. Res.* – 2018. – V. 51, № 5. – P. 1117 – 1130.
2. Nef, J. V. Ueber das phenylacetylen, seine salze und seine halogensubstitutionsproducte / J. V. Nef // *J. Liebigs Ann. Chem.* – 1899. – V. 308, № 3. – P. 264 – 328.
3. Najera, C. Conjugated ynones in organic synthesis / C. Najera, L. K. Sydnes, M. Yus // *Chem. Rev.* – 2019. – V. 119. – P. 11110 – 11244.
4. Fedenok, L. G. A Method for the preparation of terminal acetylenes / L. G. Fedenok, M. S. Shvartsberg // *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* – 1990. – V. 39. – P. 2376 – 2377.
5. Davydova, M. P. Reaction of trifluoroacetyl acetylenes with β -amino alcohols. synthesis of enaminketones and unusual fragmentation / M. P. Davydova, S. F. Vasilevsky, V. G. Nenajdenko // *J. Fluor. Chem.* – 2016. – V. 190. – P. 61 – 67.
6. Vasilevsky, S. F. Full cleavage of C \equiv C bond in electron-deficient alkynes via reaction with ethylenediamine / S. F. Vasilevsky, M. P. Davydova, V. I. Mamatyuk, N. Tsvetkov, A. Hughes, D. S. Baranov, I. V. Alabugin // *Aust. J. Chem.* – 2017 – V. 70, № 4. – P. 421 – 429.
7. Karnakova, S. O. The chemistry of α -enolizable alkynones: a comprehensive review / S. O. Karnakova, M. Yu. Dvorko, D. A. Shabalin // *Adv. Synth. Catal.* – 2025. – Published online: doi.org/10.1002/adsc.202401312.
8. Ramachandran, P. V. 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane-catalyzed self- and cross-condensation of α -acetylenic ketones / P. V. Ramachandran, M. T. Rudd, M. V. R. Reddy // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – V. 40. – P. 3819 – 3822.
9. Ramachary, D. B. Organocatalytic umpolung annulative dimerization of ynones for the synthesis of 5-alkylidene-2-cyclopentenones / D. B. Ramachary, T. P. Reddy, A. S. Kumar // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – V. 15, № 46. – P. 9785 – 9789.

10. Верещагин, Л. И. О взаимодействии 1-фенилбутин-1-она-3 с фурановыми альдегидами / Л. И. Верещагин, С. П. Коршунов, Р. И. Каткевич, О. Г. Яшина // ХГС. – 1968. – Т. 4, № 1. – С. 177 – 178.
11. Golovanov, A. A. Reactivity of cross-conjugated enynes in cyclocondensations with hydrazines: synthesis of pyrazoles and pyrazolines / A. A. Golovanov, I. S. Odin, D. M. Gusev, A. V. Vologzhanina, I. M. Sosnin, S. A. Grabovskiy // J. Org. Chem. – 2021. – V. 86, №. 10. – P. 7229 – 7241.
12. Hankovszky, H. O. Methods for preparation of heterobifunctional nitroxides: α,β -unsaturated ketones, β -ketoesters, cyano-nitro-derivatives // H. O. Hankovszky, K. Hideg, L. Lex, G. Kulcsar, H. A. Halasz // Can. J. Chem. – 1982. – V.60, № 12. – P. 1432 – 1438.
13. Gabbutt, C. D. Synthesis, C–H bond functionalisation and cycloadditions of 6-styryl-1,2-oxathiine 2,2-dioxides / H. Gabbutt, B. M. Heron, T. Lilly, O. W. Ogwang, D. Zonidis // Org. Biomol. Chem. – 2021. – V.19, № 29. – P. 6431 – 6446.
14. Wang, F. Highly site-selective metal-free C–H acyloxylation of stable enamines / F. Wang, W. Sun, Y. Wang, Y. Jiang, T.-P. Loh // Org. Lett. – 2018. – V. 20, № 4. – P. 1256 – 1260.
15. Huang, W.-Y. Palladium-catalyzed cascade wacker / allylation sequence with allylic alcohols leading to allylated dihydropyrones / W.-Y. Huang, T. Nishikawa, A. Nakazaki // ACS Omega. – 2017. – V. 2, № 2. – P. 487 – 495.
16. Schuler, M. Gold(I)-catalyzed alkoxyhalogenation of β -hydroxy- α,α -difluoroyones // M. Schuler, F. Silva, C. Bobbio, A. Tessier, V. Gouverneur // Angew. Chem., Int. Ed. – 2008. – V. 47, № 41. – P. 7927 – 7930.
17. Trost, B. M. Direct catalytic asymmetric aldol additions of methyl ynones. spontaneous reversal in the sense of enantioinduction / B. M. Trost, A. Fettes, B. T. Shireman // J. Am. Chem. Soc. – 2004. – V. 126, № 9. – P. 2660 – 2661.
18. Trost, B. M. Tuning the reactivity of ketones through unsaturation: construction of cyclic and acyclic quaternary stereocenters via Zn-ProPhenol catalyzed mannich

- reactions / B. M. Trost, C.-I. J. Hung, E. Gnanamani // ACS Catal. – 2019. – V. 9, № 4. – P. 1549 – 1557.
19. Trost, B. M. Synthesis of chiral, densely substituted pyrrolidones via phosphine-catalyzed cycloisomerization / B. M. Trost, E. Gnanamani, C.-I. J. Hung, C. A. Kalnmals // Org. Lett. – 2019. – V. 21, № 6. – P. 1890 – 1894.
20. Shi, S.-L. Asymmetric synthesis of dihydropyranones from ynones by sequential copper(I)-catalyzed direct aldol and silver(I)-catalyzed oxy-Michael reactions / S.-L. Shi, M. Kanai, M. Shibasaki // Angew. Chem., Int. Ed. – 2012. – V. 51, № 16. – P. 3932 – 3935.
21. Rosas, N. A novel method for the synthesis of 5,6-dihydro-4*H*-oxocin-4-ones: 6-*endo*-dig versus 8-*endo*-dig cyclizations / N. Rosas, P. Sharma, C. Alvarez, E. Gomez, Y. Gutierrez, M. Mendez, R. A. Toscano, L. A. Maldonado // Tetrahedron Lett. – 2003. – V. 44, № 43. – P. 8019 – 8022.
22. Deng, Z.-X. Intramolecular hydrogen-bonding-assisted phosphine-catalysed [3+2] cyclisation of ynones with *o*-hydroxy/amino benzaldehydes / Z.-X. Deng, Z.-Z. Xie, Y. Zheng, J.-A. Xiao, R.-J. Wang, H. Xiang, H. Yang // Org. Biomol. Chem. – 2019. – V. 17, № 8. – P. 2187 – 2191.
23. Kwon, O. Phosphine-catalyzed α -umpolung-aldol reaction for the synthesis of benzo[*b*]azapin-3-ones / K. Zhang, L. Cai, S. Hong, O. Kwon // Org. Lett. – 2019. – V. 21, № 13. – P. 5143 – 5146.
24. Kang, G. Asymmetric organocatalytic synthesis of β -hydroxyynones with a quaternary carbon center under aqueous conditions / G. Kang, J. Jiang, H. Liu, H. Wu // J. Braz. Chem. Soc. – 2012. – V. 23, № 1. – P. 5 – 10.
25. Yang, L. Phosphine-catalyzed domino reaction: an efficient method for the synthesis of highly functionalized spirooxazolines / L. Yang, P. Xie, E. Li, X. Li, Y. Huang, R. Chen // Org. Biomol. Chem. – 2012. – V. 10, № 37. – P. 7628 – 7634.
26. Lu, F. NHC-catalyzed regiodivergent transformations of ynones with trifluoromethyl ketones: aldol reaction or [3+2] annulation / F. Lu, B. Shi, W. Cao, H. Yin, T. Huang, K. Zhang, C. Yao // Tetrahedron Chem. – 2023. – V. 7. – P. 100044.

27. Gan, W. Phosphine-mediated [3+2] cyclization for the synthesis of coumarin-based CF₃-containing furanones / W. Gan, J. Fu, Z. Zhou, S. Cao, Z. Zhang, Y. Wang, X. Han // *Synlett.* – 2023. – V. 34, № 13. – P. 1587 – 1592.
28. Fu, J. Synthesis of 2-chromanone-fused [3.2.0] bicycles through a phosphine-mediated tandem [3+2] cyclization/intramolecular Wittig reaction / J. Fu, I. R. T. Takia, P. Chen, W. Liu, C. Jiang, W. Yao, X. Zeng, Y. Wang, X. Han // *Org. Chem. Front.* – 2021. – V. 8, № 22. – P. 6323 – 6329.
29. Shi, M. Phosphine-catalyzed intermolecular annulations of fluorinated *ortho*-aminophenones with alkynones - The switchable [4+2] or [4+2]/[3+2] cycloaddition / M. Shi, Y. Zhang, Y.-L. Sun, Y. Wei // *Adv. Synth. Catal.* – 2019. – V. 361, № 9. – P. 2129 – 2135.
30. Sun, Y.-L. Phosphine-catalyzed direct δ -carbon addition of alkynones to electron-deficient carbonyl-group containing compounds: preparation of conjugated dienes / Y.-L. Sun, X.-N. Zhang, Y. Wei, M. Shi // *ChemCatChem.* – 2016. – V. 8, № 19. – P. 3112 – 3117.
31. Sun, Y.-L. Phosphine-catalyzed [3+2] or [4+2] cycloaddition/S_N2 substitution domino reaction of *ortho*-aminotrifluoroacetophenone derivatives with hex-3-yn-2-one: preparation of functionalized 1-benzazepine compounds / Y.-L. Sun, Y. Wei, M. Shi // *Adv. Synth. Catal.* – 2017. – V. 359, № 18. – P. 3176 – 3185.
32. Sadamitsu, Y. Access to tetronic acids via silver-catalyzed CO₂ incorporation into conjugated ynones / Y. Sadamitsu, K. Komatsuki, K. Saito, T. Yamada // *Org. Lett.* – 2017. – V. 19, № 12. – P. 3191– 3194.
33. Reddy, T. P. Catalytic ynone–amidine formal [4+2]-cycloaddition for the regioselective synthesis of tricyclic azepines / T. P. Reddy, J. Gujral, P. Roy, D. B. Ramachary // *Org. Lett.* – 2020. – V. 22, № 24. – P. 9653 – 9657.
34. Zhang, T. Synthesis of 4-(trifluoromethyl)cyclopentenones and 2-(trifluoromethyl)furans by reductive trifluoroacetylation of ynones / T. Zhang, H. Maekawa // *Org. Lett.* – 2017. – V. 19, № 24. – P. 6602 – 6605.
35. Cox, R. J. Room temperature palladium catalysed coupling of acyl chlorides with

- terminal alkynes / R. J. Cox, D. J. Ritson, T. A. Dane, J. Berge, J. P. H. Charmant, A. Kantacha // Chem. Commun. – 2005. – № 8. – P. 1037 – 1039.
36. Shabalin, D. A. Synthesis of pyrrolo[2,1- α]isoquinolinium salts from 1-pyrrolines and alkynes via rhodium-catalyzed C–H functionalization/N-annulation tandem reaction / D. A. Shabalin, M. K. Kazak, I. A. Ushakov, A. V. Vashchenko, E. Yu. Schmidt // J. Org. Chem. – 2022. – V. 87, № 10. – P. 6860 – 6869.
37. Huang, Y. inventor; Fujian Jinshan Biological Pharmaceutical Co., Ltd. assignee; Preparation of cyclopentanoic acid. China, CN113754528A 2021-12-07.
38. Rahman, M. M. Total synthesis of acylphloroglucinols and their antibacterial activities against clinical isolates of multi-drug resistant (MDR) and methicillin-resistant strains of staphylococcus aureus / M. M. Rahman, W. K. P. Shiu, S. Gibbons, J. P. Malkinson // Eur. J. Med. Chem. – 2018. – V. 155. – P. 255 – 262.
39. Шостаковский, М. Ф. Синтез замещенных ацетиленовых спиртов и кетонов тиофенового ряда / М. Ф. Шостаковский, А. С. Нахманович, В. Н. Кнутов, Л. Г. Ключкова // Изв. АН СССР. Сер. хим. – 1968. – № 12. – С. 104 – 109.
40. Coulson, C. A., I. The properties of certain strained hydrocarbons / C. A. Coulson, W. E. Moffitt // Phil. Mag. – 1949. – V. 40, № 1. – P. 1 – 35.
41. Реутов, О. А. Органическая химия. Часть 1: учебник для студентов высших учебных заведений, обучающихся по направлению и специальности «Химия» / О. А. Реутов, А. Л. Курц, К. П. Бутин – Москва. Лаборатория знаний, 2021. – С. 299.
42. Carlier, P. R. The first enantioenriched metalated nitrile possessing macroscopic configurational stability / P. R. Carlier, Y. Zhang // Org. Lett. – 2007. – V. 9, № 7. – P. 1319 – 1322.
43. Shechter, H. The effects of ring size on the rates of acid- and base-catalyzed enolization of homologous cycloalkanones and cycloalkyl phenyl ketones / H. Shechter, M. J. Collis, R. Dessy, Y. Okuzumi, A. Chen // J. Am. Chem. Soc. – 1962. – V. 84, № 15. – P. 2905 – 2910.
44. Bidusenko, I. A. KOBu^t/DMSO-Mediated α -C-H vinylation of N-benzyl ketimines with acetylene gas: stereoselective synthesis of (*E,Z*)-2-azadienes / I. A. Bidusenko, E.

- Yu. Schmidt, N. I. Protsuk, I. A. Ushakov, A. V. Vashchenko, A. V. Afonin, B. A. Trofimov // *Org. Lett.* – 2020. – V. 22, № 7. – P. 2611 – 2614.
45. Bidusenko, I. A. Base-catalyzed [3+2] cycloaddition of N-benzyl ketimines to arylacetylenes followed by oxidation: a one-pot access to polyarylated 2*H*-pyrroles via intermediate pyrrolines / I. A. Bidusenko, E. Yu. Schmidt, I. A. Ushakov, A. V. Vashchenko, B. A. Trofimov // *Org. Lett.* – 2021. – V. 23, № 11. – P. 4121 – 4126.
46. Wessjohann, L. A. Biosynthesis and metabolism of cyclopropane rings in natural compounds / L. A. Wessjohann, W. Brandt, T. Thiemann // *Chem. Rev.* – 2003. – V. 103, № 4. – P. 1625 – 1648.
47. Sun, M.-R. Cyclopropyl scaffold: a generalist for marketed drugs / M.-R. Sun, H.-L. Li, M.-Y. Ba, W. Cheng, H.-L. Zhu, Y.-T. Duan // *Mini-Rev. Med. Chem.* – 2021. – V. 21, № 2. – P. 150 – 170.
48. Zwergel, C. Aurones: interesting natural and synthetic compounds with emerging biological potential / C. Zwergel, F. Gaascht, S. Valente, M. Diederich, D. Bagrel, G. Kirsch // *Nat. Prod. Commun.* – 2012. – V. 7, № 3. – P. 389 – 394.
49. Samultceva, S. O. Regio- and stereoselective base-catalyzed assembly of 6-methylene-5-oxaspiro[2.4]heptanones from alkynylcyclopropyl ketones / S. O. Samultceva, M. Yu. Dvorko, D. A. Shabalin, I. A. Ushakov, A. V. Vashchenko, E. Yu. Schmidt, B. A. Trofimov // *Org. Biomol. Chem.* – 2022. – V. 20, № 26. – P. 5325 – 5333.
50. Kuimov, V. A. Reaction of 1-bromonaphthalene with PH_3 in the *t*-BuOK/DMSO system: PCl_3 -free synthesis of di(1-naphthyl)phosphine and its oxide / V. A. Kuimov, E. A. Matveeva, S. S. Khutsishvili, T. I. Vakul'skaya, L. M. Sinegovskaya, S. F. Malysheva, N. K. Gusarova, B. A. Trofimov // *Tetrahedron.* – 2017. – V. 73, № 32. – P. 4723 – 4729.
51. Zhao, D. KO*t*Bu-Mediated stereoselective addition of quinazolines to alkynes under mild conditions / D. Zhao, Q. Shen, Y.-R. Zhou, J.-X. Li // *Org. Biomol. Chem.* – 2013. – V. 11, № 35. – P. 5908 – 5912.

52. Pearson, R. G. Hard and soft acids and bases, HSAB, part 1: fundamental principles / R. G. Pearson // J. Chem. Educ. – 1968. – V. 45, № 9. – P. 581.
53. Pearson, R. G. Hard and soft acids and bases, HSAB, part II: underlying theories / R. G. Pearson // J. Chem. Educ. – 1968. – V. 45, № 10. – P. 643.
54. Kuzmin, A. V. Game of aliphatics: a density functional theory study of base-catalyzed substrate-controlled dimerizations of aliphatic alkynones / A. V. Kuzmin, D. A. Shabalin // J. Org. Chem. – 2023. – V. 88, № 16. – P. 11809 – 11821.
55. Dickstein, J. I. In the chemistry of the carbon-carbon triple bond, Part 2 / J. I. Dickstein S. I. Miller // S. Patai, Wiley, Chichester, UK. – 1978. – V. 2, № 9. – P. 813 – 955.
56. Garcia, H. 6-Endo-dig vs. 5-exo-dig ring closure in *o*-hydroxyaryl phenylethynyl ketones. A new approach to the synthesis of flavones and aurones / H. Garcia, S. Iborra, J. Primo, M. A. Miranda // J. Org. Chem. – 1986. – V. 51, № 23. – P. 4432 – 4436.
57. Ramanivas, T. Asymmetric synthesis of functionalized 2,5-pyrrolidinediones and β -lactams through diastereospecific cycloisomerization/rearrangement of chiral ethanolamine-derived Ugi adducts / T. Ramanivas, M. Parameshwar, G. Gayatri, J. B. Nanubolu, A. K. Srivastava // Eur. J. Org. Chem. – 2017. – V. 2017, № 16. – P. 2245 – 2257.
58. Claus, A. R. Potassium *tert*-butoxide-catalyzed synthesis of α -methylene- β -lactams from propiolamides / A. R. Claus, T. A. C. Goulart, D. F. Back, G. Zeni // Eur. J. Org. Chem. – 2021. – V. 2021, № 15. – P. 2180 – 2187.
59. Dvorko, M. Yu. Superbase-catalyzed steric-hindrance-induced dimerization of alkynones to highly functionalized furans / M. Yu. Dvorko, D. A. Shabalin, I. A. Ushakov, E. Yu. Schmidt, B. A. Trofimov // Eur. J. Org. Chem. – 2023. – V. 26, № 8. – e202201464.
60. Brandt, C. W. A constituent of the essential oil of *myrtus bullata* / C. W. Brandt, W. I. Taylor, B. R. Thomas, R. L. Martin, F. T. Farmer, T. Rigg, J. Weiss, L. Chierici, R. Passerini, D. N. Waters, L. A. Woodward, B. Cox, W. V. Farrar // J. Chem. Soc. – 1954. – P. 3245 – 3254.

61. Jerris, P. J. Synthesis and configurational assignment of geiparvarin: a novel antitumor agent / P. J. Jerris, A. B. Smith III // *J. Org. Chem.* – 1981. – V.46, № 3. – P. 577 – 585.
62. de Oliveira, A. B. Tripanosidalesquiterpenes from *lychnophora* species / A. B. de Oliveira, D. A. Saude, K. S. P. Perry, D. S. Duarte, D. S. Raslan, M. A. D. Boaventura, E. Chiari // *Phytother. Res.* – 1996. – V. 10. – P. 292 – 295.
63. Kupchan, S. M. Structure and stereochemistry of jatrophone, a novel macrocyclic diterpenoid tumor inhibitor / S. M. Kupchan, C. W. Sigel, M. J. Matz, C. J. Gilmore, R. F. Bryan // *J. Am. Chem. Soc.* – 1976. – V. 98, № 8. – P. 2295 – 2300.
64. Bloch, P. Pseurotin, a new metabolite of *pseudeurotium ovalis* stolck having an unusual hetero-spirocyclic system / P. Bloch, C. Tamm, P. Bollinger, T. J. Petcher, H. P. Weber // *Helv. Chim. Acta.* – 1976. – V. 59, № 1. – P. 133 – 137.
65. Raffauf, R. F. Letter: eremantholide a, a novel tumor-inhibiting compound from *eremanthus elaeagnus* Schultz-Bip. (Compositae) / R. F. Raffauf, P.-K. C. Huang, P. W. Le Quesne, S. B. Levery, T. F. Brennan // *J. Am. Chem. Soc.* – 1975. – V. 97, № 23. – P. 6884 – 6886.
66. Felman, S. W. Synthesis and antiulcer activity of novel 5-(2-ethenyl substituted)-3(2*H*)-furanones / S. W. Felman, I. Jirkovsky, K. A. Memoli, L. Borella, C. Wells, J. Russell, J. Ward // *J. Med. Chem.* – 1992. – V. 35, № 7. – P. 1183 – 1190.
67. Mack, R. A. Drug-induced modifications of the immune response. 12. 4,5-Dihydro-4-oxo-2-(substituted amino)-3-furancarboxylic acids and derivatives as novel antiallergic agents / R. A. Mack, W. I. Zazulak, L. A. Radov, J. E. Baer, J. D. Stewart, P. H. Elzer, C. R. Kinsolving, V. S. Georgiev // *J. Med. Chem.* – 1988. – V. 31, № 10. – P. 1910 – 1918.
68. Silverstein, F. E. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study / F. E. Silverstein, G. Faich, J. L. Goldstein, L. S. Simon, T. Pincus, A. Whelton, R. Makuch, G. Eisen, N. M. Agrawal, W. F. Stenson, A. M. Burr, W. W. Zhao, J. D. Kent, J. B.

- Lefkowitz, K. M. Verburg, G. S. Geis // JAMA. – 2000. – V. 284, № 10. – P. 1247 – 1255.
69. Shin, S. S. In vitro structure-activity relationship and in vivo studies for a novel class of cyclooxygenase-2 inhibitors: 5-aryl-2,2-dialkyl-4-phenyl-3(2*H*)furanone derivatives / S. S. Shin, Y. Byun, K. M. Lim, J. K. Choi, K.-W. Lee, J. H. Moh, J. K. Kim, Y. S. Jeong, J. Y. Kim, Y. H. Choi, H.-J. Koh, Y.-H. Park, Y. I. Oh, M.-S. Noh, S. Chung // J. Med. Chem. – 2004. – V. 47, № 4. – P. 792 – 804.
70. Shamshina, J. L. Convergent synthesis of potent COX-2 inhibitor inotilone / J. L. Shamshina, T. S. Snowden // Tetrahedron Lett. – 2007. – V. 48, № 22. – P. 3767 – 3769.
71. Carotti, A. Natural and synthetic geiparvarins are strong and selective MAO-B inhibitors. Synthesis and SAR studies / A. Carotti, A. Carrieri, S. Chimichi, M. Boccalini, B. Cosimelli, C. Gnerre, A. Carotti, P.A. Carrupt, B. Testa // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2002. – V. 12, № 24. – P. 3551 – 3555.
72. Togashi, M. Ascochlorin derivatives as ligands for nuclear hormone receptors / M. Togashi, S. Ozawa, S. Abe, T. Nishimura, M. Tsuruga, K. Ando, G. Tamura, S. Kuwahara, M. Ubukata, J. Magae // J. Med. Chem. – 2003. – V. 46, № 19. – P. 4113 – 4123.
73. Reutov, O. A. Ambident anions / O. A. Reutov, I. P. Beletskaya, A. L. Kurts // New York: Consultants Bureau. – 1983. – P. 1920.
74. Karnakova, S. O. Selective synthesis of functionalized 3(2*H*)-furanones via tandem Michael addition/rearrangement/cyclization reaction of aliphatic alkynones: a combined experimental and theoretical study / S. O. Karnakova, A. V. Kuzmin, I. A. Ushakov, D. A. Shabalin // Eur. J. Org. Chem. – 2024. – V. 27, № 17. – e202400133.
75. Pearson, D. E. Potassium *tert*-butoxide in synthesis / D. E. Pearson, C. A. Buehler // Chem. Rev. – 1974. – V. 74, № 1. – P. 45 – 86.
76. Karnakova, S. O. The reaction of 1-alkyl-3-phenylpropynones with aromatic aldehydes: an update / S. O. Karnakova, D. A. Shabalin // Mendeleev Commun. – 2024. – V. 34, № 4. – P. 581 – 583.

77. Furigay, M. H. Separation of aldehydes and reactive ketones from mixtures using a bisulfite extraction protocol / M. H. Furigay, M. M. Boucher, N. A. Mizgier, C. S. Brindle // *J. Vis. Exp.* – 2018. – V. 134. – e57639.
78. Dutta, L. Phosphine-catalysed denitrative rearomatising (3+2) annulation of α, β -ynones and 3-nitroindoles / L. Dutta, A. Chattopadhyay, N. Yadav, S. S. V. Ramasastry // *Org. Biomol. Chem.* – 2023. – V. 17, № 4. – P. 738 – 742.
79. Sheldrick, G. M. A short history of SHELX / G. M. Sheldrick // *Acta Crystallogr.* – 2008. – V. 64, P. 1. – P. 112 – 122.
80. Dolomanov, O. V. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program / O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann // *J. Appl. Cryst.* – 2009. – V. 42. – P. 339 – 341.
81. Sheldrick, G. M. SHELXT - Integrated space-group and crystal-structure determination / G. M. Sheldrick // *Acta Crystallogr.* – 2015. – V. 71, P. 1. – P. 3 – 8.
82. Sheldrick, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL / G. M. Sheldrick // *Acta Crystallogr.* – 2015. – V. 71, P. 1. – P. 3 – 8.
83. Neese, F. Software update: The ORCA program system—Version 5.0 / F. Neese // *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* – 2022. – V. 12, № 5. – e1606.
84. Becke, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange / A. D. Becke // *J. Chem. Phys.* – 1993. – V. 98. – P. 5648 – 5652.
85. Stephens, P. J. Ab initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields / P. J. Stephens, F. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch // *J. Phys. Chem.* – 1994. – V. 98, № 45. – P. 11623 – 11627.
86. Grimme, S. Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory / S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk // *J. Comb. Chem.* – 2011. – V. 32, № 7. – P. 1456 – 1465.
87. Ishida, K. The intrinsic reaction coordinate. An ab initio calculation for $\text{HNC} \rightarrow \text{HCN}$ and $\text{H}^- + \text{CH}_4 \rightarrow \text{CH}_4 + \text{H}^-$ / K. Ishida, K. Morokuma, A. Komornicki // *J. Chem. Phys.* – 1977. – V. 66, № 5. – P. 2153 – 2156.

88. Marenich, A. V. Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions / A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar // *J. Phys. Chem. B.* – 2009. – V. 113, № 18. – P. 6378 – 6396.
89. Miyaura, N. Palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboronates with vinylic halides: (1*Z*, 3*E*)-1-phenyl-1,3-octadiene / N. Miyaura, A. Suzuki // *Org. Synth.* – 2003. – V. 68. – P. 130.
90. Li, G. Copper(I)-catalysed intramolecular hydroarylation-redox cross-dehydrogenative coupling of *N*-propargylanilines with phosphites / G. Li, G. Yu, C. Wang, T. Morita, X. Zhang, H. Nakamura // *Org. Biomol. Chem.* – 2021. – V. 20, № 1. – P. 113 – 116.
91. Glasel, T. Synthesis of phosphinines from Co(II)-catalyzed [2+2+2] cycloaddition reactions / T. Glasel, H. Jiao, M. Hapke // *ACS Catalysis.* – 2021. – V. 11, № 21. – P. 13434 – 13444.
92. Fouler, V. L. Activating pyrimidines by pre-distortion for the general synthesis of 7-aza-indazoles from 2-hydrazonylpyrimidines via intramolecular Diels–Alder reactions / V. L. Fouler, Y. Chen, V. Gandon, V. Bizet, C. Salome, T. Fessard, F. Liu, K. N. Houk, N. Blanchard // *J. Am. Chem. Soc.* – 2019. – V.141, № 40. – P. 15901 – 15909.
93. Yu, B. Privilege ynone synthesis via palladium-catalyzed alkynylation of “Super-Active Esters” / B. Yu, H. Sun, Z. Xie, G. Zhang, L.-W. Xu, W. Zhang, Z. Gao // *Org. Lett.* – 2015. – V.17, № 13. – P. 3298 – 3301.
94. Yu, Y. Dehydrogenative Meyer-Schuster-like rearrangement: a gold-catalyzed reaction generating an alkyne / Y. Yu, W. Yang, D. Pflästerer, A. S. K. Hashmi // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2013. – V.53, № 4. – P. 1144 – 1147.
95. Wang, K. Pd-Catalyzed cross-coupling of terminal alkynes with chromium(0) Fischer carbene complexes / K. Wang, F. Wu, Y. Zhang, J. Wang // *Org. Lett.* – 2017. – V. 19, № 11. – P. 2861 – 2864.

96. LaPorte, M. 5-Hydroxyindoles by intramolecular alkynol–furan Diels–Alder cycloaddition / M. LaPorte, K. B. Hong, J. Xu, P. Wipf // *J. Org. Chem.* – 2013. – V. 78, № 1. – P. 167 – 174.
97. Huang, H. Dual hypervalent iodine (III) reagents and photoredox catalysis enable decarboxylative ynonylation under mild conditions / H. Huang, G. Zhang, Y. Chen // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2015. – V. 54, № 27. – P. 7872 – 7876.
98. Taylor, C. Metal-free synthesis of ynones from acyl chlorides and potassium alkynyltrifluoroborate salts / C. Taylor, Y. Bolshan // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16, № 2. – P. 488 – 491.
99. Keivanloo, A. Polystyrene-supported zinc bromide-ethylenediamine complex as a reusable and highly efficient heterogeneous catalyst for the synthesis of α , β -acetylenic ketones / A. Keivanloo, M. Bakherad, B. Bahramian, M. Rahmani, S. Taheri // *Synthesis.* – 2011. – № 2. – P. 325 – 329.
100. Brach, N. Divergent synthesis of 6- or 7-aza-indazoles via intramolecular Diels–Alder cascade of pyrazines / N. Brach, L. Popek, M. Truong, C. Laurent, V. Bizet, K. P. Kaliappan, N. Blanchard // *Org. Lett.* – 2023. – V. 25, № 43. – P. 7847 – 7851.
101. Zhao, Y. Mild propargylic oxidation using a diacetoxyiodobenzene/*tert*-butyl hydroperoxide protocol / Y. Zhao, A. W. T. Ng, Y.-Y. Yeung // *Tetrahedron Lett.* – V. 55, № 31. – P. 4370 – 4372.
102. Oshimoto, K. Synthesis of substituted benzo[*b*][1,4]oxazepine derivatives by the reaction of 2-aminophenols with alkynones // *Org. Biomol. Chem.* – 2020. – V.18, № 3. – P. 415 – 419.