

Объявление о защите

Ядыков Антон Владимирович

«Циклизация поляризованных и неполяризованных триарилдивинилкетонов»

1.4.3 - органическая химия

Химические науки

Диссертационный совет 24.1.092.01

Федеральное государственное учреждение науки Институт

органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.: +7 (499) 137-13-79

E-mail: [sci-secr@ioc.ac.ru](mailto:sci-secr@ioc.ac.ru)

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института - 12 июля 2022 г.

<http://aid.ioc.ac.ru/> – 5 октября 2022 г.

Дата приема к защите – 14 июля 2022 г.

Дата размещения автореферата на сайте ВАК - 15 июля 2022 г.

<http://vak2.ed.gov.ru/> –

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского  
Российской академии наук  
(ИОХ РАН)

На правах рукописи

**Ядыков Антон Владимирович**



**Циклизация поляризованных и неполяризованных  
триарилдивинилкетонов**

1.4.3 – органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Лаборатории гетероциклических соединений № 3  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

Научный руководитель:

**Ширинян Валерик Зармирович** – доктор химических наук, ведущий научный сотрудник,  
ФГБУН ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН

Официальные оппоненты:

**Белоглазкина Елена Кимовна**, доктор химических наук, профессор кафедры органической  
химии Химического факультета Московского  
государственного университета имени М. В. Ломоносова.

**Зубков Фёдор Иванович**, кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии  
факультета физико-математических и естественных наук  
Федерального государственного автономного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Российский университет дружбы народов»

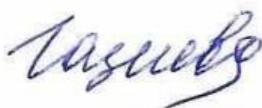
Ведущая организация – ФГБУН Институт элементоорганических соединений им. А.Н.  
Несмеянова Российской академии наук

Защита диссертации состоится «5» октября 2022 г. в 12<sup>30</sup> часов на заседании  
Диссертационного совета Д 24.1.092.01 в Федеральном государственном бюджетном  
учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН) по  
адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на сайте ИОХ РАН  
<http://aid.ioc.ac.ru/>.

Автореферат разослан «25» июля 2022 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
Д 24.1.092.01



д.х.н. Газиева Г. А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Реакция Назарова, названная в честь советского химика-органика И. Н. Назарова, была открыта в результате серий работ в 40-х годах прошлого столетия, является одним из универсальных методов построения пятичленных карбоциклических колец. Однако, долгое время реакция была не востребована синтетиками, поскольку требовала жёстких условий и стехиометрических количеств кислоты, что приводило к трудноразделимой смеси региоизомеров циклопентенона из-за неизбирательного элиминирования протона.

В последние десятилетия реакция Назарова активно используется в современном органическом синтезе, включая полные синтезы для получения широкого спектра биологически активных веществ, природных соединений и лекарственных препаратов. В частности, были синтезированы такие важные природные соединения как Рокагламид (противомолярная активность), Розеофилин (противовоспалительный антибиотик), Кукумин Н (противоопухолевая активность), Метиленомицин Б и Ксантоцидин (антибиотики широкого спектра действия) и т.д.

В классическом варианте циклизация Назарова протекает под действием кислот Льюиса или Брёнстеда, которые способствуют формированию пентадиенильного катиона с последующей 4π-электронной термической конротаторной циклизацией, приводящей к образованию циклопентенильного катиона. Дальнейшее элиминирование протона приводит к формированию продукта реакции – производного циклопент-2-ен-1-она.

В последние два десятилетия активно развивается еще одно направление – прерванная реакция Назарова. Суть этого варианта циклизации Назарова заключается в том, что на последней стадии, когда образуется циклопентенильный карбокатион, молекула не отщепляет протон, а наоборот присоединяет нуклеофил. Известны примеры, как внутримолекулярного присоединения, так и захвата внешнего нуклеофила.

Одним из наиболее актуальных вопросов современного развития реакции Назарова остается контроль регио- и стереоселективности процесса и разработка удобных синтетических протоколов. Такие методы особенно ценны для фармацевтической индустрии, где высокие выходы целевых продуктов и требования к чистоте активной фармацевтической субстанции очень востребованы.

В последние годы для решения данной проблемы был предложен метод, включающий использование в качестве субстратов поляризованных дивинилкетонов, циклизация которых обеспечивает региоселективное образование двойной связи. Как правило, такие дивинилкетоны одновременно содержат электроноакцепторный и электронодонорный заместители при карбонильной группе, за счёт чего и достигается поляризация молекулы. Использование поляризованных дивинилкетонов позволяет

проводить реакцию региоселективно и практически важные производные циклопентенона получать с хорошими выходами. Другим преимуществом таких пуш-пул систем является проведение реакций с каталитическим количеством катализатора.

Большой потенциал поляризованных дивинилкетонов, содержащих сложноэфирную группу в качестве акцепторного компонента, был продемонстрирован А. Фронтье с сотр., где в основном были изучены алкилпроизводные поляризованных дивинилкетонов. Однако, в литературе до наших работ циклизация поляризованных триарилдивинилкетонов в условиях реакции Назарова в литературе практически не была изучена.

**Цель работы.** Целью данной диссертационной работы явилось исследование циклизации поляризованных и неполяризованных триарилдивинилкетонов под действием кислот Льюиса или Брэнстеда в различных условиях. В рамках работы планируется исследование влияния различных электронных факторов на процесс циклизации, изучение некоторых механистических аспектов данного превращения и разработка эффективного метода синтеза производных циклопентенона и дигидронафталина, в том числе аналогов комбретастатина А-4 (СА-4).

В соответствии с целью работы были поставлены следующие задачи:

- Проведение систематического исследования кислотно-катализируемой циклизации поляризованных и неполяризованных триарилдивинилкетонов.
- Дизайн и синтез широкого ряда триарилдивинилкетонов, содержащих в качестве ароматических заместителей различные алкоксифенильные и гетероциклические фрагменты.
- Изучение влияния электронного и стерического факторов  $\alpha$ -фенильного заместителя при карбонильной группе на направление циклизации поляризованных триарилдивинилкетонов.
- Исследование границы применимости кислотно-катализируемой циклизации поляризованных и неполяризованных триарилдивинилкетонов, содержащих в качестве  $\alpha$ -арильного остатка при карбонильной группе карбо- и гетероциклы.
- Исследование влияния природы катализатора, растворителей и температуры на хемоселективность циклизации поляризованных  $\alpha$ -тиенилзамещенных триарилдивинилкетонов.
- Разработка экологически безопасных методов синтеза потенциально биологически активных соединений, включая аналоги комбретастатина А-4 на основе циклизации поляризованных и неполяризованных триарилдивинилкетонов.

**Научная новизна и практическая значимость работы.** В работе впервые проведено систематическое исследование кислотно-катализируемой циклизации поляризованных и неполяризованных триарилдивинилкетонов.

- Разработаны удобные методы синтеза и получен широкий ряд поляризованных и неполяризованных триарилдивинилкетонов конденсацией этил 4-(гетеро)арил-3-оксобутаноатов и арилацетонов с ароматическими альдегидами (54 новых соединения).

- Впервые показано, что кислотно-катализируемая циклизация поляризованных триарилдивинилкетонов может протекать по двум направлениям в зависимости от природы  $\alpha$ -арильного остатка: диеноны с электронодонорными арильными заместителями подвергаются внутримолекулярной циклизации с участием этого заместителя, тогда как неактивированные остатки способствуют протеканию  $4\pi$ -конротаторной термической циклизации (реакция Назарова).

- Исследовано влияние природы катализатора, растворителей и температуры на процесс циклизации поляризованных  $\alpha$ -фенилзамещенных триарилдивинилкетонов и предложены два оптимальными условия протекания этих циклизаций:  $\text{HCl}_g/\text{CH}_2\text{Cl}_2/5^\circ\text{C}$  и  $\text{HCl}(10\%)/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/23^\circ\text{C}$ . Следует отметить, что реакция в обоих случаях протекала хемоселективно.

- Изучено поведение несимметричных неполяризованных триарилдивинилкетонов в кислых условиях и впервые с помощью  $^1\text{H}$ -ЯМР спектроскопии было продемонстрировано, что под действием супер-кислоты (трифторметилсульфоновой кислоты) наблюдается образование стабильной равновесной смеси пентадиенильного и оксиаллильного катионов.

- Проведено комплексное исследование влияния природы катализатора, растворителей и температуры на хемоселективность циклизации поляризованных  $\alpha$ -тиенилзамещенных триарилдивинилкетонов и найдено, что хлористый водород в диоксане предпочтительно промотирует реакцию Назарова, тогда как хлорид галлия в качестве катализатора способствует хемоселективному протеканию внутримолекулярной циклизации.

- С помощью квантово-химических расчётов было найдено, что из двух возможных путей протекания внутримолекулярной циклизации: внутримолекулярное электрофильное алкилирование по Фриделю-Крафтсу или катионная  $6\pi$ -электроциклизация, наиболее вероятным является второй путь.

- Предложен эффективный метод циклизации поляризованных триарилдивинилкетонов в циклопентеноны и дигидронафталины по протоколу "on-water" и синтезирован широкий ряд потенциально биологически активных соединений, включая

аналоги комбретастатина А-4; полученные продукты не требуют дополнительной очистки. Продемонстрирована масштабируемость разработанного протокола в граммовых количествах.

- Разработан экологически безопасный синтетический протокол, включающий циклизацию неполяризованных триарилдивинилкетонов с использованием растворителей с глубокой эвтектикой: для проведения классической реакции Назарова была использована смесь холина хлорида и толуол-сульфоуксусной кислоты, а для прерванной реакции Назарова - смесь холин-тиоцианата с толуолсульфоуксусной кислотой. В последнем случае роль растворителя с глубокой эвтектикой была невероятно эффективна – он одновременно выступал в качестве растворителя, кислотного катализатора и реагента.

**Степень достоверности работы.** Достоверность полученных данных обеспечивается применением комплекса современных физико-химических методов анализа. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР)  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $^1\text{H}-^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}-^1\text{H}$  NOESY,  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  HMBC, масс-спектрометрии высокого разрешения (МСВР). Экспериментальные данные хорошо согласуются с теоретическими исследованиями методом DFT, выполненные с использованием современного программного обеспечения Gaussian16. Используются современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (Chemical Abstracts Service) и Web of Science (Clarivate Analysis), а также полные тексты статей и книг.

**Апробация работы.** Основные результаты работы были представлены на российских и международных конференциях и конгрессах: «IV Всероссийская конференция по органической химии и XVIII молодежная школа-конференция по органической химии» (Москва, Россия, 2015, постерный доклад); «WSOC. Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней» (Красновидово, Россия, 2018, устный доклад); «Взаимосвязь ионных и ковалентных взаимодействий в дизайне молекулярных и наноразмерных химических систем ChemSci 2019» (Москва, Россия, 2019, постерный доклад); «Catalysis and Organic synthesis ICCOS 2019» (Москва, Россия, 2019, постерный доклад); «ИНЭОС Open Cup» (Москва, Россия, 2020, устный доклад); «ИНЭОС Open Cup» (Москва, Россия, 2021, устный доклад); «XII Международная конференция молодых ученых Mendeleev-2021» (Санкт-Петербург, Россия, 2021, устный доклад) «IX молодежная конференция по органической химии» (Москва, Россия, 2021, устный доклад);.

**Публикации.** По результатам работы опубликованы 3 статьи (все в изданиях, рекомендуемых ВАК) и 8 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

**Положения, выносимые на защиту.**

- Разработка удобных методов синтеза и получение широкого ряда поляризованных и неполяризованных триарилдивинилкетонов конденсацией этил 4-(гетеро)арил-3-оксобутаноатов и арилацетонов с ароматическими альдегидами.
- Исследование влияния природы арильных остатков, катализатора, растворителей и температуры на процесс циклизации поляризованных  $\alpha$ -фенилзамещенных триарилдивинилкетонов и разработка эффективных методов синтеза производных триарилциклопентенонов и дигидронафталинов.
- Комплексное исследование влияния природы катализатора, растворителей и температуры на хемоселективность циклизации поляризованных  $\alpha$ -тиенилзамещенных триарилдивинилкетонов.
- Разработка удобного метода циклизации поляризованных триарилдивинилкетонов в циклопентеноны и дигидронафталины по протоколу "on-water" и синтез широкого ряда потенциально биологически активных веществ, включая аналоги комбретастина А-4.
- Разработка экологически безопасного синтетического протокола для циклизации поляризованных и неполяризованных триарилдивинилкетонов с использованием растворителей с глубокой эвтектикой.

**Личный вклад автора** заключается в поиске, анализе и систематизации литературных данных, планировании и проведении описанных экспериментов, а также интерпретации полученных результатов; очистке и подтверждении строения полученных соединений; представлении результатов на конференциях и подготовке материалов к публикации.

**Структура диссертации.** Материал диссертации изложен на 223 страницах и включает 100 схем, 8 таблиц и 5 рисунков. Работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, списка литературы из 166 наименований.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.**

### **1. Дизайн и синтез исходных триарилдивинилкетонов**

Работа направлена на исследование циклизации поляризованных и неполяризованных триарилдивинилкетонов (ТДВК) как многофункциональных реагентов в синтезе пятичленных карбоциклов и аннелированных карбо- и гетероциклов. В качестве

ключевых соединений для исследования реакции Назарова были выбраны поляризованные и неполяризованные дивинилкетоны. Выбор этих соединений был продиктован задачами исследования, направленного на изучение влияния различных факторов, включая природы арильных (гетарильных) остатков, растворителей и кислотного катализатора на процесс 4π-конротаторной термической электроциклизации и внутримолекулярной циклизации.

### 1.1. Синтез поляризованных ТДВК.

На схеме 1 представлен общий двухстадийный синтез поляризованных дивинилкетонов **4**, который включает получение кетоэфиров **2** и их конденсацию с ариальдегидами **3**. В качестве исходных соединений были использованы коммерчески доступные арилуксусные кислоты **1**. Для осуществления поставленных в рамках диссертационной работы задач был получен широкий ряд поляризованных дивинилкетонов.

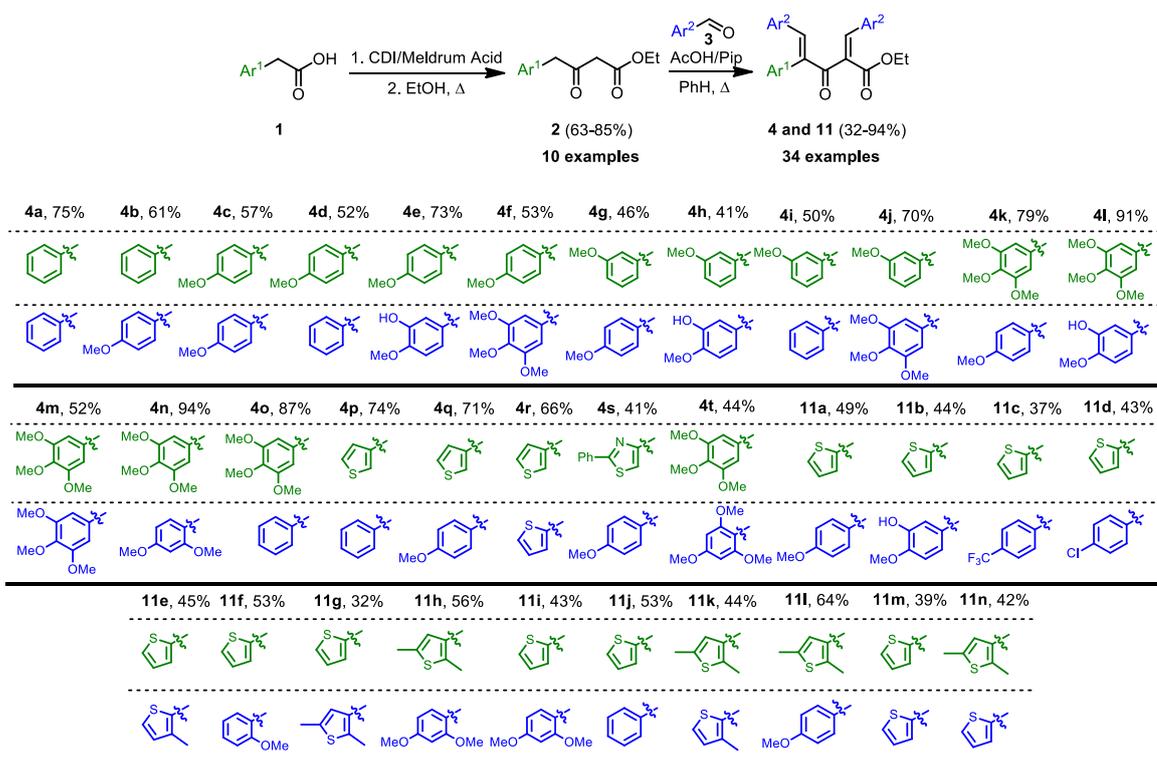


Схема 1. Синтез поляризованных ТДВК.

Сложности данного синтеза связаны с несколькими факторами: возможностью образования смеси продуктов моно- и ди-конденсации, а также с высокой реакционной способностью этих молекул. По этой причине не удалось осуществить синтез несимметричных триарилдивинилкетонов с различными альдегидами. Выходы целевых соединений колебались в широком диапазоне от 32 до 94%. Также данный метод синтеза

поляризованных триарилдивинилкетонов оказался масштабируемым как для малых количеств, так и для граммовых загрузок.

## 1.2. Синтез неполяризованных триарилдивинилкетонов.

Для синтеза неполяризованных триарилдивинилкетонов были использованы также кетоэфиры **2**, которые оказались удобными синтонами для создания  $\alpha$ -арилзамещенных диенонов **8** (Схема 2). Для синтеза арилацетонов **5** (удаление акцепторного заместителя - сложноэфирной группы) из кетоэфиров **2** нами были тестированы кислотное и щелочное декарбоксилирование. В последнем случае, кроме ожидаемых арилацетонов **5** наблюдалось образование циклопентенонов **6**.

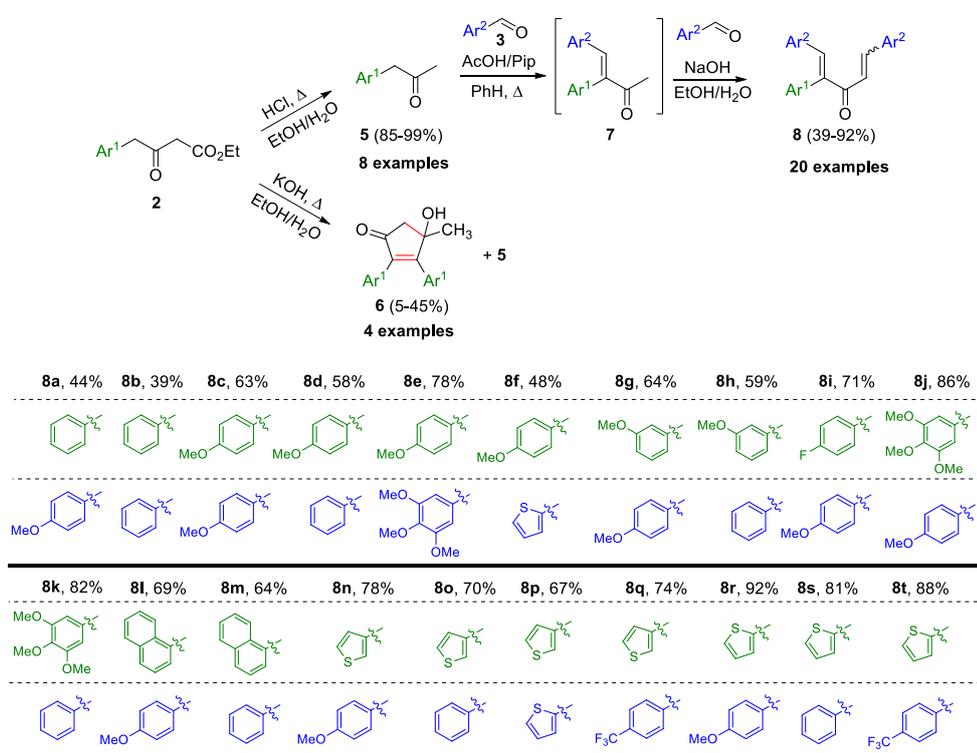


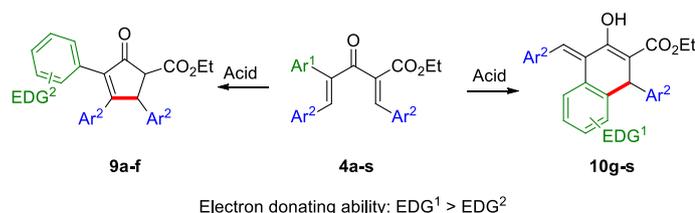
Схема 2. Получение неполяризованных ТДВК.

Для исключения образования **6** арилацетоны **5** были получены через кислотное декарбоксилирование с высокими выходами (85-99%). В отличие от кетоэфиров **2**, которые обладают двумя кислыми метиленовыми положениями, арилацетоны **5** содержат два принципиально разных по кислотности сайта: метиленовый и метильный. Данное отличие затрудняет *one pot* диконденсацию **5**, поэтому была проведена ступенчатая конденсация: сначала были получены монопродукты **7** в кипящем бензоле под действием пиперидин - уксусная кислота, вторую конденсацию проводили в водо-спиртовом растворе щёлочи. Диеноны **8** были получены от умеренных до хороших выходов (39-92%).

## 2. Исследование циклизации поляризованных ТДВК

## 2.1. Циклизация $\alpha$ -фенилзамещённых ТДВК.

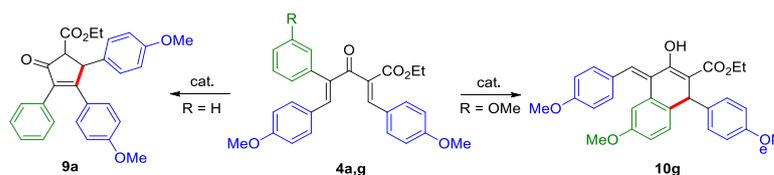
Исследование циклизации поляризованных  $\alpha$ -фенилзамещённых диенонов **4** привело к неожиданным результатам. В зависимости от электронной природы ароматического заместителя при карбонильной группе ( $Ar^1$ ), реакция протекала с образованием либо ожидаемых циклопентенонов **9a-f** по реакции Назарова, либо производных дигидронафталина **10g-s**. (Схема 3).



**Схема 3.** Общая схема циклизации поляризованных ТДВК.

ТДВК, с электронодонорными ароматическими заместителями подвергаются внутримолекулярной циклизации с участием этого заместителя, тогда как субстраты, содержащие неактивированные остатки, вступают в реакцию Назарова. С целью изучения границ применимости данного превращения и разработки эффективных методов синтеза этих ценных продуктов исследовано влияние природы  $\alpha$ - и  $\beta$ -арильных остатков, катализатора и растворителя на данный процесс. Был тестирован широкий ряд кислот Льюиса и Брэнстеда на модельных ТДВК **4a** и **4g** (Таблица 1).

**Таблица 1.** Оптимизация циклизации поляризованных ТДВК.



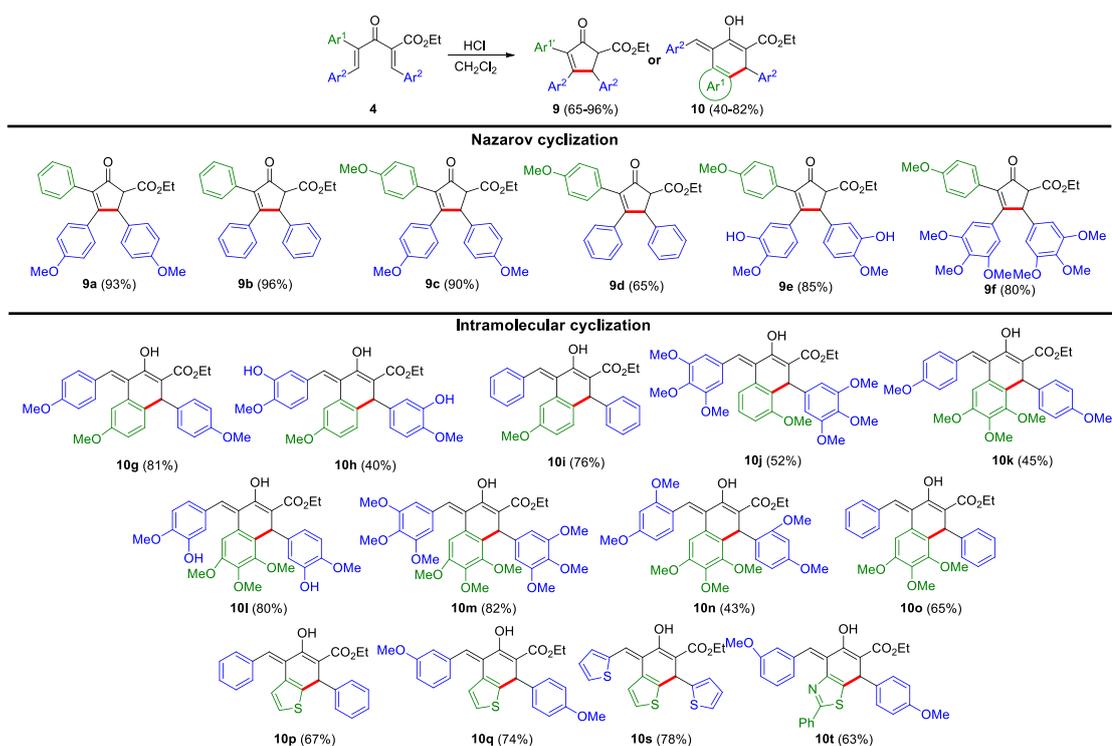
	Катализатор <sup>a</sup>	Температура (°C)	Выходы <sup>b</sup> , %	
			<b>9a</b>	<b>10g</b>
1	SnCl <sub>4</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-25 ÷ -30	70	63
2	SnCl <sub>4</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 ÷ -5	68	61
3	SnCl <sub>4</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20 ÷ 22	36	33
4	TiCl <sub>4</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-25 ÷ -30	60	53
5	TiCl <sub>4</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 ÷ -5	54	46
6	TiCl <sub>4</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20 ÷ 22	28	30
7	BF <sub>3</sub> *Et <sub>2</sub> O/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 ÷ -5	52	61
8	BF <sub>3</sub> *Et <sub>2</sub> O/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20 ÷ 22	48	55
9	FeCl <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 ÷ -5	80	72
10	FeCl <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20 ÷ 22	60	54
11	PCl <sub>5</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 ÷ -5	85	80
12	PCl <sub>5</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20 ÷ 22	80	75

13	HCl/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 ÷ -5	93	85
14	HCl/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20 ÷ 22	80	73
15	CF <sub>3</sub> COOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 ÷ -5	75	71
16	CF <sub>3</sub> COOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20 ÷ 22	60	56

**а** Реакцию всегда проводили с 2 эквивалентами кислоты. **б** Выходы определяли с помощью <sup>1</sup>H-ЯМР спектроскопии, с CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> в качестве внутреннего стандарта.

В качестве растворителя был использован безводный CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Обработка диенонов сильными кислотами Льюиса, такими как TiCl<sub>4</sub> или SnCl<sub>4</sub> при комнатной температуре приводила к образованию продуктов с выходами от умеренных до хороших в зависимости от температуры реакционной смеси (строки 1 - 6). Снижение температуры приводит к улучшению выходов целевых продуктов. Более мягкие кислоты ряда BF<sub>3</sub>\*Et<sub>2</sub>O, FeCl<sub>3</sub> и PCl<sub>5</sub> дали лучшие результаты (строки 7 - 12), по сравнению с хлоридами олова или титана. Выходы целевых продуктов в этих случаях оказались выше средних значений. Следует отметить, что несмотря на достаточно хорошие выходы согласно данным <sup>1</sup>H-ЯМР спектроскопии, выделенные выходы колебались от умеренных до средних, возможно причиной является образование устойчивых комплексов между кислотами Льюиса и карбонильной и/или сложноэфирной группами. Данную проблему нам удалось решить, заменив кислоты Льюиса на Брэнстеда, что было продемонстрировано на примерах трифторуксусной кислоты и хлористого водорода. Последний в свою очередь продемонстрировал самые лучшие результаты среди всех тестируемых кислот.

Для изучения роли заместителя Ar<sup>1</sup> на направление циклизации были исследованы различные диеноны с  $\alpha$ -фенильными и гетарильными остатками (Схема 4). Как видно из схемы, выходы в случае реакции Назарова были достаточно высокими. Несмотря на донорную природу 4-метоксифенильного заместителя (диеноны **4c-f**) реакция протекает только с образованием продуктов реакции Назарова, что можно объяснить неактивированностью *орто*-положения. В случае, когда арильный остаток был активирован донорным заместителем (диеноны **4g-o**), а также в случае  $\pi$ -донорных гетероциклов (тиазол и тиофен) с незамещенным положением 2 (диеноны **4p-t**) наблюдалась внутримолекулярная циклизация с образованием соответствующих дигидронафталинов (**10g-o**) и дигидробензо-аннелированных гетероциклов (**10p-t**). Интересные результаты были получены в случае 3-метоксифенилзамещенного диенонов (**4g-j**). С помощью <sup>1</sup>H-ЯМР-мониторинга было показано, что в большинстве случаев образуются продукты с атакой в *пара*-положение к метокси-группе (продукты **10g-i**), и только в случае субстрата, содержащего 3,4,5-триметоксифенильный  $\beta$ -заместитель (Ar<sup>2</sup>) атака протекает по *орто*-положению (продукт **10j**).

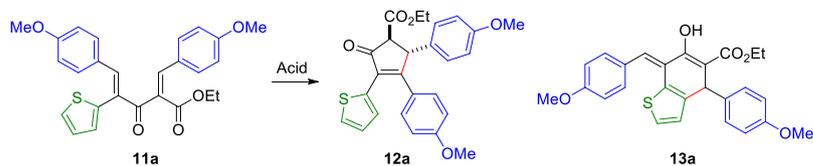


**Схема 4.** Циклизация поляризованных ТДВК.

## 2.2. Циклизация $\alpha$ -тиен-2-илзамещённых ТДВК.

В отличие от  $\alpha$ -фенилдивинилкетонс, циклизация которых протекала хемоселективно и наблюдалось образование только одного из возможных продуктов, реакция ТДВК, содержащих в  $\alpha$ -положении при карбонильной группе 2-тиенильный остаток приводила к смеси продуктов. С целью оптимизации условий реакции, контроля хемоселективности и разработки эффективного метода синтеза целевых продуктов нами проведено комплексное исследование по влиянию природы растворителя и катализатора, а также температуры реакции на процесс. В качестве модельного соединения был использован диенон **11a** (Таблица 2).

**Таблица 2.** Оптимизация условий реакции 2-тиенилзамещенного диенона **11a**.



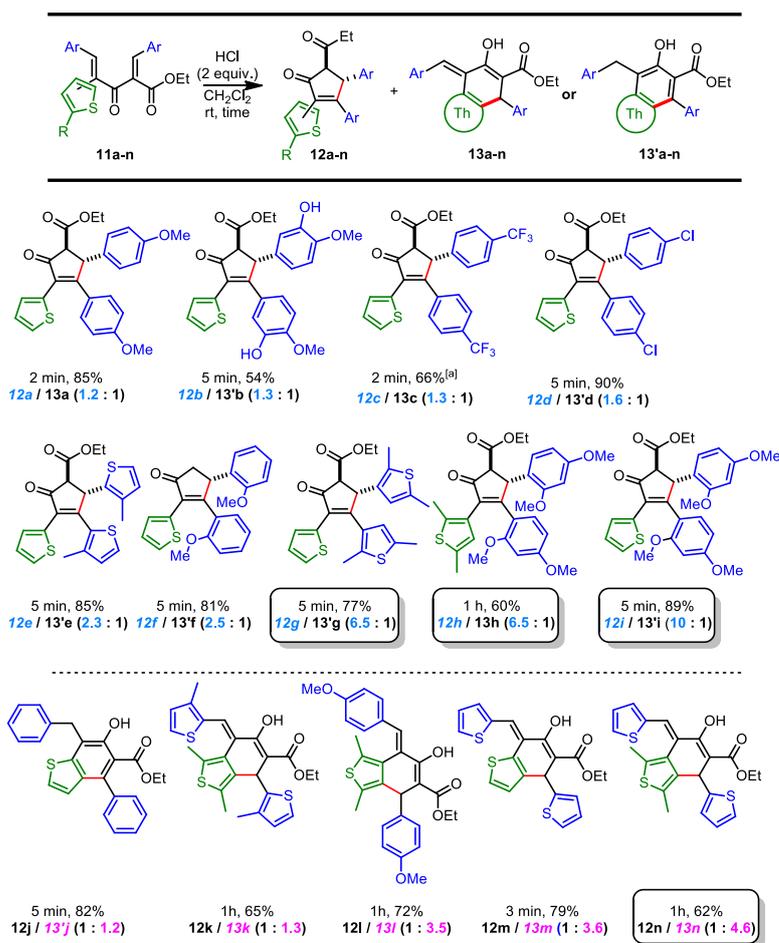
№	Условия	ЯМР-выходы		Соотношение <b>12:13</b>
		<b>12a</b>	<b>13a</b>	
1	HCl(2 экв.)/диоксан	70	20	3.5/1
2	HCl(2 экв.)/C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	65	27	2.4/1
3	HCl(2 экв.)/C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	49	36	1.4/1

4	HCl(2 экв.)/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	53	45	1.2/1
5	HCl (2 экв.)/ CH <sub>3</sub> CN	39	39	1/1
6	TFA	22	61	1/2.8
7	TFA(2 экв.)/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	46	44	1/1
8	TFA(1экв.)/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	53	38	1.4/1
9	TFA(0.2экв.)/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	50	35	1.4/1
10	HCl(2 экв.)/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (-20 °C)	41	54	1/1.3
11	HCl(2 экв.)/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (-78 °C)	30	68	1/2.3
12	TFA (-15 °C)	13	72	1/5.5
13	TiCl <sub>4</sub> (2 экв.)/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	42	37	1.1/1
14	CuCl <sub>2</sub> (2 экв.)/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	25	1.6/1
15	BF <sub>3</sub> *Et <sub>2</sub> O(2 экв.)/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	37	12	3.1/1
16	BF <sub>3</sub> *Et <sub>2</sub> O(2 экв.)/диоксан	64	4	16/1
17	AlCl <sub>3</sub> (2 экв.)/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	42	36	1.1/1
18	GaCl <sub>3</sub> (2 экв.)/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	19	32	1/1.7
19	GaCl <sub>3</sub> (2 экв.)/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (-78 °C)	-	87	-/1
20	GaCl <sub>3</sub> (2 экв.)/диоксан	20	34	1/1.7

В растворителях с низкой полярностью, таких как бензол (строка 2) или диоксан (строка 1) соотношение продуктов смещено в пользу реакции Назарова, тогда как в полярном ацетонитриле по сравнению с дихлорметаном наблюдалось образование преимущественно продукта внутримолекулярной циклизации (строка 5). Однако в этаноле, который также полярнее дихлорметана наблюдался обратный эффект (строка 3). Возможно, в спирте благодаря сильным водородным связям ослабляются кислотные свойства HCl. Влияние полярности среды растворителя на соотношение продуктов было хорошо продемонстрировано на примере трифторуксусной кислоты. Увеличение содержания кислоты в системе приводило к увеличению этого соотношения в пользу дигидробензотиофена **13a** (строки 6-9). Стоит отметить, что соотношение продуктов также зависело от температуры, при низких температурах предпочтительно образуется продукт внутримолекулярной циклизации (строки 10-12). Исследование влияния природы кислот Льюиса на циклизацию показало, что направление реакции сильно зависит от жёсткости/мягкости кислоты. В случае сильных кислот, таких как TiCl<sub>4</sub> (строка 13) и AlCl<sub>3</sub> (строка 17) соотношение продуктов было примерно таким же, что и в случае HCl<sub>g</sub>. Такая же картина наблюдается в случае мягких кислот Льюиса, реакция в присутствии CuCl<sub>2</sub> (строка 14) или BF<sub>3</sub>\*Et<sub>2</sub>O (строка 15) протекала предпочтительнее с образованием продукта циклизации Назарова. Существенного подавления внутримолекулярной циклизации удалось добиться при обработке BF<sub>3</sub>\*Et<sub>2</sub>O в диоксане (строка 16). Лучшие

результаты были достигнуты при проведении реакции при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  с  $\text{GaCl}_3$  единственный среди всех кислот, который позволил провести циклизацию хемоселективно с образованием продукта **13a** с высоким выходом (строка 23).

Для изучения влияния  $\beta$ -арильного заместителя ( $\text{Ar}^2$ ) на направление циклизации поляризованных  $\alpha$ -тиенилзамещенных ТДВК были протестированы субстраты **11a-n**, содержащие тиен-2-ильный или 2,5-диметилтиен-3-ильный заместители в качестве  $\alpha$ -арильного заместителя (Схеме 5).

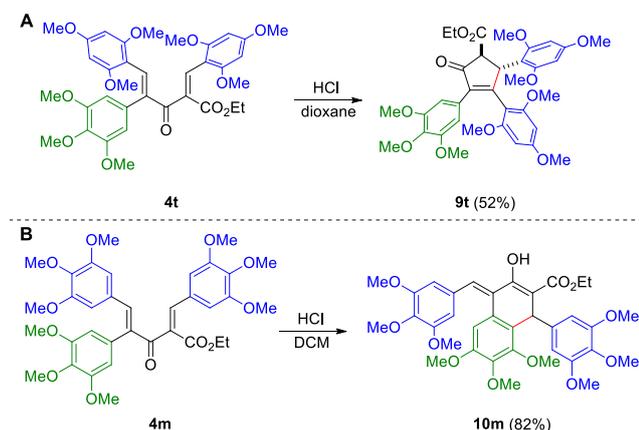


**Схема 5.** Циклизация поляризованных тиенилзамещенных дивинилкетонов.

В ряде случаев наблюдалась ароматизация дигидробензотиофенового кольца, приводящая к образованию бензотиофенов **13'** вместо **13** (соединения **13'b,d-g,i-j**). Было найдено, что электронное влияние  $\beta$ -заместителя на соотношение продуктов незначительно. В частности, субстрат **11c**, содержащий 4-трифторметилфенильный остаток, дает соотношение близкое к диенонам **11a** (4-метоксифенил) или **11b** (изованилин). Отсутствие влияния электронного фактора на соотношение продуктов весьма нехарактерно для конкуренции электрофильного замещения с 4 $\pi$ -электроциклизацией (реакцией Назарова). Напротив, стерический эффект  $\beta$ -заместителя на

направление реакции оказалось существенным: соединение **11f** циклизуется по реакции Назарова более селективно, чем соединение **11a**, имеющее  $\beta$ -заместитель с таким же электронным эффектом, но менее объемистый. Для подтверждения важности стерического эффекта также были протестированы различные субстраты с более объемными заместителями (**11e**, **11g-i**). Стерический эффект  $\beta$ -заместителя коррелирует с соотношением продуктов: бензотиофеновый продукт предпочтительнее в субстратах с менее объемным заместителем (**11m-n**), а циклопентеноновый продукт превалирует для диенонов с объемным заместителем (**11e**, **g-i**).

Для оценки влияния стерического фактора и полярности растворителя на хемоселективность в циклизации ТДВК, был также проведен контрольный эксперимент с  $\alpha$ -фенильным заместителем (Схема 6). В качестве субстрата был выбран диенон **4u**, с 3,4,5-триметоксифенильным заместителем в  $\alpha$ -положении, поскольку его близкий аналог **4m** циклизуется с образованием дигидронафталина **10m** (Схема 6B).

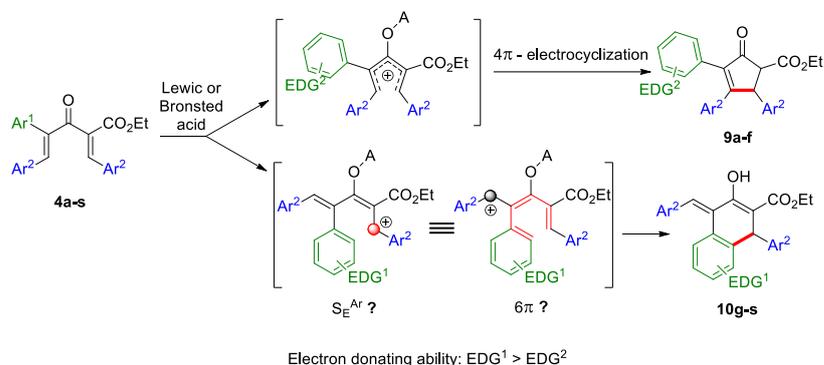


**Схема 6.** Контроль хемоселективности циклизации у арил-замещенных диенонов.

Чтобы направить хемоселективность в пользу 4 $\pi$ -электроциклизации, в качестве объемного  $\beta$ -заместителя была выбрана 2,4,6-триметоксифенильная группа (Схема 6A). После обработки хлористым водородом в диоксане субстрат **4u** превращался в ожидаемый циклопентенон **9u** со средним выходом (52%), образование продукта внутримолекулярной циклизации не наблюдалось. Таким образом, была показана возможность контроля хемоселективности с помощью стерического эффекта.

Механизм реакции Назарова изучен широко и включает кислотно-катализируемую 4 $\pi$ -конротаторную циклизацию с дальнейшим элиминированием протона (Схема 7). Тогда как образование дигидронафталинов **10** может протекать как по пути электрофильного ароматического замещения, так и через катионную 6 $\pi$ -электроциклизацию. Следует отметить, что у всех диенонов **4**, циклизующихся в дигидронафталины имеется активированное положение для электрофильной атаки. С одной стороны, такое

наблюдение подходит для механизма алкилирования по Фриделю-Крафтсу, с другой стороны, донорные заместители могут играть ключевую роль в стабилизации образующегося ариениевого иона.



### Схема 7. Предполагаемые механизмы циклизации поляризованных ТДВК.

Для подтверждения полученных экспериментальных результатов и изучения некоторых механистических аспектов этих превращений проведены квантово-химические расчеты методом DFT. Проведенные расчеты показали, что молекула **11a** после протонирования существует в виде равновесной смеси двух конформеров: **11aH<sup>+</sup>** и **11'aH<sup>+</sup>**. На основании ключевых межатомных расстояний  $C_1-C_5$  и  $C_1-C_{th}$  и последующих расчетов IRC было обнаружено, что **11aH<sup>+</sup>** приводит к образованию циклопентенона **12a** (путь отмечен синим цветом), а **11'aH<sup>+</sup>** – к образованию бензотиофена **13a** (путь отмечен красным).

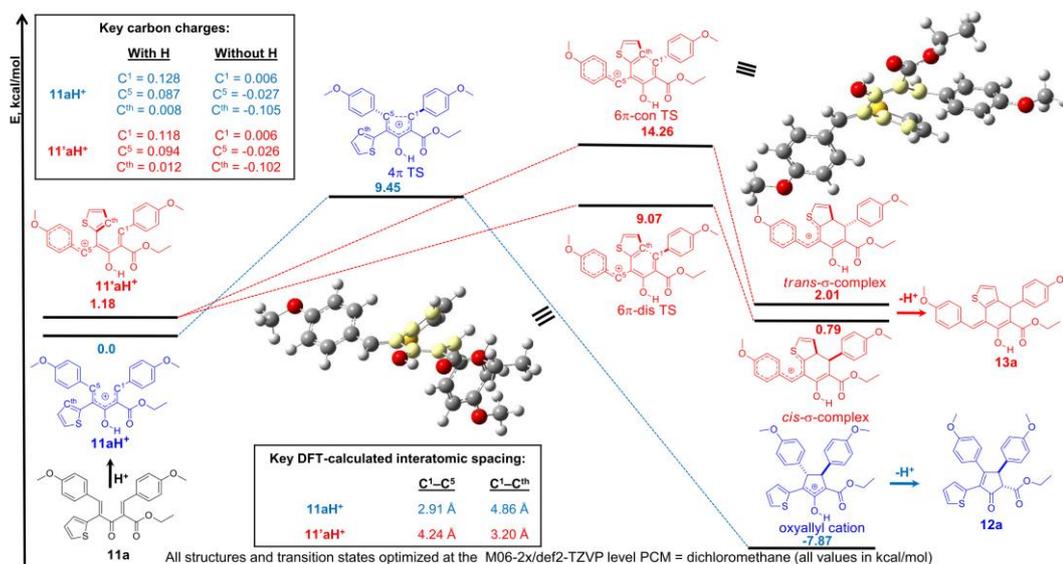


Рисунок 1. Квантово-химические расчёты циклизации соединения **11a**.

Сравнение двух путей реакции показывает несколько ключевых закономерностей:  
(I) низкие барьеры для обоих путей ( $\Delta G_{4\pi}^\ddagger = 9.45$  ккал/моль против  $\Delta G_{6\pi}^\ddagger = 9.07$  ккал/моль)

позволяют им происходить одновременно в исследованном температурном диапазоне (от -78°C до +23°C); (II) образование **13a** происходит через дисротаторное вращение ( $\Delta\Delta G_{\text{кон/дис}}^{\ddagger} = -5.19$  ккал/моль), что согласуется с правилами Вудворда-Хоффмана для термических 6 $\pi$ -электроциклизаций; (III) соотношение продуктов **12a/13a** (0.4:1) при -78°C согласуется с расчетным  $\Delta\Delta G_{4\pi/6\pi}^{\ddagger} = -0.38$  ккал/моль, что указывает на то, что реакция протекает под кинетическим контролем при низких температурах; (IV) селективность смещается в пользу **12a** при более высоких температурах, что согласуется с термодинамическим контролем реакции ( $\Delta G_{4\pi} = -7.87$  ккал/моль против  $\Delta G_{6\pi} = +0.79$  ккал/моль). Кроме того, небольшая разница между расчётными зарядами (метод CM5) ключевых атомов углерода **11aH**<sup>+</sup> и **11'aH**<sup>+</sup> (C<sub>1</sub> и C<sub>5/th</sub>) согласуется с механизмом электроциклизации. Следует отметить, что все переходные состояния не плоские, а принимали спиралевидные конформации, типичные для реакций электроциклизации.

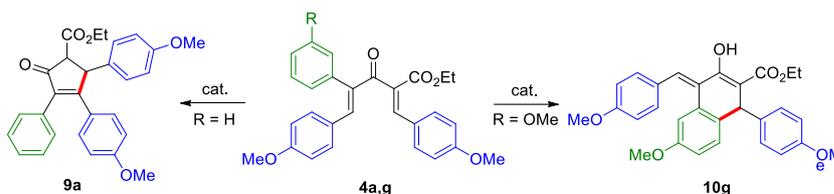
### 2.3. Циклизация поляризованных ТДВК в водных условиях.

Основным ограничением реакций в гомогенных условиях является использование стехиометрических количеств катализаторов, что приводит к дорогостоящей очистке и образованию значительного количества отходов, в которых присутствуют токсичные металлосодержащие вещества. Кроме того, циклизация Назарова и другие электрофильные реакции, катализируемые кислотой Льюиса, как правило, требуют дополнительной очистки и дегидратации растворителей и реагентов. В связи с этим для циклизации ТДВК были тестированы водные условия с использованием в качестве катализаторов водорастворимые кислоты Брэнстеда различной силы, включая AcOH, TSA, HCl (Таблица 3). В качестве модельных субстратов были использованы диеноны **4a,g**. Поскольку ТДВК практически нерастворимы в воде, субстраты и катализатор перед смешиванием с водой растворяли в минимальном количестве ацетонитрила, диоксана или этанола для создания эффекта «on water».

Выбор растворителей был обусловлен их способностью смешиваться с водой, при этом во всех случаях образуется эмульсия субстрата в воде. Обработка толуолсульфо кислотой в смеси вода/ацетонитрил привела к средним выходам целевых продуктов, тогда как в смеси вода/этанол положительных результатов получить не удалось (строки 3 и 4 в Таблице 3). В случае уксусной кислоты дигидронафталин **10g** образуется с хорошими выходами, но очень медленно, даже за 168 часов наблюдалась неполная конверсия. (строка 2). В этих условиях образование циклопентенона **9a** в скольких-нибудь заметных количествах не наблюдалась. Среди всех тестированных кислот самым эффективным оказалась 10%-ая соляная кислота, оба субстрата в смеси

вода-ацетонитрил реагировали при комнатной температуре и давали целевые продукты **9a** и **10g** с количественными выходами (строка 6). При этом образование продукта прерванной реакции Назарова, а также взаимодействия дивинилкетонов с внешним нуклеофилом (водой) не наблюдались. Важной особенностью этого протокола (строка 6) является то, что в отличие от гомогенных условий (строка 1), полученные продукты не требуют дополнительной очистки.

**Таблица 3.** Оптимизация условия циклизации поляризованных ТДВК.



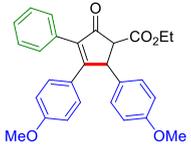
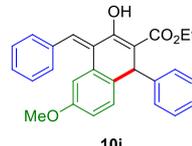
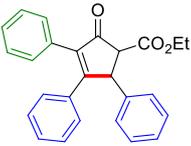
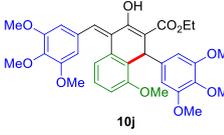
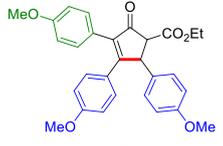
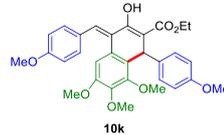
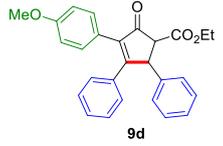
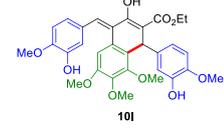
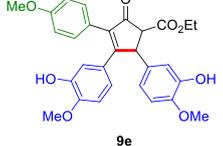
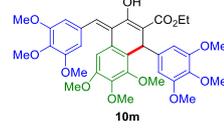
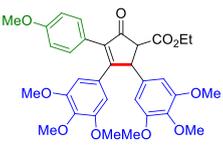
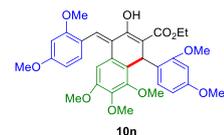
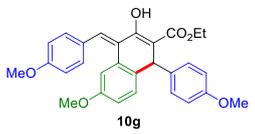
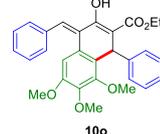
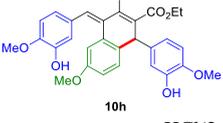
№	Условия реакции <sup>a</sup>	Время реакции	Выход <sup>b</sup> , %	
			<b>9b</b>	<b>10g</b>
1	HCl(2экв.)/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	15 мин.	80	73
2	AcOH(10%)/ CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O	168 ч.	NR	90 <sup>b</sup>
3	TSA <sup>r</sup> (10%)/CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O	24 ч.	59	55
4	TSA(10%)/C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH/H <sub>2</sub> O	24 ч.	NR	60
5	HCl(10%)/диоксан/H <sub>2</sub> O	48 ч.	82	88
6	HCl(10%)/CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O	24 ч.	95	95
7	HCl(10%)/ C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH/H <sub>2</sub> O	48 ч.	90	85

(a) Реакции проводили при 23 °С, в случае водных условий соотношение растворителей было 1:1, в скобках указана концентрация кислоты; (b) Выход определяли с помощью <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии с внутренним стандартом CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>; (в) Наблюдалась не полная конверсия; (r) TSA = *n*-толуолсульфокислота

С целью установления границы применимости разработанного протокола, были протестированы различные поляризованные диеноны, и полученные результаты сравнены с ранее полученными данными для гомогенных условий (Таблица 4). Почти во всех случаях выходы целевых продуктов оказались достаточно высокими и составляли от 62 до 95%. Только в двух случаях не наблюдалось образование целевых продуктов (строки 2 и 5). Химическая инертность трифенилдивинилкетона **9b** в этих условиях (строка 2) скорее всего обусловлена слабым π-донорным действием фенильных групп, что, как следствие, приводит к повышению энергетического барьера реакции. Весьма показательны реакции изованилиновых дивинилкетонов (строки 5, 8, 12): выходы дигидронафталиновых продуктов были ниже средних, а в случае циклизации Назарова образование продукта вовсе не наблюдалась. Снижение или потеря реакционной способности изованилин-

замещенных диенонов, вероятно, связано с отсутствием в этих молекулах гидрофобного фрагмента (из-за наличия гидрофильной гидроксильной группы), что, в свою очередь,

**Таблица 4.** Сравнение условий циклизации поляризованных ТДВК.

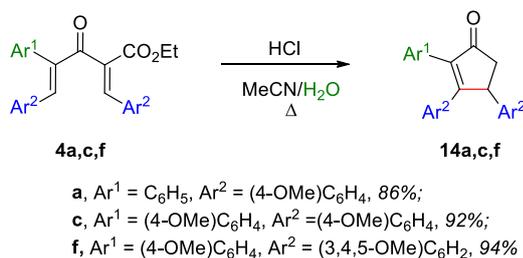
Продукт	Выходы, %		Время, ч: с/без УЗ <sup>в</sup>	Продукт	Выходы, %		Время, ч: с/без УЗ <sup>в</sup>
	A <sup>а</sup>	Б <sup>б</sup>			A <sup>а</sup>	Б <sup>б</sup>	
 9a	90	95	3/72 <sup>в</sup>	 10i	76	80	4.5/120
 9b	96	-	-/360	 10j	52	72	1/24
 9c	85	90	2.5/72	 10k	45	78	1.5/ 44
 9d	65	73	6/168	 10l	80	52	2ч/64ч <sup>в</sup>
 9e	40	-	-/360	 10m	82	85	1.5/ 48
 9f	80	80	2.5/68	 10n	43	95	1/24
 10g	81	82	1.5/46	 10o	65	80	2.5/68
 10h	40	45	2/68				

а. Реакцию проводили в HCl(2eq.)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при 23 °С б. Реакцию проводили в HCl(10%)/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, концентрация субстрата = 0.03M, с ультразвуковым диспергированием, при 23 °С. в. Время реакции в водных условиях: с и без ультразвуковым диспергированием.

потере амфифильности. Однако, несмотря на хорошие выходы и отсутствие необходимости дополнительной очистки целевых продуктов, время реакции в водных условиях было значительно больше по сравнению с гомогенным процессом. С целью

ускорения гетерогенного процесса мы провели реакцию в условиях ультразвукового диспергирования. В последнем случае время реакции сокращалось до 30 раз по сравнению с перемешиванием: вместо 1-7 дней реакция протекала за 1-6 часов.

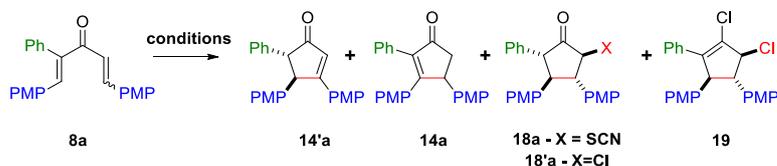
Кроме ультразвукового диспергирования был протестирован другой известный способ ускорения реакции – повышение температуры. В случае диенонов с неактивированным  $\alpha$ -заместителем, циклизация Назарова сопровождалась декарбоксилированием, давая циклопентеноны **14** с высокими выходами (кипячение реакционной смеси), тогда как в аналогичных условиях дигидронафталины **10** образовывались со следовыми количествами, и реакция сопровождалась сильным осмолением (Схема 8).



**Схема 8.** Циклизация поляризованных ТДВК в кипящей смеси вода/ацетонитрил.

### 3. Исследование циклизации неполяризованных ТДВК.

Для проверки гипотезы о влиянии амфифильности и поляризации ТДВК на эти процессы была исследована кислотнo-катализируемая циклизация неполяризованных ТДВК как в гомогенных, так и в гетерогенных условиях. В качестве модельного соединения был использован диенон **8a**, не содержащий сложноэфирную группу (Схема 9).



**Схема 9.** Циклизация неполяризованного триарилдивинилкетона **8a**.

Первоначально были протестированы гомогенный протокол (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/HCl) и водные условия HCl(10%)/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (строки 1 и 5 в Таблице 5). Обработка неполяризованного дивинилкетона **8a** в водных условиях не привела к продукту **14**, тогда как в гомогенных условиях (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/HCl) наблюдалось образование нового продукта - хлор-циклопентанона **18'a**, строение которого было установлено с помощью двумерного ЯМР-анализа, а также масс-спектрометрии высокого разрешения. Реакция идет стерео- и региоселективно с

высоким выходом (99%). Согласно строению хлор-циклопентанона **18'a** можно предположить, что реакция протекает по механизму прерванной циклизации Назарова с захватом оксиаллильного катиона хлорным нуклеофилом. При этом атака хлора происходит строго диастерео- и региоселективно по незамещенному атому углерода. Однако, образующийся хлор-циклопентанон **18'a** оказался крайне лабильным соединением, разрушающимся в ходе очистки колоночной хроматографии, либо при длительном хранении, что сильно ограничило применение данного метода. Дальнейшее тестирование других кислот Льюиса и Бренстеда показало, что в большинстве случаев либо наблюдается сильное осмоление, либо образуются весьма лабильные продукты. В частности, в случае тетрахлорида олова был выделен продукт классической реакции **14a** с небольшим выходом (строка 2 в Таблице 5).

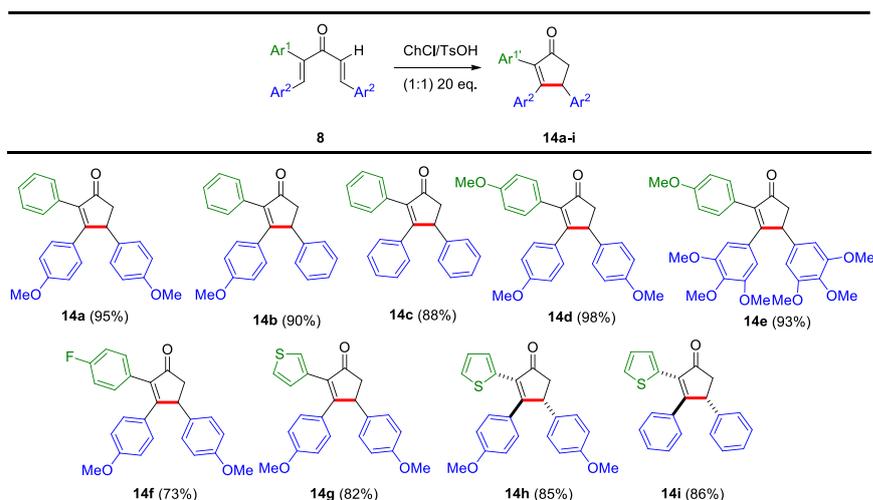
**Таблица 5.** Оптимизация условий циклизации неполяризованных ТДВК.

№	Условия реакции	Темп. (°C)	Выход <sup>а</sup> , %			
			<b>14'a</b>	<b>14a</b>	<b>18a</b>	<b>19</b>
1	HCl (2eq.)/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	23	-	-	99 <sup>б</sup>	-
2	SnCl <sub>4</sub> (2eq.)/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78→0	-	21	-	-
3	PCl <sub>5</sub> (2eq.)/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-15	-	-	-	83
4	TfOH (1eq.)/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-15→23	62	24		
5	HCl/H <sub>2</sub> O/MeCN	23	-	-	-	-
6	ChCl (20eq.)/TsOH (20 eq.)	23	-	95		-
7	ChSCN (20eq.)/TsOH (20 eq.)	23	-	-	95	-
8	ChSCN (20eq.)/TsOH (20 eq.)	60	-	10	58	-
9	ChSCN (20eq.)/OxA <sup>г</sup> (20 eq.)	23	-	-	90 <sup>в</sup>	-
10	ChSCN (20eq.)/MA <sup>д</sup> (20 eq.)	23	-	-	-	-

**а.** Выходы выделенных веществ. **б.** Выход определяли с помощью <sup>1</sup>H-ЯМР спектроскопии с внутренним стандартом CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>. **в.** Неполная конверсия (~5%). **г.** OxA = щавелевая кислота. **д.** MA = малеиновая кислота.

Интересный результат был получен с PCl<sub>5</sub> (строка 3). Образующийся по прерванной циклизации Назарова циклопентанон **18'a**, *in situ* вступал в дальнейшую реакцию с пентахлоридом фосфора и давал дихлорциклопентен **19** с хорошими выходами. Обработка субстрата **8a** супер-кислотой (TfOH) привела к смеси циклопентенонов **14a** и **14'a** с доминированием последнего (строка 4). Образование данной смеси может быть объяснен хаотичным элиминированием протонов из-за одинаковости β-заместителей (кислотность β-углеродов одинакова). Доминирование в смеси термодинамически менее выгодного продукта **14'a** можно объяснить относительной стабильностью положительного заряда на менее замещенном атоме углероде. Однако следует отметить, что при стоянии циклопентенон **14'a** со временем превращается в циклопентенон **14a**.

С целью исключения жестких условий реакции и обработки реакционной смеси, наряду с классическими протоколами были исследованы более мягкие экологически безопасные методы. В частности, были тестированы растворители с глубокой эвтектикой. Такие растворители имеют ряд преимуществ: они представляют собой смесь природных и нетоксичных веществ; они могут одновременно проявлять кислотные свойства и выступать в качестве кислотного катализатора; также возможно повторное использование без дополнительной регенерации. Первоначально была тестирована смесь хлорида холина и толуол-сульфокислоты, которая к нашему удивлению не привела к образованию продукта прерванной реакции, а вместо него был выделен циклопентенон **14a** с высоким выходом (строка 6). Однако, замена хлорного противоиона на тиоцианат привела к образованию продукта прерванной реакции Назарова **18a**. Замена толуол-сульфокислоты на другие твёрдые кислоты, такие как щавелевая кислота (ОхА) или малеиновой кислоты (МА) привела к резкому замедлению реакции, причем в первом случае целевой продукт образовывался с хорошим выходом, а в случае малеиновой кислоты продукт не был обнаружен вовсе (строки 9 и 10).



**Схема 10.** Классическая циклизация неполяризованных ТДВК.

С целью изучения границ применимости реакций в растворителях с глубокой эвтектикой были тестированы два синтетических протокола для презентативного ряда неполяризованных ТДВК. Для проведения классической реакции Назарова была использована смесь холина хлорида и толуол-сульфокислоты (Схема 10). Продукты **14a-i** были получены с хорошими выходами, при этом не требовалась дополнительная очистка с помощью колоночной хроматографии. Метод оказался универсальным для совершенно разных субстратов, в реакцию вступали диеноны как с электронодонорными, так и электронодефицитными ароматическими заместителями. Стоит отметить, что в этих

условиях реакция протекает весьма региоселективно и образование побочных продуктов, в том числе производных дигидронафталина не наблюдалось.

Для синтеза продуктов прерванной реакции Назарова циклизацию диенонов **18** проводили в смеси холин-тиоцианата с толуолсульфокислотой (Схема 11). В данном случае роль растворителя с глубокой эвтектикой была невероятно эффективна - одновременно выступал как растворитель, кислотный промотор и реагент (к молекуле суммарно присоединяется частица HSCN). Ожидаемо не все диеноны активно вступали в прерванную циклизацию Назарова, а преимущественно с донорными заместителями, тогда как субстраты с акцепторными заместителями не реагировали вовсе. Такая выборка связана с двумя факторами, в случае акцепторных заместителей энергетический барьер циклизации выше и оксиаллильный катион менее стабильный, что делает его "захват" крайне затруднительным (как в случае поляризованных ТДВК). Стоит отметить, что данный синтетический протокол является первым примером в химии реакции Назарова, когда прерванную реакцию проводят не в классическом дихлорметане, а "зелёном" растворителе. Также с помощью данного метода можно синтезировать из смеси *цис-транс*-изомеров дивинилкетонов - циклопентаноны диастереоселективно и региоселективно, образуя весьма ценные каркасы для органической химии.

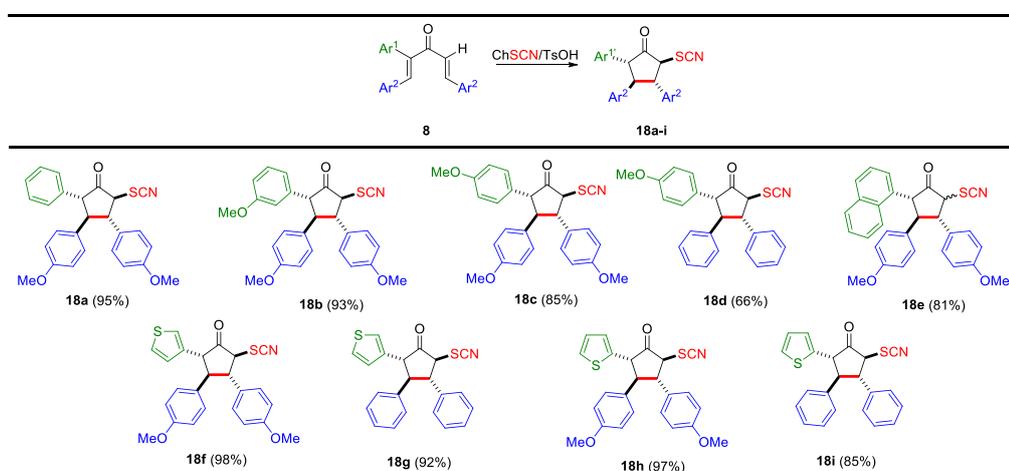


Схема 11. Прерванная циклизация неполяризованных ТДВК.

#### 4. Биологические исследования

В рамках данной диссертационной работы совместно с коллегами из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина нами была изучена антипролиферативная активность небольшого ряда синтезированных аналогов комбретастина А-4 с разнообразными арильными остатками в условиях *in vitro* на четырех линиях опухолевых клеток человека. Приведенные в Таблице 6 данные свидетельствуют, что все исследованные соединения проявляют цитотоксическое действие в отношении клеточных

линий Jurkat, РС3, А-549 и НСТ-116, достоверно ингибируя их рост в микромолярных концентрациях.

**Таблица 6.** Антипролиферативная активность по отношению к раковым клеткам и ФЭЧ.

	Вещество	IC <sub>50</sub> (μM)				
		НСТ-116	РС3	А549	Jurkat	ФЭЧ
1	<b>4g</b>	4,6	10	18	3,4	25
2	<b>4k</b>	3,3	7,8	7,0	1,1	12
3	<b>4m</b>	1,7	3,2	3,9	0,92	165
4	<b>10j</b>	12	5,2	11	1,2	110
5	<b>10k</b>	110	100	90	130	-
6	<b>10l</b>	12	18	35	1,7	42
7	<b>10m</b>	22	84	90	81	25
8	ADR*	0,50	6,60	0,38	5,00	-
9	Таксол**	0,106	3,19	2,79	1,80	-

Препараты сравнения: \* - ADR – Адриамицин (доксорубин); \*\* - Taxol (Paclitaxel)

Сравнивая все исследованные классы, можно утверждать, что высокую активность проявляют производные дивинилкетонов (**4g, k, m**), хотя некоторые представители производных дигидронафталина также показывают относительно высокую активность по отношению к клеткам Jurkat (**10l, 10m**). Такие закономерности могут быть связаны с лабильностью геометрии молекул дивинилкетонов. В отличие от производных циклопентенона и дигидронафталина двойная связь, соединяющая два арильных остатка, не заключена в циклическую систему, а это, в свою очередь, способствует повышению аффинности взаимодействия с рецептором благодаря лабильности геометрии молекулы. Нами были выбраны 5 соединений-лидеров и проведены исследования на фибробластах эмбриона человека (ФЭЧ). Исследования показали, что два соединения проявляют сравнительно высокую активность по отношению к раковым клеткам (**4m** в 180 раз, а **10j** в 90 раз более эффективны по сравнению с ФЭЧ).

## ВЫВОДЫ

1. Разработаны удобные синтетические протоколы и получен широкий ряд поляризованных и неполяризованных триарилдивинилкетонов конденсацией этил 4-(гетеро)арил-3-оксобутаноатов и арилацетонов с ароматическими альдегидами.
2. Проведено систематическое исследование кислотно-катализируемой циклизации поляризованных триарилдивинилкетонов и впервые показано, что реакция может протекать по двум направлениям в зависимости от природы α-арильного остатка: диеноны с электронодонорными арильными заместителями подвергаются внутримолекулярной циклизации с участием этого заместителя, тогда как

неактивированные остатки способствуют протеканию 4π-конротаторной термической циклизации (реакция Назарова).

3. Исследовано влияние природы катализатора, растворителей и температуры на процесс циклизации поляризованных α-фенилзамещенных триарилдивинилкетонов и предложен эффективный метод получения триарилциклопентенонов и производных дигидронафталина по протоколу "on-water". Синтезирован широкий ряд потенциально биологически активных соединений, включая аналоги комбретастина А-4 и продемонстрирована масштабируемость разработанного протокола в граммовых количествах.
4. Изучено влияние природы катализатора, растворителей и температуры на хемоселективность циклизации поляризованных α-тиенилзамещенных триарилдивинилкетонов и найдено, что хлористый водород в диоксане способствует предпочтительному осуществлению реакции Назарова, тогда как хлорид галлия в хлористом метиле хемоселективно промотирует внутримолекулярную циклизацию.
5. С помощью квантово-химических расчётов было найдено, что из двух возможных путей протекания внутримолекулярной циклизации: внутримолекулярное электрофильное ароматического замещение по Фриделю-Крафтсу или катионная бл-электроциклизация, наиболее вероятным является второй путь.
6. Разработан экологически безопасный синтетический протокол, включающий циклизацию неполяризованных триарилдивинилкетонов с использованием растворителей с глубокой эвтектикой: для проведения классической реакции Назарова была использована смесь холина хлорида и толуол-сульфокислоты, а для прерванной реакции Назарова - смесь холин-тиоцианата с толуолсульфокислотой.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ

1. V. Z. Shirinian, A. G. Lvov, **A. V. Yadykov**, L. V. Yaminova, V. V. Kachala, A. I. Markosyan Triaryl-Substituted Divinyl Ketones Cyclization: Nazarov Reaction versus Friedel–Crafts Electrophilic Substitution // *Org. Lett.* - **2016**. - Т. 18, С. 6260-6263 (WoS Q1, IF = 6.0)
2. **A. V. Yadykov**, V. Z. Shirinian Recent Advances in the Interrupted Nazarov Reaction // *Adv. Synth. Catal.* - **2020**. - Т. 362, С. 702-723 (WoS Q1, IF = 5.8)
3. **A. V. Yadykov**, Yaminova L. V., Krayushkin M. M., Shirinian V. Z. Cyclization of Polarized Divinyl Ketones under Aqueous and Ambient Conditions // *Adv. Synth. Catal.* - **2021**. - Т. 363, С. 251-258 (WoS Q1, IF = 5.8)

4. **А. В. Ядыков**, Л. В. Яминова, А. Г. Львов, В. З. Ширинян «Циклизация триарилдивинилкетонов в условиях реакции Назарова» // IV Всероссийская конференция по органической химии - тез. докл. - Москва, **2015** - С. 297
5. **А. В. Ядыков**, Л. В. Яминова, А. Г. Львов, В.З. Ширинян «Циклизация триарилдивинилкетонов в водных условиях под действием ультразвука» // Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней WSOC-2018 - тез. докл. - Красновидово, **2018** - С. 258
6. **А. В. Ядыков**, В. З. Ширинян "Дивергентная кислотно-катализируемая циклизация триарилдивинилкетонов" // Всероссийская конференция: "Взаимосвязь ионных и ковалентных взаимодействий в дизайне молекулярных и наноразмерных химических систем" ChemSci 2019 - тез. докл. - Москва, **2019** - С. 68
7. **A. V. Yadykov**, V. Z. Shirinian "Acid-catalyzed cyclization of triaryl- and diaryl- divinyl ketones" // International conference: "Catalysis and Organic synthesis" ICCOS 2019 - Москва, **2019** - С. 171
8. **А. В. Ядыков**, К. М. Флоренский, В. З. Ширинян "Циклизация триарилдивинилкетонов: влияние природы арильных остатков и поляризуемости молекул" // Открытый конкурс-конференция научно-исследовательских работ по химии элементоорганических соединений и полимеров «ИНЭОС OPEN CUP» 2019 - Москва, **2019** - С. 180-182
9. **А. В. Ядыков**, А. Е. Ерёмченко, И. В. Сонин, В. З. Ширинян "Циклизации триарилдивинилкетонов: от аналогов комбретастатина А-4 до фотоактивных диарилэтенон" // Открытый конкурс-конференция научно-исследовательских работ по химии элементоорганических соединений и полимеров «ИНЭОС OPEN CUP» 2020 - Москва, **2021** - С. 163-166
10. **A. V. Yadykov**, A. E. Eremchenko, I. V. Sonin, V. Z. Shirinian "Switching the cyclization of polarized divinylketones: kinetic, acid and steric control" // XII Международная конференция молодых ученых «Mendeleev-2021» - Санкт-Петербург, **2021** - С. 668
11. **А. В. Ядыков**, И. В. Сонин, А. Е. Ерёмченко, В. З. Ширинян "Исследование эффекта поляризации на стабильность оксиаллильного катиона в реакции Назарова" // IX молодежная конференция по органической химии - Москва, **2021** - С. 45