

На правах рукописи

Балова Ирина Анатольевна

**СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И ПРЕВРАЩЕНИЯ
ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ДИАЦЕТИЛЕНОВ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора химических наук

Санкт-Петербург

2009 г.

Работа выполнена в ФГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Научный консультант доктор химических наук, профессор
Кузнецов Михаил Анатольевич

Официальные оппоненты доктор химических наук, профессор
Бакулев Василий Алексеевич

доктор химических наук, профессор
Маретина Ирина Александровна

доктор химических наук, профессор
Москвин Андрей Вадимович

Ведущая организация Иркутский Институт химии СО РАН

Защита состоится 2009 года в 15 часов на заседании совета Д212.232.28 по защите докторских и кандидатских диссертаций при Санкт-Петербургском государственном университете по адресу: г. Санкт-Петербург, Средний пр., д. 41/43, Большая химическая аудитория (БХА).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке им. А. М. Горького, СПбГУ, Университетская наб., д. 7/9.

Ваш отзыв просим направлять по адресу: 199004, г. Санкт-Петербург, Средний пр., д. 41/43, ученому секретарю совета Д212.232.28, тел/факс (812)3283946, e-mail: alexander.khlebnikov@pobox.spbu.ru.

Автореферат разослан 2009 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
профессор, доктор химических наук



А.Ф. Хлебников

1. Общая характеристика работы

Актуальность темы. Интенсивное развитие химии функционализированных диацетиленов связано с разнообразной биологической активностью, обнаруженной для природных соединений, содержащих сопряженную систему тройных связей. Природные диины и их синтетические аналоги применяются в качестве эффективных лекарственных препаратов, в том числе для лечения рака и ВИЧ. Молекулы, содержащие сопряженные тройные связи, являются также удобными синтетическими предшественниками при получении природных соединений с сопряженным диеновым фрагментом. Рост интереса к химии сопряженных диацетиленов в последние десятилетия связан с открытием явления твердофазной топохимической полимеризации, в результате которой образуются полидиацетилены (ПДА), обладающие набором интересных свойств, например, нелинейно-оптическими. Наиболее перспективными для применения в новых технологиях являются длинноцепные амфифильные диацетилены, образующие плёнки и мицеллы. Их используют при получении аналогов биологических мембран, искусственных липосом, самоорганизующихся супрамолекулярных структур, при создании сенсоров и биосенсоров, в опто-электронных технологиях. Однако методы синтеза длинноцепных амфифильных диацетиленов достаточно ограничены, что лимитирует и возможность их применения. Представлялось целесообразным изучить возможности использования многопозиционной прототропной изомеризации диацетиленов в синтезе их функционализированных производных. Эта реакция («диацетиленовая молния») предложена нами в качестве метода синтеза длинноцепных 1,3-диinov из доступных интернальных изомеров. Использование «диацетиленовой молнии» в сочетании с реакциями гомо-, гетеро- и кросс-сочетания открывает новые перспективы для получения функционализированных диацетиленовых и полииновых соединений. Учитывая, что при изомеризации образуются литиевые производные терминальных изомеров, предполагалось также использовать «диацетиленовую молнию» как метод генерирования 1-литийо-1,3-диinov для их *in situ* реакций с электрофильными реагентами. Функционализированные диацетилены представляют интерес не только как целевые соединения, но и как перспективные объекты исследования их химических превращений. Так, по сравнению с функциональными производными ацетиленов, которые широко используются при получении разнообразных гетероциклов, примеров аналогичных реакций с участием функционализированных диinov известно мало. В то же время, сопряженная система тройных связей может оказывать влияние как на реакционную способность молекулы, так и на направление реакции циклизации, а замыкание цикла с участием одной из тройных связей дает оригинальный метод получения гетероциклов, содержащих этинильный заместитель. Реализация такого подхода позволяет существенно расширить синтетический потенциал образующихся гетероциклических соединений. Исследования, направленные на разработку новых эффективных методов синтеза функционализированных диацетиленов и исследование их превращений является актуальной задачей. В связи с этим, **целями диссертационной работы** являлись:

- разработка новых способов синтеза функционализированных диацетиленов с использованием реакции многопозиционной прототропной изомеризации как метода

получения 1,3-дииннов и генерирования 1-литиио-1,3-дииннов;

- изучение общих закономерностей реакций циклизации и циклоконденсации функционализированных соединений, содержащих сопряженную диацетиленовую систему, для разработки синтетических подходов к этинилзамещенным гетероциклам.

Диссертационная работа выполнялась в соответствии с планом НИР Химического факультета СПбГУ по темам «Развитие современных методов синтетической и аналитической органической химии», «Новые селективные методы синтеза и новые технологии в идентификации и концентрировании при хроматографическом и электрофоретическом определении ациклических и гетероциклических азотсодержащих соединений» (шифры 3.8.00, 3.0.05, № № государственной регистрации 01.2.00.10703, 101.2.00.503095) и проектами, поддержанными грантами: ISF Research Grant NX 9000, 1994, ISF-RFBR Research Grant NX 9300, 1995; РФФИ: 98-03-42018, 98-03-42010, 98-03-32744, 02-03-32229, 05-03-32504; INTAS, Grant, 97 31999.

Научная новизна исследований. Установлены факторы, влияющие на полноту протекания реакции и выходы терминальных изомеров при многопозиционной прототропной изомеризации диацетиленовых углеводородов и третичных диацетиленовых спиртов под действием 2-аминоэтиламида лития, что позволило применить эту реакцию как эффективный метод синтеза алка-1,3-дииннов. С использованием этого подхода могут быть также получены терминальные диацетиленовые спирты, но, из-за их меньшей устойчивости, с умеренными выходами. Предложена новая методология синтеза функционализированных диацетиленов, заключающаяся в генерировании 1-литииоалка-1,3-дииннов в «диацетиленовой молнии» и их последовательных реакциях с электрофильными реагентами, исключая стадии выделения и металлирования малоустойчивых терминальных дииннов.

Обнаружено необычное течение реакции 1-литииоалка-1,3-дииннов с бензонитрилами. Показано, что присоединение алка-1,3-диинидов лития к тройной $C\equiv N$ связи в присутствии избытка 2-аминоэтиламида лития сопровождается изомеризацией первоначально образующихся иминов и приводит к (*Z*)-1-арил(алк-1-ен-3,5-диинил)аминам. Последние в условиях реакции и при выделении подвергаются циклоконденсации, давая с хорошими суммарными выходами 2,6-диарил-3-(алка-1,3-диинил)-4-(алк-2-инил)пиридины. Данное превращение является первым примером гетероциклизации с сохранением трех тройных связей в заместителях образующегося гетероцикла. Определены возможности и ограничения данного подхода к синтезу 1-арилалк-1-ен-3,5-дииниламинов и 3-(1,3-алкадиинил)-4-(2-алкинил)-2,6-диарилпиридинов.

Показано, что циклизация и циклоконденсация вторичных аминов и производных *орто*-фенилендиамин, содержащих при атоме азота пента-2,4-диинильный фрагмент с фенилизотиоцианатом и сероуглеродом, приводит к проп-1-илидензамещенным гетероциклам, содержащим 1,3-тиазолидиновое ядро: *N*-фенил-[5-(проп-2-инилиден)-1,3-тиазолидин-2]-иминам и тиазолидино[3,2-*a*]бензимидазолам. В случае *N*-бутил(бензил)-алка-2,4-дииниламинов, наряду с тиазолидинимидами, образуются 5-(алк-2-инилиден)-2-фенилимино-1,3-тиазолидин-4-оны.

Определены закономерности протекания реакции Рихтера в ряду *o*-(алка-1,3-

диинил)арендиазониевых солей в зависимости от их метода генерирования, природы заместителей в бензольном ядре, природы растворителей. Установлено, что первичным продуктами циклизации являются 4-галоген-3-этинилциннолины. При наличии электроноакцепторных заместителей или проведении циклизации в среде метанола, насыщенного HCl, образование 4-хлор-(бром)-3-этинилциннолинов сопровождается их гидролизом с последующей циклизацией 3-(алк-1-инил)-4-гидроксициннолинов в алкилфуро[3,2-*c*]циннолины. В среде метанола гидролизу предшествует метанолиз.

Практическая ценность работы состоит в развитии методов получения функционализированных диацетиленов и разработке новых стратегий синтеза этинилзамещенных и конденсированных гетероциклических соединений на их основе.

С использованием «диацетиленовой молнии» в качестве ключевой стадии синтеза предложены новые, экономичные методы получения длинноцепных алкатетраинов и тетраиндиолов. Разработан удобный метод синтеза алка-1,3-диинилзамещенных ароматических и гетероароматических соединений, содержащих функциональные группы различной природы, включающий последовательность реакций «диацетиленовой молнии» и Pd/Cu-катализируемого кросс-сочетания с арилиодидами. Метод позволяет также получать поли(алка-1,3-диинил)арены и гетарены.

Возможности и перспективы применения оригинальной синтетической методологии, основанной на генерировании *in situ* 1-литию-1,3-диинов, для получения длинноцепных функционализированных диацетиленов продемонстрированы на примере их реакций с различными электрофильными реагентами: ω-бромалканолами, оксиранами, кетонами, производными кислот. Разработанный подход позволил получить диацетиленовые спирты различного строения, 1,3,6,8-тетраин-5-олы и α-диацетиленовые кетоны из доступных исходных соединений и с хорошими суммарными выходами, исключая стадии выделения и металлирования лабильных терминальных диinov. Обнаружены синтетически полезные последовательности трансформации продуктов взаимодействия 1-литиюалка-1,3-диинов с бензонитрилами, приводящие к 3-(алка-1,3-диинил)-4-(алк-2-инил)-2,6-диарилпиридинам с высокими суммарными выходами.

Разработан метод получения вторичных аминов и производных *орто*-фенилендиамин, содержащих при атоме азота пента-2,4-диинильный фрагмент. На основе реакции *N*-(пента-2,4-диинил)- и *N*-(проп-2-инил)-*о*-фенилендиаминов с сероуглеродом предложен новый подход к построению тиазолидино-[3,2-*a*]бензимидазольной гетероциклической системы путем одновременного формирования двух гетероциклических фрагментов.

Предложен перспективный подход к получению 4-бром(хлор)-3-этинилциннолинов в результате циклизации *о*-(алка-1,3-диинил)арендиазониевых солей при их генерировании из 1-(2-[алка-1,3-диинил]арил)-3-фенил-3-этилтриазенов. Данный подход открывает новые возможности для использования 4-бром(хлор)-3-этинилциннолинов в качестве реакционноспособных билдинг-блоков в синтезе, в том числе, поликонденсированных гетероциклов разнообразной природы на основе tandemных реакций нуклеофильного замещения – циклизации, что было также продемонстрировано в настоящей работе.

Разработанные методы синтеза функционализированных диацетиленов, выявленные

закономерности их химического поведения в реакциях циклизации и циклоконденсации и сделанные на их основе обобщения представляют собой основу для нового научного направления: синтез этинилзамещенных и конденсированных гетероциклических соединений на основе функционализированных диацетиленов.

Положения выносимые на защиту:

- методология синтеза функционализированных диацетиленов с использованием реакции многопозиционной прототропной изомеризации для получения алка-1,3-диенов и генерации *in situ* 1-литиио-1,3-диенов и их последовательных реакций с электрофильными реагентами;
- синтетическая стратегия получения этинилзамещенных гетероциклов на основе функционализированных диацетиленов, факторы, определяющие их реакционную способность, направление и селективность реакций циклизации и циклоконденсации;
- выявленные закономерности и сделанные на их основе обобщения.

Апробация работы

Материал диссертации неоднократно представлялся и обсуждался на Российских и международных конференциях, среди которых: 9th European Symposium of Organic Chemistry, 1995, Warsaw, Poland; 12th International Congress of Organic Synthesis, 1998, Venice, Italy; 13th International Congress of Organic Synthesis, 2000, Warsaw, Poland; Международная конференция «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов», 2001, Москва; International symposium «Advances in science for drug discovery», 2005, Moscow – St.-Petersburg; XVIII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, 2007, Москва; Международная конференция "Химия соединений с кратными углерод-углеродными связями", 2008, Санкт-Петербург; и в приглашенных докладах (Омский государственный университет, 1998; University of Georgia, USA, 2006). По теме диссертации опубликованы 26 статей в отечественных и международных периодических изданиях и тезисы 32 докладов.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 290 страницах и состоит из введения, краткого литературного обзора, посвященного исследованию многопозиционной прототропной изомеризации ацетиленовых соединений и ее применению в органическом синтезе, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы из 236 наименований, списка публикаций по теме диссертации.

2. Основное содержание работы

«Ацетиленовая молния», как метод получения терминальных ацетиленов из дизамещенных изомеров, нашла многочисленные применения в синтезе, в том числе, природных биологически активных соединений. В отличие от ацетиленов и их производных, синтетический потенциал подобной реакции сопряженных диацетиленов не был изучен. В то же время, разработка методов функционализации терминальных диенов, легко получаемых из доступных дизамещенных изомеров в «диацетиленовой молнии», имеет особое значение для синтеза несимметрично замещенных длинноцепных диацетиленов – мономеров для твердофазной топохимической полимеризации, а также природных диенов, полииенов и их аналогов. При выполнении работы был использован

набор дизамещенных диацетиленов: гекса-2,4-диин (**1а**), дека-4,6-диин (**1б**), додека-5,7-диин (**1г**), тетрадека-6,8-диин (**1д**), гексадека-7,9-диин (**1е**), а также ундека-5,7-диин (**1в**).

2.1. Исследование прототропной изомеризации диацетиленовых углеводородов

В соответствии с поставленными целями, первой задачей работы стало изучение факторов, влияющих на степень конверсии дизамещенных диацетиленов в терминальные изомеры и выход последних, а именно: соотношения диацетилен:амид, концентрации амида и состава растворителя. Поскольку предполагалось использовать эту реакцию как метод генерирования литиевых производных терминальных дииннов для их последующего взаимодействия с электрофильными реагентами, необходимо было установить, какой минимальный избыток амида достаточен для полной конверсии исходных соединений, а также изучить возможность исключения диамина из состава растворителей.

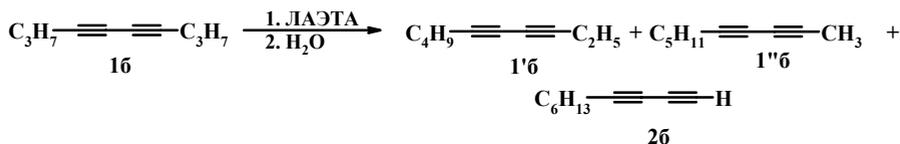
В качестве основания был выбран 2-аминоэтиламин лития (ЛАЭТА), который, в отличие от аминоксидов натрия и калия, обладает преимуществом в перпаративном плане, поскольку получается прямым растворением лития в избытке этилендиамина (ЭДА), и имеет лучшую растворимость. Его эффективность при изомеризации диацетиленовых углеводородов была показана ранее [*Л. А. Ремизова, И. А. Балова, И. А. Фаворская. ЖОрХ, 1986, 2459*] и установлено, что добавление к ЭДА неполярных растворителей повышает выход терминальных изомеров. Нами было также обнаружено, что литий легко образует 2-аминоэтиламин не только с чистым ЭДА, но и с его раствором в абсолютном ТГФ, использовавшимся для замены этилендиамина в смеси растворителей. В качестве модельного соединения был выбран дека-4,6-диин (**1б**). Для контроля за ходом изомеризации **1б** пробы после обработки анализировали методами ГЖХ, ИК-спектроскопии и спектроскопии ЯМР. В качестве стандартов использовали исходный декадиин (**1б**) и дека-1,3-диин (**2б**), данные представлены в табл. 1.

Полученные результаты показывают, что на образование терминального изомера в процессе изомеризации влияет как соотношение диацетилен:амид, так и состав растворителя и концентрация амида. При двукратном избытке амида (концентрации 1,2 М) и частичной замене ЭДА на ТГФ, образования терминального изомера **2б** не наблюдалось (опыт 1). По данным ГЖХ-анализа, в полученной смеси содержался исходный углеводород **1б** и два интернальных изомера **1'б**, **1''б**, что было доказано окислением смеси изомерных углеводородов и идентификацией полученных карбоновых кислот методом ГЖХ. Увеличение избытка амида до четырех эквивалентов приводит к образованию терминального изомера, но на степень конверсии оказывает влияние состав растворителя, что связано со склонностью литийорганических соединений к образованию комплексов, в том числе устойчивых комплексов с аминами. Присутствие диаминов стабилизирует литиевое производное алка-1,3-диина за счет комплексобразования и способствует смещению равновесия в сторону изомера **2б** (ср. опыты 2, 2* и 3; 4 и 5). Очевидно, литиевое производное терминального изомера в условиях реакции образует комплексы и с амидом лития. Было обнаружено, что соотношение изомеров через 5 мин после начала реакции в последующих пробах меняется мало (см. опыт 3), что свидетельствует о выведении основания из сферы реакции.

Уменьшение доли полярного растворителя (ТГФ) также приводит к полной конверсии

дизамещенных в терминальный изомер (ср. опыты 4 и 6, 7, 8) даже при отсутствии ЭДА в

Таблица 1. Данные по изомеризации дека-4,6-диина (**16**)^a



№	Мольное соотношение 16:амид (Самида, М)	Объемное соотношение растворителей бензол:гексан:ТГФ:ЭДА	Соотношение изомеров ^a 16 / (1'6+1''6) / 26 (%)
1	1:2 (1,2)	1:1:1,2:0,8	48 / 52 / -
2	1:4 (1,2)	1:1:1,5:0,6	4,5 / - / 95,5
2*	1:4 (1,2)	1:1:1,4:0,8 ^b	- / - / 100
3	1:4 (1,2)	1:1:2,1:-	17 (16,5) / 30 (20) / 53(63,5) ^a
4	1:4 (1,3)	1:1:1,5:-	13 / 17 / 70
5	1:4 (1,3)	1:1:1:0,6	- / - / 100 ^c
6	1:4 (1,3)	1:1:1:-	- / - / 100 ^c
7	1:3 (1,4)	1:1:1:-	- / - / 100 ^c
8	1:3 (1,3)	1:1:1:-	- / - / 100 ^c
9	1:2 (1,5)	1:1:1:-	10 / 15,5 / 74,5

^a) Температура реакции 16–18°C, пробы отбирали через 5, 10, 20 и 30 мин после прибавления углеводорода к раствору амида, данные приведены для проб через 10 мин после начала реакции.

^b) Вместо ЭДА использован ТМЭДА.

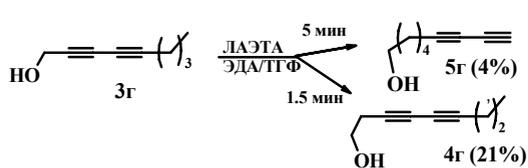
^b) В скобках указан состав через 10 ч реакции.

^c) Реакционная смесь через 5 мин содержала только терминальный изомер **26**.

составе растворителей. Данный факт связан со снижением растворимости литиевых производных терминальных изомеров в этих условиях, что также способствует смещению равновесия в сторону их образования. Было установлено, что оптимальными для проведения изомеризации являются условия опыта 7, когда в присутствии 3-кратного избытка ЛАЭТА уже через 5 мин от начала реакции происходит полная конверсия дизамещенных углеводородов **16**, **1'6**, **1''6**. Кроме того при выделении дека-1,3-диина **26** был получен лучший выход (90%). Уменьшение количества амида до двух эквивалентов при увеличении концентрации до 1,5 М приводит к образованию терминального диацетиленового **26**, содержание которого через 10 мин составило 74,5% (по данным ГЖХ, опыт 9). Однако в этом случае наблюдалась не полная конверсия дизамещенных в терминальный изомер и значительное осмоление реакционной смеси.

В результате проведенных на примере декадиина **16** исследований нами были установлены факторы, влияющие на степень конверсии и выход терминального изомера в «диацетиленовой молнии». Это позволило подобрать оптимальные условия проведения реакции при исключении диамина из состава растворителя в присутствии 3-кратного избытка амида (концентрация 1,4 М), необходимого для полной конверсии, что было распространено на гомологи декадиина при проведении последующих реакций.

диин-2-ола (**3б**) с четырьмя эквивалентами ЛАЭТА в среде ТГФ, даже при концентрации амида 1,38 М, привела к образованию 2-метилдека-4,6-диин-2-ола (**4б**) – изомера гомопротропного типа, выделенного с выходом 86% (опыт 10). В присутствии четырех и восьми эквивалентов ЭДА по отношению к спирту **3б** (опыты 11, 12, табл. 2) в реакции образовывалась смесь гомопротропного **4б** и терминального **5б** изомеров в соотношении 1:1. В случае спиртов присутствие ЭДА в смеси растворителей, очевидно, необходимо для разрушения комплексов алкоголята и амида, образование которых препятствует участию последнего в изомеризации. Использование двенадцати эквивалентов диамина по отношению к спирту **3б** (ЭДА:ТГФ – 1:2) привело к полной конверсии дизамещенных в терминальный изомер (опыт 13). Изомеризация первичного диацетиленового спирта нона-2,4-диин-1-ола (**3г**), в условиях аналогичных опыту 8 (табл.



2), сопровождалась значительным смолообразованием. Изомер **5г** с терминальной системой тройных связей удалось выделить лишь с выходом 4%. При обработке реакционной смеси через 1,5 мин от

начала реакции получено 5% исходного спирта **3г** и 21% гомопротропного изомера, нона-3,5-диин-1-ола **4г**.

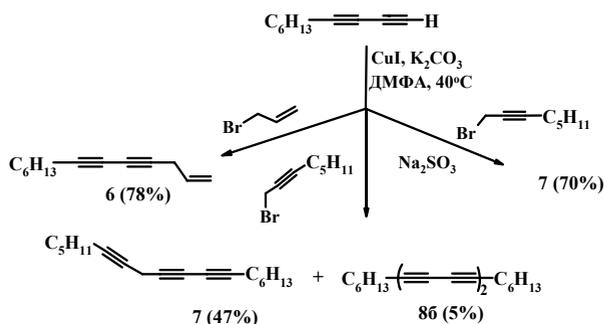
Полученные нами данные свидетельствуют о неустойчивости диацетиленовых спиртов как в условиях изомеризации, так и при их выделении, Третичные диацетиленовые спирты более устойчивы по сравнению с первичными, в этом случае «диацетиленовая молния» позволяет получать терминальные изомеры с умеренными выходами.

Таким образом, в многопозиционной прототропной изомеризации диацетиленов под действием 2-аминоэтиламида лития важную роль играют процессы комплексообразования, что особенно заметно в случае спиртов, образующих наряду с диинидами алкоголяты лития. Проведенные нами на этом этапе исследования позволили выявить основные факторы, влияющие на степень конверсии и выходы терминальных диацетиленовых углеводородов и спиртов, что дало возможность использовать реакцию как эффективный метод синтеза алка-1,3-диенов, а также получать труднодоступные терминальные диацетиленовые спирты. Впервые проведена многопозиционная изомеризация диацетиленовых углеводородов при исключении диамина их состава растворителей, что является принципиальным для генерирования 1-литоалка-1,3-диенов и их последующих реакций с электрофильным реагентом.

2.3. Реакции гомо- и кросс-сочетания 1,3-диенов

Для определения возможности использования медных производных терминальных диенов в синтезе соединений, содержащих (*E*)-1-ен-4,6-диеновый и 1,4,6-трииновый структурные фрагменты и представляющих интерес при получении природных молекул и их аналогов, были исследованы реакции дека-1,3-диинида меди с аллилбромидом и 1-бромокт-2-ином. Енины и диены с кратными связями, разделенными метиленовой группой, малоустойчивы в основных средах и склонны к изомеризации в сопряженные

изомеры. Это обстоятельство затрудняет синтез подобных структур через ацетилениды щелочных металлов и реактивы Июича. Нами показано, что взаимодействие дека-1,3-динида меди с аллилбромидом в среде ДМФА в присутствии K_2CO_3 идет в мягких условиях, давая с высоким выходом целевой продукт, тридец-1-ен-4,6-дин (6). В реакции с 1-бромокт-2-ином наряду с целевым продуктом, октадека-6,9,11-трином (7), даже в среде аргона образуется побочный продукт дегидродимеризации терминального диацетилена – тетраин 86. Его образование может объясняться способностью соединений с активированными тройными связями принимать электрон от карбанионов металлоорганических соединений. Подавить образование тетраина удалось добавлением



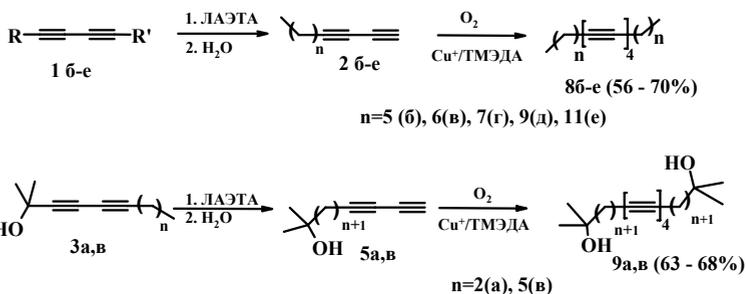
сульфита натрия. В этом случае триин 7 был получен с хорошим выходом.

Таким образом, показано, что алка-1,3-диниды меди могут быть успешно использованы в синтезе соединений, содержащих 1-ен-4,6-диинный и 1,4,6-трииновый структурные фрагменты. Несмотря на

увеличение кислотности протонов метиленовой группы при диацетиленовой системе, миграции кратных связей в условиях алкилирования не происходит.

Твердофазная полимеризация длинноцепных алкатетраинов дает материалы, обладающие нелинейно-оптическими свойствами, что вызывает повышенный интерес к синтезу этих соединений. Нами была разработана схема синтеза длинноцепных тетраинов, а также и тетраиндиолов, включающая в качестве ключевой стадии «диацетиленовую молнию».

Полученные терминальные углеводороды **2б-е** и третичные диацетиленовые спирты **5а,в** подвергались окислительной димеризации в условиях Глазера-Хея. Выходы тетраинов **8б-е** и тетраиндиолов



9а,в составили 56 – 70%. В ИК-спектрах тетраинов **8е**, **9а,в** присутствует очень интенсивная полоса при 2235 см^{-1} (для углеводородов **8б-е**) или при 2215 см^{-1} (для диолов **9а,в**), отвечающая валентным колебаниям сопряженной системы четырех тройных связей. В УФ-спектрах имеется интенсивная полоса поглощения $\lambda_{\text{макс}} 239\text{--}240 \text{ нм}$ ($I_{\text{ге}} \sim 5,5$) с характерной колебательной структурой. Полученные алкатетраины **8б-е** и тетраиндиолы **9а,в** проявляют высокую активность в твердофазной топохимической полимеризации. Для

полимеров тетраинов **8д,е** и растворов их олигомеров в CCl_4 и $CHCl_3$ (при массах мономеров 378 D (**8д**) и 434 D (**8е**); полученные значения средней молекулярной массы олигомеров 1100 D и 1300 D соответствуют тримерам) был обнаружен обратимый термохромный эффект. Пленки полимеров и растворы олигомеров при $55^\circ C$ изменяли цвет с синего на пурпурный ($\lambda_{\text{макс}}$ полученных растворов – 570 нм).

Использование реакции «диацетиленовой молнии» для получения терминальных диinov из доступных дизамещенных изомеров позволило существенно упростить схему синтеза длинноцепных тетраинов по сравнению с известными в литературе, а также впервые получить длинноцепные тетраиндиолы.

2.3.1. Синтез функционализированных 1-арил(гетарил)алка-1,3-диinov в реакциях Pd/Cu-катализируемого кросс-сочетания

На сегодняшний день одним из наиболее широко используемых методов получения арил- и гетарилзамещенных ацетиленов является Pd/Cu-катализируемое сочетание арилгалогенидов с терминальными ацетиленами. Однако применение в реакции кросс-сочетания 1,3-диinov ограничивалось их труднодоступностью и малой устойчивостью.

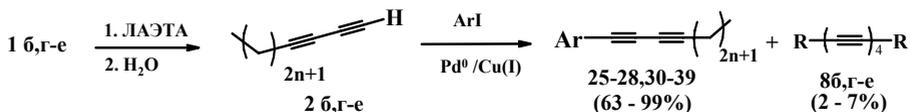
Нами предложен новый подход к синтезу функционализированных 1-арил(гетарил)алка-1,3-диinov с использованием последовательности реакции «диацетиленовой молнии» как метода получения алка-1,3-диinov и реакции их Pd/Cu катализируемого сочетания с иодаренами и гетаренами (реакция Соногаширы).¹

Ввиду малой устойчивости терминальных диinov предполагалось проводить синтезы как одnoreакторный процесс. В то же время известно, что Pd(II) может образовывать устойчивые комплексы с этилендиамином. С целью установления влияния ЭДА на ход кросс-сочетания при использовании солей Pd(II) было опробовано две процедуры с модельными алкадином **1г**, 4-иоданилином (**10а**) и 4-иодбензальдегидом (**11**). В процедуре **А** после проведения изомеризации **1г** к реакционной смеси добавляли воду в эквивалентном додекадиниду лития **2'г** и избытку амида количестве и сразу проводили кросс-сочетание. В процедуре **В** реакционную смесь после изомеризации обрабатывали водой, отделяли содержащий терминальный диин **2г** органический слой, который использовался в реакциях с арилгалогенидами. При использовании обеих процедур реакции протекали при комнатной температуре или небольшом нагревании ($40^\circ C$), давая продукты кросс-сочетания 2-(додека-1,3-диинил)анилин (**25б**) и 4-(додека-1,3-диинил)бензальдегид (**26б**) с выходами 70–95%. В опытах, где ЭДА был удален (процедура **В**), реакция протекала быстрее, кроме того наблюдалось небольшое увеличение выходов. Тем не менее, простота одnoreакторного метода (процедура **А**) делает эту методику предпочтительной.

Далее мы детально исследовали влияние соотношения реагентов, природы галогена и свойств заместителей в ароматическом ядре арилгалогенида, условий проведения и типа каталитической системы на выход продуктов, скорость и селективность замещения. В качестве объектов исследования были выбраны *диацетиленовые углеводороды* **1б,г-е**, *третичный диацетиленовый спирт*, 2-метилдека-3,5-диин-2-ол (**3б**) и широкий набор

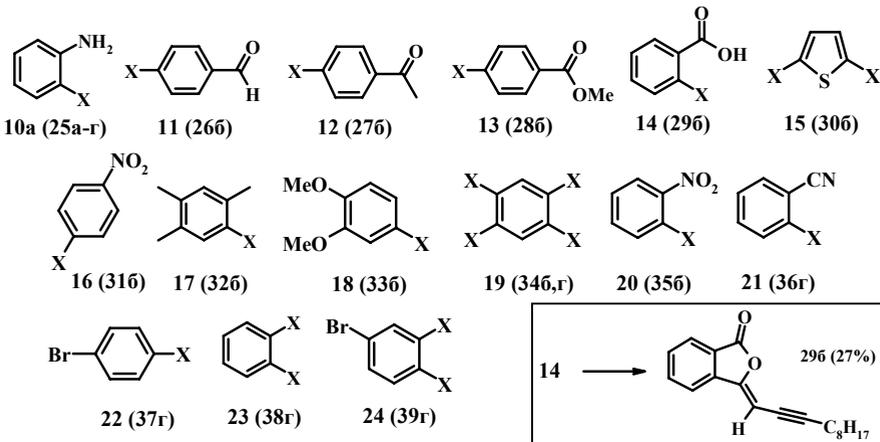
¹Автор выражает признательность проф. С.Ф. Василевскому (Институт химической кинетики и горения СО РАН, Новосибирск) за плодотворное сотрудничество при выполнении этой части работы.

арилгалогенидов **10-24**. Для катализа кросс-сочетания были использованы Pd(OAc)₂, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(PPh₃)₄ в присутствии CuI, PPh₃ и Et₃N. Опыты проводили с использованием процедуры **A**. Однако для менее реакционноспособных арилиодидов, содержащих несколько электронодонорных групп, и полииодаренов предпочтительнее применение методики **B**. Оказалось, что в этих условиях продукты кросс-сочетания дают только арилиодиды. Ароматические бромиды, в том числе активированные акцепторными группами (например, *n*-бромнитробензол), в реакцию не вступают. Повышение температуры приводит только к деструкции малоустойчивых терминальных диенов.



ArI
10-24: X = I

25-39 a : X = $\left(\text{---} \right)_2 \text{C}_6\text{H}_{13}$ в : X = $\left(\text{---} \right)_2 \text{C}_{10}\text{H}_{21}$
 б : X = $\left(\text{---} \right)_2 \text{C}_8\text{H}_{17}$ г : X = $\left(\text{---} \right)_2 \text{C}_{12}\text{H}_{25}$



Однако это обстоятельство позволяет, при наличии в молекуле арилгалогенида атомов брома и иода, проводить селективное замещение иода, что было показано на примере соединений **22** и **24**. Было установлено, что природа заместителей в ароматическом ядре арилиодидов не оказывает существенного влияния на ход реакции; во всех случаях целевые соединения были выделены с высокими выходами. В реакции также наблюдалось образование незначительных количеств (2–7%) продуктов окислительной димеризации терминальных диацетиленов – тетраинов **86,г-е**. Для полной конверсии арилиодидов оптимальным оказалось использование 25% избытка диацетиленового углеводорода **1**. В случае гексадекадина (**1e**) полной конверсии иодидов удавалось достичь только при его 1,5-кратном избытке. В реакциях с арилиодидами также несущественной оказалась природа катализатора, применение PdCl₂(PPh₃)₂ или Pd(PPh₃)₄ вместо ацетата палладия

дает близкие выходы. Единственным исключением явилась реакция додека-1,3-диамина (**2г**) с 2-иодбензойной кислотой (**14**). На стадии кросс-сочетания, при использовании процедур **A** и **B**, полная конверсия иодида проходила за 10 мин, но вместо 2-додека-1,3-диинилбензойной кислоты с невысоким (до 27%) выходом был выделен 3-(ундец-2-инилиден)фталид (**29б**). Подобные превращения известны в ряду моноацетиленовых аналогов с образованием продуктов как *эндо*-, так и *эндо*-циклизации. Увеличить выход фталида **29б**, так же как и обнаружить продукт *эндо*-циклизации, не удалось. Кроме того, в реакции оказался аномально высок выход тетраина **8г** (до 15%).

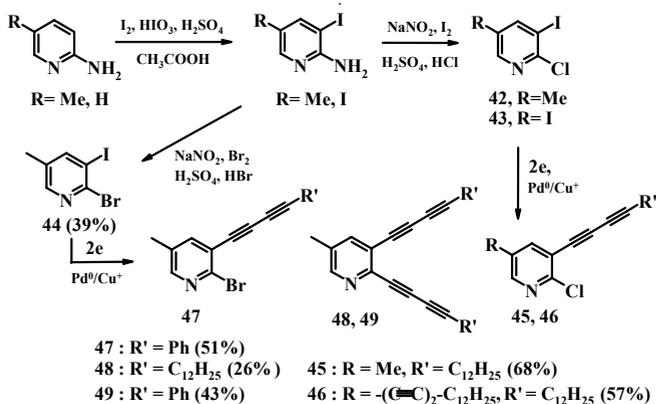
Была исследована возможность получения с помощью разработанного нами метода поли(алка-1,3-диинил)замещенных аренов и гетаренов. Предложенный подход позволяет легко вводить в молекулу ароматического соединения одновременно до четырех алкадиинильных заместителей. Выходы бис(алка-1,3-диинил)- **38г**, **39г** и тетракис(алка-1,3-диинил)замещенных производных бензола **34б,г**, а также 2,5-бис(додека-1,3-диинил)тиофена (**30б**) лежат в диапазоне 80–99%.

Реакция 4-иодбромбензола (**22**) с третичным диацетиленовым спиртом **5б**, полученным в результате изомеризации 2-метилдека-3,5-диин-2-ола (**3б**), не привела к продукту кросс-сочетания. Основным ее направлением явилось гомосочетание с образованием 2,19-диметилэйкоза-7,9,11,13-тетраин-2,10-диола (**9б**).

Мы исследовали также поведение 3-иод-2-хлор- и 2-бром-3-иодпиридинов (**42-44**), полученных из 2-аминопиридина и 2-амино-5-метилпиридина в реакции кросс-сочетания с терминальными диенами. Известно, что пиридины, содержащие атомы галогена во втором и четвертом положениях являются более реакционноспособными в реакции Соногаширы. В то же время реакционная способность в кросс-сочетании убывает в ряду иод – бром – хлор. Данных о скоростях замещения нескольких атомов галогена в зависимости от их природы и положения в пиридиновом цикле в литературе обнаружено не было.

Кросс-сочетание 3-иод-2-хлор-пиридинов **42** и **43** с терминальным алкадином **2д**,

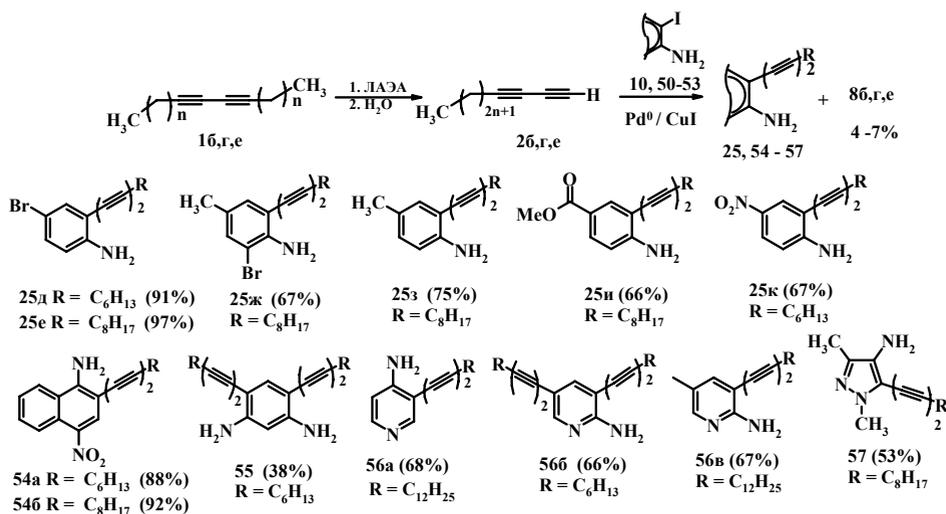
даже при использовании в качестве катализатора $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и нагревании до 65°C , дает лишь продукты замещения иода (**45**, **46**). Увеличение температуры реакции приводит к полной деструкции терминальных диенов. При сочетании 2-бром-3-иод-5-метилпиридина (**44**) с фенилбута-1,3-диеном (**40**), использование и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ уже при 20°C приводит к



образованию 3-(4-фенилбута-1,3-диинильного) производного **47**. Продукты замещения как

иода, так и брома **48** и **49** были получены только в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ при повышении температуры до 45°C . Таким образом показано, что в реакциях кросс-сочетания 3-иод-2-хлор- и 2-бром-3-иодпиридинов с терминальными диацетиленами скорость замещения иода в третьем и пятом положениях значительно больше, чем скорость замещения брома и хлора во втором положении, что позволяет селективно вводить бутадиинильные заместители в пиридиновый цикл. Соединения **34**, **38**, **39** и **41**, **48**, **49**, формально, содержат в структуре ентетраиновый фрагмент и представляют интерес для получения аценов в результате циклизации Бергмана. Разработанный нами подход к получению полиалкадиинилзамещенных аренов и гетаренов открывает новые перспективы для их применения при создании оптоэлектронных материалов.

Отдельную проблему составила разработка методики получения по этой схеме диацетиленовых производных арил(гетарил)аминов. Для исследования был выбран широкий ряд иоданилинов **10**, содержащих донорные и акцепторные заместители, 2-иод-4-нитронафтил-1-амин **50**, диидпроизводное *meta*-фенилендиамин **51**, а также иодзамещенные гетероциклические амины **52a-в** и **53**, различающиеся природой ароматического цикла. Терминальные диацетилены **26,г,е**, полученные в «диацетиленовой молнии», без выделения вводили в реакцию Pd/Cu катализируемого кросс-сочетания с иодидами арил(гетарил)аминов **10**, **50-53**, в результате которой были получены соответствующие диацетиленовые производные анилинов **25д-к**, нафтиламина **54**, *ortho*-фенилендиамин, аминопиридинов **56a-в**, и аминопиразола – **57**.



Вне зависимости от электронной природы заместителей в ароматическом ядре и природы гетероциклического ядра исходных аминов **10**, **50-53** реакции проходят в мягких условиях и дают выходы целевых соединений от хороших до высоких. В реакции также наблюдалось образование незначительных количеств тетраинов **86,г,е** – продуктов димеризации терминальных диацетиленов. Исключением явился синтез диацетиленового

производного *мета*-фенилендиамин **55**, где образуется смесь продуктов замещения одного и двух атомов иода, а низкий выход обусловлен сложностью их разделения. Наряду с хроматографическими методами была отработана процедура выделения диацетиленовых производных аминов в виде гидрохлоридов. Выходы гидрохлоридов несколько меньше выходов свободных оснований, но эта методика значительно проще, а соединения оказываются более устойчивыми при хранении.

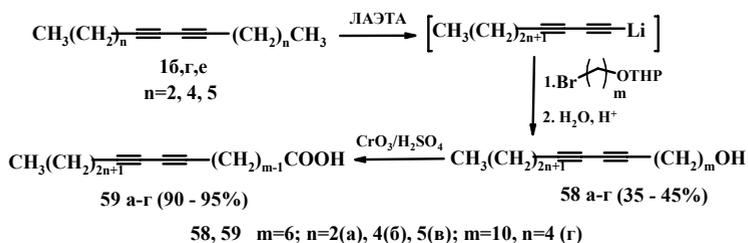
Таким образом, в результате проведенных исследований нами предложен новый эффективный метод получения (алка-1,3-диинил)аренов и гетероаренов, содержащих самые разнообразные функциональные группы. Разработанный метод открывает возможности их дальнейшего использования в синтезе, в первую очередь, запланированных конденсированных гетероциклов.

2.4. Взаимодействие 1-литиио-1,3-дииннов с электрофильными реагентами

Ацетилениды лития нашли широкое применение в органическом синтезе. Большая селективность по сравнению с другими С-нуклеофилами, линейная структура ацетиленового фрагмента, что позволяет вводить его в молекулы, имеющие стерически затруднённые реакционные центры, возможность последующей трансформации тройной связи делает их порой незаменимыми при получении сложных молекул. Большинство примеров применения литиевых производных терминальных диацетиленов относится к арил- или силзилзамещенным 1,3-бутадиинам, причем авторы отмечают, что они должны быть получены и использованы *in situ* из-за их низкой устойчивости. В случае алкильного заместителя при сопряженной системе тройных связей металлизирование осложняется побочными процессами: сопряженные тройные связи увеличивают кислотность как терминальных протонов, так и протонов метиленовой группы, что может приводить к продуктам диметаллирования и образованию смеси производных. Кроме того, устойчивость алка-1,3-дииннов падает с увеличением длины алкильного заместителя. Поскольку в «диацетиленовой молнии» терминальные изомеры образуются именно в виде диинидов лития, мы решили изучить возможность их использования *in situ* в реакциях с электрофильными реагентами, исключив стадии выделения и повторного металлизирования.

2.4.1. Реакции 1-литииоалка-1,3-дииннов с ω-бромалканолами. Синтез длинноцепных диацетиленовых спиртов и кислот

Уже первые опыты показали перспективность данного подхода для функционализации терминальных дииннов. Синтез длинноцепных диацетиленовых спиртов **58а-г** был



осуществлен в реакциях 1-литиио-1,3-дииннов **2'б,д,е**, полученных *in situ* из соответствующих интернальных изомеров **1б,д,е**, с *O*-тетрагидропиранильными

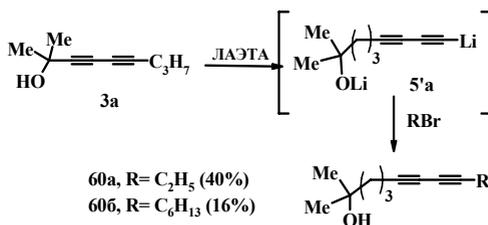
производными 6-бромгексан-1-ола и 10-бромдекан-1-ола. После снятия тетрагидропиранильной защиты суммарный выход спиртов **58** составил 35–45%. При их окислении реактивом Джонса практически с количественными выходами получены соответствующие длинноцепные алкадиновые кислоты **59а-г**.

Спирты **58б-г** и кислоты **59** являются кристаллическими веществами и проявляют активность в твердофазной полимеризации. На дневном свете бесцветные кристаллы быстро приобретали голубую окраску, а при длительной экспозиции или облучении УФ-светом – пурпурный цвет. Полученные диацетиленовые кислоты **59б,в** были использованы нами при создании модели ДНК-биосенсора в виде полимеризованных мультислоев, перенесенных на кремниевую подложку с термически окисленной поверхностью. Проведено исследование зависимости структуры и типа пленок от метода нанесения, что позволило получить полидиацетиленовые пленки, имеющие на поверхности карбоксильные группы, с помощью которых осуществлена иммобилизация молекул ДНК. Работа выполнялась совместно с группой проф. Ю.Г. Власова, (кафедра радиохимии СПбГУ) и группой доц. А.И. Янкловича (кафедра коллоидной химии СПбГУ).

2.4.2. С-Алкилирование литиевых производных терминальных диацетиленовых спиртов

Для выяснения принципиальной возможности модификации терминальных диацетиленовых спиртов *in situ* были проведены эксперименты по алкилированию ацетиленида терминального диацетиленового спирта **5а** бромэтаном и бромгексаном. Суммарные выходы спиртов **60а,б** оказались практически равными выходам терминальных изомеров спиртов, полученных при изомеризации.

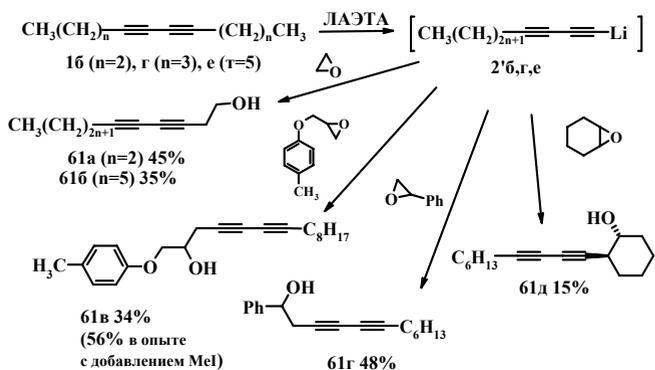
Проведение последовательных реакций литиевых производных малоустойчивых в условиях изомеризации и при выделении терминальных диацетиленовых спиртов продемонстрировало принципиальную возможность их модификации, исключая стадии выделения и металлирования.



2.4.3. Реакции 1-литоалка-1,3-диinov с оксиранами

Для синтеза β-диацетиленовых спиртов нами были исследованы реакции 1-лито-1,3-диinov **2'** с оксидами циклических и ациклических алкенов. Прототропную изомеризацию дизамещенных диinov **1** проводили в условиях опыта № 7 (табл. 1). Выходы β-диацетиленовых спиртов **61а,б,в,г** оказались сравнимы с выходами в реакциях алкилирования бромалканами. Раскрытие оксиранов, имеющих как *n*-толилоксиметильный, так и фенильный заместители, проходило региоселективно, в соответствии с правилом Красусского. Во всех опытах кроме диацетиленовых спиртов **61** были выделены соответствующие алка-1,3-диины **2** (8–12%). Склонность β-диацетиленовых спиртов к дегидратации в присутствии оснований из-за высокой кислотности протонов метиленовой группы, находящихся в α-положении к системе

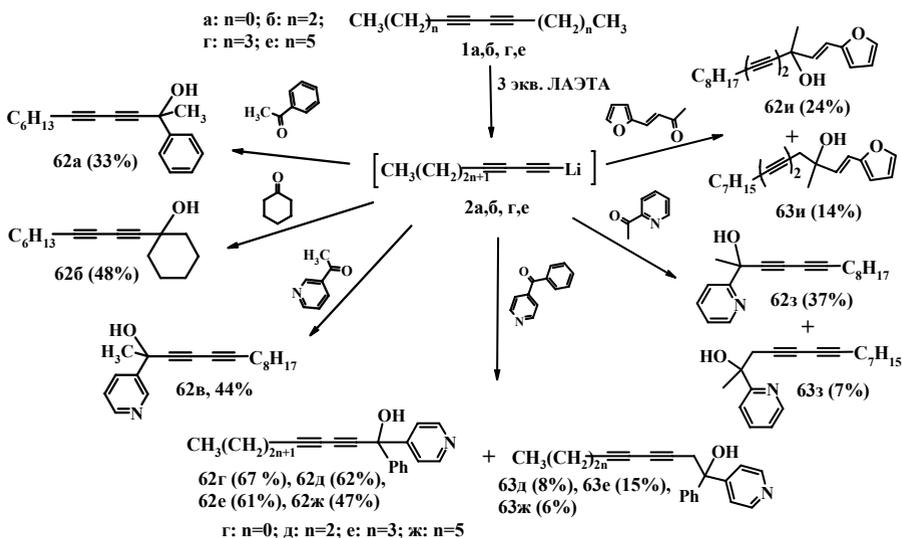
тройных связей, приводила к повышенному смолообразованию в этих опытах. В синтезе додека-3,5-диин-1-ола (**61a**) наряду с целевым продуктом был выделен продукт дегидротации – додека-1-ен-3,5-диин. На примере спирта **61в** было показано, что добавление к реакционной смеси метилиодида после окончания реакции диинида лития с оксираном, приводит к увеличению выхода спирта с 34 до 56%, что



связано с уменьшением основности среды при взаимодействии избытка ЛАЭТА с MeI. Низкая активность окисей циклических алкенов при взаимодействии с ацетиленидами лития ранее отмечалась в литературе. В наших опытах выход *транс*-2-(дека-1,3-диинил)циклогексан-1-ола (**61д**) – продукта взаимодействия 1-лито-1,3-декадиена (**2'б**) с окисью циклогексена – не превышал 15%, и наибольшее количество дека-1,3-диина (**2б**) (до 50% от взятого в реакцию углеводорода **1б**) выделяли в этих реакциях.

2.4.4. Реакции 1-литоалка-1,3-диinov с кетонами и сложными эфирами

Для получения α -диацетиленовых спиртов было исследованы реакции 1-литоалка-1,3-диinov (**2'а,б,г,е**) с широким набором карбонильных соединений: алкил-, фенил-, пиридилкетонами, α, β -непредельным кетоном и альдегидами.

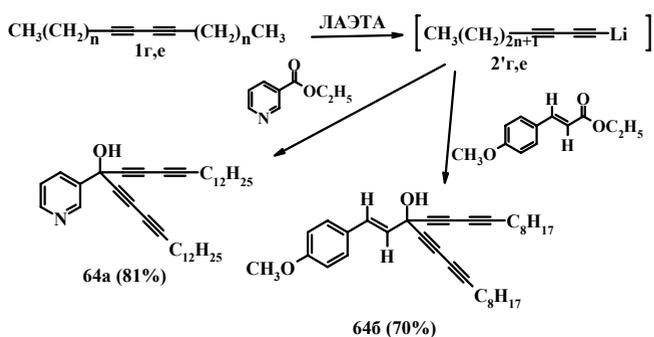


В реакциях литиевых производных **2'б,г** с ацетофеноном, циклогексаноном и

3-ацетилпиридином были получены алка-2,4-диинолы **62а-в**. Как и в случае с оксиранами, реакционные смеси содержали 5–12% терминальных углеводов **2**. Взаимодействие 1-литогекса-1,3-диина (**2'а**) с 4-бензоилпиридином также привело к ожидаемому продукту – спирту **62г**, но во всех остальных опытах с 4-бензоилпиридином и 2-ацетилпиридином наблюдалось образование двух продуктов, имеющих сходные спектральные характеристики. Второй продукт, выделенный из реакции литиодиана **2'б** с 4-бензоилпиридином наряду со спиртом **62д**, являлся его изомером – β-диацетиленовым спиртом **63д**. Остальные изомерные спирты **62е,ж,з** и **63е,ж,з** имели близкие хроматографические характеристики, разделить их не удалось, и соотношение продуктов в этих опытах определяли по данным спектров ПМР. В опытах с 1-лито-1,3-додекадином (**2'г**) и (*E*)-4-(2-фурил)бут-3-ен-2-оном, соотношение выделенных изомеров – α-диацетиленового спирта **62и** и β-диацетиленового спирта **63и** – составило 2:1.

Таким образом, в условиях реакции, в присутствии избытка 2-аминоэтиламида лития тройные связи в образующемся α-диацетиленовом спирте могут смещаться на один атом углерода, давая гомопропаргильный изомер **63**. Изомеризация α-алкадинолов в β-изомеры в условиях реакции оказалось достаточно необычным превращением и ключевым для понимания тех процессов, которые позднее мы наблюдали при взаимодействии 1-лито-1,3-диinov с бензонитрилами.

Реакции алкадиинидов лития **2'г** и **2'е** со сложными эфирами – этилникотинатом и



этиловым эфиром 4-метоксикоричной кислоты – привели к тетраинолам **64а,б**, которые были получены с высокими выходами.

Известно, что диацетилены с третичным атомом углерода в α-положении по отношению к

тройным связям неактивны в твердофазной полимеризации из-за стерических препятствий для необходимой упаковки молекул в кристалле. Нами обнаружено, что тетраиновые спирты **64а,б** при выделении полимеризуются с образованием красных кристаллов, элементный анализ которых соответствует составу мономера. По-видимому, наличие при третичном атоме углерода двух алка-1,3-диинильных заместителей уменьшает стерические препятствия и снимает это ограничение.

Реакции 1-литоалка-1,3-диinov с оксиранами и кетонами в присутствии избытка ЛАЭТА проходят селективно, и продукты их взаимодействия с амидом обнаружены не были. В то же время, в реакциях с фурфуролом и бензальдегидом были получены только симметричные основания Шиффа и наряду с ними выделены терминальные углеводороды **2**. По-видимому, увеличение электрофильности реагента приводит к снижению селективности его взаимодействия с ацетиленом в присутствии избытка амида.

Последовательные взаимодействия 1-литоалка-1,3-динов с ω -бромалканами, оксиранами, карбонильными соединениями и сложными эфирами позволяют в одну стадию, исключая выделение и металлизирование малоустойчивых 1,3-динов, получать широкий набор сопряженных диацетиленовых и тетраиновых спиртов с хорошими и высокими общими выходами. С учетом доступности исходных соединений предложенный подход может быть использован как метод синтеза таких производных.

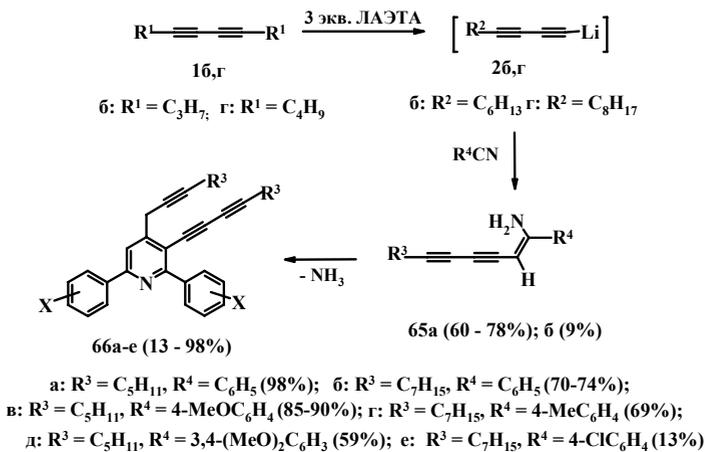
2.4.5. Реакции 1-лито-1,3-динов с бензонитрилами

Изучение реакции 1-литоалка-1,3-динов (**2**) с нитрилами было запланировано с целью получения длинноцепных α -диацетиленовых кетонов. Эта часть наших исследований дала неожиданные результаты и оказалась наиболее увлекательной.

Уже первые опыты по исследованию взаимодействия 1-литоалка-1,3-диона **2'б**, полученного *in situ* в «диацетиленовой молнии», с бензонитрилом дали неожиданный результат. Вместо имина или кетона с выходом 60% был выделен единственный продукт: 1-фенилундец-1-ен-3,5-дииниламин (**65a**). При хроматографическом разделении из реакции 1-лито-1,3-додекадиона (**2'р**) с бензонитрилом также был выделен единственный продукт, значительно отличавшийся по хроматографическим и спектральным характеристикам от енамина **65a**. На основании совокупности данных физико-химических методов исследования мы заключили, что этот продукт имеет структуру 4-(дец-2-инил)-3-(ундека-1,3-диинил)-2,6-дифенилпиридина (**66b**).

При выделении енамина **65a** в качестве полярной компоненты элюирующей системы был использован диэтиловый эфир, тогда как в случае пиридина **66b** разделение реакционной смеси проводилось с использованием хлористого метилена. В последующих опытах, при использовании в элюирующей системе диэтилового эфира, наряду с пиридином **66b** удалось выделить и енамин **65b**. В то же время было установлено, что в присутствии следов HCl или при хранении в растворе хлористого метилена енамин **65a** превращался в пиридин **66a** практически с количественным выходом.

Обнаруженное нами образование енаминов явилось нетривиальным результатом, так же как и их конденсация в мягких условиях в пиридины с сохранением трех тройных связей в заместителях образующегося пиридинового цикла.



Для установления механизма образования и последующего превращения енаминов, а

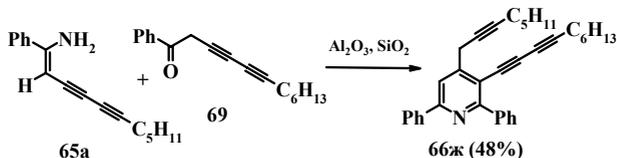
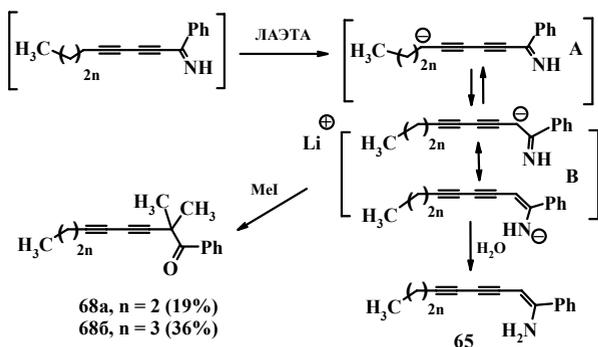
также для определения возможностей и ограничений данного подхода к синтезу алк-1-ен-3,5-дииниламинов и алкинилзамещенных пиридинов были исследованы реакции солей **2'б,г** с серией нитрилов, в которых группа CN находится при sp^3 -, sp^2 - и sp -гибридизованных углеродных атомах. Продукты взаимодействия 1-литоалка-1,3-диinov **2'б,г** с ароматическими нитрилами – енамины **65б-е** – при выделении превращались в пиридины **66б-е**. За исключением диацетиленового енамина **65а**, удалось выделить в незначительном количестве лишь енамин **65б** наряду с продуктом циклоконденсации **66б**. Образование ендииниламинов **65г-е** зафиксировано лишь по данным спектров ЯМР и масс-спектров реакционной смеси, в процессе выделения они полностью превращались в пиридины **66**. Суммарные выходы пиридинов оказались высокими, за исключением пиридина **66е** – продукта взаимодействия **2'г** с 4-хлорбензонитрилом. Наличие в молекуле бензонитрила акцепторного заместителя снижает селективность реакции диинида лития с нитрилом в присутствии избытка 2-аминоэтиламида лития, и наряду с пиридином **66е** наблюдалось образование амида 4-хлорбензойной кислоты, а также продуктов олигомерного характера.

Серия каскадных превращений в реакциях 1-литоалка-1,3-диinov с бензонитрилами обусловлена проведением реакции в присутствии избытка амида лития. Присоединение ацетиленида лития к тройной $C\equiv N$ связи, очевидно, первоначально приводит к образованию имина. Наиболее вероятным механизмом последующего превращения является образование анионного интермедиата **A** и его изомеризация в анион **B**. Образование аниона **B** подтвердили опыты, в которых после окончания реакции 1-лито-1,3-диinov (**2'б,г**) с бензонитрилом в реакционную смесь был добавлен избыток иодистого метила. Продукты бис метилирования – диацетиленовые кетоны **68а** и **68б** – удалось выделить с выходами 19 и 36% соответственно.

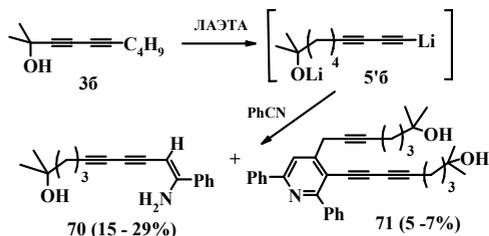
Под действием следов кислоты или на силикагеле ендииниламины претерпевают циклоконденсацию, давая термодинамически устойчивые производные пиридина. При этом одна молекула енамина выступает в качестве NC_3 , а вторая – C_2 компоненты.

Аналогичный продукт, пиридин **66ж**, с выходом 48% был получен при конденсации ендииниламина **65а** с 1-фенилдодека-3,4-диин-1-оном **69**.

Синтетическое применение реакции, к сожалению, оказалось ограниченным. В



реакциях диинидов лития **2'б,г** с 4-диметиламинобензонитрилом, 4-иодбензонитрилом, нитрилом кротоновой кислоты, нитрилом фенилпропионовой кислоты и 2-пиридинкарбонитрилом выделить и охарактеризовать продукты не удалось ввиду значительно смолообразования. Образование продуктов взаимодействия диинида лития **2'г** с *O*-тетрагидропиранильным производным ацетонциангидрина и 2,3-дигидро-1-бензотиофен-2-карбонитрилом не наблюдалось, были выделены исходные нитрилы и додека-1,3-диин.

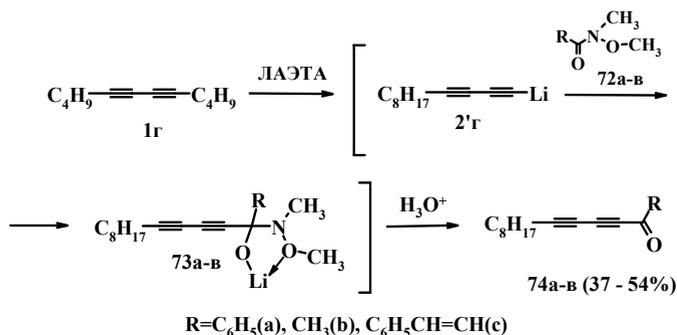


«диацетиленовой молнии» для генерации 1-лито-1,3-диенов из доступных дизамещенных изомеров и их последующее взаимодействие с бензонитрилами является новым синтетическим подходом к получению этинилзамещенных пиридинов. Реакции проходят как серия последовательных превращений, и разработанный метод позволил впервые получить ряд 3-(алка-1,3-диинил)-4-(алка-2-инил)-2,6-диарилпиридинов, синтез которых осуществлен, фактически, в режиме *one-pot* с хорошими выходами.

2.4.6. Реакции 1-лито-1,3-диинна с амидами Вейнреба, синтез додека-1,3-диинилкетонов

Было показано, что методология последовательных реакций литиевых производных терминальных диацетиленов, образующихся в результате многопозиционной прототропной изомеризации, может быть успешно применена для синтеза сопряженных α -диацетиленовых кетонов при использовании в качестве электрофильных агентов *N*-метил-*N*-метоксиамидов карбоновых кислот (амидов Вейнреба). Амиды Вейнреба **72а-в** гладко взаимодействуют только с 1 экв. ацетиленида **2'г** с образованием стабильных металл-хелатных интермедиатов **73**, которые после разложения реакционной смеси дают кетоны **74а-б** с хорошими суммарными выходами без примеси третичных спиртов.

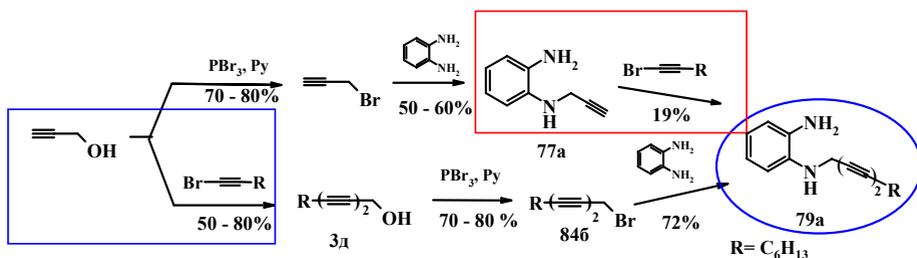
Предложенный удобный способ получения додека-1,3-диинилкетонов может быть распространен и на их гомологи, как было показано для реакций 1-лито-1,3-



диринов с другими электрофилами. Следует отметить, что описанные ранее способы синтеза алифатических сопряженных диринов базировались на значительно менее доступных терминальных диридах или их элементоорганических производных.

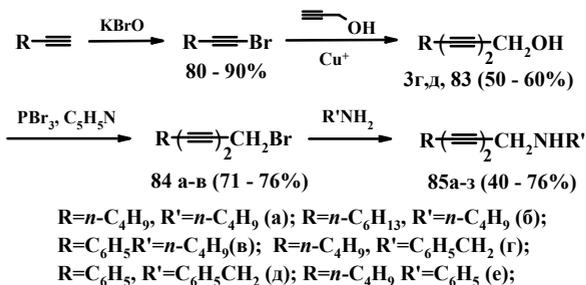
2.5. Реакции циклизации и циклоконденсации функционализированных диацетиленов

Многочисленные исследования последних лет показывают, что реакции циклизации функциональных производных ацетиленов являются эффективным путем создания самых разнообразных гетероциклических систем. В синтезе конденсированных гетероциклов в качестве исходных часто используют соединения, содержащие этинильные или *O*-(*N,S*)-проп-2-инильные заместители в соседнем положении по отношению к функциональной группе, с участием которых происходит циклизация. В ряду функциональных производных диринов известны лишь отдельные примеры аналогичных реакций гетероциклизации. Данный факт обусловлен, с одной стороны, их меньшей доступностью, а, с другой, меньшей стабильностью. В то же время наличие сопряженной системы тройных связей может оказывать существенное влияние как на реакционную способность молекулы, так и на регионаправленность реакций. Кроме того, сохранение одной из тройных связей в продукте циклизации является принципиально новым подходом к получению этинилзамещенных гетероциклических структур, который и разрабатывался в рамках настоящей работы. Наряду с получением функциональных производных, содержащих бута-1,3-диинильный фрагмент, нами были разработаны методы синтеза *N*-пента-2,4-диинилзамещенных производных аминов. При получении диацетиленовых производных *орто*-фенилендиамин (ОФДА) **79a-в** были опробованы две альтернативные схемы синтеза. В первой схеме, где диацетиленовый фрагмент создавался на последней стадии синтеза путем сочетания пропаргилзамещенных аминов с 1-бромокт-1-ином (метод Кадио-Ходжевича), реакции сопровождалась значительным смолообразованием, и выходы диацетиленовых производных оказались низкими. В другом варианте мы алкилировали



амины диацетиленовыми бромидами, полученными из соответствующих диацетиленовых спиртов. Оказалось, что лучшие суммарные выходы дает схема, в которой создание сопряженной диацетиленовой системы происходит на первой стадии.

Серия вторичных *N*-(пента-2,4-диинил)аминов **85a-з** была синтезирована с использованием разработанной схемы, для которых определены значения pK_a в метаноле методом неводного потенциометрического титрования. На основании полученных данных

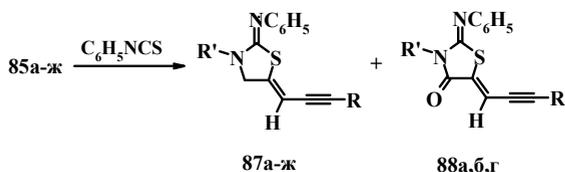


	85а	85б	85в	85г	85д
pK_a^{MeOH}	8.82	8.95	8.78	8.13	7.86

Утсаль, И.А. Фаворская. ЖОрХ, 1979, 467].

2.5.1. Реакции циклизации *N*-(пента-2,4-динил)аминов с фенилизотиоцианатом

При взаимодействии аминов **85а-ж** с фенилизотиоцианатом зафиксировать образование соответствующих тиомочевин не удалось из-за их быстрой циклизации с образованием *N*-фенил-[5-(проп-2-инилиден)-1,3-тиазолидин-2]-иминов **87а-ж**. Замыкание цикла проходит региоселективно по *5-exo-dig* типу. В случае более основных *N*-бутил- и *N*-бензилзамещённых аминов **85а,б,г**, имеющих алкильный заместитель при тройной связи, наряду с тиазолидиниминовыми **87а,б,г**, реакционные смеси содержали продукты их автоокисления – тиазолидин-4-оны **88а,б,г**.



$\text{R}'=\text{n-C}_4\text{H}_9$; $\text{R}=\text{n-C}_4\text{H}_9$ (а), $\text{R}=\text{n-C}_6\text{H}_{13}$ (б), $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$ (в);
 $\text{R}'=\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$; $\text{R}=\text{n-C}_4\text{H}_9$ (г); $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$ (д);
 $\text{R}'=\text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}=\text{n-C}_4\text{H}_9$ (е), $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$ (ж).

Продукт	Выход, %						
	а	б	в	г	д	е	ж
87	26	6	36	30	44	46	45
88	29	89		13			

только в ацетонитриле и в присутствии гидроксида калия. В отсутствие щелочного катализа образование продуктов реакции не наблюдается. В диэтиловом эфире реакция не проходит даже в присутствии основания. Таким образом, реакции диацетиленовых аминов **85** с фенилизотиоцианатом приводят к образованию тиазолидин-2-иминов и тиазолидинонов, содержащих в четвертом положении проп-1-инилиденовый заместитель. Сопряжённая система тройных связей в молекуле аминов снижает основность

можно заключить, что введение в β- и δ-положения по отношению к атому азота двух сопряжённых тройных связей приводит к значительному снижению основности по сравнению с *N*-(алк-2-инил)аминами. Так, амин **85а** имеет значение pK_a^{MeOH} на единицу меньше, чем его моноацетиленовый аналог – *N*-бутил(гепт-2-инил)амин (pK_a^{MeOH} 9.79 [В.П. Андреев, Л.А. Ремизова, О.Г.

взаимодействии с PhNCS. Более сильные основания, производные бутил- и бензиламина, быстро реагируют с PhNCS, как в неполярных (гексан, бензол), так и в полярных растворителях (диэтиловый эфир, ацетонитрил) при комнатной температуре. Реакции *N*-фенилзамещённых аминов **85е,ж** ($pK_a^{\text{MeOH}} < 4$) с фенилизотиоцианатом проходят

аминогруппы, но, в то же время, облегчает нуклеофильное присоединение к тройной связи при циклизации образующихся тиомочевин.

2.5.2. Циклоконденсация *N*-(проп-2-инил)- и *N*-(пента-2,4-динил)-*o*-фенилендиаминов с сероуглеродом и фенилизотиоцианатом

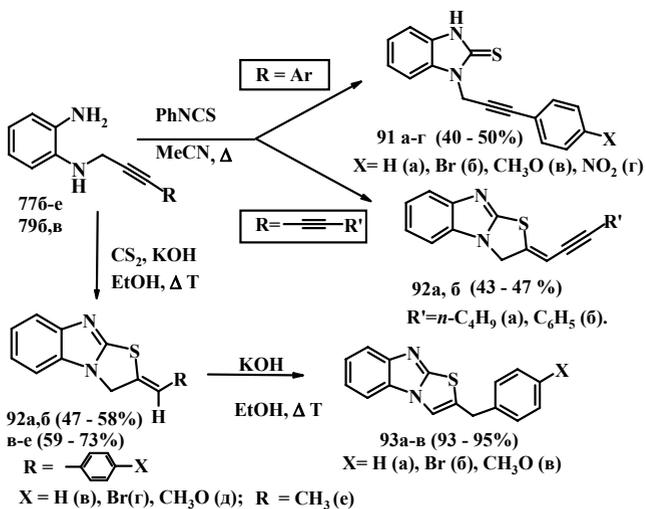
С целью разработки нового синтетического подхода к получению производных тиазоло[3,2-*a*]бензимидазола и тиазолидино[3,2-*a*]бензимидазола и для установления влияния структуры исходных соединений и условий проведения на ход реакции и выходы продуктов нами было проведено изучение взаимодействия моно- и диацетиленовых производных *o*-фенилендиаминов **776-г** и **796,в** с фенилизотиоцианатом и сероуглеродом. В известных синтезах этих гетероциклических систем используют уже готовый бензимидазольный фрагмент, и дальнейшие превращения направлены на создание 1,3-тиазольного цикла. Мы предположили, что в случае ацетиленовых и диацетиленовых производных ОФДА взаимодействие с фенилизотиоцианатом может привести к формированию одновременно двух гетероциклических ядер с одностадийным образованием тиазолино[3,2-*a*]бензимидазолов.

В реакциях моноацетиленовых производных ОФДА **776-д** с фенилизотиоцианатом наблюдалось образование лишь бензимидазольного цикла, соответствующие бензимидазол-2-тионы **91а-г** были выделены с выходами 40–50%. Последующая атака тиольной группы по тройной связи, которая могла бы привести к образованию 1,3-тиазолидинового цикла, не происходила. Причем такая циклизация не наблюдалась даже для соединения **77д**, в котором тройная связь была активирована *n*-нитрофенильной группой. Включение тройной связи в сопряженную диацетиленовую систему повышает ее электрофильность, и

взаимодействие динил-*o*-фенилендиаминов **796,в** с PhNCS приводит к образованию тиазолидино[3,2-*a*]бензимидазолов **92а,б**. Зафиксировать в реакционной смеси бензимидазол-2-тионы **91** в этом случае не удалось.

При использовании сероуглерода в качестве конденсирующего агента, в присутствии KOH из диацетиленовых производных ОФДА

796,в и гидрохлоридов моноацетиленовых производных ОФДА **77в-г,е** были получены тиазолидино[3,2-*a*]бензимидазолы **92а-е**. В этом случае выходы продуктов циклоконденсации оказались заметно выше. Образование тиолят-анионов в присутствии



основания нивелирует реакционную способность *N*-(пента-2,4-диинил)- и *N*-(проп-2-инил)-*o*-фенилендиаминов. Для соединений **92в-д** было показано, что под действием основания *экзо*-двойная связь легко изомеризуется в *эндо*-положение, давая соответствующие 2-бензилтиазоло[3,2-*a*]бензимидазолы **93а-в** с количественными выходами.

Циклоконденсация *N*-(пента-2,4-диинил)- и *N*-(проп-2-инил)-*o*-фенилендиаминов с сероуглеродом проходит как тандемное превращение с формированием сразу двух гетероциклических фрагментов, что является новым подходом к построению тиазолидино[3,2-*a*]бензимидазольной гетероциклической системы. Использование диацетиленовых производных в этом случае позволяет получать 2-(проп-2-инилиден)тиазолидино[3,2-*a*]бензимидазолы.

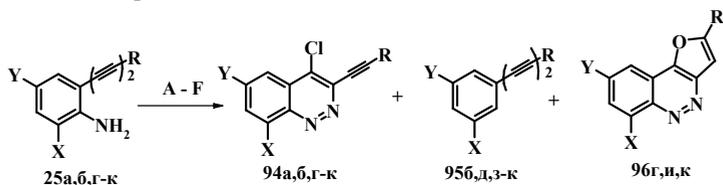
2.5.2. Исследование циклизации *o*-(алка-1,3-диинил)арендиазониевых солей

Химия соединений циннолинового ряда является актуальной и интенсивно развивающейся областью органической химии, поскольку производные циннолина проявляют широкий спектр биологической активности. Одним из методов синтеза циннолинового ядра является циклизация *o*-этиниларендиазониевых солей (реакция Рихтера), приводящая к образованию 4-гидроксициннолинов и/или 4-галогенциннолинов [S.F. Vasilevsky, E.V. Tretyakov. Liebigs Ann. Chem. 1995, 775]. Циклизация *o*-бута-1,3-дииниларендиазониевых солей представляет интерес как путь к 4-галоген-3-этинилциннолинам – перспективным строительным блокам, в частности для получения поликонденсированных гетероциклов. Однако из-за трудной доступности исходных диацетиленовых ариламинов имелся единственный пример диазотирования *o*-бута-1,3-дииниланилина, в котором с выходом 18% был получен 4-хлор-3-этинилциннолин [S.F. Vasilevsky, E.V. Tretyakov, там же]. Разработанный нами метод синтеза функциональных производных 1-арил-1,3-алкадиининов, в том числе *o*-алка-1,3-диинилзамещенных арил(гетарил)аминов позволяет использовать их в качестве доступных исходных соединений. Поэтому нами было проведено систематическое исследование реакции Рихтера в ряду диацетиленовых производных арендиазониевых солей с целью разработки нового подхода к синтезу 4-галоген-3-этинилциннолинов. Диазотирование *o*-(алка-1,3-диинил)ариламинов **25** проводили с использованием процедур **A–F**, данные экспериментов представлены в таблице 3.

Диазотирование аминов **25б** и **25д** в условиях, использованных ранее для этинилзамещенных анилинов (процедура **A**), дает 4-хлор-3-(алк-1-инил)-циннолины **94б,д** с выходами 23% и 10%. Наряду с ними были выделены продукты восстановительного дезаминирования – алка-1,3-диинилбензолы **95б,д** (опыты 1, 2).

Поскольку исходные соединения плохо растворимы в воде, что приводит к увеличению времени реакции и смолообразованию, последующие реакции с соединениями **25а,б,д** проводили с добавлением органических растворителей или с использованием органического диазотирующего агента – бутилнитрита (таблица 8, опыты 3–6). В реакциях с CuONO и в среде ТГФ (процедуры **B**, **C**) не наблюдалось заметного увеличения выхода 4-хлорциннолинов **94б,д** и также происходило образование продуктов дезаминирования **95б,д**. Оптимальным оказалось проведение реакции в смеси Et_2O –гексан

Таблица 3. Условия реакции и выходы продуктов циклизации *o*-алка-1,3-диниларендиазониевых солей



Опыты	25	R	X	Y	Процедура ^a	Продукты (выход, %)		
						94	95	96
1	б	C ₈ H ₁₇	H	H	A	б (23)	б (7)	-
2	д	C ₆ H ₁₃	H	Br	A	д (10)	д (5)	-
3	б	C ₈ H ₁₇	H	H	B	б (24)	б (5)	-
4	д	C ₆ H ₁₃	H	Br	C	д (12)	д (12)	-
5	а	C ₆ H ₁₃	H	H	D	а (36)	-	-
6	б	C ₈ H ₁₇	H	H	D	б (54)	-	-
7	в	C ₁₀ H ₂₁	H	H	D	в (34)	-	-
8	е ^б	C ₈ H ₁₇	H	Br	D	е (27)	-	-
9	з ^б	C ₈ H ₁₇	H	Me	D	з (28)	-	-
10	ж ^б	C ₈ H ₁₇	Br	Me	D	ж (33)	-	-
11	и	C ₈ H ₁₇	H	COOMe	D	и (15)	-	и (27)
12	к	C ₆ H ₁₃	H	NO ₂	D	к (3.5)	-	к (12)
13	к ^в	C ₆ H ₁₃	H	NO ₂	D	к (4.7)	к (20)	к (47)
14	и ^б	C ₈ H ₁₇	H	COOMe	E(-20°C)	и (5)	и (25)	-
15	и ^б	C ₈ H ₁₇	H	COOMe	D(-20°C)	и (14)	и (13)	и (15)
16	з ^б	C ₈ H ₁₇	H	CH ₃	D(-20°C)	з (6)	з (34)	-
17	в	C ₁₀ H ₂₁	H	H	F	-	-	в (39)
18	и ^в	C ₈ H ₁₇	H	COOMe	F	-	и (11)	и (54)

^a)Диазотирование при -5°C , циклизация при $18-20^{\circ}\text{C}$, 8–16 ч; **A**: NaNO₂, HCl (36%); **B**: BuONO, HCl (36%); **C**: NaNO₂, HCl (36%), ТГФ; **D**: NaNO₂, HCl (36%), Et₂O – гексан; **E**: BuONO, H₂SO₄ (конц), Et₂O; **F**: NaNO₂(тв), MeOH, насыщ. HCl. ^б) Исходные амины взяты в виде гидрохлоридов.

^в) Продолжительность реакции 2 часа.

(процедура **D**). Для диацетиленовых производных арилдиазониевых солей, содержащих в *орто*- или *пара*- положениях только донорный (CH₃) или слабые акцепторный (Br) заместители, единственными продуктами реакции в этом случае являются целевые 3-алкинил-4-хлорциннолины **94** (опыты 5-10).

При диазотировании соединений **25а-в,д-з** образования 4-гидроксициннолинонов (или таутомерных 4-циннолинонов) не наблюдалось. В связи с этим было интересно рассмотреть влияние электронной природы заместителей в исходном ариламине на ход реакции, в частности на возможность гидролиза 4-галогенциннолинов. Для этого мы взяли диацетиленовые производные **25и,к**, реакции проводились в соответствии с процедурой **D**. При наличии в молекуле исходных аминов сильных акцепторных групп: –COOMe **25и**, –NO₂ **25к**, наряду с 3-алкинил-4-хлорциннолинами **94и,к** в качестве основных продуктов реакции были выделены фуро[3,2-*c*]циннолины **96и,к** (опыты 11, 12), образование которых является следствием внутримолекулярной циклизации соответствующих

3-алкинил-4-гидроксициннолинов.

Увеличение доли продукта восстановительного дезаминирования наблюдалось при сокращении времени реакции и обработке реакционной смеси, содержащей непрореагировавшую соль диазония (опыт 13). В опытах 14–16, при проведении циклизации при -20°C , образование продуктов дезаминирования детектировалось уже в процессе реакции. Понижение температуры приводит к снижению скорости циклизации и в этом случае восстановительное дезаминирование является конкурентными направлением для превращения соли диазония.

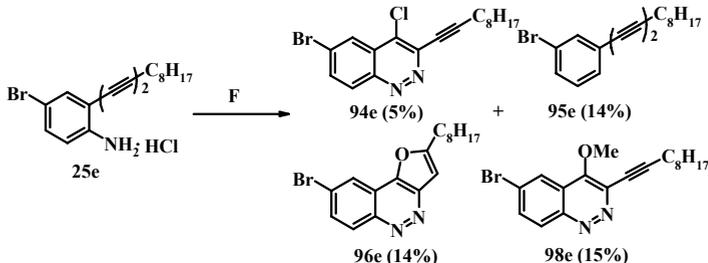
С целью установить этапы протекания реакции Рихтера (алка-1,3-диинил)арендиазониевых солей и взаимосвязь между продуктами нами было проведено ее спектрофотометрическое исследование на примере соли диазония, полученной из 4-амино-3-(додека-1,3-диинил)бензоата (**25и**). Реакция диазотирования и спектрофотометрическое детектирование циклизации проводились в среде диэтилового эфира в присутствии $\text{HCl}_{\text{конц}}$. Проведенные измерения показали, что в течение первых четырех часов после окончания диазотирования спектр реакционной смеси, в которой первоначально присутствовала только соль диазония, приближается к спектру 4-хлорциннолина **94и**. Об этом свидетельствует появление в спектре полосы поглощения с $\lambda_{\text{макс}}$ 273 нм, отвечающей 4-хлорциннолину, и исчезновение широкой полосы поглощения соли диазония в области 375–450 нм. Наличие изобестических точек при λ_1 255 нм и λ_2 299 нм подтверждает, что исходная соль диазония напрямую превращается в соответствующий 4-хлорциннолин и образования других продуктов в данной реакции не происходит. Через 4 часа после начала реакции фууро[3,2-с]циннолин **96и** начинает фиксироваться в УФ-спектрах реакционной смеси. Через 30 часов в спектре наблюдается уже заметное плечо, соответствующее полосе фууро[3,2-с]циннолина **96и** ($\lambda_{\text{макс}}$ 256 нм). На основании анализа полученных кинетических данных было установлено, что скорость циклизации соли диазония в 4-хлорциннолин ($k=0,0141 \text{ мин}^{-1}$) значительно превышает скорость его последующего гидролиза ($k=0,0022 \text{ мин}^{-1}$) даже для соединения, содержащего сильный акцепторный заместитель, а последующая циклизация в фууриннолин проходит быстро.

При проведении реакции Рихтера в безводном MeOH , насыщенном газообразным HCl . образования 4-хлорциннолинов не наблюдалось даже при диазотировании анилина **25г**, не содержащего акцепторных заместителей, а основными продуктами реакции являлись фууро[3,2-с]циннолины (опыты 17, 18). Для выяснения особенности протекания реакции в среде MeOH/HCl было также проведено спектрофотометрическое исследование процесса циклизации соли диазония, полученной из амина **25и**. Установлено, что и в этом случае реакция первоначально приводит к образованию 4-хлорциннолина, но его гидролиз и последующая циклизация 4-гидроксициннолина протекают значительно быстрее по сравнению с реакцией в диэтиловом эфире. При использовании ТСХ для мониторинга реакции было также обнаружено, что в отличие от реакций, проводимых в других условиях, в среде безводного MeOH , насыщенного HCl , образующиеся продукты имеют заметно меньшие значения R_f . Известно, что циннолин обладает слабоосновными свойствами и может протонироваться по первому положению пиридазинового ядра, кроме

того, в неводных средах сила слабых органических оснований возрастает. Совокупность полученных данных позволила предположить, что в этих условиях циннолиновая система продуктов протонирована, что наряду с акцепторным заместителем способствует гидролизу 4-хлорциннолина как в ходе реакции, так и при выделении.

Был поставлен эксперимент по циклизации соли диазония в среде MeOH/HCl, в котором обработку реакционной смеси проводили не раствором NaOH, а безводным Et₃N. В этом случае удалось выделить 4-хлорциннолин **94e**, кроме того, был получен

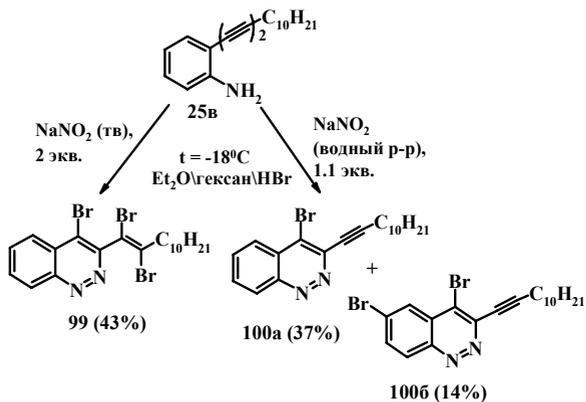
4-метоксциннолин **97e**. Было также обнаружено, что в метаноле, насыщенном HCl 4-хлорциннолин **94e** за 30 мин полностью превращается в 4-метоксциннолин **98e**. На основании полученных данных был сделан вывод, что продуктом циклизации в среде MeOH, насыщенного HCl, является также 4-хлорциннолин, который быстро подвергается сольволизу до 4-метоксциннолина. Поскольку в реакционной смеси присутствует вода, выделявшаяся в ходе диазотирования, 4-метоксциннолин гидролизуется уже в ходе реакции. Реакция гидролиза необратима за счет циклизации 4-гидрокси-3-этинилциннолина в фуоро[3,2-*c*]циннолин.



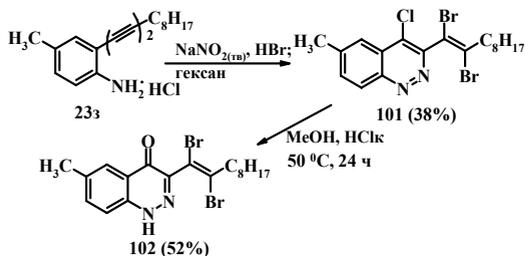
насыщенном HCl 4-хлорциннолин **94e** за 30 мин полностью превращается в 4-метоксциннолин **98e**. На основании полученных данных был сделан вывод, что продуктом циклизации в среде MeOH, насыщенного HCl, является также 4-хлорциннолин, который быстро подвергается сольволизу до 4-метоксциннолина. Поскольку в реакционной смеси присутствует вода, выделявшаяся в ходе диазотирования, 4-метоксциннолин гидролизуется уже в ходе реакции. Реакция гидролиза необратима за счет циклизации 4-гидрокси-3-этинилциннолина в фуоро[3,2-*c*]циннолин.

Известно, что выход 4-бромциннолинов в реакции Рихтера значительно выше, чем соответствующих 4-хлорпроизводных, поэтому нами было также исследовано диазотирование *o*-(алка-1,3-динил)анилинов в присутствии бромистоводородной кислоты

в смеси Et₂O:гексан. В этих условиях протекали побочные процессы, связанные с окислением бромид-иона. При использовании 2-кратного избытка кристаллического NaNO₂ тройная связь алкинильного заместителя 4-бромциннолина подвергалась бромированию, и был получен 4-бром-3-(1,2-дибромдодец-1-инил)циннолин **99**. Во втором опыте проводили



диазотирование 10% избытком водного раствора NaNO₂. Основным продуктом в этом случае являлся целевой 4-бром-3-(додец-1-инил)циннолин (**100a**), однако в процессе реакции происходило бромирование бензольного ядра, и кроме циннолина **100a** был выделен 4,6-дибром-3-(додец-1-инил)циннолин (**100b**).



был получен 4-хлорциннолин **101**, при этом также наблюдалось бромирование тройной связи. Для подтверждения положения атома хлора в циннолиновом ядре был проведен гидролиз соединения **101** при кислотном и щелочном катализе. Оказалось, что присутствие кислоты способствует гидролизу, в ходе которого был получен 4-циннолинон **102**. Эти данные ставят под сомнение возможность участия внешнего нуклеофила на стадии циклизации, а также подтверждают возможность гидролиза 4-хлорциннолина в условиях реакции.

В результате исследования было установлено, что состав и выход продуктов при диазотировании *орто*-алка-1,3-дииниланилинов в значительной степени зависит от используемых условий и природы исходного анилина. Диазотирование в присутствии HCl приводит к образованию 4-хлор-3-этилцинолинов, но наличие электроноакцепторных заместителей в бензольном ядре и проведение реакции в среде MeOH, насыщенного HCl, способствует гидролизу 3-алк-1-инил-4-хлорциннолинов в ходе реакции. Образующиеся 3-(алк-1-инил)-4-гидроксициннолины претерпевают спонтанную циклизацию, давая 2-алкилфуро[3,2-*c*]циннолины. В среде MeOH, насыщенного HCl, процессу гидролиза предшествует сольволиз, в результате чего образуются 4-метоксидинолины. Диазотирование в среде бромистоводородной кислоты сопровождается побочными реакциями бромирования тройной связи и бензольного ядра 3-алкинил-4-бромцинолинов. В то же время диазотирование *орто*-бута-1,3-дииниланилинов в среде MeOH/HCl может быть предложено в качестве одностадийного метода синтеза фуро[3,2-*c*]циннолинов.

Для получения 4-галоген-3-этилцинолинов было решено использовать в реакции Рихтера в качестве предшественников *о*-алка-1,3-дииниларендиазониевых солей диацетиленовые производные арилтриазенов. Основным преимуществом в этом случае виделась возможность разделения стадий диазотирования и циклизации, что позволяло ожидать уменьшения роли побочных процессов и увеличения выхода целевых соединений. Для исследования влияния электронной природы заместителей на результат циклизации с использованием разработанного ранее подхода был получен ряд диацетиленовых производных арилтриазенов, отличающихся характером замещения в бензольном ядре **1046-г**. Независимо от природы заместителей в ароматическом кольце, сочетание проходило в мягких условиях и с высокими выходами целевых соединений.

При исследовании циклизации *о*-алка-1,3-дииниларендиазониевых солей, полученных при кислотном расщеплении арилтриазенов, было установлено, что существенное влияние

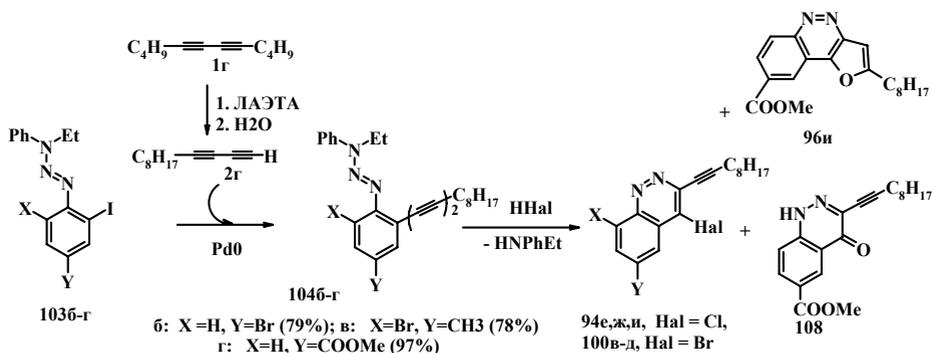
При диазотировании в среде HBr гидрохлорида амина **23з**, несмотря на избыток анионов брома, а также на их большую нуклеофильность, замыкание цикла проходило с участием аниона хлора, находящегося в тесной ионной паре с катионом диазония. В качестве единственного продукта реакции

При диазотировании в среде HBr гидрохлорида амина **23з**, несмотря на избыток анионов брома, а также на их большую нуклеофильность, замыкание цикла проходило с участием аниона хлора, находящегося в тесной ионной паре с катионом диазония. В качестве единственного продукта реакции

на скорость реакции и выход 4-бром(хлор)-3-этилциннолинов **94**, **100** оказывает концентрация кислоты (табл. 4).

В присутствии концентрированной HBr реакция проходит быстрее, в этом случае 4-бромциннолины **100в,г** были получены с хорошими выходами (ср. опыты 1 и 2–4) и в среде ацетона, и в диэтиловом эфире. В среде HCl циклизация проходит медленнее, оптимально проводить реакцию в течение 5 ч, а увеличение времени приводит к увеличению смолообразования и уменьшению выхода продукта (ср. опыты 5, 6). Лучшие выходы бромциннолинов по сравнению с 4-хлорциннолинами, в основном, связаны с меньшей устойчивостью последних. 4-Хлор(бром)циннолины **94и**, **100д**, содержащие электроноакцепторный заместитель, и в этом случае подвергаются гидролизу в ходе реакции. Наряду с целевыми соединениями были получены фуро[3,2-с]циннолин **96и** и 4-циннолин **108** (опыты 8, 9). При обработке реакционной смеси через 30 мин удалось повысить выход 4-бромциннолина **100д** до 41% (опыт 10).

Таблица 4. Условия реакции и выходы продуктов циклизации о-алкадиниларендиазониевых солей, полученных из триазенов

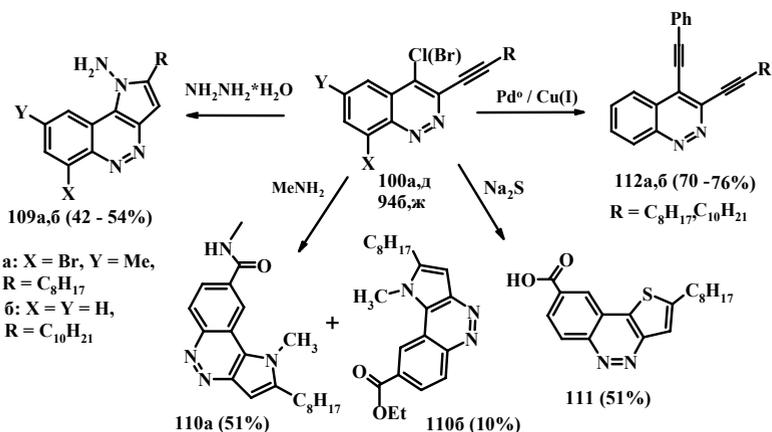


№	Триазен	X	Y	Растворитель, (время реакции, ч)	HHal	Продукты (выход, %)		
						94, 100	96и	108
1	104б	H	Br	ацетон (5)	HBr (1M)	100в (13)		
2	104б	H	Br	ацетон (2)	HBr _{конц}	100в (55)		
3	104в	Br	CH ₃	ацетон (2)	HBr _{конц}	100г (75)		
4	104б	H	Br	Et ₂ O (2)	HBr _{конц}	100в (75)		
5	104б	H	Br	ацетон (5)	HCl (6M)	94е (38)		
6	104б	H	Br	ацетон (24)	HCl (6M)	94е (26)		
7	104в	Br	CH ₃	ацетон (5)	HCl _{конц}	94ж (34)		
8	104г	H	COOMe	ацетон (2)	HCl _{конц}	100и (15)	(17)	
9	104г	H	COOMe	ацетон (2)	HBr _{конц}	100д (17)	(5)	(25)
10	104г	H	COOMe	ацетон (0,5)	HBr _{конц}	100д (41)	(3)	(10)

Использование арилтриазенов в качестве синтетических предшественников о-бута-1,3-диниларендиазониевых солей в циклизации Рихтера является предпочтительным по

сравнению с диазотированием ариламинов. Это позволяет избежать протекания побочных процессов восстановительного дезаминирования, а также бромирования тройной связи в ходе получения 4-бром-3-этинилциннолинов, которые могут быть синтезированы с высокими выходами при отсутствии сильных электрооакцепторных заместителей.

Нами были также проведены исследования реакционной способности 4-хлор- и 4-бромциннолинов в реакциях нуклеофильного замещения с гидразингидратом, метиламином и Na_2S . Превращения проходят как тандемные процессы замещение-циклизация и в результате были получены пирроло[3,2-с]циннолины **109a,б**, **110a,б** и тиено[3,2-с]циннолин **111**. В случае метилового эфира циннолин карбоновой кислоты **100д** наблюдались побочные процессы с участием сложноэфирной группы. В реакции с метиламином в среде этанола в качестве основного продукта был получен метиламид пирроло[3,2-с]циннолинкарбоновой кислоты **110a** и соответствующий этиловый эфир **110б**, образовавшийся в результате переэтерификации. В присутствии сульфида натрия сложноэфирная группа подвергалась гидролизу. Возможность замещения галогена на этинильную группу была продемонстрирована на примере 4-хлор- и 4-бромциннолинов **94б**, **100a**. В реакциях кросс-сочетания с фенилацетиленом с высокими выходами получены 3,4-диэтинилциннолины **112**.



В результате проведенных исследований нами предложен новый перспективный синтетический подход к 4-галоген-3-этинилциннолинам. Синтетический потенциал продуктов циклизации продемонстрирован в реакциях с нуклеофильными реагентами и в Pd-катализируемом кросс-сочетании с терминальными ацетиленами. Первый круг превращений важен для разработки новых подходов к получению поликонденсированных гетероциклических систем с регулярно изменяющейся структурой. Второй – связан с синтезом конденсированных гетероциклов, содержащих эндиновый фрагмент, для получения на их основе аналогов эндиновых антибиотиков и антиканцерогенных препаратов, а также новых опто-электронных материалов с использованием фото- и терминируемой циклизации Бергмана.

3. Выводы

1. Установлены факторы, влияющие на полноту протекания реакции и выходы терминальных изомеров при многопозиционной прототропной изомеризации диацетиленовых углеводородов и третичных диацетиленовых спиртов под действием 2-аминоэтиламида лития. «Диацетиленовая молния» является эффективным методом получения алка-1,3-диенов, труднодоступные терминальные спирты могут быть получены с умеренными выходами из-за их меньшей устойчивости в условиях реакции. С использованием прототропной изомеризации в качестве ключевой стадии разработаны новые экономичные методы синтеза длинноцепных алкатетраинов, тетраиндиолов, а также удобный одnoreакторный метод синтеза функционализированных 1-арил(гетарил)алка-1,3-диенов.

2. Предложена новая методология синтеза функционализированных диацетиленов с применением «диацетиленовой молнии» в качестве метода генерирования *in situ* 1-литеоалка-1,3-диенов, что позволяет исключить стадии выделения и металлизирования малоустойчивых терминальных диенов. Синтетические возможности метода продемонстрированы при получении серии диацетиленовых спиртов различного строения, 1,3,6,8-тетраин-5-олов и α -диацетиленовых кетонов в последовательных реакциях алкадиенидов лития с ω -бромалканолами, оксиранами, кетонами, сложными эфирами и амидами Вейнреба.

3. Обнаружены необычные превращения при взаимодействии 1-литеоалка-1,3-диенов с бензонитрилами. Их присоединение к тройной $C\equiv N$ связи в присутствии избытка 2-аминоэтиламида лития сопровождается изомеризацией первоначально образующихся иминов и приводит к (*Z*)-1-арил(алк-1-ен-3,5-диинил)аминам. Последние в условиях реакции и при выделении подвергаются циклоконденсации, давая с хорошими суммарными выходами 3-(алка-1,3-диинил)-4-(алк-2-инил)-2,6-диарил пиридины, что является первым примером сборки пиридинового цикла с сохранением трех тройных связей в заместителях образующегося гетероцикла.

4. Разработан метод получения вторичных аминов и производных *орто*-фенилендиамина, содержащих при атоме азота пента-2,4-диинильный фрагмент. Их циклизация и циклоконденсация с фенилизотиоцианатом и сероуглеродом приводит к этинилзамещенным гетероциклам, содержащим 1,3-тиазолидиновое ядро: *N*-фенил-[5-(проп-2-инилиден)-1,3-тиазолидин-2-]иминам и тиазолидино[3,2-*a*]бензимидазолам. В случае *N*-бутил(бензил)-алка-2,4-дииниламинов наряду с тиазолидинимином образуются продукты их окисления, 5-(алк-2-инилиден)-2-фенилимино-1,3-тиазолидин-4-оны. На основе реакции *N*-(пента-2,4-диинил)- и *N*-(проп-2-инил)-*o*-фенилендиамина с сероуглеродом предложен новый подход к построению тиазолидино[3,2-*a*]бензимидазольной гетероциклической системы путем одновременного формирования двух гетероциклических фрагментов.

5. Установлены закономерности протекания реакции Рихтера в ряду *o*-(алка-1,3-диинил)арендиазониевых солей в зависимости от: метода генерирования, природы заместителей в бензольном ядре, природы растворителей. Циклизация *o*-(алка-1,3-диинил)арендиазониевых солей при их генерировании из 1-(2-[алка-1,3-диинил]арил)-3-

фенил-3-этилтриазенов является перспективным методом синтеза 4-хлор(бром)-3-этинилциннолинов. Предложенный подход открывает возможности для использования 4-галоген-3-этинилциннолинов в синтезе, в том числе поликонденсированных гетероциклов в тандемных реакциях нуклеофильного замещения-циклизации. При наличии электроноакцепторных заместителей или проведении циклизации в среде метанола, насыщенного HCl, образующиеся 4-хлор(бром)-3-этинилциннолины претерпевают гидролиз с последующей циклизацией 3-(алк-1-инил)-4-гидроксициннолинов в алкилфуро[3,2-с]циннолины. В среде метанола гидролизу предшествует метанолиз. Диазотирование *o*-алка-1,3-диинилариламинов в среде метанола может использоваться для получения фуро[3,2-с]циннолинов.

Основное содержание диссертационной работы изложено в следующих публикациях:

1. И.А. Балова, Л.А. Ремизова, И.А. Фаворская. Алкилирование терминальных диацетиленов бромидом аллильного и пропаргильного типов. // ЖОрХ. – 1990. – Т. 26(4), – С. 729–731.
2. И.А. Балова, Л.А. Ремизова. Реакция прототропной изомеризации и ее применение в синтезе диацетиленов. // Сборник «Современные направления органической химии». – 1991. – Т. 10. – С. 146–160.
3. И.А. Балова, Л.А. Ремизова, В.Ф. Макарычева, Е.Г. Румянцева, И.А. Фаворская. Синтез длинноцепных диацетиленовых соединений. // ЖОрХ. – 1991. – Т. 27(1). – С. 64–66.
4. M.A. Karymov, A.A. Kruchinin, Yu.A. Tarantov, I.A. Balova, L.A. Remisova, N.G. Sukhodolov, A. I. Yanklovich. Lengmuir-Blodgett Film Based Membrane for DNA-Probe Biosensor». V Conference «Eurosensors». 1991. Rome, Italy. Book of Abstracts. – P. 237.
5. M.A. Karymov A.A. Kruchinin, Yu.A. Tarantov, I.A. Balova, L.A. Remisova, N.G. Sukhodolov, A.I. Yanklovich. Lengmur-Blodgett Films Based Membrane for DNA-Prob Biosensor. // Sensor and Actuator B. – 1992. – No. 6. – P. 208–210.
6. И.А. Балова, И.В. Захарова, Л.А. Ремизова. Прототропная изомеризация диацетиленовых спиртов. // ЖОрХ, – 1993. – Т. 29(9). – С. 1732–1738.
7. И.А. Балова, Л.А. Ремизова. Реакция «ацетиленовой молнии» диацетиленовых соединений в синтезе тетраинов. // ЖОрХ. – 1994. – Т. 30(2). – С. 207–209.
8. M.A. Karymov, A.A. Kruchinin, Yu.A. Tarantov, I.A. Balova, L.A. Remisova, Yu. G. Vlasov. Fixation of DNA Directly on Optical Waveguide Surfaces for Molecular Probe Biosensor Development. // Sensors and Actuators B. – 1995. – No. 29. – P. 324–326.
9. I.A. Balova, L.A. Remizova, S.V. Voskresensky. The «Acetylene Zipper» Reaction of Diacetylenic Hydrocarbons and Alcohols in Synthesis of Long-Chain Diacetylenic Compounds. ICOS-IX. June 18 – 23, 1995. Warsaw, Poland. Abstracts. – P.76.
10. K. Kamienska-Trela, A. Dabrowski, W. Shilf, I. Balova. One Bond ¹³C-¹³C Couplings as a Powerful Tool in Elucidation of the Electron Distribution within a C-C bond C-2. Symposium PAN on «Application of magnetic resonance in chemistry and related areas». June 25-27, 1997. Warsaw. Poland. Abstracts. – P. 22.
11. И.А. Балова, С.Н. Морозкина. Исследование реакции «ацетиленовой молнии»

диацетиленовых углеводородов. Вторая научная конференция Химического факультета и НИИ Химии СПбГУ. 3 – 6 Марта, 1998. Санкт-Петербург, Россия. Сборник тезисов. – С.168.

12. И.А. Балова, Л.А. Ремизова, И.Н. Домнин. Исследования в области диацетиленовых соединений. Вторая научная конференция Химического факультета и НИИ Химии СПбГУ. 3 – 6 Марта, 1998. Санкт-Петербург, Россия. Сборник тезисов. – С.170.

13. I.A. Balova, S.N. Morozkina. One-Pot Synthesis of Pyridine Substituted Long-Chain Diacetylenes". 12th International Conference on Organic Synthesis. June 28 – July 2, 1998, Venezia, Italy. Abstracts. – P. 521.

14. K. Kamienska-Trela, L. Kania, W. Schiefel, I.A. Balova. One-bond ¹³C-¹³C Couplings in Diacetylenes: Experimental and Theoretical studies. // Spectrochimica Acta A. – 1999. – P. 817–824.

15. И.А. Балова, В.Ю. Пашенко, Л.А. Ремизова. Реакции пропаргилбромидов с *орто*-фенилендиамином. // ЖОрХ. – 1999. – Т. 35(10). – С. 1508–1511.

16. И.А. Балова, Н.Ю. Машенцева, Л.А. Ремизова. Реакции ацетиленовых и диацетиленовых аминов с фенилизотиоцианатом. II Международная молодежная школа-конференция по органическому синтезу. 28 – 30 июня, 1999. Санкт-Петербург, Россия. Тезисы докладов. – С. 90.

17. И.А. Балова, С.Н. Морозкина, М.Е. Боровитов. Ацетиленовая молния и реакции 1-лито-1,3-диinov с пиридин-*N*-оксидом и нитрилами. II Международная молодежная школа-конференция по органическому синтезу. 28 – 30 июня, 1999. Санкт-Петербург, Россия. Тезисы докладов. – С. 49.

18. И.А. Балова, С.Н. Морозкина, С.В. Воскресенский, Л.А. Ремизова. Последовательные реакции диацетиленов: «ацетиленовая молния» и оксиалкилирование 1-лито-1,3-диinov как путь синтеза α - и β - диацетиленовых спиртов. // ЖОрХ. – 2000. Т. 36(10). – 1466–1473.

19. И.А. Балова, С.Н. Морозкина. Синтез 3-(1,3-диинил)-4-(2-инил)замещенных пиридинов в реакциях 1-лито-1,3-диinov с бензонитрилом. // ХГС. – 2000. – No.7. – С. 993–995.

20. I.A. Balova, N.Yu. Mashentseva. «Synthesis of the 5-ynylmethylidene substituted thiazolidines in reaction of diacetylenic amines with phenyl isothiocyanate». 13th International Conference on Organic Synthesis. July 1 – 5, 2000. Warsaw, Poland. Abstracts. – P.127.

21. И.А. Балова, С.Н. Морозкина, В.Н. Сорокоумов. Новый метод синтеза диацетиленилзамещенных пиридинов. IV Международная молодежная научная школа-конференция по органической химии. 2 – 6 Апреля, 2001. Новосибирск, Россия. Тезисы докладов. – С. 145.

22. И.А. Балова, С.Н. Морозкина, В.Н. Сорокоумов. Реакция «ацетиленовой молнии» как метод синтеза 1-лито-1,3-диinov и их реакции с электрофильными реагентами. Международная конференция по органической химии «Механизмы и интермедиаты в органическом синтезе». 10 – 14 июня, 2001. Санкт-Петербург. Тезисы докладов. – С. 167.

23. Н.Ю. Сипкина, Д.А. Гамалия, И.А. Балова. Использование моно- и диацетиленовых аминов в синтезе гетероциклических соединений. // Сборник «Химия и биологическая

- активность азотистых гетероциклов и алкалоидов». Под редакцией В.Г. Карцева, Г.А. Толстикова. М.: «Иридиум-пресс». – 2001. – Т.2. – С. 276-277.
24. С.Н. Морозкина, И.А. Балова, С.Ф. Василевский. Ацетиленовая молния как метод генерации 1-литий-1,3-дииннов и их последовательные реакции – новый подход к синтезу функциональных диацетиленов. V Молодежная научная школа-конференция по органической химии. 22 – 26 Апреля, 2002. Екатеринбург, Россия. Тезисы докладов. – С. 33.
25. И.А. Балова, С.Н. Морозкина, В.Н. Сорокоумов. Диацетиленовые енамины в синтезе ацетиленилзамещенных пиридинов. V Молодежная научная школа-конференция по органической химии. 22 – 26 Апреля, 2002. Екатеринбург. Тезисы докладов. – С. 421
26. Н.Ю. Сипкина, И.А. Балова. Реакция *N*-(2-аминофенил)-*N*-(2,4-диинил)замещенных аминов с фенилизотиоцианатами. III Международная молодежная школа-конференция по органическому синтезу. 24 – 27 Июня, 2002. Санкт-Петербург, Россия. Тезисы докладов. – С. 347.
27. С.Н. Морозкина, И.А. Балова, С.Ф. Василевский, В.Н. Сорокоумов. Pd-Cu-катализируемое кросс-сочетание 1,3-дииннов с арилиодидами как одностадийный метод синтеза 1-(гет)арил-1,3-дииннов. III Международная молодежная школа-конференция по органическому синтезу. 24 – 27 Июня, 2002. Санкт-Петербург, Россия. Тезисы докладов. – С.138.
28. В.Н. Сорокоумов, И.А. Балова, С.Н. Морозкина. Диацетиленовые енамины в синтезе ацетилензамещенных пиридинов. III Международная молодежная школа-конференция по органическому синтезу. 24 – 27 Июня, 2002. Санкт-Петербург. Тезисы докладов. – С. 170.
29. S.N. Morozkina, I.A. Balova, V.N. Sorokoumov. Diacetylene substituted enamines: synthesis and heterocyclization. II Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry "Heterocycles in Organic and Combinatorial Chemistry". September 14 – 17, 2002. Novgorod the Great, Russia. Abstracts. – P. 54.
30. I.A. Balova, S.N. Morozkina, D.W. Knight, S.F. Vasilevsky. An one-pot synthesis of 1-arylalka-1,3-diynes by sequential acetylene zipper and Sonogashira reaction. // Tetrahedron Lett. – 2003. – Vol. 44(1) – P. 107–108.
31. С.Н. Морозкина, И.А. Балова, С.А. Абрамкин, С.Ф. Василевский One-pot метод синтеза алка-1,3-диинилпиразолов. IV Всероссийский симпозиум по органической химии «Органическая химия – упадок или возрождение?». 5 – 7 Июля 2003. Москва – Углич, Россия. Сборник тезисов. – С.107.
32. В.Н. Сорокоумов, И.А. Балова, О.В. Виноградова, С.Ф. Василевский. Реакции гетероциклизации 2-(алка-1,3-диинил)ариламинов – новый метод синтеза алкинилзамещенных гетероциклов. IV Всероссийский симпозиум по органической химии «Органическая химия – упадок или возрождение?». 5 – 7 Июля 2003. Москва – Углич, Россия. Сборник тезисов. – С.152.
33. И.А. Балова. Реакция ацетиленовой молнии как синтетический инструмент органической химии. IV Всероссийский симпозиум по органической химии «Органическая химия – упадок или возрождение?». 5 – 7 Июля 2003. Москва – Углич, Россия. Сборник тезисов. – С.15.

34. Н.Ю. Сипкина, И.А. Балова. Определение основности вторичных *N*-пента-2,4-дииниламинов и исследование их реакции с фенилизотиоцианатом. // ЖОХ. – 2003. – Т.73(12). – С. 2002–2008.
35. И.А. Балова, С.Н. Морозкина, В.Н. Сорокоумов, О.В. Виноградова, С.Ф. Василевский. Реакции «ацетиленовой молнии» и Pd-Cu катализируемого кросс-сочетания в синтезе вицинальных алка-1,3-диинилариламинов и аминопиридинов. // ЖОрХ. – 2003. – Т. 39(11) – С. 1683–1687.
36. V.N. Sorocoumov, I.A. Balova, V.V. Popik. Synthesis of ortho(bis)butadiynyl substituted arenes and pyridines". Youth Conference on Organic Chemistry "Modern Trends in Organic Chemistry". June 15 – 17, 2004. Saint-Petersburg, Russia. Abstract. – P.40.
37. S.A. Abramkin, I.A. Balova, S.F. Vasilevsky. Synthesis and cyclization of derivatives of ortho-tetradecadiynyl substituted benzoic acid. Youth Conference on Organic Chemistry "Modern Trends in Organic Chemistry". June 15 – 17, 2004. Saint-Petersburg, Russia. Abstract. – P.46.
38. O.V. Vinogradova, I.A. Balova, S.F. Vasilevsky. Synthesis and Richter reaction of ortho-substituted alka-1,3-diynylarylamines. Youth Conference on Organic Chemistry "Modern Trends in Organic Chemistry". June 15-17, 2004. Saint-Petersburg, Russia. Abstract. – P.70.
39. I.A. Balova, S.N. Morozkina, V.N. Sorokoumov, O.V. Vinogradova, D.W. Knight, S.F. Vasilevsky. A convenient Synthesis of Functionalised 1-Aryl-1,3-alkadiynes. // Eur. J. Org. Chem. – 2005. – P. 882–888.
40. Р.В. Новиков, М.Е. Боровитов, И.А. Балова. Исследование реакции циклизации *N*-проп-3-инил и *N*-пент-2,5-диинил *o*-фенилендиаминов с CS₂ и PhNCS. Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования. 4 международная конференция молодых ученых по органической химии. 27 – 30 Июня, 2005. Санкт-Петербург, Россия. Тезисы докладов. С – 201.
41. O.V. Vinogradova, V.N. Sorokoumov, I.A. Balova, S.F. Vasilevsky. The Richter reaction in series of ortho-diacetylenylaryldiazonium salts. 4th International youth conference on organic synthesis Modern trends in organic synthesis and problems of chemical education, 27 – 30 June, 2005. Saint-Petersburg, Russia. Abstracts. – P.128.
42. I.A. Balova, O.V. Vinogradova, R.V. Novikov, V.N. Sorokoumov, S.F. Vasilevsky. Acetylene (diacetylene) derivatives of arylamines and *o*-phenylenediamine in synthesis of fused heterocycles. International Symposium "Advances in Science for Drug Discovery". 11 – 16 July 2005. Moscow – St.Petersburg, Russia. Abstracts. – P.15.
43. O.V. Vinogradova, V.N. Sorokoumov, I.A. Balova, S.F. Vasilevsky. The Richter reaction in series of ortho-diacetylenylaryldiazonium salts. International Symposium "Advances in Science for Drug Discovery". 11 – 16 July 2005. Moscow – St.Petersburg, Abstracts. – P.53.
44. Р.В. Новиков, А.А. Васильев, И.А. Балова. Удобный синтез додека-1,3-диинилкетонв на основе реакции «диацетиленовой молнии». // Изв.АН сер.хим. – 2005. – № 4. – С. 1017–1019.
45. В.Н. Сорокоумов, С.Н. Морозкина, И.А. Балова. Синтез и циклизация 1-арилалк-1-ен-3,5-дииниламинов. // ХГС. – 2006. – № 5. – С. 701–710.
46. O.V. Vinogradova, I.A. Balova, S.F. Vasilevsky. *Ortho*-butadiynyl substituted aryltriazenes

in synthesis of 3-ethynylcinnolines” International conference on organic chemistry “Organic chemistry since Butlerov and Beilstein until present”. June 26 – 29, 2006. Saint-Petersburg, Russia. Abstracts. – P. 250.

47. О.В. Сverdlova, И.А. Балова, С.Н. Морозкина, А.В. Воскресенская, Е.В.Семенова. Проявление внутри- и межмолекулярных взаимодействий в УФ-спектрах поглощения производных диацетилена и фенилдиацетилена. // Вестник СПбГУ. Сер.4. – 2006. – Вып.3. – С. 128–132.

48. С.Ф. Василевский, И.А Балова. Новый one-pot метод синтеза и гетероциклизация *виц*-функциональнозамещенных арил(гетарил)алка-1,3-диинов. // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотсодержащие гетероциклы. ред. В.Г. Карцов, ICSPF-press, (МБФНП), Москва. – 2006. – Т.1. – С. 34–38.

49. O.V. Vinogradova, V.N. Sorokoumov, S.F.Vasylevsky, I.A. Balova. // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48. – P. 4907–4909.

50. И.А. Балова. Реакция «диацетиленовой молнии» в синтезе функциональных производных диацетиленов. XVIII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. 23 – 28 Сентября, 2007. Москва, Россия. Тезисы докладов. – Т 5. – С. 2373.

51. О.В. Виноградова., И.А. Балова , С.Ф. Василевский. Исследование реакции Рихтера в ряду диацетиленовых производных арилдиазониевых солей. XVIII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. 23 – 28 Сентября, 2007. Москва, Россия. Тезисы докладов. – Т 5. – С. 2382.

52. О.В. Виноградова, В.Н. Сорокоумов, И.А. Балова. Спектрофотометрическое исследование циклизации *орто*-алка-1,3-диинилзамещенных арилдиазониевых солей. // Вестник СПбГУ, сер. 4. – 2007. – Вып. 4. – С 132–137.

53. В.И. Барановский, Е.Н. Писаревская, О.В. Виноградова, О.В. Сverdlova, И.А. Балова. Экспериментальное и теоретическое исследование структуры и электронных спектров поглощения замещенных фенилдиацетиленов. // Изв. АН, сер. хим. – 2007. – № 10. – С. 1947–1953.

54. Р.В. Новиков, М.Е. Боровитов, И.А. Балова. Реакции циклоконденсации *N*-(проп-2-инил)- и *N*-(пента-2,4-диинил)-*о*-фенилендиаминов с фенилизотиоцианатом. // ХГС. – 2008. – №4. – С. 627–632.

55. О.В. Виноградова, И.А. Балова. Методы синтеза циннолинов (обзор). // ХГС. – 2008. – №5. – С. 643–668.

56. О.В. Виноградова, В.Н. Сорокоумов, С.Ф. Василевский, И.А. Балова. Исследование циклизации *о*-алка-1,3-дииниларилдиазониевых солей. // Изв.АН сер.хим. – 2008. – № 8. – С. 1693–1700.

57. И.А. Балова. Синтез и циклизация функциональных производных диацетиленов. Международная конференция "Химия соединений с кратными углерод-углеродными связями". 16 – 19 Июня 2008г. Санкт-Петербург, Россия. Тезисы докладов. С. – 15.

58. И.А. Балова. «Функционализированные диацетилены в синтезе конденсированных гетероциклов» Международная конференция «Основные тенденции развития химии в начале XXI-века». 21 – 24 Апреля 2009г. Санкт-Петербург, Россия. Тезисы докладов. С– 4–03.