Санкт-Петербургский государственный университет

***Дьяченко Александр Сергеевич***

**Выпускная квалификационная работа**

**Синтез гетероендииновых систем, конденсированных с гетероциклами**

Уровень образования: магистратура

Направление *04.04.01 «Химия»*

Основная образовательная программа *ВМ.5512.2018 «Химия»*

Научный руководитель:  
доцент кафедры органической химии,  
Института химии СПбГУ,   
к.х.н., ДАНИЛКИНА НАТАЛЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА

Рецензент:   
руководитель группы поисковой химии   
ЗАО «Биокад»,  
к.х.н., ЗАВЬЯЛОВ КИРИЛЛ ВАДИМОВИЧ

Санкт-Петербург

2020

**Оглавление**

[1. Введение 3](#_Toc40882086)

[2. Обзор литературных данных на тему «Реакция Николаса как инструмент для замыкания циклов, содержащих гетероатомы» 6](#_Toc40882087)

[2.1. Реакция Николаса в синтезе ендииновых антибиотиков 6](#_Toc40882088)

[2.2 Образование нормальных циклов. 10](#_Toc40882089)

[2.3 Реакция Николаса в синтезе циклов средних размеров. 12](#_Toc40882090)

[2.3.1 N-циклизации по Николасу 12](#_Toc40882091)

[2.3.2 О-циклизации по Николасу 16](#_Toc40882092)

[2.3.3 Межмолекулярный вариант реакции Николаса при использовании N-, O- и S-нуклеофилов. 20](#_Toc40882093)

[2.4 Реакция Николаса в синтезе макроциклических структур. 25](#_Toc40882094)

[3. Обсуждение результатов 27](#_Toc40882095)

[3.1 Выбор целевых структур 28](#_Toc40882096)

[3.2 Выбор оптимальной уходящей группы для получения карбокатиона 31](#_Toc40882097)

[3.3 Оптимизация мультиграмового синтеза исходного TMS-диацетилена 11. 34](#_Toc40882098)

[3.5 Синтез индол-конденсированного ендиина. 37](#_Toc40882099)

[3.6 Синтез изокумарин-конденсированного ендиина 40](#_Toc40882100)

[3.7 Синтез ендиинов конденсированных с триазолом 43](#_Toc40882101)

[3.8 Декомлексация 46](#_Toc40882102)

[3.10 Сравнение биологической активности соединений 1 и 6 52](#_Toc40882103)

[3.11 Выводы 54](#_Toc40882104)

[4. Экспериментальная часть 55](#_Toc40882105)

[4.1 Общая информация и методы. 55](#_Toc40882106)

[4.2 Общие методики. 57](#_Toc40882107)

[4.2.1 Общая процедура one-pot дисилилирования / реакции Соногаширы. 57](#_Toc40882108)

[4.2.2 Общая процедура синтеза ациклических енедиинов с помощью реакции Соногаширы. 57](#_Toc40882109)

[4.2.3 Общая процедура синтеза Со-комплексов. 58](#_Toc40882110)

[4.2.4 Общая процедура декомплекации Co2(СО)6-комплексов. 58](#_Toc40882111)

[4.2.5 Общая процедура циклизации по Николасу. 59](#_Toc40882112)

[4.2.6 Общая процедура циклизации Бергмана. 59](#_Toc40882113)

[4.2.7. Методика проведения расщепления плазмидной ДНК 60](#_Toc40882114)

[4.3 Синтезы индивидуальных соединений. 61](#_Toc40882115)

[5. Благодарности 88](#_Toc40882116)

[6. Список литературы 89](#_Toc40882117)

# Введение

Ендииновые антибиотики – это важный класс циклических алкинов. Ендииновый фрагмент включённый в десятичленный цикл способен вступать в циклизацию Бергмана с приемлемой скоростью при температуре человеческого тела1. Образующийся 1,4-фенилен дирадикал способен атаковать молекулу ДНК, отрывая атомы водорода от ее углеводной части и вызывая, таким образом, 1- и/или 2-нитевые разрывы ДНК, что приводит к гибели клетки. Такой механизм действия ендиинов лежит в основе противоопухолевого действия ендииновых антибиотиков (Рис. 1)2.



Рис. 1. Ендииновые антибиотики

Было обнаружено, что ендииновые антибиотики продуцируются актиномицетами. Однако природные ендиины высокотоксичны, неизбирательны, аллергичны и слишком сложны для промышленного производства. Поэтому синтез более простых аналогов природных ендиинов является актуальной задачей3. В связи с этим практически с момента открытия ендииновых соединений в научном мире были начаты исследования по синтезу аналогов природных ендииновых антибиотиков. В результате этих исследований были синтезированы тысячи ендииновых молекул, изучены их свойства и возможность практического применения. Тем не менее, на сегодняшний день существует лишь единственный препарат Милотарг® на базе ендиинового кора, разрешенный для применения в США и Европе для лечения CD33 положительной острой миелоидной лейкемии. Структура действующего вещества приведена на рис. 1. Основой препарата является природный антибиотик – калихеамицин, связанный через линкер с гуманизированным антителом к СD33. Таким образом, поиск простых и эффективных аналогов ендиинов продолжается.

Существует несколько направлений по поиску эффективных аналогов ендииновых антибиотиков, которые базируются на генерировании скрытого ендиинового фрагмента, способного в результате специфической активации переходить в активный ендиин вблизи биологической мишени и выполнять свои функции по разрушению ДНК. В нашей научной группе разработка аналогов ендииновых антибиотиков основана на поиске структуры с оптимальным балансом стабильность/активность, что, с одной стороны, должно позволить структуре быть достаточно стабильной для достижения биологической мишени, а с другой – быть способной с приемлемой скоростью в условиях биообъекта генерировать дирадикалы, способные разрушать ДНК. Для управления балансом стабильность / активность в нашей группе было предложено аннелирование 10-членного ендиинового кора с гетероциклическими фрагментами, а также введение в саму ендииновую систему гетероатома. Для синтеза таких структур в первую очередь необходимо иметь надежный синтетический метод построения напряженного 10-членного ендиинового цикла, аннелированного с гетероциклическим фрагментом.

Исследования, проводимые на протяжении нескольких лет в нашей научной группе, показали невозможность использования классических методов построения циклов средних размеров (реакция Нозаки, метатезис алкенов и другие) для замыкания 10-членных ендииновых систем, конденсированных с безотиофеном. 4,5. В то же время была показана эффективность реакции Николаса для замыкания бензотиофен-конденсированных О- и С-ендиинов6,7 В данной работе изучается возможности и ограничения циклизации по реакции Николаса в синтезе аналогов природных ендииновых антибиотиков, анелированных с гетероциклами и содержащих в ендииновом фрагмента разные гетероатомы.

# 2. Обзор литературных данных на тему «Реакция Николаса как инструмент для замыкания циклов, содержащих гетероатомы»

## 2.1. Реакция Николаса в синтезе ендииновых антибиотиков

Реакция Николаса – это общий синтетический метод, основанный на взаимодействии Co2(CO)6-стабилизированных карбкатионов с нуклеофилами8. Эта реакция имеет широкое применение в органическом синтезе9. Значительный изгиб углов связей в Co-комплексах10 позволили использовать эту реакцию во внутримолекулярном варианте для получения циклических алкинов11,12,13, в частности ендиинов10.

Реакция Николаса в синтезе ендиинов впервые была применена в работе группы Магнуса (Схема 1)14.



Схема 1. Синтез природного аналога эсперамицина.

Успешный синтез природного аналога эсперамицина **3** через циклизацию Co-комплекса **1** под действием TiCl4 и DABCO, с последующим снятием защиты *N*-метилморфолин *N*-оксидом, послужил началом серии экспериментов по синтезу природных ендииновых антибиотиков как в группе Магнуса, так и в группах других исследователей10. Так были получены производные аналоги калихеамицина, динемицина, эсперамицина и неокарциностатина (схема 2)



Схема 2. Синтез природных аналогов ендиинов.

Позже группой Майера был осуществлён синтез 11-ти членных циклических ендииновых кетонов15. Ключевая стадия была проведена при помощи внутримолекулярной реакции Николаса в условиях, описанных ранее в работе Магнуса14 (схема 3).



Схема 3. Синтез 11-ти членных циклических ендииновых кетонов.

Несмотря на то, что природа как нуклееофильных, так и электрофильных групп в исходных ациклических ендиинах может варьироваться в широких пределах16, все приведённые выше примеры включают реакцию Николаса с использованием силиловых эфиров енолов.

В нашей научной группе также был успешно проведён синтез 10-ти и 11-ти членных макроциклических ендиинов как в карбоциклическом варианте7, так и оксаендиинов17 (схема 4, 5).

Схема 4. Синтез 10-ти и 11-ти членных циклических оксаендиинов.

Схема 5. Синтез 10-ти членных карбоциклических ендиинов.

Использование гетероатома в качестве нуклеофильной компоненнты реакции позволяет существенно расширить число доступных аналогов ендииновых антибиотиков, которые возможно получить по реакции Николаса. Важно, что 2 особенности этой реакции делают ее привекательным инструментом для построения достаточно напряженных 10-членных ендииновых систем. Во-первых, искажение валеных углов в алкиновых фрагментах сближает реакционные центры, что важно при синтезе циклов среднего размера. Во-вторых, присутсвие в цикле Сo-защищенной тройной связи снимает циклическое напряжение и образующийся ендиин в виде Co-комплекса является более стабильным, чем свободный. Таким образом полученные циклы могут рассматриваться как скрытые формы ендиинов, пригодные к длительному хранению. При необходимости одностадийною удаление Co-защитной группы приводит к целевому продукту – свободному ендиину.

Далее в литературном обзоре будут рассмотрены внутри- и межмолекулярные циклизации с использованием реакции Николаса, приводящие к образованию циклических структур – нормальных (С6), средних (С7-С11) и макроциклов (C12 и более) с участием гетероатомов. Отдельное внимание будет уделено условиям реакции для различных гетероатомов, сравнению эффективности N- O- и S-циклизаций.

## 2.2 Образование нормальных циклов.

Наименьший цикл, который удалось получить с использованием гетероциклизации по Николасу – оксациклогексин, содержащий Со-защищенную тройную связь. О протекании такой циклизации сообщалось в 2008 году в группе Кевина Ши. Под действием BF3•OEt2 циклизация **31** в оксациклогексин **32** протекала с выходом лишь 9%, что не удивительно, учитывая высокое циклическое напряжения в образующейся структуре. Полученный комплекс вводили в реакцию Посона-Кханда – [2+2+1] циклоприсоединение между алкеном, алкином и монооксидом углерода с образованием α,β-циклопентенона. Тандем реакции Николаса/реакции Посона-Кханда позволяет получать трициклические О- или N-содержащие гетероциклы из простых ацикличческих субстратов. В данной работе авторы проводили синтез ранее неизвестных трициклических систем (Схема 6).



Схема 6. Синтез трициклических гетероциклов.

Интересно, что сообщалось о четырех примерах карбоциклизаций с образованием Co-комплексов 6-членных циклов с различной степенью ненасыщенности **35, 36, 37, 38.** Циклизации протекали с выходами от 40% до 60%.18, 19, 20, 21Цикл **36** был выделен в качестве продукта непредвиденного направления циклизации по Николасу, которая теоретически должна была привести к 9-членному промежуточному продукту в синтезе неокарциностатина. 19 Цикл **38** также был получен ненамеренно: вместо запланированной межмолеклярной реакции Николаса реализовывалось внутримолекулярное направление. 22



Cхема 7. Продукты карбоциклизации по Николасу.

Об N- и S-циклизациях с образованием 6-членных циклов с эндоциклической тройной связью не сообщалось.

## 2.3 Реакция Николаса в синтезе циклов средних размеров.

### 2.3.1 N-циклизации по Николасу

В следующей работе авторы использовали *N*-циклизацию Николаса для получения Co-комплексов циклических алкинов, как прекурсоров для дальнейшей реакции Посона-Кханда23. В качестве нуклеофильной группы выступал NHTs, в качестве кислоты BF3•OEt2 или HBF4. Самый большой выход удалось получить для 7-ми членного цикла (73%), для 8-ми членного цикла выход был значительно снижен (20-41%), а 9-ти и 10-ти членные циклы не удалось синтезировать в количествах достаточных для характеризации продуктов, ни под действием BF3•OEt2 ни под HBF4. Авторы заключили, что в отличие от циклических аминов с 7-ми и 8-ми членными кольцами **31** и **33** соответственно, **35** и **37** не являются термодинамически предпочтительными в этих реакциях (схема 8).



Схема 8. Синтез Со-комплексов циклических алкинов.

В научной группе К. Канеда была получена серия различных сультамов с использованием N-циклизации по Николасу24. Несмотря на то, что основность аминогруппы, которая выступала в роли нуклеофила, была сильно снижена из-за сопряжения с ароматическим кольцом, удалось подобрать условия для замыкания целевых 9-членных циклов: для этого потребовалось 2.4 экв. BF3•OEt2. Авторы варьировали природу уходящей группы при образовании Co-стабилизированного карбокатиона. Были протестированы группы трибутилсилилокси (TBS-O), ацетокси (AcO) и гидрокси-группы. Все реакции протекали с выходами от хороших до высоких. Учитывая частую применимость реакции Николаса в тонком синтезе, нельзя согласиться с утверждением авторов о том, что замена уходящей группы с OTBS на OAc или OH не имеет значения. Даже 10-ти процентная разница в выходах, как в случае этих соединений, может иметь решающее значение, если речь идёт о поздних стадиях полного синтеза сложных макромолекул9.



Схема 9. Синтез серии циклических сультамов.

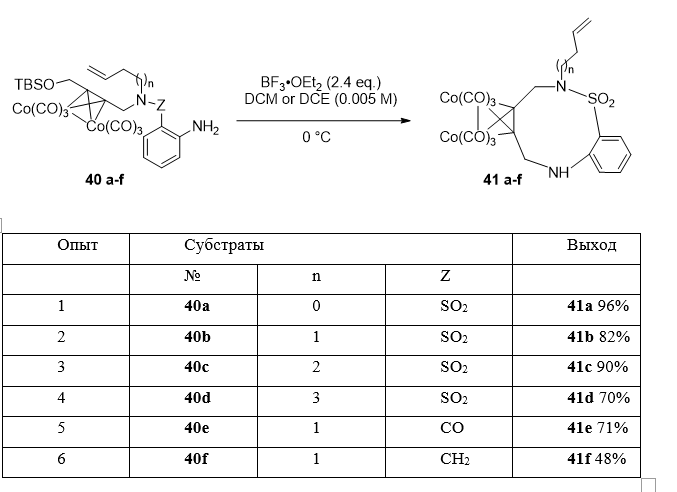
В этой же научной группе несколько позже была получена серия Co-комплексов различных 9-ти членных циклических сультамов, а так же амид **41e** и амин **41f**25. Данные сультамы использовались авторами работы для получения тетрациклических поликонденсированных систем при помощи последующей трансформации по реакции Посона –Кханда. Циклизации по Николасу протекали под действием BF3•OEt2 (2.4 экв) в разбавленном DCM (0.005M) при 0 °C. Для синтеза **41f** понадобилась двойная порция BF3•OEt2 (4.8 экв), но даже в этих условиях выход не превышал 48%, что значительно ниже, чем в других случаях (70% - 96%). Небольшой выход авторы объясняют образованием неидентифицируемой смеси побочных продуктов. Интересно, что авторы не рассматривают влияние появляющегося основного центра бензиламинного типа, хотя превоначальная координация кислоты с более основного атомом азота очевидна. Кроме этого, авторами был осуществлён синтез 10-ти членного сультамового кольца **43** в тех же условиях, хоть и с небольшим выходом (23%), что также объясняется авторами образованием сложной смеси побочных продуктов.

Схема 10. Синтез дополнительной серии 9-членных циклических сультамов 41a−d, амида 41e и бензодиазонина 41f – исходных субстратов для превращения по Посону-Кханду.

Схема 11. Синтез 10-членнго циклического сультама **43**.

В дальнейшем вплоть до 2018 года группа К. Канеда занималась исследовательскими работами по модификации циклических сультамов, в том числе, для получения новых реагентов для SPAAC (азид-алкиновое циклоприсоединение, промотируемое напряжением)26,27. Во всех случаях использовалась аза-циклизация по Николасу. Авторами были изучены циклизации для сульфонамидов как с защитной группой (Boc), так и для субстратов, не содержащих дополнительных заместителей при атоме азота (Схема 12). Отсутствие Boc-защитной группы приводило к снижению выходов сультамов на стадии циклизации по Николасу.



Схема 12. Синтез серии Boc-защищенных циклических сультамов со свободной сульфонамидной группой.

Отдельно следует отметить продемонстрированную возможность удаления Co-защитной группы на примере сультама **45** при действии нитрата железа (III), что приводило к образованию бензаннелированного циклононина **46** (Схема 13), Несмотря на то, что тройная связь в соединении **46** включена в 9-членный цикл, данный циклоалкин после удаления защитной группы вступал в SPAAC реакции с органическими азидами при комнатной температуре. Таким образом был показан легкий синтетический путь к новым SPAAC реагентам и продемонстрированы различные пути их синтетической модификации.



Схема 13. Синтез циклического сультама

### 2.3.2 О-циклизации по Николасу

Достаточно крупный вклад в исследование О-циклизации по Николасу внесла научная группа Исобе, которая на протяжении 25 лет разрабатывала полный синтез Сигуатоксина28. Большинство из 13 колец этого соединения были получены непосредственно через О-циклизацию по Николасу. Здесь мы не будем разбирать синтез каждого кольца по отдельности, а затронем лишь самые интересные моменты.



Схема 14. Сигуатоксин.

Пропаргиловый спирт **49** получали в несколько стадий, начиная с метил-α-*D*-глюкозида29. One-pot реакция в растворе DCM, включающая комплексообразование и циклизацию по Николасу под действием 2 экв. BF3•OEt2, давала фрагмент **BCD** **50** с высоким выходом (78%) в виде единственного единствнного стереоизомера, в котором обозначенные атомы Н имели *син*-расположение.



Схема 15. Синтез **BCD** фрагмента в полном синтезе сигуатоксина.

При сборке сегмента **HIJ** восьмичленное кольцо **I** аннелировали с шестичленным тетрагидропирановым каркасом **J**, используя реакцию Николаса, с последующей реакцией сопряжённого присоединения для введения второго шестичленного кольца **H**.30 Строительный блок **51** в условиях реакции Николаса формировал бициклическую структуру **52**, теперь содержащей как **I**, так и **J** кольца сигуатоксина. Затем последовательность стадий, включающая промотируемое осмием окисление экзоциклического алкена и реакцию гидросилилирования/декомплексации алкина, что давало **53**. Обработка соединения **53** комплексом Py•HF удаляла силильную группу, а дальнейшая реакция с BF3•OEt2 расщепляла кеталь и запускала a сопряжённое присоединение к двойной связи **I**-цикла для образования **Н**-кольца сигуатоксина (схема 16).



Схема 16. Синтез HIJ фрагмента в полном синтезе сигуатоксина.

Схема 17 иллюстрирует одну из ключевых реакций Николаса в конце полного синтеза сигуатоксина − циклизацию с образованием центрального **F**-кольца28. Следует отметить, что в качестве кислоты вместо обычно используемого BF3•OEt2 используют *п*-толуолсульфоновую кислоту, при этом циклизаци протекала за 1 час при комнатной температуре. Также интересно, что окислительную декомплексацию осуществляли региоселективно с образованием кетона **56** путем перевода гексакарбонильного комплекса в бис(дифенилфосфин)метан тетракарбонильный комплекс при нагревании в присутствии бис(дифенилфосфин)метана (dppm) и при последующем воздействии воздуха для разрушения карбонильно-фосфинового комплекса кобальта. Данный пример в очередной раз подтверждает преимущества мягких условий реакции Николаса для использования в тонком синтезе.



Схема 17. Синтез цикла F в полном синтезе сигуатоксина.

В следующей работе при попытке получить 8-ми членный лактон **61** по реакции Николаса, используя в качестве нуклеофила карбоксильную групппу и HBF4 как кислоту, авторы смогли выделить лишь два диастереомерных димера (*R,S*) и (*R,R*) соответствено, с преимущественным образованием *R,S*-изомера (81:19)31. Разбавление реакционной смеси до 0.004 М не улучшило ситуацию. Более того, попытки получить соответствующие 7-ми и 9-ти членные лактоны также не увенчались успехом. По-видимому, не все кислородные нуклеофилы могут быть использованы во внутримолекулярной реакции Николаса. Данный пример иллюстрирует, что карбоксильная группа для этих целей не применима.



Схема 18. Реакция Николаса с карбоксильным нуклеофилом.

### 2.3.3 Межмолекулярный вариант реакции Николаса при использовании N-, O- и S-нуклеофилов.

Возможность осуществления межмолекулярного варианта циклизации по Николасу в некоторых случаях является не недостатком, а преимуществом реакции Николаса. Так межмолекулярная циклизация по Николасу Co-комплекса бут-2-ин-1,3-диола или его метилового эфира с различными бифункиональными нуклеофилами позволила группе Томока11 получать циклоалкины с размером цикла от С8 до С11.



Схема 19. Синтез серии циклических алкинов.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Субстрат **63** | n | Продукт **65a** | Продукт **65b** |
| **63a** | 9 | 97% | 87% |
| **63b** | 9 | 91% | 100% |
| **63c** | 9 | 98% | 87% |
| **63d** | 9 | 67% | 65% |
| **63f** | 9 | 94% | 67% |
| **63g** | 10 | 82% | 94% |
| **63h** | 10 | 75% | 99% |
| **63i** | 10 | (E)-86%  (Z)-100% | (E)-92%  (Z)-96% |
| **63j** | 11 | 74% | 91% |
| **63k** | 9 | 90% | 64% |
| **63l** | 9 | 79% | 85% |
| **63m** | 8 | 76% | 35% |

Таблица 1. Синтез серии циклических алкинов.

Используя Со-комлексы **62** с OH и OMe уходящими группами и2 экв. BF3•OEt2 авторы получили серию различных 8-ми, 9-ти, 10-ти и 11-ти членных гетероциклических алкинов с различными функциональными группами при атоме азота. Также в работе присутствует пример смешанных гетероциклических циклоалкинов, содержащих разные гетероатомы в одном и том же цикле. Декомплекацию Со-комплексов проводили по новой разработанной методике, которая заключалась в использовании церий аммоний нитрата (CАN) одновременно с добавлением амин-содержащего силикагеля в реакционную смесь.

В своем следующем исследовании эти же авторы продемонстрировали возможность проведения всей последовательности, начиная с комплексообразования и заканчивая удалением кобальтовой защитной группы, в условиях one-pot.13 В этом случае количество BF3•OEt2 увеличивалось до 4 экв. Однако данный метод, вероятно, имеет ограничения в случае синтеза циклов, содержащих менее 9-ти атомов.



Схема 20. Синтез серии циклических алкинов.

Среди примеров так называемой «двойной» реакции Николаса есть синтез смешанных гетероциклооктинов содержащих атомы серы и азота или серы и кислорода, проведённый в группе Брезе12. Для получения целевых структур также использовался гликоль. В качестве кислоты брали HBF4, в количестве «нескольких капель». Удаление Co-группы для примеров с успешной циклизацией осуществляли при помощи нитрата железа (III).



Схема 21. Синтез циклических алкинов.

Однако выходы в случае циклооктинов получаются значительно ниже (до 50%), чем в случае циклов больших размеров.

В заключении этого раздела хотелось бы обсудить работу, в которой авторы поставили целью синтезировать 9-ти членный азаендиин32. Не смотря на неоднократные ссылки на реакцию Николаса в тексте статьи и выделенные кобальтовые комплексы, вместо кислоты, которая является обязательным условием реакции Николаса, авторы используют основание. Кобальтовая защита в данном случае используется исключительно для сближения реакционных центров. Алкилирование прошло успешно с образованием соединения **86** (выход 55%), в котором Со-защитная группа удалялась при действии иода, что приводила к трем продуктам циклизации Бергмана **88−90**, протекающей одновременно с декомплексацией. Остаётся непонятным, почему реакция Николаса так и не была использована авторами работы. Кроме этого, осталось неизвестным, какой из путей для построения 9-членного цикла – классическое алкилирование или реакция Николаса, является более предпочтительным.



Схема 22. Синтез 9-ти членного азаендиина.

## 2.4 Реакция Николаса в синтезе макроциклических структур.

Помимо «двойной» межмолекулярной реакции Николса существуют также модификации, в которых реагируют три соединения при протекании нескольких последовательных циклизаций, что приводит к макроциклическим структурам. 33

Одним из простых примеров получения таких структур представлен в работе групп Мартина и Кризостомо33. Макроциклы получали действием двух эквивалентов BF3•OEt2 на субстраты **68** и **91**. Очевидно, что в данных условиях образуется смесь циклических продуктов разного размера. Соотношение этих продуктов будет меняться в зависимости от концентрации исходных соединений. При разбавлении до С = 0.01М продукт **94** являлся основным в смеси, а при концентрации 0.02М основным продуктом оказывался уже **93**.Таким образом, меняя концентрацию раствора можно управлять размерами образующихся циклов.



Схема 23. Образование региоизомеров в реакции Николаса.

Соотношение продуктов также менялось в широких пределах при варьировании кислоты и растворителя. В следующей работе авторы получали димер **96** и тример **97** в разных соотношениях в зависимости от условия циклизации34. Условия, выходы и соотношение продуктов представлены в таблице. Наибольший выход тримера **97** получался при использовании TMSOTf в качестве кислоты в растворе толуола 0.005М (56% 1:1).



Схема 24. Реакция Николаса с образованием оксо-макроциклов **96** и **97**.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Кислота | Растворитель | Конверсия | Соотношение **96**:**97** |
| BF3•Et2O | DCM | 30% | 3.5:1 |
| TMSOTf | DCM | 34% | 2.4:1 |
| HOTf | DCM | 34% | 3:1 |
| BF3•Et2O | Толуол | 47% | 1.7:1 |
| TMSOTf | Толуол | 56% | 1:1 |
| HOTf | Толуол | 48% | 1:1 |

Таблица 2. Оптимизация условий межмолекулярной циклизации по Николасу для получения тримера **97**.

В оптимизированных условиях была проведена аза-циклизация. Выход тримера **100** в данном случае составил 22%. Хотя NTs-группа показывает себя лучше по отношению к кислородным нуклеофилам во внутримолекулярной циклизации, и в межмолекулярном варианте для получения циклов среднего размера, в реакции тримеризации больший выход даёт кислородный нуклеофил.



Схема 25. Синтез Со-комплексов аза-макроциклов.

# 3. Обсуждение результатов

Как видно из обзора литературных данных – реакция Николаса является удобным инструментом для построения циклов среднего размера, к которым относятся 10-членные ендиновые структуры. Эта реакция была положена в основу данного исследования.

**Цель** работы заключалась в изучении области применимости циклизации по Николасу как ключевой стадии в синтезе гетеро-ендииновых систем, аннелированных с гетероциклами.



Для достижения цели было необходимо решить следующие **задачи**:

1. Осуществить синтез исходных ациклических ендииновых систем.
2. Изучить региоселективность образования Co2(CO)6-комплексов ациклических ендииновых систем
3. Изучить влияние природы уходящей группы, гетероцикла и гетероатома на протекание циклизации по Николасу.
4. Оптимизировать условия декомплексации Co2(CO)6 -комплексов циклических ендиинов
5. Изучить реакционную способность полученных ендиинов в циклизации Бергмана

## **3.1 Выбор целевых структур**

В качестве целевых структур были выбраны азаендиины, конденсированные с бензотиофеном **1**,**2** и **3,** и окса-ендиины конденсированные с индолом, триазолом и изокумарином. Выбор был обусловлен разной природой гетероциклов и гетероатома в макроцикле.

Атом азота в макроцикле можно рассматривать как сайт для последующей модификации структуры ендиина, поэтому важно знать какой заместитель может быть введен к азоту на стадии циклизации. Для остальных гетероциклов был выбран кислород, так как О-циклизация по Николасу уже хорошо зарекомендовала себя в случае с замыканием ендиинов конденсированных с БТ.



Схема 26. Выбор целевых структур.

Общий подход к синтезу целевых структур был основан на уже отработанной ранее для ендиинов, конденсированных с бензотиофеном последовательности,, состоящей из трёх ключевых стадий6:

1 - Одновременное формирование гетероциклического ядра и введение первой ацетиленовой компоненты посредством электрофил-промотируемой циклизации.

2 - Получение ациклического ендиина путём введения второй ацетиленовой компоненты с использованием реакции Соногаширы.

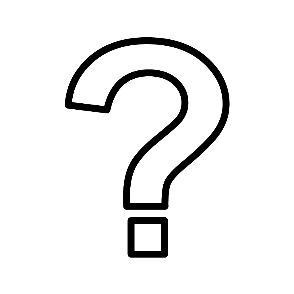
3 - Образование макроцикла при помощи реакции Николаса.

Данный подход позволяет нам **удобно** варьировать природу гетероцикла, вводить нужные функциональные группы в ациклический исходный ендиин, и, следовательно, легко менять природу гетероатома в ендииновом макроцикле. Данные структуры являются прекрасными объектами для оценки преимуществ и недостатков реакции Николаса как ключевой стадии во всем синтезе.

Ранее в нашей научной группе для ендиинов бензотиофенового ряда была построена шкала относительной стабильности/реакционной способности в циклизации Бергмана. Эта шкала позволяет нам основываясь на рассчитанных энергиях активации в циклизации Бергмана оценить целесообразность синтеза того или иного ендиина. 26 ккал/моль — это оптимальное значение для таких соединений, а активационный барьер в 22 ккал/моль слишком низок, так как ендиин претерпевает циклизацию Бергмана ещё на стадии выделения.

Для выбранных нами структур А.Ф. Хлебниковым были проведены квантово-химические расчёты (Для ендиина **2** приведена энергия активации соответствующая структуре со свободной NH2 группой).

Схема 28. Относительная шкала реакционной способности\стабильности ендиинов.



Рассчитанные энергии активации показали, что представленные структуры должны отличаться по активности и быть достаточно стабильны для выделения и их дальнейшего изучения. Таким образом, те структуры, которые окажутся синтетически доступны, будут полезны для дополнения имеющейся шкалы относительной стабильности/реакционной способности в циклизации Бергмана.

## **3.2 Выбор оптимальной уходящей группы для получения карбокатиона**

Важным интермедиатом в ключевой стадии синтеза – реакции Николаса - является карбкатион пропаргильного типа, стабилизированный кобальтовой защитной группой (Схема 29)35. Так как скорость образования катиона напрямую зависит от природы уходящей группы было решено протестировать несколько уходящих групп, известных для реакции Николаса на модельной системе полученной ранее для синтеза 10-тичленного циклического О-ендиина конденсированного с бензотиофеном6. При использовании BF3∙OEt2 в качестве кислоты Льюиса в качестве уходящих групп были исследованы -OH, -OMe и OC(O)Et (Схема 30).



Схема 29. Стабилизация карбкатиона кобальтовой защитой.



Схема 30. Выбор уходящей группы.

Для OCOEt- и OMe- производных синтез проводили параллельно, в то время как ендиин с OH-группой получали из соответствующего OCOEt-ендиина при помощи гидролиза. Синтез **13a** и **13b** начинали со cснятия TMS защитой группы / сочетания по Соногашире для TMS-диацетилена **10** и **11** и 2-йодтиоанизола **12** в условиях one-pot. Для этого использовали фторид калия в качестве реагента для удаления TMS и в качестве основания в абсолютном ДМФА (схема 30). Примечательно, что эту реакцию можно осуществить либо в присутствии источника H (добавление 10 экв. МеОН), либо без каких-либо источников H.

Реакция Соногаширы для **11** протекала за ночь при 40 °С с выходом 83%, в то время как для соединения **10**, казалось бы не сильно отличающегося по структуре от **11,**  та же самая реакция проходила полностью только за 2 суток при 50 °С, причём за 16 часов при 40 °С была замечена лишь незначительная конверсия. Йод-промотируемая циклизация протекала хорошо для обоих субстратов **13a** и **13b** с выходами близкими к количественным. Интересно, что вторая реакция Соногаширы, наоборот, легко протекала для **14a** при 40 °С за ночь, а для **14b** понадобилось 50 °С и двое суток для полной конверсии. Далее гидролиз **16a** под действием LiOH в водно-метанольном растворе позволил перевести группу O(CO)Et в гидроксильную с выходом 84%.

Региоселективность комплексообразования с Co2(CO)8 значительно отличалась для всех субстратов **16a**, **16b** и **16c**. Для соединения **16b**, как и для **16c** реакция протекала с исключительной региоселективностью по тройной связи при С2 бензотиофенового ядра с незначительной разницей в выходах. В случае **16a** наблюдалась смесь региоизомеров из которой удалось выделить чистый продукт **17a** лишь с выходом 42%**.**

Реакция Николаса для **17b** протекала с полной конверсией с наибольшим выходом (64%) и образованием побочного димера (12%). Циклизация для **17a**, несмотря на 5.2 эквивалентов добавленной кислоты суммарно, прошла с неполной конверсией с выходом лишь 45%. Худший результат показал субстрат **17c:**  выход продукта циклизации был лишь 22% при полной конверсии.

Таким образом в качестве уходящей группы была выбрана -OMe, как показавшая наилучшие результаты.

## **3.3 Оптимизация мультиграмового синтеза исходного TMS-диацетилена 11.**

Преимуществом предлагаемого подхода ко всем целевым циклам является использование одного и того же исходного диацетилена 5-(метоксипента-1,3-диин-1-ил)триметилсилана (**11**). Мы установили, что последний может быть получен в мультиграмовом масштабе двумя альтернативными синтетическими путями (схема 31): по реакции Кадио-Ходкевича и путем алкилирования TMS-диацетилида. В случае кросс-сочетания по Кадио-Ходкевичу выбор йодированного TMS-ацетилена **21** и метилпропаргилового эфира **22** в качестве исходных соединений имеет решающее значение: в обратном варианте были обнаружены только следы желаемого продукта **11**. Второй путь заключается в алкилировании TMS-бута-1,3-диинида лития с помощью MOM-бромида. Обе реакции были проведены несколько раз с выходом от 50% до 60% (лучший выход для каждого мультиграмового эксперимента представлен на схеме 5)



Схема 31. Синтез 5-(метоксипента-1,3-диин-1-ил)триметилсилана

Следует отметить, что основываясь лишь на выходах, предпочтение не может быть отдано какому-либо из методов. Большего внимания заслуживает доступность и безопасность реагентов, а также легкость выделения и очистки целевого диацетилена Процедуру очистки целевого алкина, полученного путем алкилирования, легче выполнить, в то время как в случае кросс-сочетания по Кадио-Ходкевичу используются более дешевые и менее токсичные исходные реагенты.3.4 Синтез азаендиинов, конденсированных с бензотиофеном



Схема 32. Синтез азаендиинов, конденсированных с бензотиофеном.

Как уже было сказано ранее, синтетический путь для ендиина, конденсирвоанного с бензотиофеном, начинался с реакции Соногаширы между **12** и **11** при одновременном удалении TMS в условиях one-pot, с последующей иодоциклизацией.36 Реакции кросс-сочетания по Соногашире для иодэтинилтиофена **14b** и всех трёх функционализированных алкинов проводили в растворе ДМФА при 50 °C. В качестве основания, как и на первой стадии использовался фторид калия. Во всех случаях реакция протекала с полной конверсией за 5 часов. Высокие выходы во всех трёх случаях показывают, что использование KF целесообразно не только для one-pot удаления TMS-группы и кросс-сочетания по Соногашире, но и для обычной реакции Соногаширы с терминальными алкинами. Примечательно, что в литературных источниках для реакции Соногаширы это основание встречается нечасто37.

Комплексообразование во всех трёх случаях протекало с высокими выходами по С2-тройной связи без образования побочных региоизомеров. Несмотря на схожее поведение на предыдущих стадиях, в реакции Николаса комплексы **24a**, **24b** и **24c** повели себя исключительно по-разному. Комплекс **24a** легко вступал в реакцию, что позволило выделить циклический продукт с высоким выходом - 72%. Под действием BF3∙OEt2 Со-комплекс **24b** давал лишь незначительное количество продукта (13%), что можно связать с сильным электронацепторными действием *о*-нитробензолсульфонильной группы. Методом ТСХ было обнаружено большое количество непрореагировавшего исходного комплекса **24b**. При увеличении продолжительности реакции или добавлении большего количества кислоты происходило осмоление реакционной смеси. В условиях реакции Николаса комплекс **24c** образовывал трудно поддающуюся разделению смесь продуктов, из которой с выходом 44% был выделен продукт внутримолекулярного присоединения бензамидной функции к BF3-активированной тройной связи с образованием пирролинового кольца **25c**. Вероятно, такое поведение субстрата не контролируется электронными факторами, и вызвано стерическими ограничениями. Несмотря на низкий выход **25b** и изменение направления циклизации для **24c**, высокий выход для сульфонамида **24a**, а также отсутствие образования побочных продуктов димеризации делает аза-циклизацию по Николасу более предпочтительной, чем циклизация с О-нуклеофилами.

3.5 Синтез индол-конденсированного ендиина.

В синтезе индол-конденсированного ендиина реакция Соногаширы иодида **26** и TMS-диацетилена **11** с применением фторида калия также прошла успешно. Электрофил-промотируемая циклизация диацетиленового производного анилина **28** потребовала оптимизации условий реакции. Используя йод в качестве электрофила, в аналогичных условиях, о которых ранее сообщалось для синтеза 2-этинил-3-йодиндолов36, желаемый йодиндол **29** был получен с выходом всего лишь 18%. Более того, для выделения этого соединения требовалась длительная очистка.



Схема 33. Синтез индол-конденсированного ендиина.

С помощью масс-спектрометрии высокого разрешения методом ионизации электроспреем были идентифицированы два основных побочных продукта: исходный диацетилен и 3-йодиндол - оба с йодированной тройной связью. Использование ICl вместо йода не улучшило ситуацию - наблюдалось образование сложной смеси продуктов. Затем мы обратились к *N*-йодосукцинимиду, активированному PPh3 - эффективному методу синтеза фуран- и *N*-сульфонилиндолов38. Было установлено, что этот электрофил эффективен в случае *N, N*-диметиланилина **28** и желаемый 3-иодиндол **29** был выделен с выходом 72%. Реакция Соногаширы иодида **29** с бут-3-ин-1-олом **16** протекала гладко с каталитической системой Pd(PPh3)4 / CuI и KF в качестве основания. На следующем этапе полученный ендиин **30** был преобразован в соответствующие Со-комплексы **31a** и **31b** (схема 33).

Ранее Арнанц и соавт. показали, что комплексообразование 1,2-диэтинилтиофена с Co2(CO)8 протекает региоселективно с вовлечением более электронодефицитной тройной связи в положении C2 из-за стабилизирующего эффекта d−π\* обратного донирования39. Такая же тенденция была обнаружена в случае 1,2-диэтинилбензо[*b*]тиофенов, у которых при тройной связи в положении С2 был более электроноакцепторный MOM-заместитель (Схема 30), чем заместитель при С3-тройной связи. Влияние растворителя на региоселективность бензотиофеновых ендиинов с OH и MOM заместителями детально изучалась в нашей группе ранее6. Однако нельзя исключать, что не толко электронные, но и стерические факторы влияют на региоселективность комплексообразования10. Индол-конденсированный ендиин является изоэлектронным по отношению к производным бензотиофена. Кроме этого, более высокая электроотрицательность азота по сравнению с серой должна сделать разницу между электронно-обогащенным С3 и электронно-обедненным позициями С2 в индоле более значительной по сравнению с бензотиофеном. Однако, в случае индол-аннелированного ендиина **30**, наблюдалось образование обоих изомеров **31a** и **31b** в отличие от производных бензотиофена. Наблюдаемая региоселективность, вероятно, обусловлена как электронными эффектами, способствующими образованию C2-изомера, так и стерическим влиянием группы N1-Me, препятствующим образованию комплексов C2-C≡C. Несмотря на это, комплексообразование протекало с региоселективностью, достаточной для выделения целевого комплекса **31b** с выходом 60%.

Следующая важная стадия - циклизация по Николасу Co-комплекса **31b** - к сожалению, не привела к образованию желаемого 10-членного оксацикла. Как и в случае с NHBz-производным ендиина **24с**, конденсированного с бензотиофеном, наблюдалось нуклеофильное присоединение ОН-группы к BF3-активированной тройной связи с образованием дигидрофурилзамещенного индола **32** вместо образования целевого10-членного цикла. Было обнаружено, что соединение **32** нестабильно при очистке на диоксиде кремния, поэтому в качестве неподвижной фазы использовали основный Al2O3. Образование дигидрофурановых колец в результате электрофил-промотируемой циклизации производных бут-3-ин-1-ола с использованием различных электрофильных агентов, является хорошо известным превращением40,41. Более того, также сообщалось о сходной конкуренции между межмолекулярной реакцией Николаса и внутримолекулярной O-циклизацией под действием BF3∙OEt242. Таким образом, в случае индола его более высокая донорная способность по сравнению с бензотиофеном, вероятно, способствовала реализации направления, альтернативного циклизации по Николасу, что является ограниченим использования O-циклизации по Николасу для замыкания ендииновых циклов, аннелированных с индолом.

## **3.6 Синтез изокумарин-конденсированного ендиина**

Затем, мы приступили к синтезу изокумарин-конденсированного ендиина 3. Реакция Соногаширы с KF в качестве основания, как и во всех предыдущих случаях, прошла с высоким выходом. Отличительной особенностью всей синтетической последовательности является двухстадийный синтез 3-йод-4-этинилизокумарина **36**. В отличие от ряда диацетиленовых метилбензоатов, изученных ранее, 43 I2-промотируемая циклизация соединения **34** с MOM-бута-1,3-диинильным фрагментом при использовании даже 1 эквивалента йода приводила к образованию нескольких продуктов наряду с оставшимся исходным диацетиленом. При использовании избытка йода был выделен только 3-йодизокумарин **35** с йодированной тройной связью (схема 34).



Схема 34. Синтез изокумарин-конденсированного ендиина

Особенно примечательно, что метиленовые протоны в трийодиде **35** являются диастереотопными, что может быть вызвано ограниченным вращением йодированной двойной связи вокруг σ-связи, соединяющей ее с изокумариновым кольцом. Рентгенологические данные, полученные для соединения **35**, подтвердили, что йодированная двойная связь ортогональна изокумариновому кольцу (Рис. 2).

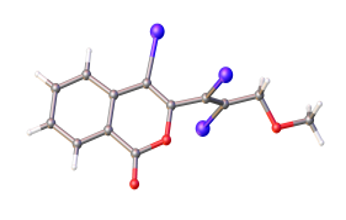


Рис. 2. Молекулярная структура трииодида **35**.

Принимая во внимание синтетическую доступность трийодида **35** мы решили использовать этот продукт для дальнейшего синтеза, а не продолжать оптимизацию условий йод-промотируемой циклизации. Ранее лишь дважды сообщалось, что *E*-дииодоалкены, обработанные основаниями Льюиса (пирролидин, тетрабутиламмоний галогениды), способны к элиминированию йода с образованием соответствующих алкинов4,5.

Было обнаружено, что реакция идет по согласованному бимолекулярному механизму, аналогичному E2 эллиминированию. Мы предположили, что ортогональная геометрия йодированной двойной связи и изокумаринового кольца должна способствовать E2 элиминированию. Действительно, под действием иодида тетрабутиламмония в качестве основания элиминирование в трийодиде **35** прошло успешно с образованием йодоэтинилсокумарина **36** с высоким выходом (93%), тогда как пирролидин был неэффективен для этого превращения. Следующие этапы синтеза – реакция Соногаширы с образованием ациклического ендиина **37** и синтез Со2(СО)6-комплекса **38**, проходили с высокими выходами и превосходной региоселективностью на стадии комплексообразования.

Затем мы приступили к О-циклизации по Николасу, которая в случае изокумарина **38** протекала без каких-либо трудностей, приводя к образованию 10-членного оксацикла **39** с выходом 87%. Особенно примечательно, что в отличие от соединений бензотиофенового ряда циклизация не приводила к образованию побочного продукта димеризации. Структура циклического Co-комплекса **38** была дополнительно доказана с помощью рентгеноструктурного анализа. Стадия декомплексации обсуждается в отдельной главе (см. Раздел 3.8).

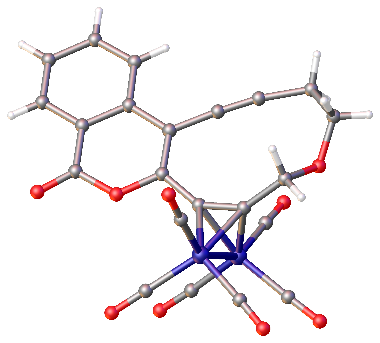


Рис. 3. Молекулярная структура комплекса **38**.

## **3.7 Синтез ендиинов конденсированных с триазолом**

Недавно в нашей научной группе был разработан синтетический метод получения 5-йод-4-этинил-1,2,3-триазолов на основе азид-алкинового циклоприсоединения, катализируемого медью (I) (CuAAC) (1-йодобута-1,3-диинов с органическими азидами45. Полученные триазолы были преобразованы в серию ациклических ендииновых систем с использованием реакции Соногаширы. Таким образом, этот двухстадийный подход дополняет синтетический путь к ациклическим ендиинам, получаемым с помощью электрофил-промотируемой циклизации.

На первой стадии синтеза целевого 10-членного ендиина **5** мы использовали CuAAC иоддиацетилена **40**, который был синтезирован из (5-метоксипента-1,3-диин-1-ил) триметилсилана **11** при помощи one-pot десилилирования / йодирования. Реакция Соногаширы MOM-этинил-1,2,3-триазола **42** в условиях, оптимизированных ранее для триазолов (Pd(PPh3)4 / K3PO4 / THF)45, проходила без каких-либо трудностей, что дало ациклический ендиин **43a** с выходом 82%. Образование Co-комплекса из **43a** прошло с высокой региоселективностью: комплексообразование затрагивало только MOM-замещенную тройную связь, давая на выходе требуемый Co-комплекс **44a**. Следует отметить, что 1H-1,2,3-триазолы действуют как доноры в положении C446,47. Поэтому наблюдаемая региоселективность не контролируется электронными факторами, как это было для бензотиофена и индолов. Скорее всего, в случае N1-замещенных триазол-конденсированных ендиинов стерические ограничения препятствуют комплексообразованию с более электрон-обеднённой С5-тройной связью и облегчают реакцию при участии более электрон-обогащённой и менее стерически загруженной С≡С связи при С4.

Затем были протестированы различные условия для осуществления стадии циклизации Николаса. В случае BF3∙OEt2 (до 3 экв.) с помощью ТСХ и масс-спектрометрии были обнаружены только следы желаемого цикла **45а**, а также оставшийся исходный ендиин **44a** и диол **44c**, который получался при атаке воды на образовавшийся карбокатион после процедуры микрообработки (Схема 35 Рисунок 4).



Схема 35. Реакция Николаса для Co-комплекса **44a**.

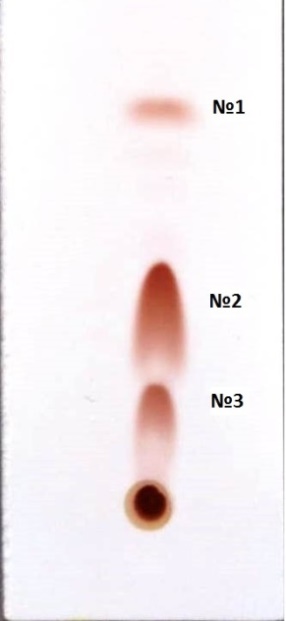


Рис. 4. ТСХ реакционной смеси после реакции Николаса для Co-комплекса **44a**.

Переход к кислоте Бренстеда (HBF4∙OEt2) дал аналогичный результат. Затем были испытаны другие кислоты Льюиса, которые до этого были эффективно применены для реакции Николаса (триметилсилилтрифторметансульфонат48, тетрахлорид олова49, и гексафторантимонат серебра50). Ни один из них не привел к желаемому циклу, и непрореагировавший стартовый Co-комплекс был обнаружен в качестве основного компонента реакционных смесей. Мы предположили, что комплексообразование основного атома N1 триазольного кольца с кислотой приводит к снижению нуклеофильности группы ОН в соответствующем производном триазолия, что отрицательно сказывается на О-алкилировании.



Схема 36. Синтез ендиинов конденсированных с триазолом

Ранее на примере бензотиофена (см. **раздел** **3.5**) было показано, что NHTs как нуклеофильная группа вместо группы OH приводит к лучшим выходам на стадии циклизации по Николасу. Поэтому мы обратились к синтезу *N*-гетероциклического ендиина аннелированного с триазольным кольцом **45b** (схема 36). Все стадии синтеза от йодтриазола **42** до соответствующего Co-комплекса **44b** прошли с хорошими выходами и без каких-либо проблем. Использование BF3∙OEt2 в качестве кислоты для циклизации по Николасу не давало целевого 10-членного цикла. Мы были рады обнаружить, что замена BF3∙OEt2 на HBF4∙OEt2 позволила провести аза-циклизацию по Николасу с получением целевого 10-членного азацикла **45b** с 33% выходом. Таким образом, увеличение нуклеофильности функциональной группы наряду с соответствующими условиями были решающими факторами в случае триазол-конденсированных ендиинов.

## **3.8 Декомлексация**

На последнем этапе для азаендиина, конденсированного с бензотиофеном, были проверены два типа условий для декомплексации. Фторид тетрабутиламмония (TBAF), используемый для тех же целей в случаях 10-членных ендиинов конденсированных с бензотиофеном, в растворе ТГФ позволил получить целевой ендиин **1** с низким выходом (29%). Следует отметить, что аналогичная картина наблюдалась и для бензотиофеновых O-циклов. Поэтому было принято решение оптимизировать условия. Переход на другой растворитель - ацетон - увеличило выход на стадии декомплексации до 45%. Затем мы попытались улучшить выход, используя для удаления защитной группы церий аммоний нитрат (CAN), как это было описано для Со-комплексов напряженных циклоалкинов11. Однако эти условия позволили получить целевой ендиин с выходом лишь 17%.

Далее оптимизация условий декомплексации проводилась на примере изокумарин-конденсированного ендиина **36**. Стандарные условия (TBAF / ацетон) давали ендиин лишь с 33% выходом. Мы предположили, что система TBAF / ацетон является слишком основной из-за повышенной кислотности протонов в пропаргильном положении, в результате чего может происходить депротонирование с последующим образованием аллена и быстрой циклизацией Майерса-Сайто51,52,53 сопровождающейся полимеризацией. Одновременно не следует исключать нуклеофил-промотируемую циклизацию54. Поэтому мы решили попробовать другие менее основные / нуклеофильные источники фтора. Сначала мы попробовали последовательное добавление различных фторид-содержащих реагентов к одной и той же реакционной смеси с контролем ТСХ, (таблица 3).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Вещество | Реагент | Растворитель | Выход |
| **25a** | TBAF | ТГФ | 29% |
| **25a** | TBAF | Ацетон | 45% |
| **25a** | CAN | Ацетон | 17% |
| **39** | TBAF | Ацетон | 33% |
| **39** | KH2F→KF→TBAF | Ацетон/Вода (5:1) | 70% |
| **39** | TBAF | Ацетон/Вода (20:1) | 86% |

Таблица 3. Декомплексация.

*a*KHF2 и KF добавляли в твердом состоянии и в виде водных растворов (С = 0.08 М). b Ацетон использовали в качестве растворителя; приведенное соотношение ацтон:вода рассчитывали исходя из объема добавленных водных растворов KHF2  и KF. cВ качестве растворителя изначально использовали смесь ацетон / H2O (20: 1).

Тем не менее, ни использование KHF2 в качестве свежеприготовленного водного раствора (С = 0.084 моль/л) (KHF2 в твердом виде не растворяется в ацетоне), ни последующее добавление KF (KF в твердом виде не растворяется в ацетоне, использовали в виде водного раствора С = 0.084 моль/л) не инициировали реакцию. Третьим добавленным реагентом был гидрат тетрабутиламмоний фторида, который немедленно вызывал декомплексацию. Для обеспечения полной конверсии исходного Co-комплекса **36** в ендиин **6**, было необходимо добавление 28 эквивалентов гидрата TBAF (таблица 3). Эти условия дали желаемый ендиин **6** с выходом 70%. Из-за высокой сольватационной способности фторид-анионов водой влияние воды было принято в качестве ключевого фактора, увеличивающего стабильность ендиина в присутствии TBAF. Однако, при этом требовалось больше эквивалентов источника фторид иона, так как декомплексация основана на изначальном замещении лиганда (CO) на F-, вероятно с одновременным протеканием окислительно-восстановительных процессов с разрушением связи Co-Сo и высвобождением алкина. Это предположение было подтверждено декомплексацией **36** с использованием только гидрата TBAF в водном ацетоне (ацетон/вода, 20:1), что дало ендиин **6** с высоким выходом (таблица 3). Таким образом, изокумарин-конденсированный оксаендиин синтезировали в семь стадий с общим выходом 27%.

Декомплексация NNs-ендиина конденсированного с бензотиофеном и ендиина конденсированного с триазолом на данный момент изучается.3.9 Изучение реакционной способности

Имея в распоряжении оксаендиин, конденсированный с изокумарином, и азаендиин конденсированный с бензотиофеном, мы исследовали их реакционную способность в циклизации Бергмана в растворе пропан-2-ола. Для этого сначала подбирали условия для препаративного выделения продуктов циклизации Бергмана, а затем на качественном уровне оценивали реакционную способность обоих ендиинов при 37 °С используя метод HRMS ESI.



Схема 37. Циклизация Бергмана.

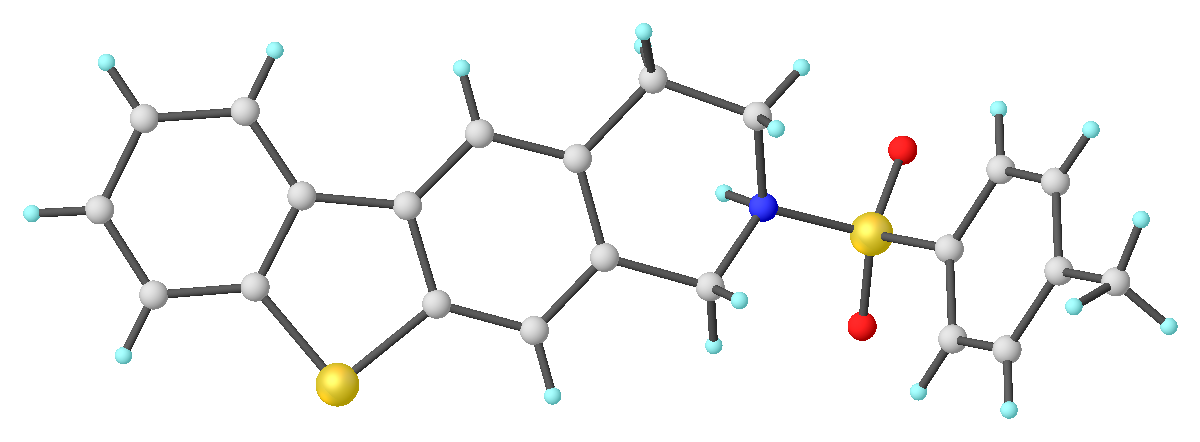


Рис. 5 Молекулярная структура **47**.

Для того чтобы получить продукт циклизации Бергмана **46**, реакцию проводили при 60 ° С (Таблица 4). Исчезновение исходного соединениябыло обнаружено только через 3 дня, и продукт реакции **46** был выделен с выходом лишь 50%. Второй раз циклизацию Бергмана ендиина **6** проводили при 100 ° С, что через 2 часа приводило к желаемому полициклическому продукту **46** с выходом 95%.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Реакция | Температура | Время | Выход |
| 6→46 | 60 °С | 3 дня | 50% |
| 6→46 | 100 °С | 2 ч | 95% |
| 6→46 | 37 °С | 42 ч | 3.8%→7.9% |
| 1→47 | 50 °С | 12 ч | 100% |
| 1→47 | 37 °С | 42 ч | 1.5%→86% |

Таблица 4. Циклизация Бергмана.

Разница в выходах циклизации Бергмана при более низкой и более высокой температуре соответствует возможным побочным процессам с более низкими активационными барьерами (например, радикальная полимеризация)  
Таким образом, было видно, что азаендиин, конденсированный с бензотиофеном, 1 активнее в цикизации Бергмана, чем оксаендиин, конденсированный с изокумарином **6**

Для сравнения реакционной способности бензотиофенового *N*-ендиина и изокумаринового O-ендиина мы решили использовать метод выдержиывния растворов в изопропиловом спирте при 37 °С и контроля соотношения ендиин/продукт при помощи ESI HRMS. Было установлено, что после выдерживания раствора *N*-ендиина **1** в изопропаноле при 37 ° С в течение 42 часов процентное содержание продукта циклизации Бергмана увеличилось с примерно 15% до 86%. Те же измерения для ендиина, конденсированного с изокумарином **6**, дали увеличение с 3.8%. до 7.9% полиароматического продукта **46**. Поэтому, очевидно, что конденсированный с изокумарином ендиин **6** является менее реакционноспособным, чем *N*-ендиин **1** в растворе изопропилового спирта.

Полученные данные показали, что природа гетероцикла, аннелированного в ендииновую систему, влияет на реакционную способность ендиинов в циклизации Бергмана. При этом азацикл, конденсированный с бензотиофеновым кольцом, остается наиболее перспективным объектом для дальнейшей разработки новых ДНК-повреждающих и циклотоксических агентов.

## **3.10 Сравнение биологической активности соединений 1 и 6**

Чтобы сравнить биологическую активность ендиинов **1** и **6** анализировали их способность вызывать одно- и двунитевые разрывы в молекулах ДНК. Для этого использовали плазмиду pBR322 размером 4361 п.о. Данная плазмида часто применяется для подобных исследований55, что позволит сравнить активность ендиинов с другими соединениями. Все эксперимнты проводились к.б.н. Румянцевым А.М. на базе РЦ СПбГУ «Развитие молекулярных и клеточных технологий». Сравнение ДНК-повреждающей способности ендиинов проводили в концентрациях 0.25 mM при использовании 70% ДМСО при 37 °С при инкубировании плазмиды в присутствии образцов в течении 16 часов. Выбор условий обусловлен растворимостью субстратов и возможностью количественной оценки разрывов для данных условия (нет тотального расщепления ДНК при фиксации фракций СС - фракция сверхспирализованной ДНК, L - фракция линейной ДНК, OC - фракция плазмидной ДНК в расслабленной конформации). При высоких концентрациях исследуемых соединений (0.5 и 1 мМ) вся сверхспирализованная ДНК переходила в другие конформации за счёт накопления одно и двунитевых разрывов. В связи с этим сравнение активностей **1** и **6** проводили для концентрации 0.25 мМ.

Количество разрывов на молекулу ДНК (N) можно рассчитать исходя из доли фракции сверхспирализованной ДНК (FCC)56:

**

Рис. 6. Соотношение числа разрывов на одну молекулу плазмидной ДНК pBR322 при инкубировании с **6** **(IC-O)** и **1 (BT-NTs)**. Представлено среднее значение для 3 повторностей. В качестве погрешностей отложена стандартная ошибка среднего. Различия статистически значимы р<0.01 (U-критерий Манна-Уитни).

Активность **6** при концентрации 0.25 мМ составила 0.21 разрывов на молекулу ДНК. Активность **1** в тех же условиях была выше: 1.07 разрыва на молекулу ДНК. Таким образом, ДНК-повреждающаяя активность полностью согласуется с реакционной способностью ендиинов в циклизации Бергмана и с рассчитанными величинами свободных энергий активации ендиинов в циклизации Бергмана. При этом азаендиин, конденсированный с бензотиофеном является более перспективным для дальнейших исследований.

## **3.11 Выводы**

1) Циклизация по Николасу − эффективный инструмент для построения 10-членных аза- и оксаендииновых систем, конденсированных как с 5-, так и с 6-членными гетероциклами: оптимальной нуклеофильной функцией является сульфонамидная, при этом 6-членный цикл предпочтительнее, чем 5-членный, а наличие основных атомов азота в гетероцикле препятствует циклизации.

2) Альтернативным направлением циклизации по Николасу является электрофил-промотеруемое присоединение нуклеофильной функции к свободной тройной связи. В эту сторону процесс сдвигают как донорная природа гетероцикла (переход от бензотиофена к индолу), так и стерическая загруженность нуклеофильного центра (переход от сульфонамидных групп к бензамидной).

3) Использование фторида калия в безводном ДМФА в качестве десилилирующего агента и как основания в реакциях Соногаширы является эффективной общей методикой получения этинилиаренов.

4) Электрофил-промотируемая циклизация *орто*-функционализированных бута-1,3-дииниларенов с одновременным иодированием второй тройной связи и последующим деиодированием под действием тетрабутиламмоний иодида является перспективной альтернативой иод-промотируемой циклизации в ряду диацетиленов.

5) Региоселективность образования Co2(CO)6-комплексов ендииновых систем, аннелированных с гетероциклами, определяется электронными и стерическими эффектами, при этом стерические эффекты при прочих равных условиях имеют решающее значение.

6) Мягким и эффективным способом разрушения Co2(CO)6-комплексов циклических ендиинов, содержащих гетероатом при пропаргильном атоме С, является использование тетрабутиламмоний фторида в водно-ацетоновой среде: повышение стабильности ендиинов при добавлении воды связано с уменьшением основных свойств фторид иона в результате сольватации водой.

# **4. Экспериментальная часть**

## 4.1 Общая информация и методы.

Растворители и регенты, 2-йодтиоанизол, этил-4-аминобензоат, бут-3-ин-1-ол, метил-2-йодбензоат, используемые для реакций, были приобретены у коммерческих поставщиков. Химические вещества были использованы без дальнейшей очистки. Катализатор Pd(PPh3)4 был приобретен у Sigma-Aldrich; Co2(CO)8 был приобретен у Alfa Aesar, *N*-иодоморфолин-гидроиодид57, метилпропаргиловый эфир58, 2-(5-метоксипента-1,3-диин-1-ил)фенил)метилсульфан **13b**6, 4-(2-(3-метоксипроп-1-в-1-ил)бензо[b]тиофен-3-ил)бут-3-ин-1-ол **16b**6, 3-иод-2-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)бензотиофен **14b**6, бис(триметилсилил)бута-1,3-диин **19**59, этил 4-амино-3-йодбензоат **26**60, этил 4-N,N-диэтил-3-йодбензоат **27**36, 1-йод-5-метоксипента-1,3-диин **40**45, этил-2-азидоацетат **41**45, этил 2-(5-йодо-4-(3-метоксипроп-)1-ин-1-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил) ацетат **42**45, были синтезированы по известным методикам без каких-либо модификаций. Растворители сушили в стандартных условиях. Дихлорметан для реакции Николаса перед использованием очищали следующим образом. Продажный растворитель марки ХЧ встряхивали в делительной воронке с порциями концентрированной серной кислоты до тех пор, пока новая порция кислоты оставалась бесцветной. Освобожденный от примеси алкенов дихлорметан промывали 10%-ым раствором NaOH и водой до pH = 7, после чего дихлорметан сушили над безводным CaCl2 в течение ночи, фильтровали и абсолютировали кипячением над CaН2 с последующей отгонкой. Реакцию Соногаширы, синтез Co-комплексов, циклизацию Николаса и циклизацию Бергмана проводили в атмосфере аргона в высушенной в печи стеклянной посуде. Другие реакции проводили на воздухе, если не указано иное. Упаривание растворителей и концентрирование реакционных смесей проводили в вакууме при 20 ° С (для ендиинов) и при 35 ° С (для других соединений) на роторном испарителе. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинах Silica gel 60, F254, Merck (Darmstadt, Germany) с УФ-детектированием или проявлением в водном щелочном растворе KMnO4. Для препаративной колоночной хроматографии использовали силикагель Merck Silica gel 60 (0.040- 0.063 mm).. Спектры ЯМР 1Н и 13С регистрировали при 400 и 100 (или 125) МГц, соответственно, при 25 ° С в CDCl3, ацетоне-*d*6 или ДМСО-*d*6без внутреннего стандарта. Химические сдвиги (δ, м.д.) нормированы по сигналам остаточных протонов дейтерированного растворителя. Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) получены для растворов всех соединений в MeOH с использованием ионизации электроспреем (ESI) в режиме регистрации положительных ионов с помощью масс-анализатора TOF. Способ получения монокристаллов указан в методиках для конкретных соединений. Подходящие монокристаллы были отобраны для съемки под оптическим микроскопом, помещены в масло, и зафиксированы в петлях для помещения на гониометрическую головку. Дифракционные данные были собраны при температуре 100 К на дифрактометре HyPix3000 с использованием излучения Cu Kα (λ[CuKα] = 1.5480 Å). Данные были проинтегрированы в программном комплексе CrysAlisPro версии 1.171.36.32. Поправка на поглощение вводилась полуэмпирическим методом.

## 4.2 Общие методики.

### 4.2.1 Общая процедура one-pot дисилилирования / реакции Соногаширы.

**Метод А - с добавлением МеОН.**

К раствору иодоарена (1 экв.) и TMS-диацетилена (1.6 экв.) в безводном ДМФА или триэтиламине добавляли Pd(PPh3)4 (5 мол.%). Реакционную колбу вакуумировали и продували аргоном несколько раз. Затем добавляли безводный KF (5 экв.) и CuI (15 мол.%). Реакционную смесь снова дегазировали. Затем добавляли МеОН (10 экв.) Полученную реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение ночи (контроль ТСХ). После охлаждения реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NH4Cl, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным раствором NH4Cl и NaCl, сушили над безводным Na2SO4 и концентрировали при пониженном давлении, получая продукт, который очищали методом колоночной хроматографии.

**Метод Б - без добавления МеОН.**

К раствору иодоарена (1.00 экв.) и TMS-диацетилена (1.5 экв.) в безводном ДМФА добавляли Pd(PPh3)4 (5 мол.%). Реакционную колбу вакуумировали и продували аргоном несколько раз. Затем добавляли безводный KF (5.00 экв.) и CuI (15 мол.%), Реакционную смесь снова дегазировали и перемешивали при 40 ° C до завершения реакции (контроль ТСХ). После охлаждения реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NH4Cl, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным раствором NH4Cl и NaCl сушили над безводным Na2SO4 и концентрировали при пониженном давлении, получая продукт, который очищали методом колоночной хроматографии.

### 4.2.2 Общая процедура синтеза ациклических енедиинов с помощью реакции Соногаширы.

**Метод** **А.**

К перемешиваемому раствору иодэтинилгетероцикла (1.00 экв.) в ДМФА добавляли Pd(PPh3)4 (5 мол.%) и KF (5.00 экв.). Реакционную виалу вакуумировали и продували аргоном несколько раз . После этого добавляли CuI (15 мол.%), виалу запаивали и дегазировали повторно. Алкин (2.00-4.00 экв) добавляли с помощью шприца. Реакционную смесь перемешивали при 50−60 °С до окончания протекания реакции (мониторинг ТСХ). После завершения реакции реакционную смесь охлаждали, выливали в насыщенный водный раствор NH4Cl и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NH4Cl и два раза насыщенным раствором NaCl, сушили безводным Na2SO4 и концентрировали при пониженном давлении, получая продукт, который очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле.

**Метод Б.**

5-Иод-1*Н*-1,2,3-триазол (1.00 экв.), CuI (10 мол.%), K3PO4 (1.10 экв.) и Pd(PPh3)4 (5 мол.%) помещали в виалу. Виалу запаивали, после чего трижды дегазировали путем вакуумирования и задувания аргоном. К дегазированной смеси добавляли ТГФ (С = 0.1 М); смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут и затем добавляли алкин (1.05-1.50 экв.). Виалу с реакционной смесью помещали в предварительно нагретый блок для виал (65 °С) и реакционную массу перемешивали при этой температуре до полного протекания реакции (ТСХ контроль). После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через слой силикагеля, сорбент3 раза промывали DCM. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле.

### 4.2.3 Общая процедура синтеза Со-комплексов.

К 0.005 М раствору ендиина (1.00 экв.) в сухом толуоле добавляли октакарбонилдикобальт (1.05 экв.) Смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной до окончания протекания реакции (ТСХ контроль). Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией.

### 4.2.4 Общая процедура декомплекации Co2(СО)6-комплексов.

К перемешиваемому 0.007−0.009 М раствору циклического комплекса Со2(СО)6 (1.00 экв.) в смеси ацетон: вода (15:1−20:1, v/v.) порциями добавляли гидрат тетрабутиламмонийфторида (TBAF гидрат) (1 порция – 3.00-4.00 экв., для расчета использовали Mw моногидрата TBAF). Интервал между добавлением каждой последующей порции составлял 15-30 мин. Реагент добавляли до тех пор, исходный Сo-комплекс больше не переставал детектироваться при помощи ТСХ. Общее количество добавленного TBAF гидрата варьировалось от 10.0 до 40.0 экв. После завершения реакции ацетон удаляли в вакууме при пониженном давлении при 20 °C, полученную смесь разбавляли этилацетатом или DCM и водой, используя равные объемы органического растворителя и воды. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали соответствующим растворителем. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором NaCl, сушили над безводным Na2SO4 и растворитель удаляли при пониженном давлении при 20 °C. Полученный продукт, предварительно нанесенный на силикагель, очищали методом колоночной хроматографии.

### 4.2.5 Общая процедура циклизации по Николасу.

К продутому аргоном, охлажденному до 0 °С, перемешиваемому раствору Со2(СО)6-комплекса ациклического ендиина (1.00 экв.) в сухом DCM (С = 0.001 М) добавляли BF3×OEt2 (1.00 – 2.00 экв.). Полученной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции (ТСХ). В некоторых случаях было необходимо повторное добавление кислоты (1.00 −2.00 экв.) для завершения реакции. Затем реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO3. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над безводным Na2SO4 и концентрировали при пониженном давлении, получая продукт, который очищали методом колоночной хроматографии.

### 4.2.6 Общая процедура циклизации Бергмана.

Хорошо дегазированный раствор (С = 0.001 М) ендиина в *i*-PrOH нагревали при соответствующей температуре в герметичной виале в атмосфере аргона. После завершения реакции, растворитель удаляли при пониженном давлении, продукт реакции очищали методом колоночной хроматографии.

### 4.2.7. Методика проведения расщепления плазмидной ДНК

500 нг плазмидной ДНК разводили в 6 мкл воды. К пробам добавляли 14 мкл растворов ендиинов в ДМСО, таким образом, чтобы итоговые концентрации исследуемых веществ составляли 0.25 mM. Суммарный объём пробы составлял 20 мкл, а концентрация ДМСО 70%. Пробы инкубировали при +37°С в термостате в течение 16 часов. Анализировали плазмидную ДНК с помощью электрофореза в 0.7% агарозном геле (рис. 6). Эксперименты для каждого из веществ проводили в трёх повторностях.

## 4.3 Синтезы индивидуальных соединений.

**(Йодэтинил)триметилсилан.**



Соединение получали по общей методике с другими алкинами. К раствору TMS-ацетилена (7.00 г, 0.071 моль) в сухом ТГФ (175 мл) добавляли комплекс гидроиодида *N*-йодморфолина (26.8 г, 0.078 ммоль). Хорошо перемешанный раствор охлаждали до 0 °С и к нему добавляли CuI (3.50 ммоль, 665 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 часов. Затем реакционную смесь выливали в насыщенный раствор NaS2O3 и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над безводным Na2SO4 и концентрирывали при пониженном давлении. Очистка продукта колоночной хроматографией на силикагеле с использованием петролейного эфира в качестве элюента дала (йодэтинил)триметилсилан (11.8 г, 73%) в виде слегка розоватого масла. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3, δ) 0.18 (с, 9H).

**(5-Метоксипента-1,3-диин-1-ил) триметилсилан (11)**



**Метод А.**

Соединение получали слегка модифицированным способом, о котором сообщалось ранее6. К хорошо дегазированному перемешанному раствору (йодэтинил)триметилсилана (9.30 г, 41.5 ммоль) в пиперидине (41.5 мл) добавляли 3-метоксипроп-1-ин (11.6 г, 166 ммоль). Полученный раствор охлаждали до -5 °C и в одну порцию добавляли CuCl (411 мг, 4.15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч 15 мин (контроль ТСХ). Полученную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH4Cl и экстрагировали Et2O (3 × 80.0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над безводным Na2SO4 и концентрирывали при пониженном давлении. Очистка продукта колоночной хроматографией на силикагеле с использованием н-гексана / этилацетата (40: 1) дала **11** (4.10 г, 60%) в виде желтоватой жидкости. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3, δ) 0.19 (с, 9H), 3.37 (с, 3H), 4.15 (с, 2H).

**Метод Б.**

Соединение получали по модифицированной методике, описанной ранее61. Раствор бис(триметилсилил)бута-1,3-диина (10.0 г, 51.5 ммоль) в сухом ТГФ (400 мл) охлаждали до −70 °С и обрабатывали по каплям 2.2 М раствором комплекса MeLi×LiBr в Et2O (61.8 ммоль, 28.1 мл). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную смесь охлаждали до −70 °C и по каплям добавляли MOM-бромид (7.73 г, 61.8 ммоль). Полученной смеси снова давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 1 часа. Полученный раствор охлаждали до 0 °С, к смеси прикапывали насыщенный водный раствором NH4Cl (400 мл) и экстрагировали Et2O (3 × 200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl, сушили безводным Na2SO4 и концентрировали при пониженном давлении. Очистка продукта колоночной хроматографией на силикагеле с использованием н-гексана / этилацетата (40: 1) дала **11** (4.41 г, 51%) в виде желтоватой жидкости.

**5-(Триметилсилил) пента-2,4-диин-1-ол (9).**



К раствору TMEDA (70 mg, 0.06 mmol) в растворе ацетона (10 мл) добавляли CuCl (198 мг, 2 ммоль) и перемешивали в атмосфере аргона в течение 30 минут. Полученный раствор прикапывали к раствору пропаргилового спирта (3.3 г, 3.5 мл, 60 ммоль) и ТМС-ацетилена (1.96 г, 2.8 мл, 20 ммоль) в ацетоне (15 мл) и перемешивали в токе кислорода в течение 2-х часов при 20-35 °С. Растворитель удаляли в вакууме, промывали реакционную смесь 1М HCl, рассолом и экстрагировали Et2O. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент гексан:EtOAc 5:1) Выход 66%, бесцветная жидкость. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ = 4.28 (д, *J*=2.4 *Гц* 2H), 2.47 (т, *J*=2.4 *Гц*, 1H), 0.20 (с, 9H). Спектр ЯМР 1Н совпадает с описанным ранее62.

**5- (триметилсилил) пента-2,4-диин-1-ил пропионат (10)**



К раствору 5-(триметилсилил) пента-2,4-диин-1-ола **9** в DCM при 0 °С последовательно добавляли DMAP, пропионовый ангидрид, триэтиламин и перемешивали при этой температуре в течение двух часов. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором Na2HCO3 и экстрагировали DCM. Сушили над безводным Na2SO4. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент гексан:EtOAc 15:1) Выход 1.32 г 49%, желтое масло. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ = 4.73 (с, 2H), 2.36 (кв, *J*=7.5 *Гц*, 2H), 1.15 (т, *J*=7.5 *Гц*, 2H), 0.19 (c, 9H). Спектр ЯМР 1Н совпадает с описанным ранее63.

**5-(2-(метилтио)фенил)пента-2,4-диин-1-ил пропионат (13a)**



Cоединение было синтезировано в соответствии с общей методикой (метод А) из 2-иодтиоанизола **12** (906 мг, 3.62 ммоль, 1.00 экв.) и TMS-диацетилена **10** (980 мг, 4.711 ммоль, 1.3 экв.) в триэтиламине (30 мл). Продукт очищали хроматографией (элюент: гексан / EtOAc = 15: 1), получая оранжевое масло (595 мг, выход 64%). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ = 7.47 (дд, *J*=7.7 *Гц*, 1.4, 1H), 7.35 (тд, *J*=7.7 *Гц*, 1.4, 1H), 7.19 (д, *J*=7.9 *Гц*, 1, 1H), 7.11 (тд, *J*=7.5 *Гц*, 1.1, 1H), 4.87 (с, 2H), 2.52 (с, 3H), 2.42 (кв, *J*=7.6 *Гц*, 2H), 1.20 (т, *J*=7.6 *Гц*, 3H). 13C ЯМР (101 МГц, CDCl3) δ = 173.5, 143.5, 133.7, 129.8, 124.5, 124.4, 119.5, 79.1, 78.1, 76.0, 70.9, 52.5, 27.3, 15.2, 8.9. HRMS (ESI), m/z: вычислено для C15H14O2S, [M+Na]+, 281.0607, найдено 281.0608.

**3-Иод-2-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)бензотиофен (14a)**



К раствору **13a** (570 мг, 2.209 ммоль, 1 экв.) в растворе DCM (24 мл) добавляли I2 (561 мг, 2.209 ммоль, 1 экв.) и перемешивали в течение 1.5 часа при 40 °С. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором Na2S2O3, экстрагировали DCM, сушили над безводным Na2SO4. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент: гексан/EtOAc 40:1). Жёлтый порошок (794 мг, 97%). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ = 7.77 – 7.64 (м, 2H), 7.51 – 7.37 (м, 2H), 5.02 (с, 2H), 2.44 (кв, *J*=7.6 *Гц*, 2H), 1.21 (т, *J*=7.6 *Гц*, 3H). 13C ЯМР (101 МГц, CDCl3) δ = 173.6, 140.3, 139.1, 126.8, 126.4, 125.8, 123.8, 122.1, 92.6, 88.8, 80.7, 52.6, 27.4, 9.0. HRMS (ESI), m/z: вычислено для C14H11IO2S, [M+Na]+ 392.9417, найдено 392.9409.

**3-(3-(4-гидроксибут-1-ин-1-ил)бензо[*b*]тиофен-2-ил)проп-2-ин-1-ил пропиноат (16a)**



Соединение **16a** синтезировали в соответствии с общей методикой для ациклических ендиинов (метод A) из 3-йодбензотиофена **12** (339 мг, 0.916 ммоль, 1.00 экв.) и бут-3-ин-1-ола (**15**) (200 мг, 2.8 ммоль, 3 экв. ) в ДМФА (15 мл) при перемешивании в течении 24 часов. Очистка продукта колоночной хроматографией (элюент: гексанн / EtOAc = 2: 1) давала **16a** (270 мг, 88%) в виде желтого масла. 1H ЯМР (400 МГц, Acetone-*d*) δ = 7.59 – 7.48 (м, 1H), 7.45 – 7.33 (м, 1H), 7.11 – 7.03 (м, 2H), 4.61 (с, 2H), 4.53 (с, 1H), 3.23 (т, *J*=6.8 *Гц*, 3H), 2.26 (т, J=6.8 Гц, 2H), 1.96 (кв, J=7.5 Гц, 2H), 0.62 (т, J=7.5 Гц, 3H). 13C ЯМР (101 МГц, CDCl3) δ = 178.2, 143.2, 142.9, 132.2, 130.9, 128.7, 128.4, 128.1, 128.0, 101.9, 99.3, 83.6, 78.9, 65.0, 57.4, 31.8, 28.9, 14.1.

**4-(2-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)бензо[*b*]тиофен-3-ил)бут-3-ин-1-ол (16c)**



К раствору ендиина **16a** (60 мг, 0.191 ммоль) в смеси ТГФ/MeOH/H2O (1 мл / 0.5 мл / 0.5 мл) добавляли LiOH (23 мг, 0.95 ммоль, 5 экв.) и перемешивали в течение часа. Реакционную смесь обрабатывали 1М HCl (5 мл), и экстрагировали EtOAc, промывали водой. Органические фракции сушили над безводным Na2SO4, растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент гексан: EtOAc 1:1). Выход 41 мг 84% желтое масло. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ = 8.08 – 7.93 (м, 1H), 7.87 – 7.80 (м, 1H), 7.57 – 7.45 (м, 2H), 5.50 (т, *J*=6.0 *Гц*, 1H), 4.97 (т, *J*=5.5 *Гц*, 1H), 4.42 (д, *J*=6.0 *Гц*, 2H), 3.71−3.66 (м, 2H), 2.71 (т, *J*=6.8 *Гц*, 2H). 13C ЯМР (101 МГц, DMSO) δ = 138.7, 137.9, 127.1, 126.1, 124.5, 123.5, 123.2, 122.7, 100.4, 96.6, 76.9, 74.3, 60.3, 50.2, 24.1. HRMS (ESI), m/z: вычислено для C15H12O2S, [M+Na]+ 279.0450, найдено 279.0460.

**Гексакарбонил (4-(2-(3-гидроксипроп-(1,2-η2)-1-ин-1-ил)бензо[*b*]тиофен-3-ил)бут-3-ин-1-ол)дикобальт (17c)**



Комплекс **17c** синтезировали в соответствии с общей методикой из ендиина **16c** (30 мг, 0.117 ммоль) Co2(CO)8 (42 мг, 0.123 ммоль, 1.05 экв.) Время реакции – 1 час. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент: гексан / EtOAc = 2: 1) Выход 55 мг 87%, бордовое масло. 1H ЯМР (400 МГц, Acetone-*d*6) δ = 7.88 (уш с, 2H), 7.46 (уш с, 2H), 5.18 (уш с, 2H), 4.85 (уш с, 1H), 4.09 (уш с, 1H), 3.85 (уш с, 2H), 2.79 (уш с, 2H). HRMS (ESI), m/z: вычислено для C21H12Co2O8S, [M+Na]+ 564.8815, найдено 564.8795.

**Гексакарбонил (3-(3-(4-гидроксибут-1-ин-1-ил)бензо[*b*]тиофен-2-ил)проп-(2,3-η2)-2-ин-1-ил пропиноат)дикобальт (16a) (17a)**



Комплекс синтезировали в соответствии с общей методикой из ендиина **16a** (60 мг, 0.191 ммоль) и Co2(CO)8 (69 мг, 0.2 ммоль, 1.05 экв.). Время реакции – 1 час. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент: гексан / EtOAc = 5 : 1) Выход 48 мг 42%, бордовое масло. 1H ЯМР (400 МГц, Acetone-*d*6) δ = 8.09 – 7.80 (м, 2H), 7.60 – 7.38 (м, 2H), 5.75 (с, 2H), 4.04 (т, *J*=5.7 *Гц*, 1H), 3.9−3.84 (м, 2H), 2.82 (т, *J*=6.8 *Гц*, 2H), 2.47 (кв, *J*=7.6 *Гц*, 2H), 1.16 (т, *J*=7.6 *Гц*, 3H). HRMS (ESI), m/z: вычислено для C24H16Co2NaO9S, [M+Na]+ 620.9077, найдено 620.9087.

**Гексакарбонил((1,2-η2)-1,2,7,8-тетрадегидро-5,6-дигидро-3*H*-бензо[4,5]тиено[2,3-e]оксецин)дикобальт (18b)**



A) Комплекс **18b** синтезировали в соответствии с общей методикой циклизации Николаса из Co-комплекса **17b** (342 мг, 0.63 ммоль, 1.00 экв.) BF3×OEt2 (134 мг, 0.94 ммоль, 117 мкл, 1.5 экв.). Время реакции – 2 часа. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент: гексан / EtOAc = 5: 1). Выход 205 мг, 60%, бордовые кристаллы. Спектр ЯМР 1Н совпадает с описанным ранее6. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ = 7.78 (д, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.72 (д, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.32–7.44 (м, 2 H), 5.12 (с, 2 H), 4.14 (уш с, 2 H), 2.73 (уш с, 2 H).

B)Комплекс **18a** синтезировали в соответствии с общей методикой циклизации Николаса из Co-комплекса **17a** (60 мг, 0.10 ммоль, 1.00 экв.) BF3×OEt2 (55.5 мг, 0.39 ммоль, 64 мкл, 5.2 экв.). Время реакции – 4 часа. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент: гексан / EtOAc = 5: 1). Выход 25 мг, 45%, бордовые кристаллы.

Комплекс **18c** синтезировали в соответствии с общей методикой циклизации Николаса из Co-комплекса **17с** (32 мг, 0.059 ммоль, 1.00 экв.) BF3×OEt2 (8.4 мг, 0.059 ммоль, 7 мкл, 1 экв.). Время реакции – 4 часа. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент: гексан / EtOAc = 5: 1). Выход, 7 мг, 22%, бордовые кристаллы.

***N*-(4-(2-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)бензо[*b*] тиофен-3-ил)бут-3-ин-1-ил)-4-метилбензолсульфонамид (23a)**



Cоединение **23a** синтезировали в соответствии с общей процедурой для ациклических ендиинов (метод A) из 3-иодбензотиофена **12** (246 мг, 0.75 ммоль) и бут-3-ин-1-ола (13a) (176 мг, 0.788 ммоль, 1.05 экв. ) в ДМФА (5 мл) при перемешивании при 60 °С в течении 6 часов. Очистка продукта колоночной хроматографией (элюент: гексан/этилацетат = 3: 1) давала **23a** (252 мг, 79%) в виде желтого масла, застывающего при хранении. Т. пл. 112-113 °С. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3, δ): 7.78 (д, J = 8.2 Гц, 2H), 7.76-7.70 (м, 2H), 7.43-7.39 (м, 2H), 7.26 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 5.10 (т, J = 6.3 Гц, 1H), 4.46 (с, 2H), 3.48 (с, 3H), 3.28 (кв, J = 6.3 Гц, 2H), 2.70 (т, J = 6.3 Гц, 2H), 2.37 (с, 3H). 13C ЯМР (100 МГц, CDCl3, δ): 143.7, 138.6, 138.5, 137.4, 129.9, 127.2, 126.5, 125.7, 125.3, 123.4, 123.1, 122.3, 95.4, 93.0, 79.5, 76.2, 60.7, 58.1, 42.0, 21.6, 21.3. HRMS (ESI), m/z: вычислено для C23H21NNaO3S2 [M+Na]+, 446.0861; найдено 446.0842.

**N-(4-(2-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)бензо[b]тиофен-3-ил)бут-3-ин-1-ил)-2-нитробензолсульфонамид (23b)**



Cоединение **23b** синтезировали в соответствии с общей процедурой для ациклических ендиинов (метод A) из 3-йодбензотиофена **12** (100 мг, 0.303 ммоль) и бут-3-ин-1-ола (**15**) (100 мг, 0.394 ммоль, 1.3 экв.) в ДМФА (5 мл) при перемешивании при 50 °С в течении 5 часов. Очистка продукта колоночной хроматографией (элюент: гексан/этилацетат = 2 : 1) давала **23b** (130 мг, 94%) в виде желтого масла. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ = 8.15 (дд, *J*=7.7 *Гц*, 1.5, 1H), 7.77 – 7.68 (м, 3H), 7.60 (м, 2H), 7.45 – 7.36 (m, 2H), 5.83 (t, *J*=6.1 *Гц*, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.51 – 3.43 (m, 5H), 2.81 (t, *J*=6.5 *Гц*, 2H). 13C ЯМР (101 МГц, CDCl3) δ = 147.9, 138.5, 138.3, 134.1, 133.3, 132.8, 130.7, 126.3, 125.6, 125.4, 125.2, 123.3, 122.6, 122.1, 95.3, 92.4, 79.1, 76.0, 60.6, 57.9, 42.8, 21.4. МСВР (ESI) (m / z): рассчитано для C22H18N2O5S2, [M+Na]+ 477.0549 ; найдено 477.0551.

***N*-(4-(2-(3-метоксипроп-1-ин -1-ил)бензо[*b*]тиофен-3-ил) бут-3-ин-1-ил)бензамид (23c)**



Соединение **23c** синтезировали в соответствии с общей процедурой для ациклических ендиинов (метод A) из 3-иодбензотиофена **12** (100 мг, 0.303 ммоль) и бут-3-ин-1-ола (**15**) (68 мг, 0.394 ммоль, 1.3 экв. ) в ДМФА (5 мл) при перемешивании при 50 °С в течении 5 часов. Очистка продукта колоночной хроматографией (элюент: гексан/этилацетат = 2 : 1) давала **23c** (92 мг, 81%) в виде желтого масла. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ = 7.84−7.80 (м, 2H), , 7.72 (д, *J*=7.1 *Гц*, 1H), 7.51 – 7.385 (м, 5H), 6.81 (уш с, 1H), 4.29 (с, 2H), 3.77 (кв, *J*=6.2 *Гц*, 12H), 3.39 (с, 3H), 2.91 (т, *J*=6.2 *Гц*, 2H). 13C ЯМР (101 МГц, CDCl3) δ = 167.7, 138.6, 138.4, 134.5, 131.5, 128.6, 127.0, 126.3, 125.1, 125.1, 123.4, 123.3, 122.1, 94.8, 94.3, 79.5, 75.4, 60.5, 57.8, 38.8, 20.9. HRMS (ESI), m/z: вычислено для C23H19NO2S, [M+Na]+ 396.1029; найдено 396.1030.

**Гексакарбонил*(N*-(4-(2-(3-метоксипроп-(1,2-η2)-1-ин-1-ил)бензо[*b*] тиофен-3-ил)бут-3-ин-1-ил)-4-метилбензолсульфонамид)дикобальт (24a)**



Kомплекс **24a** синтезировали в соответствии с общей методикой из ендиина **23a** (247 мг, 0.583 ммоль). Время реакции − 1 час. Очистка продукта с помощью колоночной хроматографии (элюент: гексан / EtOAc = 3: 1) давала **24a** (388мг, 94%) в виде бордового масла. 1H-ЯМР (400 МГц, CDCl3, δ): 7.89-7.78 (м, 4H), 7.46-7.37 (м, 4H), 6.79 (уш с, 1H), 4.93 (с, 2H), 3.58 (с, 3H) 3.29 (уш. с, 2H), 2.83 (уш. с, 2H, перекрывается с сигналом воды), 2.39 (с, 3H). 13C ЯМР (100 МГц, CDCl3, δ): 200.1, 146.21, 144.0, 141.7, 139.4, 139.2, 130.5, 127.8, 126.8, 126.3, 123.9, 123.2, 118.7, 98.3, 97.5, 77.9, 76.7, 74.0, 59.3, 42.8 22.3, 21.4. HRMS (ESI), m/z: вычислено для C29H21Co2NNaO9S2 [M + Na] +, 731.9219; найдено 731.9207.

**Гексакарбонил(*N*-(4-(2-(3-метоксипроп-(1,2-η2)-1-ин -1-ил)бензо[*b*]тиофен-3-ил) бут-3-ин-1-ил)бензамид)дикобальт (24c)**



Комплекс **24c** синтезировали в соответствии с общей методикой из ендиина **23c** (70 мг, 0.186 ммоль). Время реакции - 1 час. Очистка продукта помощью колоночной хроматографии (элюент: гексан / EtOAc = 2: 1) давала **24c** (113 мг, 92%) в виде бордового масла. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ = 7.85 – 7.65 (м, 4H), 7.58 – 7.28 (м, 5H), 6.56 (с, уш 1H), 4.85 (с, 2H), 3.77 (кв, *J*=6.4 *Гц*, 2H), 3.57 (с, 3H), 2.91 (т, *J*=6.5 *Гц*, 2H). 13C ЯМР (126 МГц, CDCl3) δ = 198.8, 131.6, 128.7, 126.9, 125.7, 125.1, 122.8, 122.1, 73.4, 59.2, 38.6, 21.2. HRMS (ESI), m/z: вычислено для C29H19Co2NO8S, [M+Na]+ 681.9388; найдено 681.9389.

**Гексакарбонил(*N*-(4-(2-(3-метоксипроп-(1,2-η2)-1-ин-1-ил)бензо[b]тиофен-3-ил)бут-3-ин-1-ил)-2-нитробензолсульфонамид)дикобальт (24b)**



Комплекс **24b** синтезировали в соответствии с общей методикой из ендиина **23b** (104 мг, 0.228 ммоль). Время реакции 1 час. Очистка продукта с помощью колоночной хроматографии (элюент: гексан / EtOAc = 2: 1) давала **24b** (140мг, 82%) в виде бордового масла. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ = 8.25 – 8.06 (м, 1H), 7.88 – 7.76 (м, 1H), 7.75 – 7.62 (м, 4H), 7.42 – 7.34 (м, 2H), 5.75 (т, *J*=6.6 *Гц*, 1H), 4.82 (с, 2H), 3.59 (с, 3H), 3.44 (кв, *J*=6.6 *Гц*, 2H), 2.81 (т, *J*=6.6 *Гц*, 2H). 13C ЯМР (101 МГц, CDCl3) δ = 198.8, 148.0, 145.5, 145.5, 140.9, 138.4, 133.9, 133.9, 133.5, 132.8, 130.8, 125.8, 125.4, 125.2, 122.8, 122.0, 117.9, 95.6, 73.3, 59.2, 42.5, 21.9. HRMS (ESI), m/z: вычислено для C28H18Co2N2O11S2 [M + Na] +, 762.8908; найдено 762.8910.

**Гексакарбонил(4-тозил-(1,2-η2)-1,2,7,8-тетрадегидро-3,4,5,6-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-e]азецин)дикобальт (25a)**



Ендииновый комплекс **25a** синтезировали в соответствии с общей методикой циклизации Николаса из Co-комплекса **24a** (280 мг, 0.395 ммоль, 1.00 экв.) BF3×OEt2 (84.0 мг, 0.593 ммоль, 73 мкл, 1.5 экв.). Время реакции –1 час. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент: гексан / EtOAc = 7: 1), что давало **25a** в виде бордовых кристаллов. Выход 193 мг 72%. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3, δ): 7.93 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 7.87 (д, J = 8.1 Гц, 2H), 7.75 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 7.50 ( d, J = 8.1 Гц, 2H), 7.47-7.43 (м, 2H), 4.97 (с, 2H), 3.73 (т, J = 5.2 Гц, 2H), 2.84 (т, J = 5.2 Гц, 2H), 2.46 (с, 3Н). 13C ЯМР (100 МГц, CDCl3, δ): 200.1, 151.5, 145.0, 139.8, 139.4, 136.2, 130.9 (два сигнала СН перекрываются), 128.6, 126.5, 123.6, 123.5, 116.8, 101.4, 99.0, 80.6, 79.4, 57.7 56.4, 23.6, 21.4. HRMS (ESI), m/z: вычислено для C28H17Co2NO8S2 [M + Na] +, 699.8957; найдено 699.8921.

**Гексакарбонил(4-((2-нитрофенил)сульфонил)-(1,2-η2)-1,2,7,8-тетрадегидро-3,4,5,6-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-e]азецин)дикобальт**

**(25b)**



Ендииновый комплекс **25b** синтезировали в соответствии с общей методикой циклизации Николаса из Co-комплекса **24b** (113 мг, 0.152 ммоль, 1.00 экв.) BF3×OEt2 (32.0 мг, 0.228 ммоль, 28 мкл, 1.5 экв.). Время реакции – 1 час. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент: гексан / EtOAc = 5: 1), что давало **25b** в виде бордовых кристаллов (14 мг, 13%). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ = 8.08 (уш с, 1H), 7.69 (уш с, *J*=33.2, 5H), 7.38 (уш с, 3H), 5.09 (уш с, 2H), 3.72 (уш с, 2H), 2.86 (уш с, 2H). HRMS (ESI), m/z: вычислено для C27H14Co2N2O10S2 [M + Na] +, 730.8652; найдено 730.8653.

**Октакарбонил((5-(2-(3-Метоксипроп-(1,2-η2)-1-ин-1-ил)бензо[b]тиофен-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-пиррол-1-ил)(фенил)метанон) дикобальт (25c)**



Ендииновый комплекс **25c** синтезировали в соответствии с общей методикой циклизации Николаса из Co-комплекса **24c** (52 мг, 0.79 ммоль, 1.00 экв.) BF3×OEt2 (14.5 мг, 0.102 ммоль, 13 мкл, 1.3 экв.). Время реакции – 2 часa. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент: гексан / EtOAc = 10 : 1), что давало **25c** в виде бордовых кристаллов (22 мг, 44%). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ = 7.56 – 7.40 (м, 2H), 7.29 – 7.18 (м, 4H), 7.16 – 6.97 (м, 3H), 5.46 (с, 1H), 4.77 – 4.67 (м, 1H), 4.41 – 4.29 (м, 2H), 4.25 – 4.12 (м, 1H), 3.61 (с, 3H), 2.95 – 2.71 (м, 2H). 13C ЯМР DEPT (101 МГц, CDCl3) δ = 126.9, 125.0, 124.6, 122.4, 121.7, 117.2, 77.2, 73.7, 59.3. (13С ЯМР спектр требует доработки, так как на нём не видны сигналы четвертичных атомов углерода.)HRMS (ESI), m/z: вычислено для C29H19Co2NO8S [M + Na] + 681.9393; найдено 681.9412.

**4-Тозил-(1,2-η2)-1,2,7,8-тетрадегидро-3,4,5,6-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-e]азецин (1)**



Ендиин 3 синтезировали в соответствии с общей методикой удаления защитных групп с Co комплекса 31 (30 мг, 0.045ммоль) с использованием 0.009 М раствора гидрата TBAF (143 мг, 0.542 ммоль) в ацетоне (5 мл) при перемешивании в течение 20 минут. Продукт очищали хроматографией (элюент: гексан / ацетон = 3 : 1), что давало **3** (8 мг, 45%) в виде бежевых кристаллов. Т. пл. не может быть измерена, потому что циклизация Бергмана происходит до плавления. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3, δ): 7.97 (д, J = 6.9 Гц, 1H), 7.83 (д, J = 7.9 Гц, 2H), 7.78 (д, J = 6.9 Гц, 1H), 7.52– 7.46 (м, 2H), 7.44 (д, *J* = 7.9 Гц, 2H), 4.38 (с, 2H), 3.64 (т, J = 4.4 Гц, 2H), 2.97 (т, J = 4.4 Гц, 2H), 2.41 (с, 3Н). 13C ЯМР (100 МГц, CDCl3, δ): 144.8, 138.9, 136.5, 136.4, 130.8, 130.3, 129.0, 128.3, 127.2, 126.4, 124.0, 123.4, 105.0, 102.3, 82.5, 79.3, 52.2, 33.3, 23.4, 21.4. HRMS (ESI), m/z: вычислено для C22H17NNaO2S2 [M + Na]+, 414.0598; найдено 414.0583.

**2-тозил-1,2,3,4-тетрагидробензо [4,5] тиено [3,2-г] изохинолин 47**



Соединение 32 было синтезировано в соответствии с общей методикой циклизации Бергмана из ендиина 3 (1.36 мг, 3.47 μмоль) при 50 °С. Время реакции составило 12 часов. Растворитель упаривали досуха, дальнейшую очистку продукта не проводили. Выход 1.30 мг, 95%. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ = 8.10 – 8.02 (м, 1H), 7.86 (с, 1H), 7.83 – 7.79 (м, 1H), 7.75 (д, *J*=8.1 *Гц*, 2H), 7.51 (с, 1H), 7.45 – 7.41 (м, 2H), 7.32 (д, *J*=8.1 *Гц*, 2H), 4.42 (с, 2H), 3.45 (т, *J*=5.9 *Гц*, 2H), 3.12 (т, *J*=5.8 *Гц*, 2H), 2.41 (с, 3H). HRMS (ESI), m/z: вычислено для C22H19NO2S2Na, [M+Na]+ 416.0755, найдено 416.0749. Монокисталлы получены путем медленного испарения дейтерохлороформа после регистрации спектров ЯМР. Кристаллографические данные образца **47:** C22H20NO2S25, (M = 394.51 г/моль): моноклинная сингония, пространственная группа *P*21, *a* = 18.4398(2) Å, *b* = 8.10650(10) Å, *c* = 12.09810(10) Å, *β* = 92.5950(10)◦, *V* = 1806.60(3)Å3, *Z* = 4, T = 100.00 (14) K, *µ*(Cu*K*α) = 2.297 мм−1, *D*calc = 1.450 г/см3, собрано 11596 рефлексов (4.798◦ ≤ 2Θ ≤ 140.868◦), независимых – 3450 (*R*int = 0.0420, *R*sigma = 0.0343). Конечные параметры уточнения структуры для рефлексов с *I* > 2σ(*I*): *R*1 = 0.0373, *wR*2 = 0.1020.

**Этил 4-(диметиламино) 3- (5-метоксипента-1,3-диин-1-ил) бензоат (28)**



Соединение было синтезировано в соответствии с общей методикой (метод А) из этил 4-(диметиламино)-3-йодбензоата (200 мг, 0.627 ммоль, 1.00 экв.) и TMS-диацетилена 6 (166 мг, 1 ммоль, 1.60 экв.) в ДМФА (10 мл). Реакция протекала за 18 часов. Продукт очищали хроматографией (элюент: гексан / EtOAc = 10: 1), что давало **28** в виде оранжевого масла (198 мг, выход 69%). Соединение также синтезировали в соответствии с общей методикой (метод В) из этил 4-(диметиламино)-3-йодбензоата (1.37 г, 4.29 ммоль, 1.00 экв.) и TMS-диацетилена (1.07 г, 6.44 ммоль). 1.50 экв.) ДМФА (20 мл). Время реакции – 2 часа. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент: гексан / EtOAc = 10: 1), получая оранжевое масло (791 мг, выход 65%). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3, δ) 8.11 (д, J = 2 Гц) , 1H), 7.87 (дд, J = 9 Гц, 2 Гц, 1H), 6.83 (д, J = 9 Гц, 1H), 4.33 (кв, J = 7 Гц, 2H), 4.26 (с, 2H), 3.43 (с, 3H), 3.12 (с, 6H), 1.37 (т, J = 7 Гц, 3H); 13C ЯМР (101 МГц, CDCl3, δ) 165.8, 158.1, 138.2, 131.7, 120.6, 115.2, 109.1, 80.0, 78.4, 77.3, 71.4, 60.7, 60.5, 57.9, 42.9, 14.5. HRMS (ESI), m/z: вычислено для C17H20NO3 [M+Na]+ 286.1438, найдено 286.1437.

**Этил-3-йод-2- (3-метоксипроп-1-ин-1-ил) -1-метил-1Н-индол-5-карбоксилат (29)**



К раствору **28** (408 мг, 1.43 ммоль, 1.00 экв.) в DCM (200 мл) добавляли N-йодсукцинимид (628 мг, 2.79 ммоль, 1.85 экв.) и PPh3 (33 мг, 0.143 ммоль, 10 мол.%). Полученный раствор кипятили с обратным холодильником в течение 22 часов, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 5% водным раствором Na2S2O3. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали водой, сушили безводным Na2SO4 и концентрировали при пониженном давлении, получая грязый продукт. Очистка грязного продукта перекристаллизацией из смеси гексан / ацетон (3: 1) дала (0.411 мг, 72%) в виде белых кристаллов; т.пл. 62 - 63 ° С. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3, δ) 8.16 (д, J = 1 Гц, 1H), 8.00 (дд, J = 9 Гц, 1 Гц, 1H), 7.25 (д, J = 9 Гц, 1H, перекрывается с Сигнал CHCl3), 4.48 (с, 2H), 4.42 (кв, J = 7 Гц, 2H), 3.88 (с, 3H), 3.54 (с, 3H), 1.43 (т, J = 7 Гц, 3H); 13C ЯМР (101 МГц, CDCl3, δ) 167.2, 139.7, 129.5, 127.3, 125.5, 124.6, 123.7, 109.6, 95.3, 66.7, 61.0, 60.5, 58.0, 32.2, 14.6 (один четвертичный сигнал перекрывается с другими) ; HRMS (ESI), m/z: вычислено для C16H16INO3 [M+Na]+ 420.0067, найдено 420.0081. Монокристаллы 12 были выращены из смеси гексан / ацетон (3: 1).

Кристаллографические данные образца **29:** C16H16INO3, ромбическая сингония, пространственная группа Pna21 (№ 33), *a* = 8.2618 (3) Å, *b* = 43.8957 (17) Å, *c* =4.20886 (17) Å, *β* = 106.693 (8)◦, *V* = 1526.37 (10) Å3, *Z* = 4, T = 100 (3) K, *µ*(Cu*K*α) = 15.671 мм−1, *D*calc = 1.728 г/см3, собрано 7055 рефлексов 4.026◦ ≤ 2Θ ≤ 144.82◦), независимых – 2686 (*R*int = 0.0685, *R*sigma = 0.0674). Конечные параметры уточнения структуры для рефлексов с *I* > 2σ(*I*): *R*1 = 0.0660, *wR*2 = 0.1788. Кристаллографические данные для **29** депонированы в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 1984232).

**Этил 3-(4-гидроксибут-1-ин-1-ил)-2-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоксилат (30)**



Соединение **30** было Синтезировано из йодиндола **29** (370 мг, 0.932 ммоль) и бут-3-ин-1-ола (**15**) (196 мг, 0.212 мл, 2.80 ммоль) в ДМФА (15.0 мл) перемешиванием при 50 ° С в течение 5 ч. Очистка сырого продукта колоночной хроматографией (элюент гексан/этилацетат = 3:1) давала **30** (277 мг, 88%) в виде желтого масла. 1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6, δ) 8.31 (д, J = 1 Гц, 1H), 7.95 (дд, J = 9 Гц, 1 Гц, 1H), 7.51 (д, J = 9 Гц, 1H), 4.49 (с, 2H), 4.37 (кв, J = 7 Гц, 2H), 3.98 (т, J = 6 Гц, 1H), 3.88 (с, 3H), 3.78–3.83 (м, 2H), 3.47 (с , 3H), 2.75 (т, J = 7 Гц, 2H), 1.39 (т, J = 7 Гц, 3H); 13C ЯМР (101 МГц, ацетон-d6, δ) 167.3, 139.5, 128.2, 126.9, 125.7, 124.0, 123.0, 110.9, 105.8, 97.1, 93.8, 76.8, 73.9, 61.8, 61.2, 60.6, 57.7, 31.6, 24.9, 14.7. HRMS (ESI), m/z: вычислено для C20H21NO4 [M+Na]+ 362.1363, найдено 362.1355.

**Гексакарбонил (этил 3- (4-гидроксибут-1- (1,2-η2) -ин-1-ил) -2- (3-метоксипроп-1-ин-1-ил) -1-метил-1Н-индол -5-карбоксилат)дикобальт (31a)**



Комплекс **31a** синтезировали в соответствии с общей методикой из ендиина **30** (13.3 мг, 0.0213 ммоль) при перемешивании в течение 1 часа. Очистка смеси изомеров **31a** и **31b** с помощью колоночной хроматографии (элюент: гексан / EtOAc = 2: 1) дала **31a** (Rf = 0.5) (7.00 мг, 29%) в виде зеленого масла. 1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6, δ) 8.67 (уш. с, 1H), 7.98 (д, J = 7 Гц, 1H), 7.57 (д, J = 7 Гц, 1H), 4.55 (уш с, 2H). ), 4.34 (уш. с, 2H), 3.94-3.98 уш суш. с, 6H), 3.64 (уш суш. с, 2H), 3.47 (с, 3H), 1.36 (с, 3H); 13C ЯМР (125 МГц, ацетон-d6, δ) 201.2, 167.2, 140.8, 127.3, 125.7, 124.0, 123.2, 118.4, 111.2, 100.7, 97.5, 94.4, 81.0, 78.1, 63.8, 63.7, 61.2, 61.1 , 58.1, 39.7, 31.6, 14.6 (оба сигнала на 63.7 и 63.8 относятся к СН2-ОН-атому из-за возможной внутримолекулярной водородной связи). HRMS (ESI), m/z: вычислено для C26H21Co2NO10 [M+Na]+ 647.9722; найдено 647.9741.

**Гексакарбонил(этил3-(4-гидроксибут-1-ин-1-ил)-2-(3-метоксипроп-1- (1,2-η2)-ин-1-ил -1-метил-1Н-индол -5-карбоксилат) дикобальт (31b).**



Комплекс **31b** синтезировали в соответствии с общей методикой из ендиина **30** (13.3 мг, 0.0213 ммоль) при перемешивании в течение 1 часа. Очистка смеси изомеров **31b** и **31a** с помощью колоночной хроматографии (элюент: гексан / EtOAc = 2: 1) давала **31b** (Rf = 0.425) (15.5 мг, 64%) в виде зеленого масла. 1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6, δ) 8.34 (с, 1H), 7.95 (д, J = 8 Гц, 1H), 7.55 (д, J = 9 Гц, 1H), 5.13 (с, 2H), 4.37 (q, J = 7 Гц, 2H), 4.03 (т, J = 6 Гц, 1H), 4.01 (с, 3H), 3.84-3.89 (м, 2H), 3.64 (с, 3H), 1.38 (т, J = 7 Гц, 3H), триплет группы C≡C-CH2 перекрывается с сигналом воды (2.80); 13C ЯМР (125 МГц, ацетон-d6, δ) 200.3, 167.3, 141.1, 139.4, 129.7, 125.4, 124.0, 122.7, 110.6, 102.8, 100.3, 97.5, 75.8, 75.0, 71.7, 61.5, 61.4, 61.12 , 59.1, 31.5, 25.4, 14.7 (оба сигнала на 61.4 и 61.5 относятся к СH2-ОН-атому из-за возможной внутримолекулярной водородной связи). HRMS (ESI), m/z: вычислено для C26H21Co2NO10 [M+Na]+ 647.9722; найдено: 647.9740.

**Гексакарбонил(этил 3-(4,5-дигидрофуран-2-ил) -2- (3-метоксипроп-1-(1,2-η2)-ин-1-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоксилат) дикобальт (32)**



К продутому аргоном охлажденному до −40 °C) перемешиваемому раствору Co-комплекса **32** (23.0 мг, 0.0368 ммоль, 1.00 экв.) в сухом DCM (37 мл, C = 0.001 M) добавляли BF3×OEt2 (7.80 мг, 0.0552 ммоль, 6.80 мкл, 1.50 экв.). Полученной смеси давали нагреться до −10 °С и перемешивали при этой температуре в течение 30 мин (ТСХ контроль). Затем реакционную смесьразбавляли насыщенным водным раствором NaHCO3. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили безводным Na2SO4 и концентрировали при пониженном давлении. Очистка продукта с помощью колоночной хроматографии с использованием щелочного Al2O3 в качестве сорбента ввиду неустойчивости продукта на силикагеле (элюент: гексан / EtOAc = 3: 1) давала 17 (12.0 мг, 57%) в виде зеленовато-коричневого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6, δ) 8.35 (с, 1H), 7.96 (д, J = 8 Гц, 1H), 7.57 (д, J = 8 Гц, 1H), 5.18 (с, 1H), 4.91 (с, 2H), 4.61 (т, J = 9 Гц, 2H), 4.38 (кв, J = 7 Гц, 2H), 4.05 (с, 3H), 3.64 (с, 3H), 3.00 (т, J = 9 Гц, 2H), 1.40 (т, J = 7 Гц, 3H); 13C ЯМР (101 МГц, ацетон-d6, δ) 199.6, 166.5, 150.3, 140.5, 134.6, 126.8, 126.7, 124.1, 123.0, 122.0, 109.9, 109.4, 100.9, 100.7, 73.8, 69.2, 60.2, 58.2 30.6, 30.5, 13.9. HRMS (ESI), m/z: вычислено для C26H21Co2NO10 [M+Na]+ 647.9722; найдено 647.9697.

**Метил 2-(5-метоксипента-1,3-диин-1-ил)бензоат (34).**



Соединение **34** синтезировали в соответствии с общей методикой (метод В) из метил-2-йодбензоата (**33**) (620 мг, 2.37). ммоль, 1.00 экв.) и TMS-диацетилена **11** (511 мг, 3.07 ммоль, 1.30 экв.) в ДМФА (10 мл). Время реакции − 18 часов. Продукт очищали хроматографией (элюент: гексан / EtOAc = 7: 1), получая **34** в виде оранжевого масла (444 мг, выход 82%). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3, δ) 7.97 (дд, J = 8 Гц, 1 Гц, 1H), 7.62 (дд, J = 8 Гц, 1 Гц, 1H), 7.47 (тд, J = 8 Гц, 1 Гц, 1H), 7.41 (тд, J = 8 Гц, 1 Гц, 1H), 4.26 (с, 2H), 3.94 (с, 3H), 3.42 (с, 3H); 13C ЯМР (101 МГц, CDCl3, δ) 166.1, 135.4, 133.0, 131.9, 130.7, 128.9, 122.3, 80.5, 78.2, 76.4, 71.3, 60.5, 58.0, 52.4; HRMS (ESI), m/z: вычислено для C14H12O3 [M+Na]+ 251.0679; найдено 251.0687.

**(*E*)-3-(1,2-дииодо-3-метоксипроп-1-ен-1-ил) 4-йодо-1*H*-изохромен-1-он (35)**



К раствору **34** (440 мг, 1.93 ммоль, 1 экв.) в DCM (25 мл) добавляли йод (1.47 г, 5.79 ммоль, 5 экв.). Полученный раствор кипятили с обратным холодильником в течение 72 часов, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 5% водным раствором Na2S2O3. Органический слой отделяли, а водный экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали водой, сушили безводным Na2SO4 и концентрировали при пониженном давлении, получая грязный продукт. Очистка сырого продукта путем перекристаллизации из смеси гексан / бензол (1: 1) давала **35** (0.749 мг, 65%) в виде желтоватого порошка. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3, δ) 8.29 (д, J = 8 Гц, 1H), 7.88-7.75 (м, 2H), 7.67-7.53 (м, 1H), 4.34 (д, J = 14 Гц, 1H ), 4.27 (д, J = 14 Гц, 1H), 3.45 (с, 3H); 13C ЯМР (101 МГц, CDCl3, δ) 160.9, 155.2, 137.4, 135.9, 131.2, 130.3, 130.2, 120.8, 111.5, 90.0, 81.6, 78.8, 58.3; HRMS (ESI), m/z: вычислено для C13H9I3O3 [M+Na]+ 616.7578; найдено 616.7592. Монокристаллы **35** были выращены из хлороформа. Кристаллографические данные образца **35:** C13H9I3O3, моноклинная сингония, пространственная группа P21/c (№ 14), *a* = 8.6940 (6) Å, *b* = 20.9333 (14) Å, *c* = 9.0103 (8) Å, *β* = 106.693 (8)◦, *V* = 1570.7 (2) Å3, *Z* = 4, T = 100 (3) K, *µ*(Cu*K*α) = 46.905 мм−1, *D*calc = 2.511 г/см3, собрано 8320 рефлексов (8.448◦ ≤ 2Θ ≤ 139.832◦), независимых – 2956 (*R*int = 0.0449, *R*sigma = 0.0401). Конечные параметры уточнения структуры для рефлексов с *I* > 2σ(*I*): *R*1 = 0.0408, *wR*2 = 0.1165. Кристаллографические данные для **35** депонированы в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 1984231).

**4-Йод-3- (3-метоксипроп-1-ин-1-ил)-1*Н*-изохромен-1-он (36):**



К раствору **35** (740 мг, 1.25 ммоль, 1.00 экв.) в MeCN (14 мл) добавляли тетрабутиламмоний йодид (781 мг, 2.12 ммоль, 1.70 экв.). Колбу с полученной смесью заворачивали в алюминиевую фольгу и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 24 ч в темноте. Полученную смесь разбавляли 5% водным раствором Na2S2O3 и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали водой, сушили безводным Na2SO4 и концентровали при пониженном давлении. Полученный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии (элюент: гексан / EtOAc / DCM = 10: 1: 2), что давало **36** (392 мг, 93%) в виде желтоватого порошка; т.пл. 88 − 89 °С. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3, δ) 8.26 (д, J = 8 Гц, 1H), 7.85-7.76 (м, 1H), 7.72 (д, J = 8 Гц, 1H), 7.60-7.56 (м, 1H ), 4.43 (с, 2Н), 3.51 (с, 3Н); 13C ЯМР (101 МГц, CDCl3, δ) 160.7, 140.0, 137.4, 135.9, 131.7, 130.2 (перекрытие двух сигналов), 121.5, 94.1, 83.8, 81.7, 60.2, 58.3; HRMS (ESI), m/z: вычислено для C13H9IO3 [M+Na]+ 362.9489; найдено 362.9473.

**4-(4-Гидроксибут-1-ин-1-ил)-3-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)-1*Н*-изохромен-1-он (37):**



Соединение **37** синтезировали в соответствии с общей процедурой для ациклических ендиинов (метод A) из 3-йодизокумарина **36** (392 мг, 1.15 ммоль, 1.00 экв.) и бут-3-ин-1-ола (**15**) (162 мг, 2.31 ммоль, 0.175 мл, 2.00 экв. ) в ДМФА (10.0 мл) при перемешивании в течении 24 часов. Очистка продукта колоночной хроматографией (элюент: DCM / MeOH = 40: 1) давала **37** (270 мг, 83%) в виде желтого масла. 1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6, δ) 7.72 (д, J = 8, 1H), 7.57-7.47 (м, 1H), 7.42 (д, J = 8 Гц, 1H), 7.30-7.23 (м, 1H), 4.54 (т, J = 6 Гц, 1H), 4.02 (с, 2H), 3.24-3.19 (м, 2H), 2.93 (с, 3H), 2.25 (т, J = 7 Гц, 2H); 13C ЯМР (101 МГц, ацетон-d6, δ) 149.9, 129.7, 126.1, 125.6, 120.4, 119.5, 115.6, 110.7, 98.3, 89.3, 85.4, 68.9, 62.8, 49.9, 49.6, 47.6, 14.0; HRMS (ESI), m/z: вычислено для C17H14O4 [M+Na]+ 305.0784; найдено 305.0773.

**Гексакарбонил(4-(4-гидроксибут-1-ин-1-ил)-3-(3-метоксипроп- (1,2-η2) -1-ин-1-ил)-1*Н*-изохромен-1-он)дикобальт (38)**



Комплекс **38** синтезировали в соответствии с общей методикой из ендиина **37** (95.0 мг, 0.337 ммоль). Время реакции 1.5 часа. Очистка продукта методом колоночной хроматографии (элюент: гексан / EtOAc = 2: 1) дала комплекс **38** (154 мг, 81%) в виде бордовых кристаллов. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6, δ) 8.18 (д, J = 8 Гц, 1H), 7.95 (д, J = 4 Гц, 2H), 7.76-7.66 (м, 1H), 5.04 (т, J = 5 Гц, 1H), 4.83 (с, 2H), 3.72-3.68 (м, 2H), 3.53 (с, 3H), 2.75 (т, J = 7 Гц, 2H); 13C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d6, δ) 198.4, 159.7, 154.7, 136.0, 135.4, 129.0, 128.8, 124.6, 119.2, 101.6, 101.2, 94.8, 74.9, 73.5, 72.5, 59.0, 58.2, 23.7 . HRMS (ESI), m/z: вычислено для C23H14Co2O10 [M+Na]+ 590.9149; найдено 590.9148.

**Гексакарбонил((1,2-η2) -1,2,7,8-тетрадегидро-3,6-дигидрооксицино [5,6-c] изохромен-10 (2*H*)-он)дикобальт (39):**



Ендииновый комплекс **39** синтезировали в соответствии с общей методикой циклизации Николаса из Co-комплекса **38** (96.0 мг, 0.169 ммоль, 1.00 экв.) BF3×OEt2 (31.0 мг, 0.220 ммоль, 27.0 мкл, 1.30 экв.). Время реакции − 1 час. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент: гексан / EtOAc = 2: 1), получая бордовые кристаллы (78.0 мг, 87%). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6, δ) = 8.18 (д, *J*=7.5 *Гц*, 1H), 7.98 – 7.92 (м, 1H), 7.83 (д, *J*=7.7 *Гц*, 1H), 7.74 – 7.68 (м, 1H), 5.04 (с, 2H), 4.04 (т, *J*=5.9 *Гц*, 2H), 2.78 (т, *J*=5.9 *Гц*, 2H); 13C ЯМР (101 МГц, ацетон-d6, δ) 200.0, 161.2, 158.3, 136.9, 136.3, 130.4, 130.0, 126.0, 121.1, 102.3, 100.3, 95.1, 78.7, 78.0, 74.0, 71.2, 22.5; HRMS (ESI), m/z: вычислено для C22H10Co2O9 [M+Na]+ 558.8881; найдено 558.8887. Монокристаллы Co-комплекса **39** были получены медленным испарением раствора **39** в смеси гексан / EtOAc (2:1) на роторном испарителе. Кристаллические данные для 24**:** C22H10Co2O9, триклинная сингония, пространственная группа P-1 (№ 2), *a* = 13.17979 (14) Å, *b* = 13.56640 (15) Å, *c* = 13.59048 (12) Å, α = 105.8038 (9) °, β = 105.6810 (9) °, γ = 105.5086 (10) °, *V* = 2093.08 (4) Å3, *Z* = 4, T = 100 (2) K, *µ*(Cu*K*α) = 12.904 мм−1, *D*calc = 1.701 г/см3, собрано 38139 рефлексов (7.276◦ ≤ 2Θ ≤ 143.904 ◦), независимых – 8143 (*R*int = 0.0581, *R*sigma = 0.0327). Конечные параметры уточнения структуры для рефлексов с *I* > 2σ(*I*): *R*1 = 0.0382, *wR*2 = 0.1082. Кристаллографические данные для **39** депонированы в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 1881589).

**1,2,7,8-Тетрадегидро-3,6-дигидрооксицино [5,6-c]изохромен-10(2*H*)-он (6):**



Ендиин **6** синтезировали в соответствии с общей методикой декомплексации из Co комплекса **39** (30.0 мг, 0.0560 ммоль, 1 экв.) с использованием 0.009 М раствора **39** в смеси ацетон: вода (6.55 мл, 20: 1, соотношение по объему).) и гидрата TBAF (146 мг, 0.522 ммоль, 9.3 экв.). Время реакции − 10 часов. Продукт очищали хроматографией (элюент: гексан / EtOAc = 2: 1), получая **6** (12.0 мг, 86%) в виде белых кристаллов. 1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d6, δ) 8.22 (дд, J = 8 Гц, 1 Гц, 1H), 7.92 (тд, J = 8 Гц, 1 Гц, 1H), 7.72 (д, J = 8 Гц, 1H), 7.70-7.64 (м, 1H), 4.47 (с, 2H), 4.14 (д, J = 5 Гц, 2H), 2.68 д, J = 5 Гц, 2H); 13C ЯМР (101 МГц, ацетон-d6, δ) 160.2, 144.8, 136.4, 135.8, 130.5, 130.3, 125.6, 121.5, 112.1, 104.4, 103.9, 82.3, 78.1, 73.7, 61.0, 23.6. HRMS (ESI), m/z: вычислено для C16H10O3 [M+Na]+ 273.0522; найдено 273.0528.

**10,11-Дигидробензо[c]пирано[4,3-*g*]хромен-5 (*8*H)-он (46):**



Соединение **46** было синтезировано в соответствии с общей методикой циклизации Бергмана из ендиина **6** (3.00 мг, 0.012) ммоль) при 60 ° С (время реакции составило 72 часа) и при 100 ° С (время реакции составляло 2 часа). Очистка продукта методом колоночной хроматографии (элюент: DCM / MeOH = 60: 1) давала **46** (1.50 мг, 50% и 2.85 мг, 95%, соответственно) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3, δ) 8.40 (дд, J = 8 Гц, 1 Гц, 1H), 8.10 (д, J = 8 Гц, 1H), 7.85-7.77 (м, 2H), 7.62-7.53 ( м, 1H), 7.00 (с, 1H), 4.85 (с, 2H), 4.03 (т, J = 6 Гц, 2H), 2.98 (т, J = 6 Гц, 2H); 13C ЯМР (101 МГц, CDCl3, δ) 161.4, 149.8, 138.1, 135.0, 134.9, 130.8, 129.9, 128.8, 123.0, 121.7, 121.4, 116.7, 113.3, 67.9, 65.6, 28.1. HRMS (ESI), m/z: вычислено для C16H12O3 [M+Na]+ 275.0679; найдено 275.0672.

**Этил 2-(5- (4-гидроксибут-1-ин-1-ил) 4-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)-1*Н*-1,2,3-триазол-1-ил) ацетат (43a).**



Соединение **43a** синтезировали в соответствии с общей методикой для ациклических ендиинов (метод В) из 5-йодтриазола **42** (500 мг, 1.43 ммоль, 1.00 экв.) и бут-3-ин-1-ола (**15**) (150 мг, 2.15 ммоль, 0.162 мл, 1.50 экв.) В ТГФ (15.0 мл). Время реакции − 2 часа. Очистка продукта с помощью колоночной хроматографии (элюент: гексан / EtOAc = 1: 1) давала **43a** (339 мг, 81%) в виде желтого масла. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3, δ) 5.12 (с, 2H), 4.37 (с, 2H), 4.26 (кв, J = 7 Гц, 2H), 3.83 (уш. с, 2H), 3.46 (с, 3H) 2.77 (т, J = 6 Гц, 2H), 2.20 (с, 1H), 1.28 (т, J = 7 Гц, 3H); 13C ЯМР (101 МГц, CDCl3, δ) 165.7, 132.9, 125.2, 103.1, 91.5, 75.4, 66.31, 62.8, 60.6, 60.4, 58.0, 50.2, 24.4, 14.2; HRMS (ESI), m/z: вычислено для C14H17N3O4 [M+Na]+ 314.1111; найдено 314.1121.

**Этил 2-(4-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)-5-(4-((4-метилфенил) сульфонамидо)бут-1-ин-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)ацетат (43b).**



Соединение **43b** синтезировали в соответствии с общей методикой для ациклических ендиинов (метод А) из 5-йодтриазола **42** (300 мг, 0.859 ммоль, 1.00 экв.) и *N*-(бут-3-ин-1-ил)-4-метилбензолсульфонамида (201 мг, 0.902 ммоль, 0.162 мл, 1.05 экв.) в ДМФА (10.0 мл) при 60 °C. Время реакции − 24 часа. Очистка продукта с помощью колоночной хроматографии (элюент: гексан / EtOAc = 2: 1) давала **43b** (187 мг, 49%) в виде желтого масла. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3, δ) 7.75 (д, J = 8 Гц, 2H), 7.30 (д, J = 8 Гц, 2H), 5.17-5.15 (м, 1H), 5.12 (с, 2H), 4.37 (с, 2H), 4.28 (кв, J = 7 Гц, 2H), 3.45 (с, 3H), 3.20 (кв, J = 6 Гц, 2H), 2.71 (т, J = 6 Гц, 2H), 2.42 (с, 3H), 1.28 (т, J = 7 Гц, 2H). 13C ЯМР (101 МГц, CDCl3, δ) 165.7, 143.7, 137.1, 133.0, 129.8, 127.0, 124.8, 101.8, 91.6, 75.1, 66.8, 62.9, 60.3, 57.9, 50.1, 41.3, 21.7, 21.5, 14.1 ; HRMS (ESI), m/z: вычислено для C21H24N4O5S [M+Na]+ 467.1360; найдено 467.1361.

**Гексакарбонил (этил 2-(5-(4-гидроксибут-1-ин-1-ил)-4- (3-метоксипроп-(1,2-η2)-1-ин-1-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)ацетат) дикобальт (44a):**



Комплекс **44a** получали в соответствии с общей методикой из ендиина **43a** (50.0 мг, 0.172 ммоль). Время реакции − 2 часа. Очистка продукта методом колоночной хроматографии (элюент: гексан / EtOAc = 1: 1) давала комплекс **44a** (64.0 мг, 65%) в виде бордового масла. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3, δ) 5.15 (уш. с, 2H), 4.85 (уш. с, 2H), 4.26 (уш. с, 2H), 3.80 (уш. с, 2H), 3.56 (уш. с, 3H), 2.72 (уш. с, 2H), 2.17 (уш. с, 1H), 1.26 (уш. с, 3H); 13C ЯМР (101 МГц, CDCl3, δ) 199.1, 166.0, 146.9, 122.3, 104.6, 94.7, 73.3, 73.2, 67.4, 62.6, 60.4, 59.2, 50.2, 24.4, 14.1; HRMS (ESI), m/z: вычислено для C20H17Co2N3O10 [M+Na]+ 599.9470; найдено 599.9496.

**Гексакарбонил(этил 2-(4-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)-5-(4 - ((4-метилфенил) сульфонамидо)бут-(1,2-η2)-1-ин-1)ил)-1*Н*-1,2,3-триазол-1-ил)ацетат)дикобальт (44b):**



Комплекс **44b** получали в соответствии с общей методикой из ендиина **43b** (125 мг, 0.281 ммоль). Время реакции − 2.5 часа. Очистка продукта методом колоночной хроматографии (элюент: гексан / EtOAc = 1: 1) давала комплекс **44b** (168.0 мг, 82%) в виде бордового масла. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3, δ) 7.74 (д, J = 8 Гц, 1H), 7.30 (д, J = 8 Гц, 1H), 5.13 (с, 1H), 5.10 (т, J = 6 Гц, 1H), 4.83 (с, 1H), 4.30 (кв, J = 7 Гц, 2H), 3.55 (с, 3H), 3.15 (кв, J = 7 Гц, 2H), 2.68 (т, J = 6 Гц, 2H), 2.43 (с, 3H), 1.27 (т, J = 7 Гц, 3H); 13C ЯМР (101 МГц, CDCl3, δ) 199.1, 166.2, 147.2, 143.8, 137.2, 129.9, 127.1, 122.2, 103.5, 94.8, 73.3, 72.9, 68.0, 62.9, 59.2, 50.3, 41.4, 22.0, 21.7 14.1; HRMS (ESI), m/z: вычислено для C27H24Co2N4O11S [M+Na]+ 752.9718; найдено 752.9722.

**Гексакарбонил (этил 2-((1,2-η2)-4,5,10,11-тетрадегидро-7-тозил-6,7,8,9-тетрагидро-1Н-[1,2,3]триазоло[4],5-*е*]азецин-1-ил)ацетат)дикобальт (45b):**



Co-Комплекс ендиина **45b** получали в соответствии с общей методикой циклизации Николаса из Co-комплекса **44b** (50.0 мг, 0.068 ммоль, 1.00 экв.) и комплекса диэтилового эфира с тетрафторборной кислотой (22.0 мг, 0.137 ммоль, 18.0 мкл, 2.00 экв.). Через час от первого добавления прибавляли дополнительную порцию HBF4×Et2O (11.0 мг, 0.068 ммоль, 9.0 мкл, 1.00 экв.). Общее время реакции составляло 2 часа. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (DCM / MeOH = 70: 1), получая **45b** (16,0 мг, 33%) в виде красных кристаллов. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3, δ) 7.78 (д, J = 7 Гц, 2H). ), 7.38 (д, J = 7 Гц, 2H), 5.10 (с, 2H), 4.63 (с, 2H), 4.28 (кв, J = 7 Гц, 2H), 3.53 (уш. с, 2H), 2.86 ( уш. с, 2H), 2.46 (с, 3H), 1.29 (т, J = 7 Гц, 3H); 13C ЯМР (101 МГц, CDCl3, δ) 199.0, 165.8, 151.7, 144.4, 134.3, 130.2, 128.0, 119.2, 107.5, 92.5, 74.7, 70.0, 62.6, 58.0, 55.7, 50.1, 23.7, 21.7, 14.1 , HRMS (ESI), m/z: вычислено для C26H20Co2N4O10S [M+Na]+ 720.9456; найдено 720.9465.

# 5. Благодарности

Исследования проведены с использованием оборудования ресурсного центра Научного парка СПбГУ Магнитно-резонансные методы исследования, Методы анализа состава вещества, Образовательный ресурсный центр по направлению химия, Развитие молекулярных и клеточных технологий, Рентгенодифракционные методы исследования, Вычислительный ресурсный центр.

Автор работы выражает благодарность профессору д.х.н. Хлебникову Александру Феодосиевичу за проведение квантово-химических расчетов, а также к.б.н. Румянцеву Андрею Михайловичу за биологические исследования.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ 17-03-00910 и 18-33-01213 при участии автора работы в качестве исполнителя, а также при возможности стажировки в группе профессора Брезе в Техническом Университете Карлсруэ, Германия при финансовой поддержке СПбГУ (мероприятие 6, 2019).

# 6. Список литературы

(1) Gordon, M. et al. *ANTICANCER AGENTS from NATURAL ANTICANCER AGENTS from NATURAL*; CRC Press, 2011.

(2) Snyder, J. P. Monocyclic Enediyne Collapse to 1,4-Diyl Biradicals: A Pathway under Strain Control. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (23), 5367–5369. https://doi.org/10.1021/ja00169a064.

(3) Nicolaou, K. C.; Zuccarello, G.; Riemer, C.; Estevez, V. A.; Dai, W. M. Design, Synthesis, and Study of Simple Monocyclic Conjugated Enediynes. The 10-Membered Ring Enediyne Moiety of the Enediyne Anticancer Antibiotics. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (19), 7360–7371. https://doi.org/10.1021/ja00045a005.

(4) Kulyashova, A. E.; Ponomarev, A. V.; Selivanov, S. I.; Khlebnikov, A. F.; Popik, V. V.; Balova, I. A. Cr(II)-Promoted Internal Cyclization of Acyclic Enediynes Fused to Benzo[b]Thiophene Core: Macrocycles versus 2-Methylenecycloalkan-1-Ols Formation. *Arab. J. Chem.* **2019**, *12* (2), 151–167. https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2018.05.005.

(5) Danilkina, N. A.; Lyapunova, A. G.; Khlebnikov, A. F.; Starova, G. L.; Bräse, S.; Balova, I. A. Ring-Closing Metathesis of Co2(CO)6-Alkyne Complexes for the Synthesis of 11-Membered Dienediynes: Overcoming Thermodynamic Barriers. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (11), 5546–5555. https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b00409.

(6) Lyapunova, A. G.; Danilkina, N. A.; Khlebnikov, A. F.; K??berle, B.; Br??se, S.; Balova, I. A. Oxaenediynes through the Nicholas-Type Macrocyclization Approach. *European J. Org. Chem.* **2016**, *2016* (28), 4842–4851. https://doi.org/10.1002/ejoc.201600767.

(7) Lyapunova, A. G.; Danilkina, N. A.; Rumyantsev, A. M.; Khlebnikov, A. F.; Chislov, M. V.; Starova, G. L.; Sambuk, E. V.; Govdi, A. I.; Bräse, S.; Balova, I. A. Relative Reactivity of Benzothiophene-Fused Enediynes in the Bergman Cyclization. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (5), 2788–2801. https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b03258.

(8) Lockwood, R. F.; Nicholas, K. M. Transition Metal Stabilised Carbenium Ions as Synthetic Intermediates. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18* (48), 4163–4166. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)83455-9.

(9) Teobald, B. J. The Nicholas Reaction: The Use of Dicobalt Hexacarbonyl-Stabilised Propargylic Cations in Synthesis. *Tetrahedron* **2002**, *58* (21), 4133–4170. https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)00315-0.

(10) Magnus, P. A General Strategy Using Η2co2(Co)6 Acetylene Complexes for the Synthesis of the Enediyne Antitumor Agents Esperamicin, Calicheamicin, Dy. *Tetrahedron* **1994**, *50* (5), 1397–1418. https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)80626-8.

(11) Ni, R.; Mitsuda, N.; Kashiwagi, T.; Igawa, K.; Tomooka, K. Heteroatom-Embedded Medium-Sized Cycloalkynes: Concise Synthesis, Structural Analysis, and Reactions. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54* (4), 1190–1194. https://doi.org/10.1002/anie.201409910.

(12) Hagendorn, T.; Bräse, S. A New Route to Dithia- and Thiaoxacyclooctynes via Nicholas Reaction. *RSC Adv.* **2014**, *4* (30), 15493. https://doi.org/10.1039/c4ra01345j.

(13) Igawa, K.; Aoyama, S.; Kawasaki, Y.; Kashiwagi, T.; Seto, Y.; Ni, R.; Mitsuda, N.; Tomooka, K. Thieme Chemistry Journals Awardees: Where Are They Now? One-Pot Synthesis of Versatile Buckle Units for Click Chemistry: 4,8-Diazacyclononynes (DACNs). *Synlett* **2017**, *28* (16), 2110–2114. https://doi.org/10.1055/s-0036-1588839.

(14) Magnus, P.; Carter, P. A. A Model for the Proposed Mechanism of Action of the Potent Antitumor Antibiotic Esperamicin A1. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (5), 1626–1628. https://doi.org/10.1021/ja00213a048.

(15) Maier, M. E.; Brandstetter, T. Synthesis of 11‐Membered Enediyne Ketones by the Intramolecular Nicholas Reaction. *Liebigs Ann. der Chemie* **1993**, *1993* (9), 1009–1016. https://doi.org/10.1002/jlac.1993199301160.

(16) Díaz, D. D.; Betancort, J. M.; Martín, V. S. The Nicholas Reaction: A Powerful Tool for the Stereoselective Synthesis of Bioactive Compounds. *Synlett* **2007**, No. 3, 343–359. https://doi.org/10.1055/s-2007-967958.

(17) Lyapunova, A. G.; Danilkina, N. A.; Khlebnikov, A. F.; Köberle, B.; Bräse, S.; Balova, I. A. Oxaenediynes through the Nicholas-Type Macrocyclization Approach. *European J. Org. Chem.* **2016**, *2016* (28), 4842–4851. https://doi.org/10.1002/ejoc.201600767.

(18) Schreiber, S. L.; Sammakia, T.; Crowe, W. E. Lewis Acid Mediated Version of the Nicholas Reaction: Synthesis of Syn-Alkylated Products and Cobalt-Complexed Cycloalkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (11), 3128–3130. https://doi.org/10.1021/ja00271a066.

(19) Magnus, P.; Carter, R.; Davies, M.; Elliott, J.; Pitterna, T. Studies on the Synthesis of the Core Structures of the Antitumor Agents Neocarzinostatin, Kedarcidin, C-1027 and Maduropeptin. *Tetrahedron* **1996**, *52* (18), 6283–6306. https://doi.org/10.1016/0040-4020(96)00283-9.

(20) Mitachi, K.; Shimizu, T.; Miyashita, M.; Tanino, K. Cyclooctanone Synthesis via a Formal [6+2] Cycloaddition Reaction of a Dicobalt Acetylene Complex. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (30), 3983–3986. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.05.120.

(21) Iwasawa, N.; Otsuka, M.; Yamashita, S.; Aoki, M.; Takaya, J. Synthesis, Structure, and Reactivity of Naphthalyne-Co2(CO)6 Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (20), 6328–6329. https://doi.org/10.1021/ja801569q.

(22) Goeminne, A.; Scammells, P. J.; Devine, S. M.; Flynn, B. L. Richter Cyclization and Co-Cyclization Reactions of Triazene-Masked Diazonium Ions. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (52), 6882–6885. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.10.122.

(23) Closser, K. D.; Quintal, M. M.; Shea, K. M. The Scope and Limitations of Intramolecular Nicholas and Pauson-Khand Reactions for the Synthesis of Tricyclic Oxygen-and Nitrogen-Containing Heterocycles. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (10), 3680–3688. https://doi.org/10.1021/jo8027592.

(24) Kaneda, K.; Fujita, M.; Naruse, R. Experimental Investigation of Tetracyclic Compounds Containing a Nine-Membered Sultam via Cobalt Alkyne Complexes. *Heterocycles* **2015**, *92* (2), 291. https://doi.org/10.3987/COM-15-13381.

(25) Akimura, N.; Fujii, A.; Kamada, F.; Nogiwa, R.; Yamamoto, S.; Sato, T.; Ishikawa, S.; Okazaki, T.; Kaneda, K. Synthesis of Tetracyclic Molecules Containing Medium-Sized Heterocycles: Scope Expansion of Cascade Nicholas and Pauson–Khand Methodology. *Synthesis (Stuttg).* **2016**, *48* (22), 3931–3940. https://doi.org/10.1055/s-0035-1562780.

(26) Kaneda, K.; Naruse, R.; Yamamoto, S. 2-Aminobenzenesulfonamide-Containing Cyclononyne as Adjustable Click Reagent for Strain-Promoted Azide–Alkyne Cycloaddition. *Org. Lett.* **2017**, *19* (5), 1096–1099. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b00123.

(27) Kaneda, K.; Naruse, R.; Yamamoto, S.; Satoh, T. Reactivity of the Sultam and Strained Alkyne Groups in 2-Aminobenzenesulfonamide-Containing Cyclononyne (ABSACN). *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7* (4), 793–801. https://doi.org/10.1002/ajoc.201700687.

(28) Hamajima, A.; Isobe, M. Total Synthesis of Ciguatoxin. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, *48* (16), 2941–2945. https://doi.org/10.1002/anie.200805996.

(29) Kira, K.; Hamajima, A.; Isobe, M. Synthesis of the BCD-Ring of Ciguatoxin 1B Using an Acetylene Cobalt Complex and Vinylsilane Strategy. *Tetrahedron* **2002**, *58* (10), 1875–1888. https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)00044-3.

(30) Baba, T.; Takai, S.; Sawada, N.; Isobe, M. Stereoselective Synthesis of the Fully Functionalized HIJ-Ring Framework of Ciguatoxin. *Synlett* **2004**, No. 4, 603–608. https://doi.org/10.1055/s-2004-817769.

(31) Shea, K. M.; Closser, K. D.; Quintal, M. M. Nicholas Reactions with Carboxylic Acids for the Synthesis of Macrocyclic Diolides. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (22), 9088–9091. https://doi.org/10.1021/jo051691q.

(32) Roy, S. K.; Basak, A. Synthesis and Reactivity of a 9-Membered Azaenediyne: Importance of Proximity Effect in N-Alkylation. *Chem. Commun. (Camb).* **2006**, No. 15, 1646–1648. https://doi.org/10.1039/b601348a.

(33) Díaz, D. D.; Ceñal, J. P.; Martín, V. S. Oxygen-Containing 10-, 15-, and 20-Membered Macrocyclic Cobalt Complexes from Co2(CO)6-Bispropargylic Alcohol. *Molbank* **2008**, *2008* (1), M562. https://doi.org/10.3390/M562.

(34) Carrillo, R.; Martín, T.; López-Rodríguez, M.; Crisóstomo, F. P. Expedient Synthesis of C3-Symmetric Hexasubstituted Benzenes via Nicholas Reaction/[2 + 2 + 2] Cycloaddition. New Platforms for Molecular Recognition. *Org. Lett.* **2014**, *16* (2), 552–555. https://doi.org/10.1021/ol403428p.

(35) Connor, R. E.; Nicholas, K. M. Isolation, Characterization, and Stability of ??-[(Ethynyl)Dicobalt Hexacarbonyl] Carbonium Ions. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *125* (2), 2–5. https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)89454-1.

(36) Danilkina, N. A.; Kulyashova, A. E.; Khlebnikov, A. F.; Bräse, S.; Balova, I. A. Electrophilic Cyclization of Aryldiacetylenes in the Synthesis of Functionalized Enediynes Fused to a Heterocyclic Core. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (19), 9018–9045. https://doi.org/10.1021/jo501396s.

(37) Kanwal, I.; Mujahid, A.; Rasool, N.; Rizwan, K.; Malik, A.; Ahmad, G.; Shah, S. A. A.; Rashid, U.; Nasir, N. M. Palladium and Copper Catalyzed Sonogashira Cross Coupling an Excellent Methodology for C-C Bond Formation over 17 Years: A Review. *Catalysts* **2020**, *10* (4), 443. https://doi.org/10.3390/catal10040443.

(38) Li, Y. L.; Li, J.; Yu, S. N.; Wang, J. B.; Yu, Y. M.; Deng, J. A Concise Approach for the Synthesis of 3-Iodoindoles and 3-Iodobenzo[b]Furans via Ph3P-Catalyzed Iodocyclization. *Tetrahedron* **2015**, *71* (43), 8271–8277. https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.09.005.

(39) Arnanz, A.; Marcos, M. L.; Delgado, S.; González-Velasco, J.; Moreno, C. The Effect of Thiophene Ring Substitution Position on the Properties and Electrochemical Behaviour of Alkyne-Dicobaltcarbonylthiophene Complexes. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693* (23), 3457–3470. https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2008.08.005.

(40) Zhdanko, A.; Maier, M. E. Synthesis of Gem-Diaurated Species from Alkynols. *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19* (12), 3932–3942. https://doi.org/10.1002/chem.201204491.

(41) Li, D. Y.; Chen, H. J.; Liu, P. N. Tunable Cascade Reactions of Alkynols with Alkynes under Combined Sc(OTf)3 and Rhodium Catalysis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, *55* (1), 373–377. https://doi.org/10.1002/anie.201508914.

(42) Amin, J.; Motevalli, M.; Richards, C. J. Application of the Nicholas Reaction to the Synthesis of Dicobalt Hexacarbonyl Complexed Diyne Ethers. *J. Organomet. Chem.* **2015**, *776*, 43–50. https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2014.10.030.

(43) Danilkina, N. A.; Gurskaya, L. Y.; Vasilyev, A. V.; Balova, I. A. Towards Isocoumarin-Fused Enediyne Systems through the Electrophilic Cyclization of Methyl o-(Buta-1,3-Diynyl)Benzoates. *European J. Org. Chem.* **2016**, *2016* (4), 739–747. https://doi.org/10.1002/ejoc.201501262.

(44) Resch, D.; Lee, C. H.; Tan, S. Y.; Luo, L.; Goroff, N. S. Mechanism and Scope of the Base-Induced Dehalogenation of (E)-Diiodoalkenes. *European J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (4), 730–737. https://doi.org/10.1002/ejoc.201402992.

(45) Govdi, A. I.; Danilkina, N. A.; Ponomarev, A. V.; Balova, I. A. 1-Iodobuta-1,3-Diynes in Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition: A One-Step Route to 4-Ethynyl-5-Iodo-1,2,3-Triazoles. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 1925–1940. https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b02916.

(46) Schulze, B.; Schubert, U. S. Beyond Click Chemistry-Supramolecular Interactions of 1,2,3-Triazoles. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (8), 2522–2571. https://doi.org/10.1039/c3cs60386e.

(47) Nagarjuna, G.; Yurt, S.; Jadhav, K. G.; Venkataraman, D. Impact of Pendant 1,2,3-Triazole on the Synthesis and Properties of Thiophene-Based Polymers. *Macromolecules* **2010**, *43* (19), 8045–8050. https://doi.org/10.1021/ma101657e.

(48) Tsao, K.; Cheng, C.; Isobe, M. Cobalt-Mediated Synthesis of the Tricyclo[5.2.1.0 1,6 ]Decene Framework in Solanoeclepin A. *Org. Lett.* **2012**, *14* (20), 5274–5277. https://doi.org/10.1021/ol302432d.

(49) Shao, H.; Zhang, X. M.; Wang, S. H.; Zhang, F. M.; Tu, Y. Q.; Yang, C. Propargylic Cation–Induced Intermolecular Electrophilic Addition–Semipinacol Rearrangement. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (43), 5691–5694. https://doi.org/10.1039/c3cc49650c.

(50) Valderas, C.; De La Torre, M. C.; Fernández, I.; Muñoz, M. P.; Sierra, M. A. The Gold(I)- and Silver(I)-Catalyzed Nicholas Reaction. *Organometallics* **2013**, *32* (4), 951–956. https://doi.org/10.1021/om3011257.

(51) Grissom, J. W.; Klingberg, D.; Huang, D.; Slattery, B. J. Tandem Enyne Allene−Radical Cyclization: Low-Temperature Approaches to Benz[ e ]Indene and Indene Compounds. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (3), 603–626. https://doi.org/10.1021/jo961049j.

(52) Nagata, R.; Yamanaka, H.; Okazaki, E.; Saito, I. Biradical Formation from Acyclic Conjugated Eneyne-Allene System Related to Neocarzinostatin and Esperamicin-Calichemicin. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30* (37), 4995–4998. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)80564-5.

(53) Hughes, R. Summary for PolicymakersThermal Generation of a,3-Dehydrotoluene from (2 ) - 1,2,4-Heptatrien-6-Yne. In *Climate Change 2013 - The Physical Science Basis*; Intergovernmental Panel on Climate Change, Ed.; Cambridge University Press: Cambridge, 2008; Vol. 53, pp 1–30. https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004.

(54) Chen, S.; Huang, S.; Wang, C.; Ding, Y.; Hu, A. Cycloaromatization of Enediyne Compounds under the Action of Bromide Ions: Diradical/Zwitterionic/Anionic Pathways. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6* (8), 1099–1103. https://doi.org/10.1002/ajoc.201700136.

(55) Colis, L. C.; Woo, C. M.; Hegan, D. C.; Li, Z.; Glazer, P. M.; Herzon, S. B. The Cytotoxicity of (-)-Lomaiviticin A Arises from Induction of Double-Strand Breaks in DNA. *Nat. Chem.* **2014**, *6* (6), 504–510. https://doi.org/10.1038/nchem.1944.

(56) Povirk, L. F.; Wübker, W.; Köhnlein, W.; Hutchinson, F. DNA Double-Strand Breaks and Alkali-Labile Bonds Produced by Bleomycin. *Nucleic Acids Res.* **1977**, *4* (10), 3573–3580. https://doi.org/10.1093/nar/4.10.3573.

(57) Peterson, A.; Kaasik, M.; Metsala, A.; Järving, I.; Adamson, J.; Kanger, T. Tunable Chiral Triazole-Based Halogen Bond Donors: Assessment of Donor Strength in Solution with Nitrogen-Containing Acceptors. *RSC Adv.* **2019**, *9* (21), 11718–11721. https://doi.org/10.1039/c9ra01692a.

(58) Mames, A.; Stecko, S.; Mikołajczyk, P.; Soluch, M.; Furman, B.; Chmielewski, M. Direct, Catalytic Synthesis of Carbapenams via Cycloaddition/Rearrangement Cascade Reaction: Unexpected Acetylenes’ Structure Effect. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (22), 7580–7587. https://doi.org/10.1021/jo101355h.

(59) Graham E. Jones, David A. Kendrick, and A. B. H. 1,4-BIS(TRIMETHYLSILYL)BUTA-1,3-DIYNE. *Org. Synth.* **1987**, *65* (September), 52. https://doi.org/10.15227/orgsyn.065.0052.

(60) Lapinsky, D. J.; Aggarwal, S.; Nolan, T. L.; Surratt, C. K.; Lever, J. R.; Acharya, R.; Vaughan, R. A.; Pandhare, A.; Blanton, M. P. (±)-2-(N-Tert-Butylamino)-3′-[ 125I]-Iodo-4′- Azidopropiophenone: A Dopamine Transporter and Nicotinic Acetylcholine Receptor Photoaffinity Ligand Based on Bupropion (Wellbutrin, Zyban). *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2012**, *22* (1), 523–526. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.10.086.

(61) Blanksby, S. J.; Dua, S.; Bowie, J. H.; Schro, D. Gas-Phase Syntheses of Three Isomeric C 5 H 2 Radical Anions and Their Elusive Neutrals . A Joint Experimental and Theoretical Study. **1998**, 9949–9956.

(62) Ramakrishna, G. V.; Fernandes, R. A. Total Synthesis of the Sensitive Triyne Natural Product (4 S,5 S)-4,8-Dihydroxy-3,4-Dihydrovernoniyne and All of Its Stereoisomers. *Org. Lett.* **2019**, *21* (15), 5827–5831. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b01897.

(63) Wang, L.; Shou, P. P.; Wei, S. P.; Zhang, C.; Li, S. X.; Liu, P. X.; Du, X.; Wang, Q. Total Synthesis of Chiral Falcarindiol Analogues Using BINOL-Promoted Alkyne Addition to Aldehydes. *Molecules* **2016**, *21* (1), E112. https://doi.org/10.3390/molecules21010112.