

Санкт-Петербургский государственный университет

ЩЕРБАКОВ Николай Викторович

Выпускная квалификационная работа

Золотокатализируемое окисление алкинов. Синтез 1,2-дикарбонильных соединений

Уровень образования: бакалавриат

Направление *04.03.01 «Химия»*

Основная образовательная программа *СВ.5014.2016*

Органический профиль

Научный руководитель: *научный
сотрудник кафедры ФОХ ИХ
СПбГУ, к.х.н., Дубовцев Алексей
Юрьевич*

Рецензент: *доцент кафедры
физической химии ИХ СПбГУ,
к.х.н., Антонов Александр
Сергеевич*

Санкт-Петербург

2020

Содержание

Введение	4
1. Литературный обзор.....	6
1.1. Синтез 1,2-дикарбонильных соединений из субстратов, не содержащих тройных связей углерод–углерод	6
1.1.1. Окисление α -метиленовой группы карбонильных соединений	6
1.1.2. Окисление 1,2-диолов и ацилоинов.....	7
1.1.3. Реакция Кори–Сибача	11
1.1.4. Палладий-катализируемое окислительное сочетание стиролов с нитроалканами	12
1.1.5. Выводы	13
1.2. Окисление алкинов до 1,2-дикарбонильных соединений с использованием неорганических реагентов	13
1.2.1. Окисление алкинов с помощью I_2 и NIS	14
1.2.2. Окисление алкинов с помощью $KMnO_4$	16
1.2.3. Прочие методы окисления алкинов.....	17
1.2.4. Выводы	20
1.3. Металлокатализируемое окисление алкинов до 1,2-дикарбонильных соединений	20
1.3.1. Палладий-катализируемое окисление алкинов	20
1.3.2. Медь-катализируемое окисление алкинов.....	24
1.3.3. Прочие методы металлокатализируемого окисления алкинов.....	27
1.3.4. Выводы	29
1.4. Золотокатализируемое окисление алкинов.....	29
2. Обсуждение результатов	34
2.1. Общая постановка цели и задач исследования.....	34
2.2. Золотокатализируемое окисление терминальных алкинов.....	35

2.2.1. Оптимизация условий золотокатализируемого окисления терминальных алкинов	35
2.2.2. Границы применимости золотокатализируемого окисления терминальных алкинов. Синтез 2-замещённых хиноксалинов	38
2.3. Золотокатализируемое окисление интернальных алкинов	39
2.3.1. Оптимизация условий золотокатализируемого окисления терминальных алкинов	39
2.3.2. Границы применимости золотокатализируемого окисления интернальных алкинов	40
2.3.3. Золотокатализируемое окисление алкилзамещённых интернальных алкинов. Механизм реакции	42
2.4. Золотокатализируемое окисления незамещённого ацетилена	44
Выводы	46
3. Экспериментальная часть	47
3.1. Оборудование и реактивы	47
3.2. Общая методика золотокатализируемого окисления терминальных алкинов. Синтез 2-замещённых хиноксалинов	47
3.3. Общая методика золотокатализируемого окисления интернальных алкинов ...	51
3.4. Общая методика золотокатализируемого окисления–гетероциклизации незамещённого ацетилена	58
3.5. Синтез исходных соединений	59
3.5.1. Общая процедура синтеза <i>N</i> -оксидов замещённых пиридинов:	60
3.5.2. Прочее:	61
Благодарности	62
Список литературы	63

Введение

1,2-Дикарбонильные соединения (1,2-дикарбонилы) – важный класс органических соединений. Простейшие представители данного класса – глиоксаль, бензил (1,2-дифенилэтандион) и диацетил – впервые синтезированы ещё в девятнадцатом веке. В двадцатом веке запущено крупнотоннажное промышленное производство 1,2-дикарбонильных соединений (например, глиоксаль используется в бумажной промышленности, а диацетил – как ароматизатор в пищевой промышленности). Сейчас 1,2-дикарбонилы – одни из самых широко используемых реагентов в органическом синтезе. Они являются удобными строительными блоками для получения различных карбо- и гетероциклических структур, применяемых в медицине¹⁻⁴ и химии материалов.^{5,6} 1,2-Дикарбонильные соединения – предшественники многих ценных лигандов, таких как 1,2-диола,⁷ 1,2-димины⁸ и *N*-гетероциклические карбены.⁹ Кроме того, 1,2-дикарбонилы широко распространены в природе – многие из них обладают антибактериальными, противоопухолевыми и другими полезными свойствами.¹⁰⁻¹³

Исходя из ценности 1,2-дикарбонильных соединений, их получение представляет важную задачу. Существующие методы синтеза 1,2-дикарбониллов можно разделить на два больших класса: к первому относятся реакции субстратов, не содержащих тройные связи углерод–углерод, а ко второму – реакции окисления (диоксигенирования) алкинов. Несмотря на огромное разнообразие существующих методов, большинство из них обладает рядом существенных недостатков, в числе которых неуниверсальность, использование труднодоступных исходных соединений или многостадийность, жёсткие условия, применение опасных реагентов. Одним из наиболее перспективных подходов к синтезу 1,2-дикарбониллов является окисление легкодоступных алкинов с использованием комплексов золота в качестве катализаторов.¹⁴⁻¹⁷ Данные методы обладают высокой эффективностью и позволяют получать целевые продукты в мягких условиях в присутствии кислорода воздуха и влаги. Тем не менее, эти методики также не лишены недостатков (необходимость использования сильных кислот, как вспомогательных реагентов, применимость только к определённым кругу субстратов – терминальным (концевым) или интернальным (внутренним) алкинам, невозможность окисления незамещённого ацетилена).

В связи с этим, целью данной работы стала разработка универсального метода получения 1,2-дикарбонильных соединений из алкинов с помощью катализаторов на основе золота. Важнейшим критерием при разработке нового метода являлась возможность проведения окисления алкинов без добавления сильных кислот в качестве вспомогательных реагентов, что существенно ограничивало круг субстратов и продуктов в ранее предложенных подходах. Возможность использования соединений, содержащих ацидофобные фрагменты (например, защитные группы), важна с точки зрения многостадийного органического синтеза. Также существенный недостаток использования кислот – необходимость их нейтрализации после проведения реакции. Вторым главным критерием, предъявляемым к новому методу, являлась его эффективность для окисления как терминальных, так и интернальных алкинов, а также незамещённого ацетилена, что позволило бы получать широкий спектр 1,2-дикарбонильных соединений.

1. Литературный обзор

1.1. Синтез 1,2-дикарбонильных соединений из субстратов, не содержащих тройных связей углерод–углерод

Огромное множество методов синтеза 1,2-дикарбониллов из субстратов, не содержащих тройных связей углерод–углерод можно разделить на два больших класса. К первому классу относятся реакции субстратов, в составе которых уже имеются либо одна карбонильная группа и фрагмент, способный к окислению, либо молекула содержит сразу два легкоокисляемых заместителя, таких как OH группы (разделы 1.1.1 и 1.1.2) Ко второму классу реакций относятся методы, ведущие к образованию новой связи углерод–углерод (разделы 1.1.3 и 1.1.4).

1.1.1. Окисление α -метиленовой группы карбонильных соединений

Исторически (1932 г) одним из первых способов получения 1,2-дикетонов и замещенных глиокселей является окисление метиленовой группы карбонильных соединений с помощью диоксида селена (SeO_2).¹⁸ Общая схема реакции представлена на Рисунке 1.

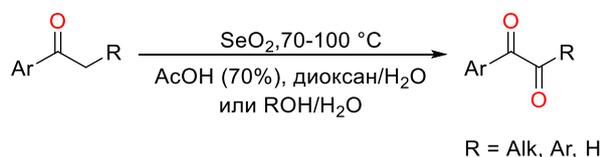


Рисунок 1. Синтез 1,2-дикарбонильных соединений с использованием SeO_2

Особенность данного метода заключается в его применимости в основном к диарилзамещённым субстратам, поскольку в противном случае возможно протекание побочных процессов. Механизм данной реакции представлен на Рисунке 2.¹⁹ Исходное карбонильное соединение **1**, находящееся в равновесии со своей енольной формой **2**, реагирует с селенистой кислотой, в результате чего образуется интермедиат **3**. Далее, происходит отщепление молекулы воды с образованием соединения **4**, которое затем подвергается гидролизу с получением целевого 1,2-дикетона **5**. В случае если $\text{R} = \text{CH}_2\text{R}'$, возможен процесс β -элиминирования с образованием побочного α,β -ненасыщенного кетона **6**.

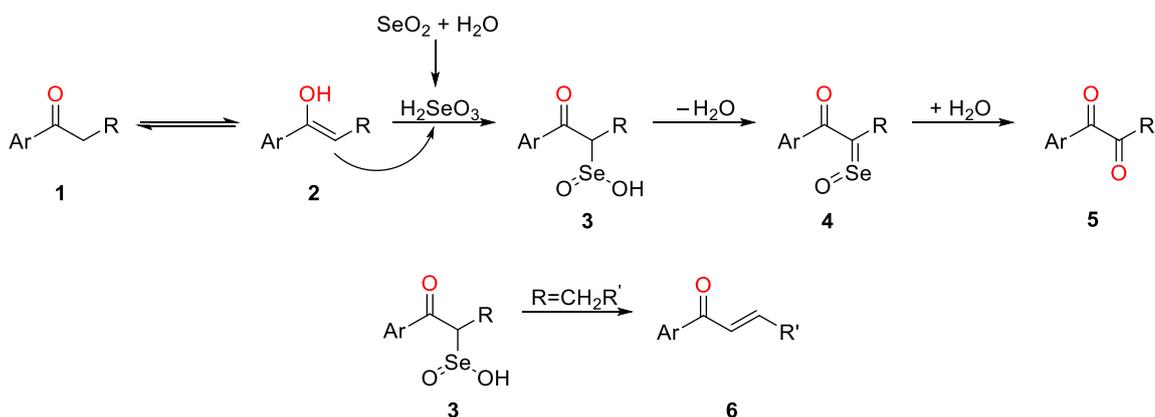


Рисунок 2. Механизм окисления кетонов диоксидом селена

Тем не менее, известны примеры окисления алифатических карбонильных соединений до 1,2-дикетонов с хорошими и отличными выходами (циклогептан-1,2-дион **8** и α -кетамид **10**, Рисунок 3).

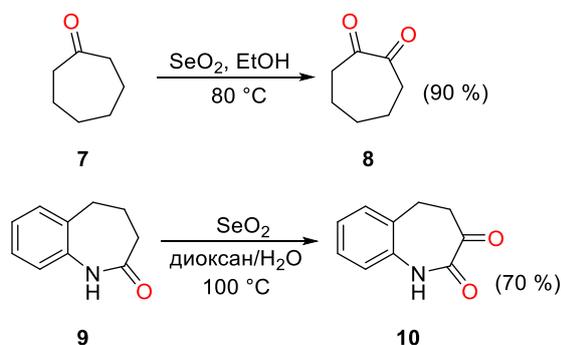


Рисунок 3. Окисление циклических карбонильных соединений диоксидом селена

1.1.2. Окисление 1,2-диолов и ацилоинов

Одним из самых распространенных способов синтеза 1,2-дикарбонильных соединений является окисление 1,2-диолов (Рисунок 4).^{20–27} Данным методом существует большое множество, однако все они имеют одну общую особенность – использование мягких реагентов в качестве окислителей, поскольку окисление необходимо провести без разрыва связи C–C.

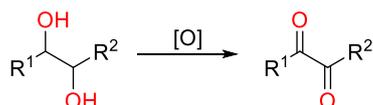


Рисунок 4. Окисление 1,2-диолов до 1,2-дикарбонильных соединений

С этой целью часто используют реагенты, действующие по радикальному механизму. Одними из наиболее изученных являются системы на основе ТЕМПО и

окислителей (NaOCl, PhICl₂ и др.).^{24–26} ТЕМПО (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил) – гетероциклическое соединение, являющееся стабильным радикалом. Фактическим окислителем в данных реакциях является оксоаммониевая соль **12**, которая образуется при окислении ТЕМПО **11** (на примере системы с PhICl₂, Рисунок 5). Методы с использованием ТЕМПО имеют ряд недостатков, среди которых образование соляной кислоты (для её связывания необходимо применение вспомогательных реагентов – оснований), большая вероятность побочных радикальных процессов и, как следствие, низкие выходы целевых продуктов.

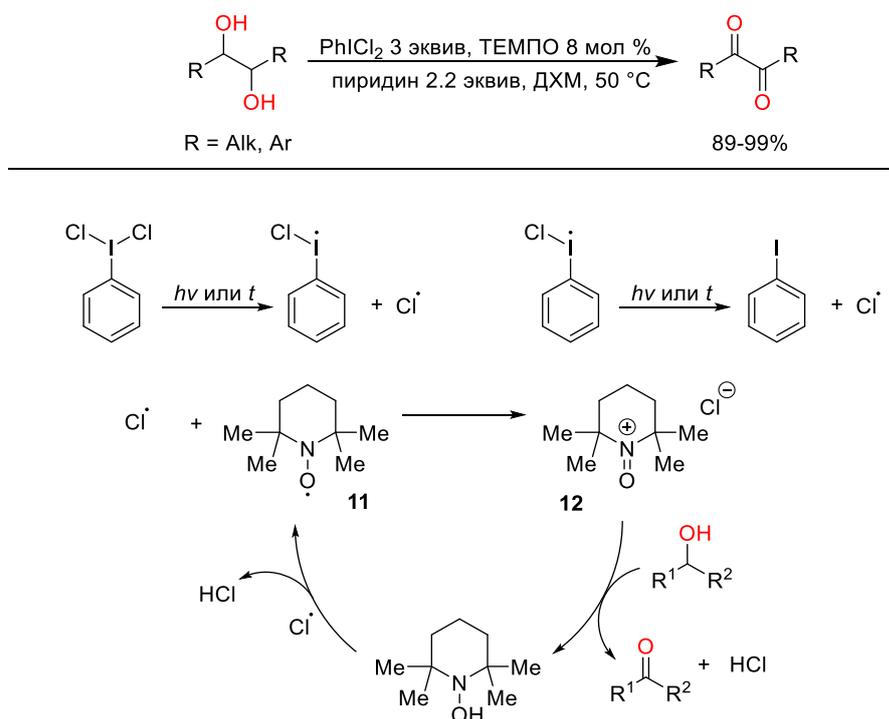


Рисунок 5. Механизм окисления 1,2-диолов с использованием ТЕМПО

Известно использование систем на основе пероксидов тяжелых металлов для окисления 1,2-диолов.^{21,23} Например, соль гетерополикислоты молибдена, *n*-Bu₄N[MoO(O₂)₂(C₅H₄N(O)CO₂)], содержит две пероксидные группы, каждая из которых способна вступать в реакцию окисления первичных и вторичных спиртов. Пероксидный комплекс вольфрама [C₅H₅N-(CH₂)₁₅CH₃]₃{PO₄[W(O)(O₂)₂]₄} (PCWP) также изучен как окислитель 1,2-диолов. В этом случае комплекс металла выступает в качестве катализатора, и для его регенерации используется H₂O₂ (Рисунок 6). Данные методы имеют ряд существенных недостатков, среди которых сложность синтеза исходных реагентов, применимость к узкому кругу субстратов, а также дальнейшее нежелательное окисление с разрывом связи углерод–углерод.

Ацилоины и, в частности, замещённые бензоины могут быть рассмотрены как предшественники 1,2-дикарбонильных соединений.^{28–34} Традиционно^{28,29} бензилы получают окислением бензоинов с помощью CuSO_4/Py , Bi_2O_3 , HNO_3 в водных растворах и Ph_3PBr_2 , $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, $\text{CrO}_3 \cdot (\text{Me})_3\text{N}$ и др. в неводных растворах. Перечисленные методы имеют ряд недостатков, среди которых жёсткие условия и низкие выходы конечных продуктов, поскольку возможно протекание побочных процессов окисления с разрывом связи C–C.

Данных недостатков лишён метод, основанный на применении $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в качестве окисляющего агента.³⁵ Схема реакции представлена на Рисунке 9. Примечательно, что в оригинальной работе данный синтез осуществлялся как твердофазный (смесь бензоина и $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ растирали в ступке, а затем нагревали до 80–90°C).

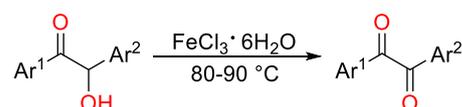


Рисунок 9. Окисление бензоинов с помощью $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

Усовершенствованием предыдущего метода можно считать однореакторный подход к синтезу 1,2-дикарбонильных соединений из ароматических альдегидов с использованием соли бензимидазолия в качестве катализатора бензоиновой конденсации.³⁶ Общая схема синтеза представлена на Рисунке 10.

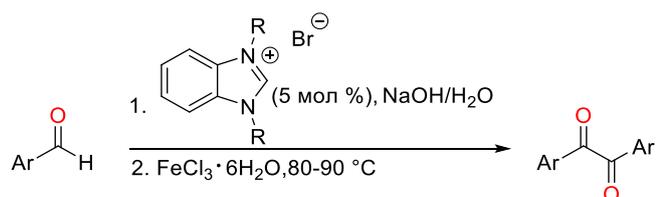


Рисунок 10. Общая схема однореакторного синтеза дикетонов из ароматических альдегидов

Под действием основания (NaOH) происходит депротонирование соли бензимидазолия **16**, в результате чего образуется *N*-гетероциклический карбен **17**, который катализирует процесс бензоиновой конденсации двух молекул исходного альдегида **15** (Рисунок 11).³⁷ Затем полученный бензоин **18** подвергается окислению $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ до целевого 1,2-дикетона **19**. Минусами данного метода являются его

применимость только к донорнозамещённым субстратам и возможность получения только симметричных дикетонов.

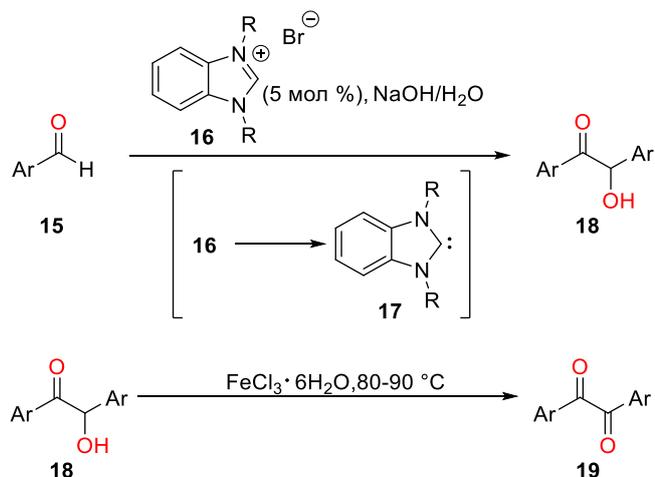


Рисунок 11. Поэтапная схема одnoreакторного синтеза дикетонов из ароматических альдегидов

Стоит отметить, что рассмотренные методы, используемые для окисления 1,2-диолов, применимы и для окисления ацилоинов.

1.1.3. Реакция Кори–Сибача

Реакция Кори–Сибача (открыта Элиасом Кори и Дитером Сибачом в 1976 г) представляет собой двухстадийный метод получения различных производных карбонильных соединений.³⁸ Данный метод позволяет обратить реакционную способность карбонильного углерода, превратив его из электрофильного центра в нуклеофильный (в органической химии этот процесс известен как «umpolung» – обращение полярности).³⁹ Общая схема реакции Кори–Сибача представлена на Рисунке 12.

На первом этапе исходный альдегид **20** взаимодействует с 1,3-димеркаптопропаном **21** с образованием 1,3-дитиана **22**. Далее полученное соединение обрабатывают *n*-бутиллитием, в результате чего метиновый протон замещается на металл. Затем литиевое производное **23** реагирует с каким-либо электрофилом с образованием соединения **24**. Наконец, **24** подвергается гидролизу в присутствии оксида ртути, что дает конечный продукт **25**.

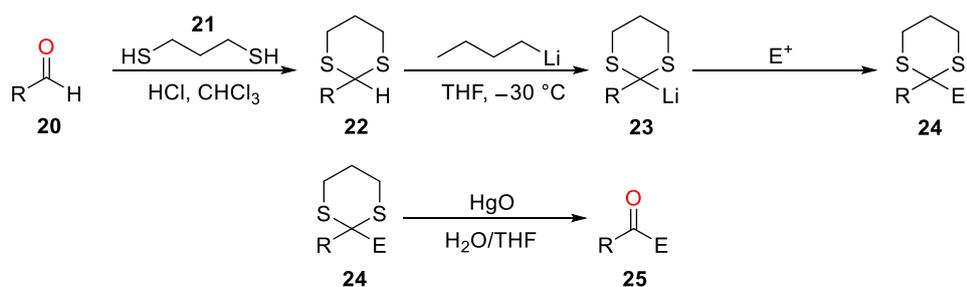


Рисунок 12. Реакция Кори–Сибеха

Если в качестве электрофила использовать хлорангидрид карбоновой кислоты **26**, то после гидролиза соединения **25** образуется 1,2-дикарбонильное соединение (Рисунок 13).

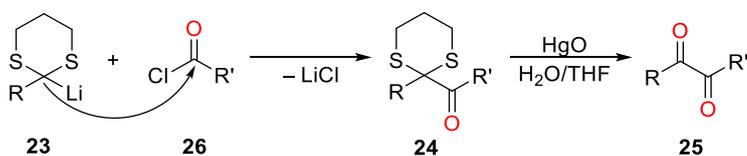


Рисунок 13. Получение 1,2-дикарбонильного соединения по реакции Кори–Сибеха

Данный метод позволяет получать 1,2-дикарбонилы различной природы (как арил-, так и алкилзамещённые). Однако реакция Кори–Сибеха имеет ряд недостатков, среди которых многостадийность, работа с бутиллитием при низких температурах, использование сероорганических соединений и токсичных производных ртути.

1.1.4. Палладий-катализируемое окислительное сочетание стиролов с нитроалканами

В 2011 году опубликована статья, в которой авторы исследовали процесс взаимодействия стиролов **27** с нитроалканами **28** в условиях палладиевого катализа (Рисунок 14).⁴⁰ Данная реакция протекает по радикальному механизму, в качестве растворителя выступает нитроалкан, а донором кислорода является O₂. Из представленных данных видно, что 1,2-дикетоны как с электронодонорными (**29a-c**), так и с электроноакцепторными заместителями в фенильном кольце (**29d-g**) получены с умеренными выходами. Выход конечного продукта незначительно падал при увеличении длины цепи алкильного заместителя (**29i,g,h**).

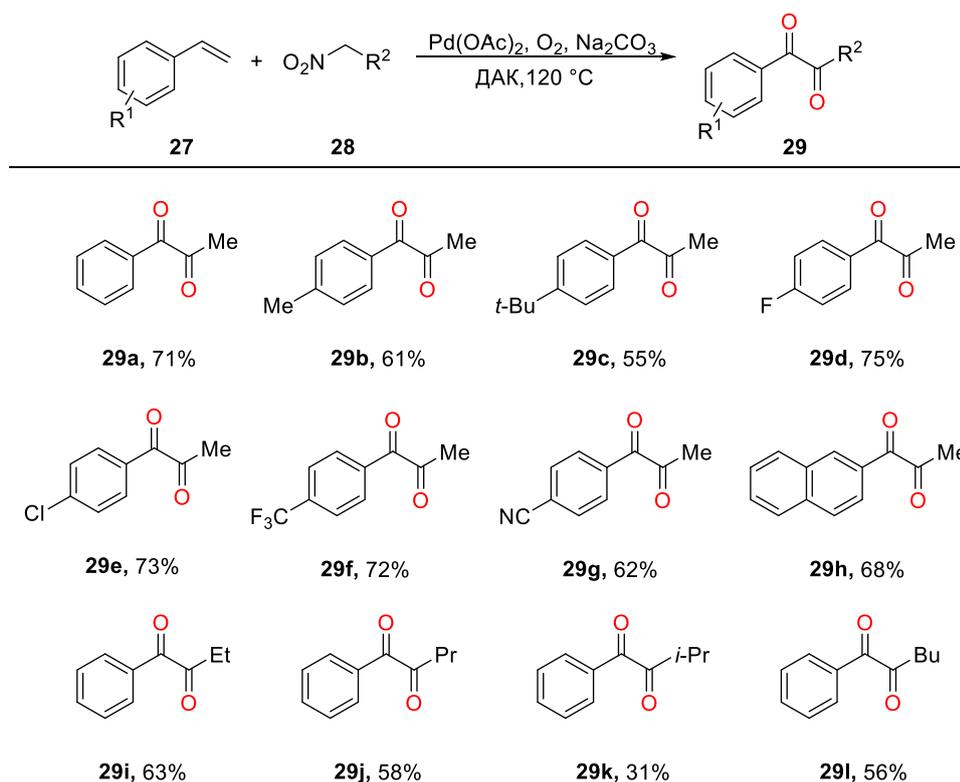


Рисунок 14. Pd-катализируемый синтез алкилзамещённых 1,2-дикарбониллов

Несмотря на жёсткие условия протекания реакции и невысокие выходы конечных продуктов, данный метод является полезным инструментом для синтеза труднодоступных несимметричных алкилзамещённых 1,2-дикарбонильных соединений.

1.1.5. Выводы

Как видно из рассмотренной литературы, существует большое число методов синтеза 1,2-дикарбонильных соединений из субстратов, не содержащих тройную связь углерод–углерод. Несмотря на ряд достоинств, все они обладают общим и существенным недостатком: исходные субстраты являются труднодоступными соединениями, а в некоторых случаях, как, например, с 1,2-диолами, ещё и более ценными, чем конечный продукт.

1.2. Окисление алкинов до 1,2-дикарбонильных соединений с использованием неорганических реагентов

В методах второго класса в качестве исходных соединений для синтеза 1,2-дикарбонильных соединений используются легкодоступные алкины, завоевавшие

популярность в качестве субстратов с 70-х годов прошлого века, благодаря открытию реакций кросс-сочетания.^{1,41} Эту большую группу методов также можно поделить на два класса. К первому относятся методы окисления алкинов с использованием неорганических реагентов, а ко второму – металлокатализируемые способы получения 1,2-дикарбонильных соединений.

1.2.1. Окисление алкинов с помощью I₂ и NIS

Одним из самых изученных методов получения диарилдикетонов из алкинов является окисление с использованием молекулярного йода.^{42–46} На Рисунке 15 приведены некоторые примеры 1,2-дикетонов **31**, полученных окислением диарилалкинов **30** с помощью ДМСО в присутствии I₂.

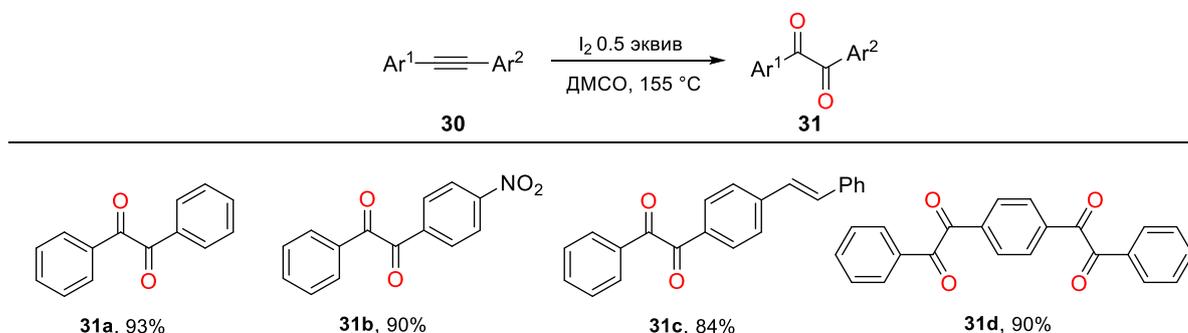


Рисунок 15. Окисление диарилалкинов с помощью ДМСО в присутствии I₂

Из представленных данных видно, что диарилдикетоны как с акцепторными (**31b**), так и с донорными заместителями (**31c**) получены с хорошими и отличными выходами. Стоит также отметить, что стильбеновая группа в **31c** не подвергалась нежелательным превращениям. При увеличении количества I₂ до 2 эквив. удалось получить 2,2'-(1,4-фенилен)бис(1-фенилэтан-1,2-дион) **31d** с отличным выходом из соответствующего диацетилена. Механизм реакции с участием ДМСО, как донора кислорода, представлен на Рисунке 16. Сначала I₂ (источник I⁺) электрофильно активирует тройную связь диарилалкина с образованием промежуточного соединения **I**. При взаимодействии **I** с первой молекулой ДМСО образуется винилиодид **II**. Далее **II** реагирует со второй молекулой ДМСО с выделением диметилсульфида (Me₂S) и образованием молекулы **III**, которая затем превращается в целевой бензил **28**.

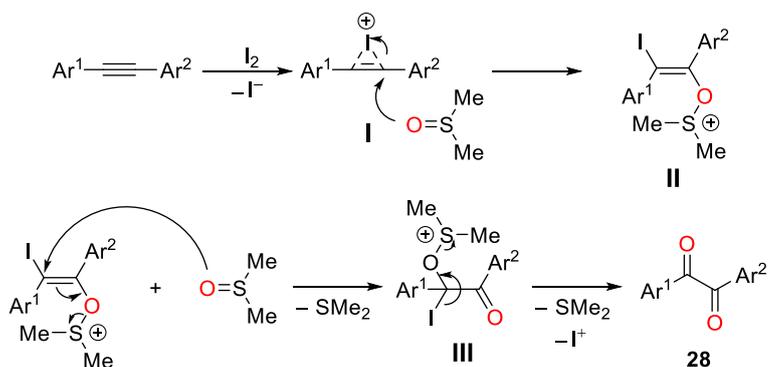


Рисунок 16. Механизм окисления алкинов I_2 /ДМСО

Окисление диарилалкинов молекулярным йодом в присутствии воды показано на примере субстратов, содержащих карбонильную группу в *o*-положении (Рисунок 17).^{45,46} Реакция гладко протекала при комнатной температуре как с акцепторнозамещённым (**33a**), так и с донорнозамещённым субстратами (**33b**). Более того, в данных условиях удалось получить гетероарилзамещённый 1,2-дикетон с хорошим выходом (**33c**).

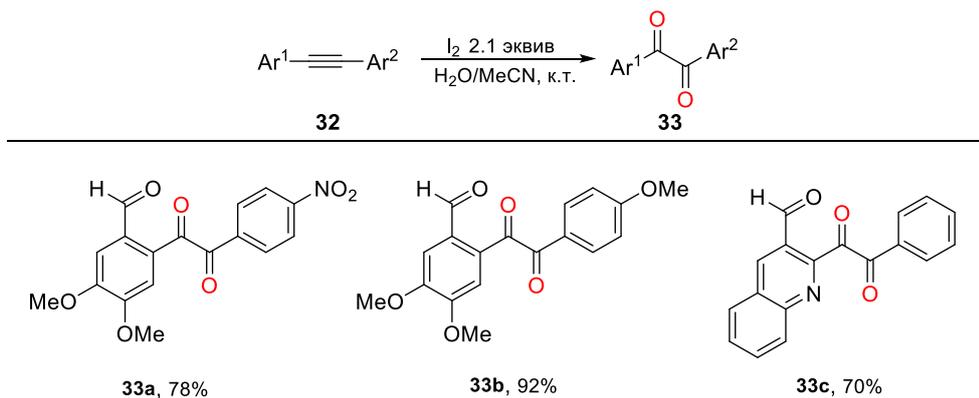


Рисунок 17. Окисление диарилалкинов с помощью I_2 в MeCN/ H_2O

Предполагается, что в ходе реакции *o*-альдегидная группа оказывает анхимерное содействие процессу окисления (Рисунок 18). I_2 активирует тройную связь диарилалкина, которая затем подвергается атаке формильной группой в присутствии H_2O с образованием промежуточного шестичленного цикла **I**. Далее **I** реагирует со вторым эквивалентом I_2 , в результате чего образуется дииодосоединение **II**, которое подвергается гидролизу с получением целевого дикетона **1.27**.

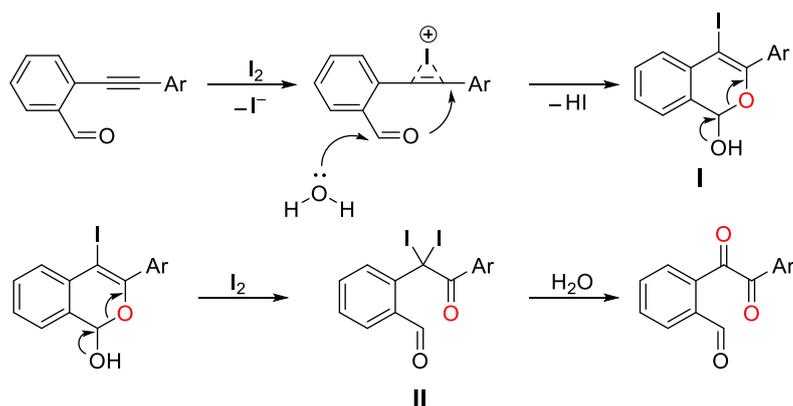


Рисунок 18. Механизм окисления алкинов I_2/H_2O

В качестве альтернативного и более удобного источника I^+ , активирующего тройную связь алкина, предложен *N*-йодсукцинимид (NIS).^{47,48} Данный метод демонстрирует хорошие и умеренные выходы конечных продуктов, при этом для донорнозамещённых дикетонов наблюдаются несколько большие выходы (Рисунок 19).

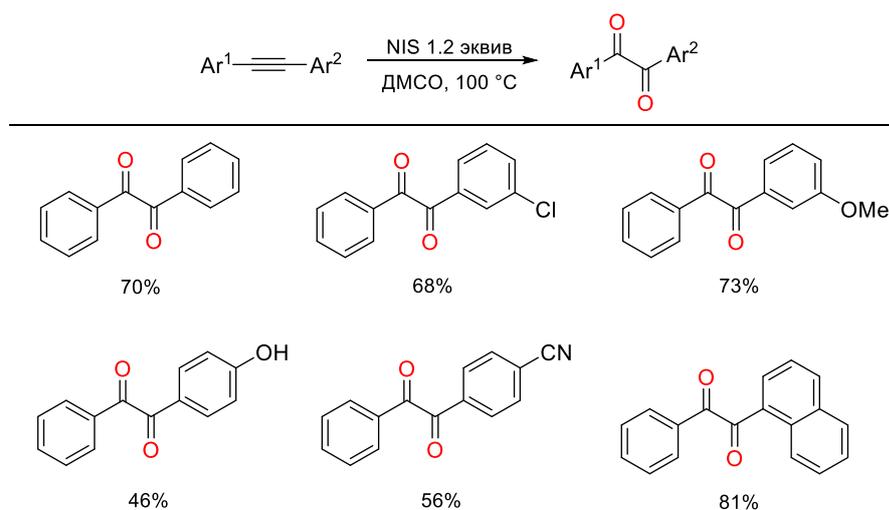


Рисунок 19. Окисление алкинов с помощью NIS

1.2.2. Окисление алкинов с помощью $KMnO_4$

Перманганат калия – один из самых широко используемых окисляющих агентов в химии. Впервые для синтеза 1,2-дикарбонильных соединений из алкинов $KMnO_4$ был использован в 1979 г.⁴⁹ В данной работе исследован процесс окисления алкилзамещённых алкинов, а также дифенилацетилен, при этом соответствующие дикетоны получены с хорошими и умеренными выходами (**30a-d**, Рисунок 20). Стоит отметить, что для алкилзамещённых ацетиленов (**35a-c**) выход целевого продукта

растет по мере увеличения длины цепи. В данной реакции важным является поддержание рН среды на уровне 7–7.5, что достигается за счет добавления $MgSO_4$ и $NaHCO_3$. Дальнейшие исследования показали, что перманганат калия является отличным реагентом для окисления алкинов, содержащих донорные заместители (**35e-g**), а также для получения гетероарилдикетонов (**35h-k**).^{50–52}

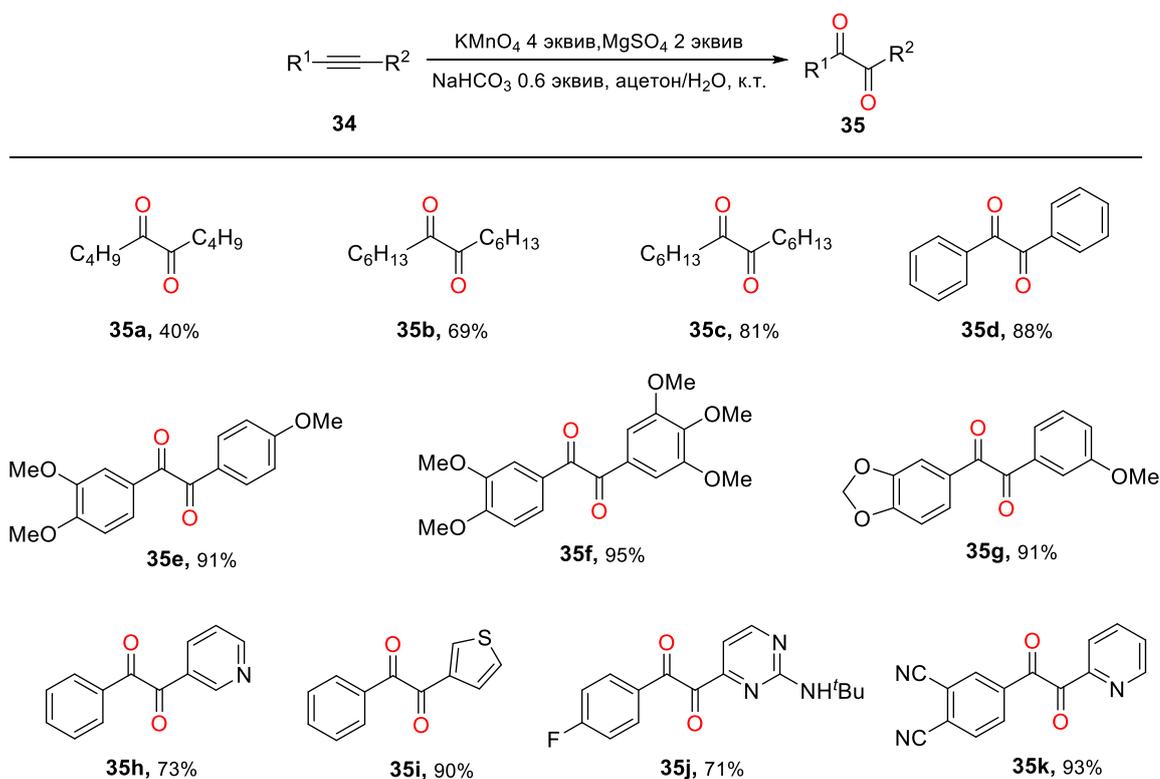


Рисунок 20. Окисление алкинов с помощью $KMnO_4$

Как видно, окисление алкинов с помощью перманганата калия является простым и эффективным методом для синтеза 1,2-дикетонов разной природы. Тем не менее, многочисленные исследования показывают, что этот метод плохо применим к акцепторнозамещённым субстратам. Также важным является поддержание рН реакционной среды, в противном случае происходит нежелательное окисление 1,2-дикетонов до карбоновых кислот.

1.2.3. Прочие методы окисления алкинов

Существует множество других методов окисления алкинов до 1,2-дикарбонильных соединений. Однако все они либо не столь эффективны, либо применимы только к узкому кругу субстратов. Рассмотрим кратко некоторые из них.

В 2011 году был исследован процесс окисления диарилалкинов молекулярным кислородом в присутствии $MgBr_2$ под действием света (Рисунок 21).⁵³ Данная реакция протекает по радикальному механизму. Метод фотохимического окисления алкинов представляет интерес с точки зрения зеленой химии, однако он имеет ряд недостатков, среди которых низкая эффективность, применимость только к субстратам с электроноакцепторными заместителями.

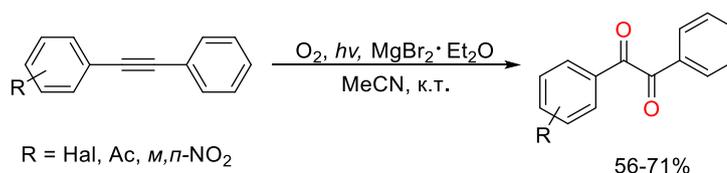


Рисунок 21. Синтез 1,2-дикарбонильных соединений с использованием $MgBr_2$

Ещё одним способом получения 1,2-дикарбониллов по радикальному механизму окисления, является метод окисления диарилалкинов, несущих ациламидную группу в *o*-положении бензольного кольца, с помощью церий–аммоний нитрата (CAN) в атмосфере кислорода (Рисунок 22).⁵⁴ Было показано, что при использовании именно соединений церия (IV), а не комплексов других переходных металлов ($ZrCl_4$, $InCl_3$, $NiCl_3$, PCC и др.), наблюдается образование 1,2-дикетонов.

Данный метод демонстрирует отличные и хорошие выходы конечных продуктов, однако исследование было проведено на узком круге субстратов. Авторы указывают, что важным фактором для протекания данной реакции является координация церия и амидной группы. Контрольные эксперименты, проведённые на субстратах, не содержащих *o*-ациламидной группы, показали отсутствие целевых продуктов.

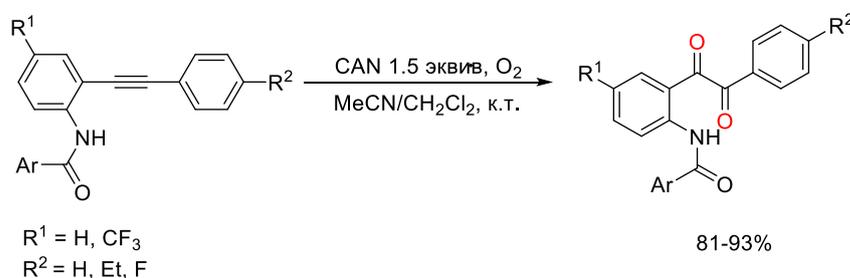


Рисунок 22. Синтез *o*-ациламидозамещённых 1,2-дикетонов с использованием CAN

Окисление алкинов до 1,2-дикарбонильных соединения можно проводить с помощью SO_3 (Рисунок 23).⁵⁵ Данный метод демонстрирует высокую эффективность

для донорнозамещённого субстрата **37b**, однако при переходе к электронодефицитному алкину **37c** выход целевого 1,2-дикетона заметно падает. Вероятно, по этой же причине, из-за сильного электроноакцепторного эффекта –C(O)-C(O)-Ph группы, выход тетракетона **37d** составил всего 5%, даже при увеличении количества окислителя. С целью подтвердить эти наблюдения, субстраты с двумя разделенными тройными связями (**37e-d**) были окислены до соответствующих тетракетонов с отличными выходами.

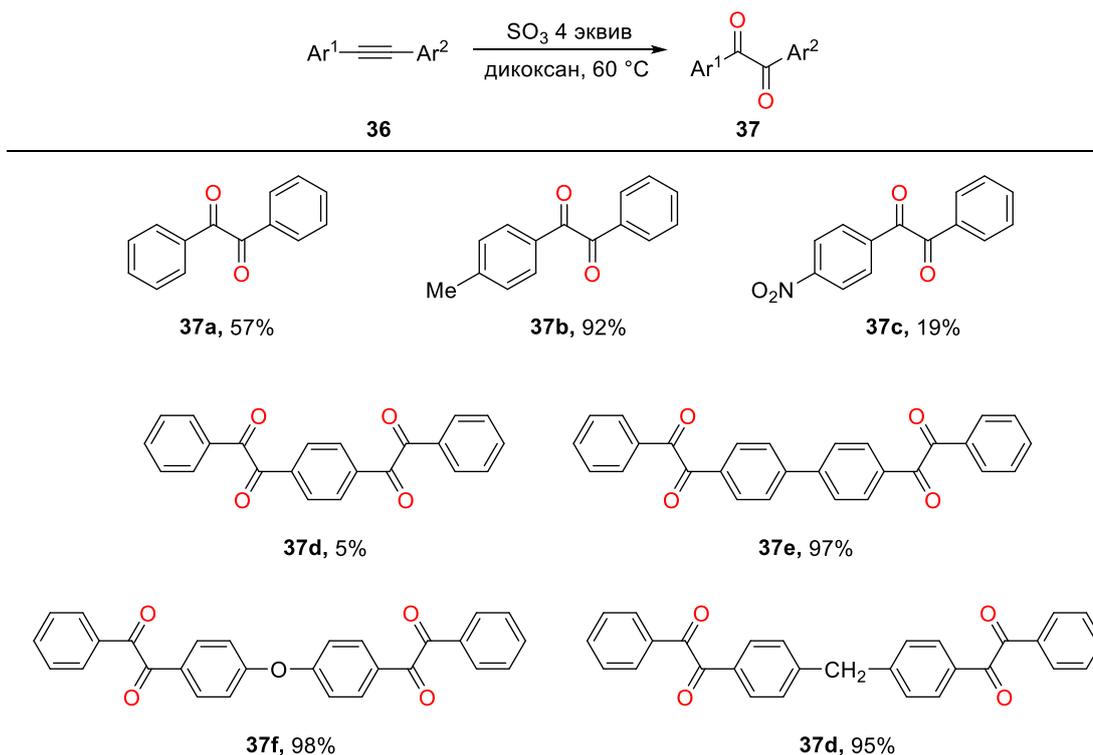


Рисунок 23. Окисление алкинов с помощью SO₃

Пероксисульфат калия был также изучен в качестве окислителя алкинов до 1,2-дикетонов (Рисунок 24).⁵⁶ Данный метод эффективен для окисления электронодефицитных алкинов – соответствующие дикетоны получены с выходами 56–90%. Напротив, при замене заместителей на донорные выходы конечных продуктов значительно упали (15–45%).

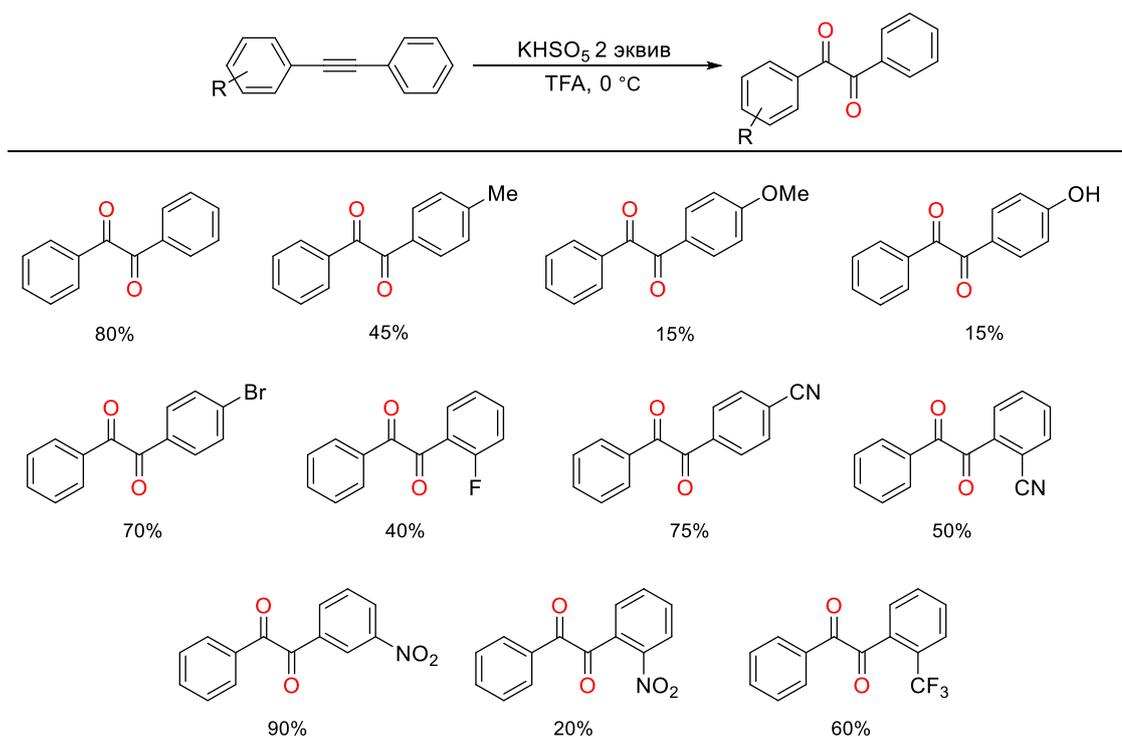


Рисунок 24. Синтез 1,2-дикетонов с использованием пероксисульфата калия

1.2.4. Выводы

Существует большое разнообразие методов синтеза 1,2-дикетонов из алкинов с использованием неорганических реагентов. У каждого из них есть свои преимущества и недостатки. Но главное – среди всех методов нет универсального: некоторые эффективны только для донорнозамещённых субстратов (KMnO_4), другие – только для акцепторнозамещённых (MgBr_2 , KHSO_5). Методы с участием I_2/NIS применимы к широкому кругу субстратов, однако их эффективность невысока.

1.3. Металлокатализируемое окисление алкинов до 1,2-дикарбонильных соединений

Третий подход к синтезу 1,2-дикарбонильных соединений из алкинов основан на металлокатализируемых реакциях окисления.

1.3.1. Палладий-катализируемое окисление алкинов

Среди всех известных металлокатализируемых методов окисления алкинов до 1,2-дикарбонильных соединений методы с использованием соединений палладия являются самыми изученными.⁵⁷ В настоящий момент предложено большое число

окислителей (ДМСО,^{58–60} O₂,⁶¹ пиридин-*N*-оксид⁶²), изучены различные каталитические системы, а также оценено влияние заместителей в исходном алкине на выход целевого продукта.

На Рисунке 25 представлен ряд дикетонов **39**, полученных в результате окисления исходных алкинов **38** под действием ДМСО в присутствии PdI₂.⁵⁸ Из представленных данных видно, что монозамещённые дикетоны как с акцепторными (**39a,b**), так и с донорными (**39c,d**) заместителями получены с отличными и хорошими выходами. Образование дикетона из алкина **38e**, несущего свободную аминогруппу, не наблюдалось. Данную проблему удалось решить, уменьшив нуклеофильность азота при переходе к ацетамиду (**39f**). Гетероарил- (**38g**) и моноалкилзамещённые (**38h**) ацетилены также успешно окислены до соответствующих дикарбониллов.

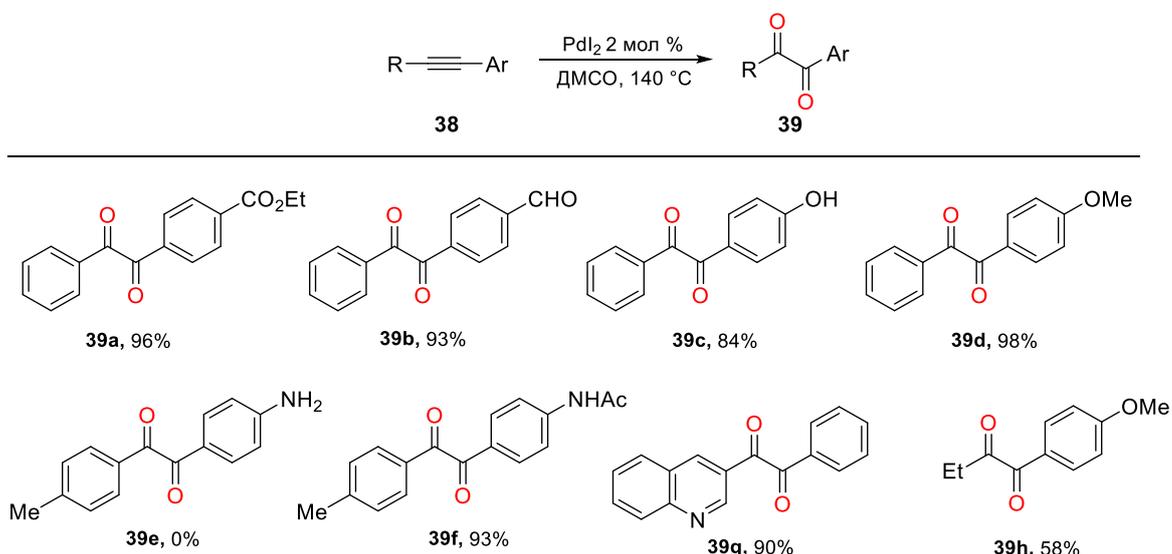


Рисунок 25. Окисление алкинов с использованием PdI₂

Предполагается следующий механизм Pd-катализируемого окисления диарилалкинов до 1,2-дикетонов (на примере ДМСО в качестве окислителя, Рисунок 26).⁵⁷ На первом этапе Pd(II) активирует тройную связь алкина, с образованием интермедиата **I**. Далее **I** подвергается нуклеофильной атаке первой молекулой ДМСО, в результате чего образуется интермедиат **II**. Затем происходит взаимодействие **II** со второй молекулой окислителя с выделением диметилсульфида и соединения **III**, которое после превращается в целевой дикетон с выделением еще одной молекулы Me₂S.

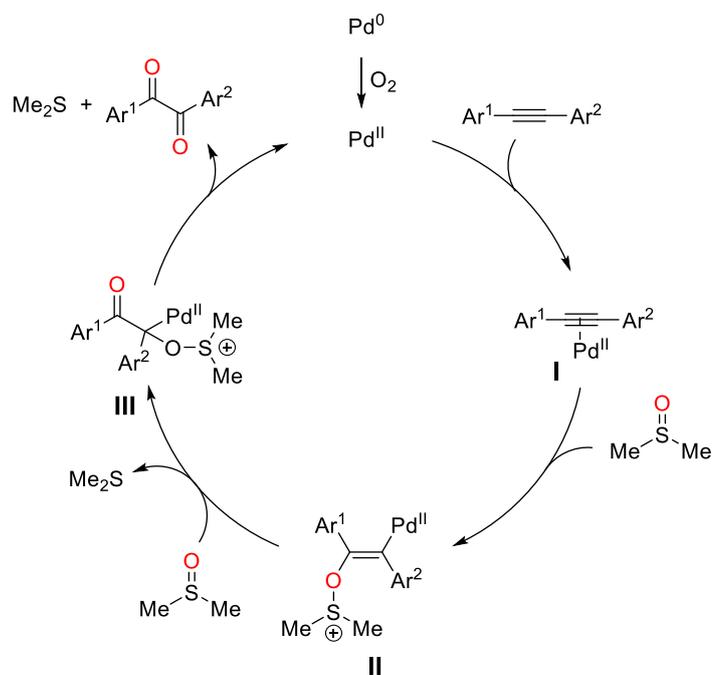
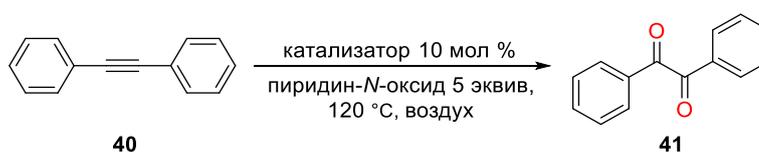


Рисунок 26. Механизм Pd-катализируемого окисления диарилалкинов

Производные пиридин-*N*-оксида – недорогие и легкодоступные органические окисляющие реагенты. Впервые для синтеза 1,2-дикарбонильных соединений пиридин-*N*-оксид был использован в 2011 г.⁶² В данной работе исследовали процесс окисления алкинов до diketонов в условиях гетерогенного катализа. В Таблице 1 представлены данные, полученные для реакции окисления дифенилацетилена (толана) **40** до бензила **41** под действием пиридин-*N*-оксида с использованием гетерогенных катализаторах, содержащих различные переходные металлы. Наилучшие выходы целевого продукта были достигнуты при использовании палладиевого катализатора (пример 1). Эффективность процесса окисления падает при переходе к катализаторам на основе золота (пример 2) и платины (пример 3). При использовании других переходных металлов (примеры 4–7) образование **41** не наблюдалось.

Таблица 1. Окисление толана под действием пиридин-*N*-оксида в условиях гетерогенного катализа



Продолжение Таблицы 1

№	Катализатор	Соотношение 41:40 , %
1	Pd/C	100:0
2	Au/C	80:20
3	Pt/C	37:63
4	Ni/C	—
5	Ir/C	—
6	Ru/C	—
7	Rh/C	—

Показано, что данный метод эффективен для широкого круга субстратов (Рисунок 27). Арилацетилены, несущие как акцепторные, так и донорные заместители в *o*-, *m*- и *p*-положениях демонстрировали хорошие и отличные выходы конечных продуктов **43b-i**. Нежелательным превращениям в ходе реакции не подвергалась альдегидная группа (**43i**). 2-Пиридинил- и 2-тиенилзамещённые 1,2-дикетоны **43k,l** также успешно получены из соответствующих алкинов.

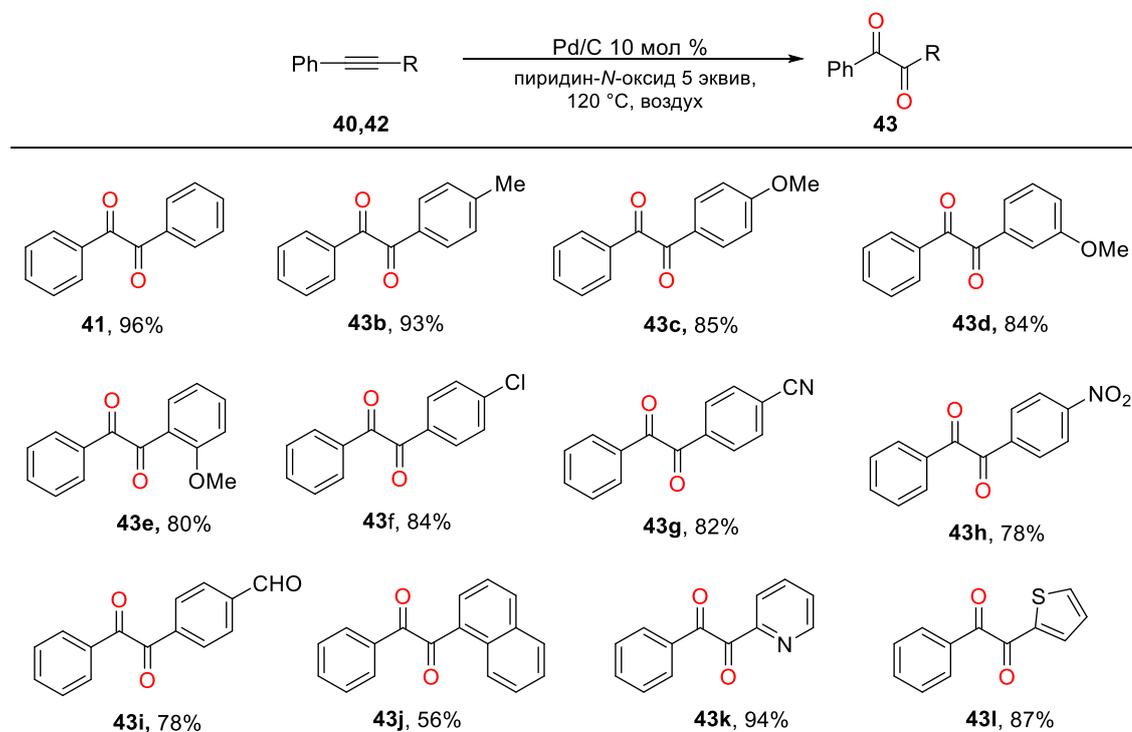


Рисунок 27. Окисление алкинов с помощью пиридин-*N*-оксида

Алкилзамещённые ацетилены также изучены в реакции палладий-катализируемого окисления.^{63,64} Для моноалкилзамещённых субстратов наблюдалось незначительное падение выходов конечных продуктов (Таблица 2).

Таблица 2. Pd-катализируемое окисление моноалкилзамещённых алкинов

№	R ¹	R ²	[Pd]	T, °C	Время, ч	Выход, %
1	MeO	Et	PdI ₂ (2%)	140	1.5	58
2	H	Me	PdCl ₂ (10%)	115	3	67
3	H	Me	PdCl ₂ (10%)	90	12	77
4	H	Me	Pd/C (7.5%), CuCl ₂ ·2H ₂ O (20%)	115	5	67
5	H	<i>n</i> -Pr	PdCl ₂ (10%)	90	15	76

В случае диалкилзамещённых алкинов окисление происходит не селективно – образуется множество побочных продуктов (Рисунок 28).⁶⁴

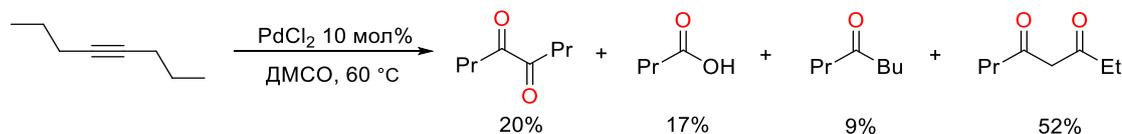


Рисунок 28. Pd-катализируемое окисление диалкилзамещённых алкинов

1.3.2. Медь-катализируемое окисление алкинов

Соли меди являются одними из самых дешёвых и, в то же время, эффективных катализаторов различных химических процессов.^{65–68} В частности, катализаторы на основе меди были успешно применены для синтеза 1,2-дикарбониллов из алкинов.

В 2013 году опубликована статья, в которой авторы исследовали процесс окисления алкинов до 1,2-дикарбониллов в присутствии комплексов меди.⁶⁹ В данной работе в качестве катализатора использован порошок меди совместно с реагентом Selecfluor (Рисунок 29), который, как указывают авторы, переводит медь (0) в каталитически активную форму CuF(BF₄). На Рисунке 29 представлены различные 1,2-дикетоны, полученные по данной методике. Видно, что диарилдикетоны как с электронодонорными (**45a-c**), так и с электроноакцепторными заместителями (**45d-f**) в *o*-, *m*- и *n*-положениях получены с хорошими и отличными выходами. Несимметрично

дизамещённые диарилацетелены (**44g-j**) также успешно использованы в данных условиях. Низкий выход **45j** связан, по всей видимости, с тем, что альдегидная группа подвергается окислению под действием Selectfluor.⁷⁰

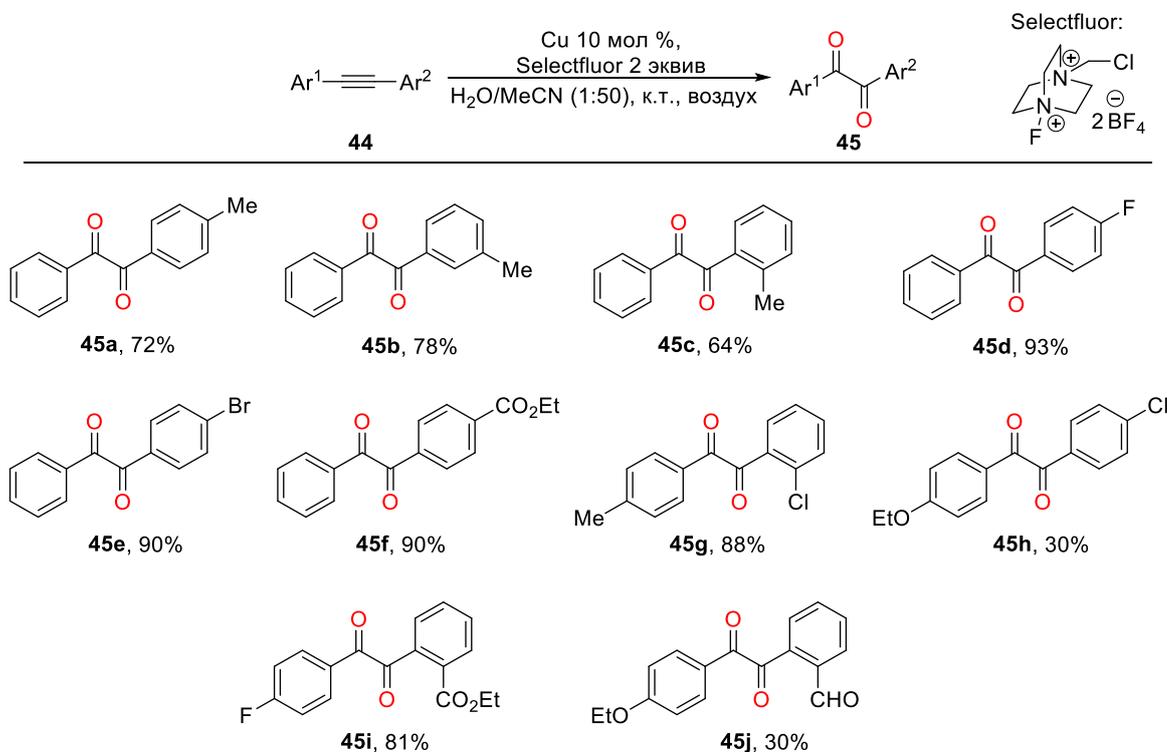


Рисунок 29. Окисление алкинов с использованием Cu и Selectfluor

На Рисунке 30 представлен ряд 1,2-дикарбониллов, полученных в результате окисления алкинов под действием ДМСО в присутствии CuI/Na₂S₂O₈.⁷¹ В данной работе Na₂S₂O₈ использовался в качестве вспомогательного реагента для окисления Cu(I) до Cu(III). Образующаяся в ходе реакции медь (III) катализирует процесс окисления алкина **46** по механизму, схема которого аналогична изображённому на Рисунке 26. С хорошими и умеренными выходами получены дикетоны различной природы, включая незамещённый бензил **47a**, донорнозамещённые **47b,c** и акцепторнозамещённые **47d,e** диарилдикетоны, а также гетероарилдикетон **47g**. Однако метод оказался не применим для окисления ни моноалкил- (**47h**), ни диалкилацетиленов (**47i**).

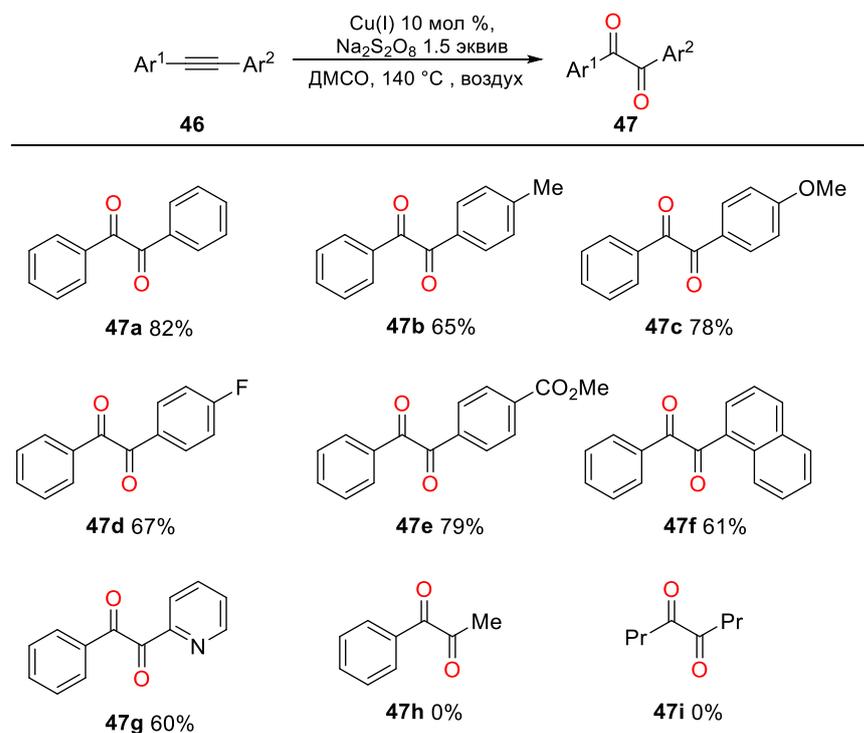


Рисунок 30. Окисление алкинов с использованием Cu(I)

Комбинация Cu(I) и Cu(II) также оказалась эффективна для получения 1,2-дикарбонильных соединений.⁷² Смесь CuI и Cu(OTf)₂ была использована для синтеза 1,2-диарилдикетонов из арилиодидов **48** и 3-фенилпроп-2-иновой кислоты **49** (Рисунок 31). Было получено 17 диарилдикетонов различной природы, при этом для электрононасыщенных субстратов **50** наблюдались несколько большие выходы конечных продуктов, чем для электронодефицитных.

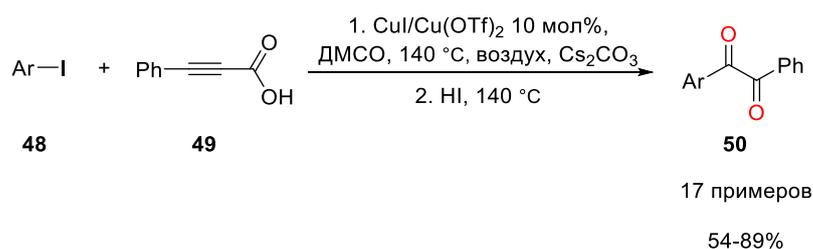


Рисунок 31. Окисление алкинов с использованием CuI и Cu(OTf)₂

Механизм данной реакции представлен на Рисунке 32. Йодид меди (I) катализирует процесс декарбоксилирующего сочетания 3-фенилпроп-2-иновой кислоты **49** и арилиодида **48**, с образованием алкина **51** (часть А). Затем, уже Cu(II) катализирует реакцию окисления полученного алкина **51** до целевого дикарбонила **50** (часть В) по механизму, описанному ранее для палладия (раздел 1.3.1, Рисунок 26).

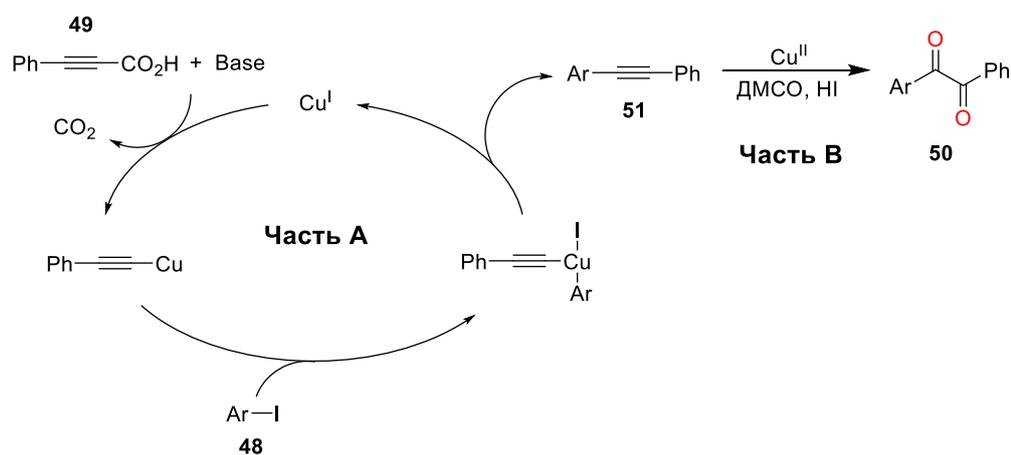


Рисунок 32. Механизм реакции получения 1,2-дикарбониллов из арилиодида и 3-фенилпроп-2-иновой кислоты

1.3.3. Прочие методы металлокатализируемого окисления алкинов

Известны методы синтеза 1,2-дикарбонильных соединений, в которых используются комплексы других переходных металлов в качестве катализаторов процесса окисления алкинов. На данный момент опубликовано всего две работы, посвященные синтезу 1,2-дикарбонильных соединений из алкинов с использованием катализаторов на основе железа.^{73,74} На Рисунке 33 представлен ряд дикетонов, полученных в результате окисления исходных алкинов под действием ДМСО в присутствии FeBr_3 и условиях микроволнового излучения.⁷³ Данный метод демонстрирует умеренные выходы конечных продуктов, при этом реакция протекает в жестких условиях. Тем не менее, развитие методов с использованием солей железа в качестве катализаторов процесса окисления алкинов является перспективными, поскольку они являются дешёвыми и нетоксичными соединениями.

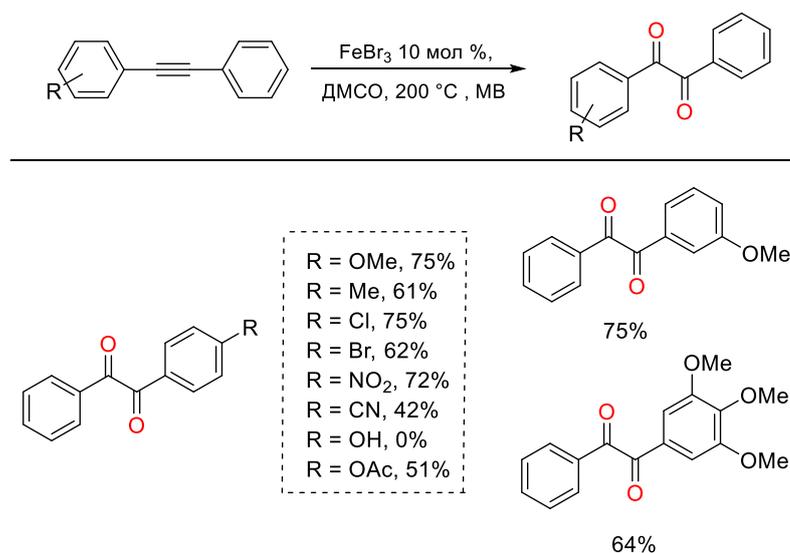


Рисунок 33. Fe-катализируемое окисление алкинов

Комплексы рутения были также изучены в качестве катализаторов реакции окисления алкинов до 1,2-дикарбонильных соединений.⁷⁵ На Рисунке 34 представлен ряд дикетонов, полученных в результате окисления алкинов под действием *трет*-бутилгидропероксида (ТВНР) в присутствии всего лишь 0.001 мол % катализатора [Ru(цимол)₂Cl₂]₂. Данный метод оказался эффективным для окисления арилзамещённых алкинов как электронодонорными, так и с электроноакцепторными заместителя, а также для окисления моно- и диалкилацетиленов, однако ТВНР опасен в обращении (огнеопасен, а также чувствителен к ударам).

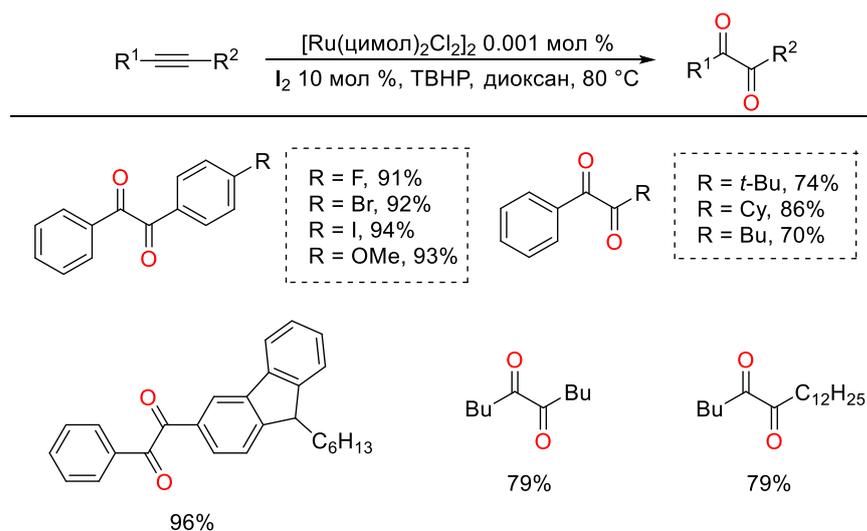


Рисунок 34. Ru-катализируемое окисление алкинов

Высокое сродство ртути (II) к алкинам известно со времён открытия реакции Кучерова (1881 г).⁷⁶ Тем не менее, существует всего одна публикация, в которой

сообщается о синтезе 1,2-дикарбониллов из алкинов с использованием солей ртути (II) (Рисунок 35).⁷⁷ В данной работе исследовано большое число различных солей ртути (II) (сульфат, хлорид, ацетат и др.), однако активными оказались только нитрат и трифлат. Метод эффективен для окисления широкого круга субстратов в мягких условиях. Однако, очевидным недостатком этого метода является использование большого количества токсичных солей ртути.

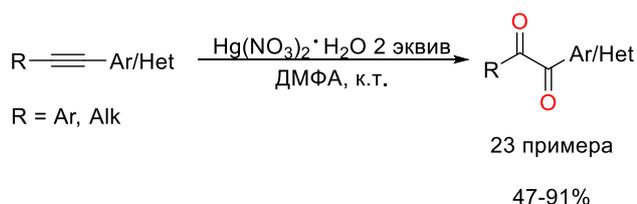


Рисунок 35. Окисление алкинов с использованием солей ртути (II)

1.3.4. Выводы

Таким образом, существует большое разнообразие методов металлокатализируемого окисления алкинов до 1,2-дикарбонильных соединений. Данные методы являются более универсальными по сравнению с методами с использованием неорганических реагентов: они применимы к большему кругу субстратов (как к акцепторно-, так и к донорнозамещённым). Тем не менее, они имеют ряд недостатков, среди которых жёсткие условия, использование токсичных реагентов. Помимо прочего, среди методов данного класса не существует эффективного подхода к окислению концевых алкинов.

1.4. Золотокатализируемое окисление алкинов

Все вышеперечисленные трудности стали стимулом для поиска новых эффективных методов синтеза 1,2-дикарбонильных соединений. Решение было найдено в лице комплексов золота, которые могут быть использованы как катализаторы окисления алкинов. Соединения золота обладают уникальной способностью активировать тройные связи углерод–углерод, благодаря чему катализаторы на их основе демонстрируют высокую эффективность даже при очень низкой загрузке. Они малочувствительны к кислороду воздуха и влаге, а также обладают низкой токсичностью.⁷⁸ Эти преимущества не только выделяют золото

среди других переходных металлов, но также представляют большой интерес с точки зрения зеленой химии.

Впервые для получения 1,2-дикарбонильных соединений из алкинов катализаторы на основе золота были использованы в 2011 году (Рисунок 36).⁷⁹ Метод основывается на использовании дифенилсульфоксида в качестве окислителя исходных алкинов, в присутствии AuCl/AgSbF₆. Гексафлуороантимонат серебра используется для превращения каталитически неактивного хлорида золота в более реакционноспособную соль (AuSbF₆) в ходе реакции обмена. В результате с хорошими и отличными выходами были получены диарилдикетоны как с электронодонорными **53b,c**, так и с электроноакцепторными заместителями **53d-f**, а также ряд α -кетамидов **53g-i**. Однако использование дифенилсульфоксида оказалось неэффективным для окисления концевых алкинов.

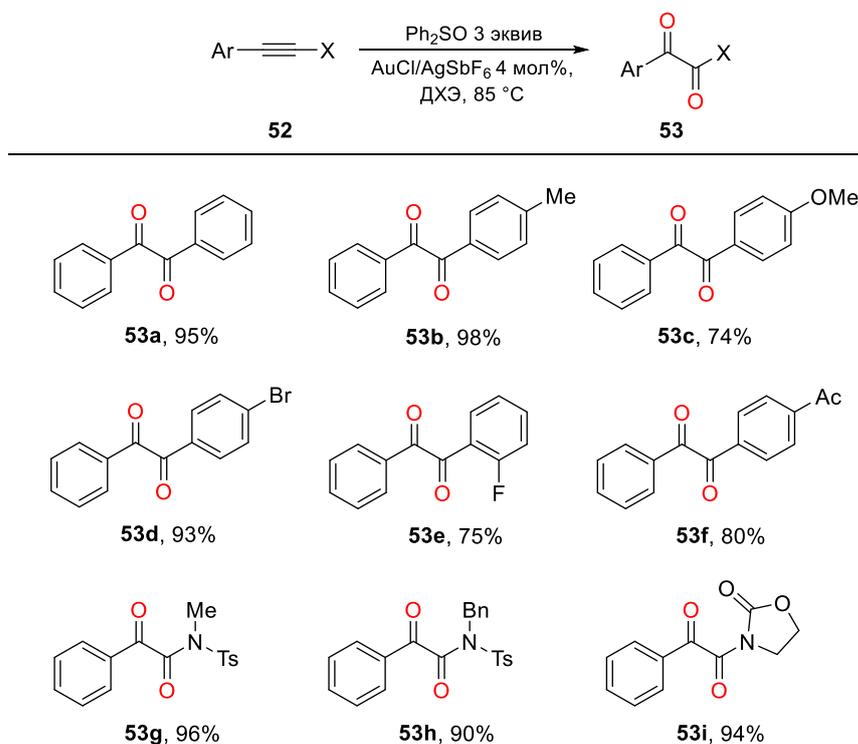
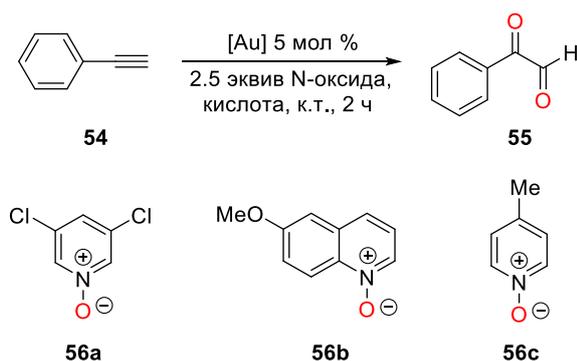


Рисунок 36. Au-катализируемое окисление алкинов с использованием Ph₂SO

С целью устранить этот серьезный недостаток, Хашми и сотрудники исследовали процесс нуклеофильной оксигенации терминальных алкинов в условиях катализа комплексами золота.⁸⁰ Первоначально авторы изучили влияние природы донора кислорода на выход конечного продукта в реакции окисления фенилацетилена **54** до фенилглиоксаля **55** (Таблица 3). В качестве источника кислорода изначально был выбран 3,5-дихлоропиридин-*N*-оксид **56a**, и в результате был получен целевой

глиоксаль **55**, однако с низким выходом (пример 1). Это связано с образованием пиридина в ходе реакции окисления. Пиридин, как сильное основание Льюиса, способен координироваться с металлоцентром, тем самым отравляя его.^{81–84} Поэтому для связывания свободного пиридина и сохранения активности катализатора в качестве добавочного реагента были использованы сильные кислоты (MsOH, TfOH, Tf₂NH). Было установлено, что реакция протекает лучше всего в толуоле, благодаря его сравнительной инертности (пример 4). Дальнейшие исследования влияния природы донора кислорода показали, что 6-метоксихинолин-*N*-оксид **56b** является столь же эффективным, как и 3,5-дихлоропиридин-*N*-оксид (пример 6). Использование же 4-метилпиридин-*N*-оксида **56c** не привело к получению целевого продукта **55** (пример 5). Эксперимент без использования кислоты в качестве вспомогательного реагента показал, что в ходе реакции образуются лишь следы фенолглиоксаля **55** (пример 7).

Таблица 3. Au-катализируемое окисление фенолацетилена



№	Катализатор	<i>N</i> -оксид	Растворитель	Кислота, 1 эквив	Выход, %
1	Ph ₃ PAuCl/AgNTf ₂	56a	ДХЭ	MsOH	15
2	Ph ₃ PAuCl/AgNTf ₂	56a	ДХЭ	HNTf ₂	37
3	Ph ₃ PAuCl/AgNTf ₂	56a	Ацетон	HNTf ₂	—
4	Ph ₃ PAuCl/AgNTf ₂	56a	PhMe	HNTf ₂	69
5	Ph ₃ PAuCl/AgNTf ₂	56b	PhMe	HNTf ₂	следы
6	Ph ₃ PAuCl/AgNTf ₂	56c	PhMe	HNTf ₂	75
7	Ph ₃ PAuCl/AgNTf ₂	56a	PhMe	—	следы

Глиоксаль и замещённые глиоксали малостабильны, поэтому в качестве модельной реакции для определения границ применимости метода окисления терминальных алкинов **58** было выбрано окисление исходных алкинов с

последующей one-pot гетероциклизацией полученных глиокселей под действием *o*-фенилендиамина **57**. На Рисунке 37 представлен ряд замещённых хиноксалинов **59**, полученных в результате реакции окисления–гетероциклизации исходных концевых алкинов. Данный метод эффективен для окисления широкого круга субстратов: с хорошими и умеренными выходами получены хиноксалины как с донорными **59b-e**, так и с акцепторными заместителями **59f-h**. Гетероарил- (**58i**) и алкилзамещённые (**58j,k**) субстраты также успешно использованы в качестве алкиновой компоненты. Попытка синтезировать дихиноксалин из соответствующего диацетиленда оказалась безуспешной, и в результате с выходом в 30% был получен монохиноксалин **59i**.

Несмотря на превосходную эффективность окисления концевых алкинов, данный метод оказался не применим для окисления внутренних ацетиленов.

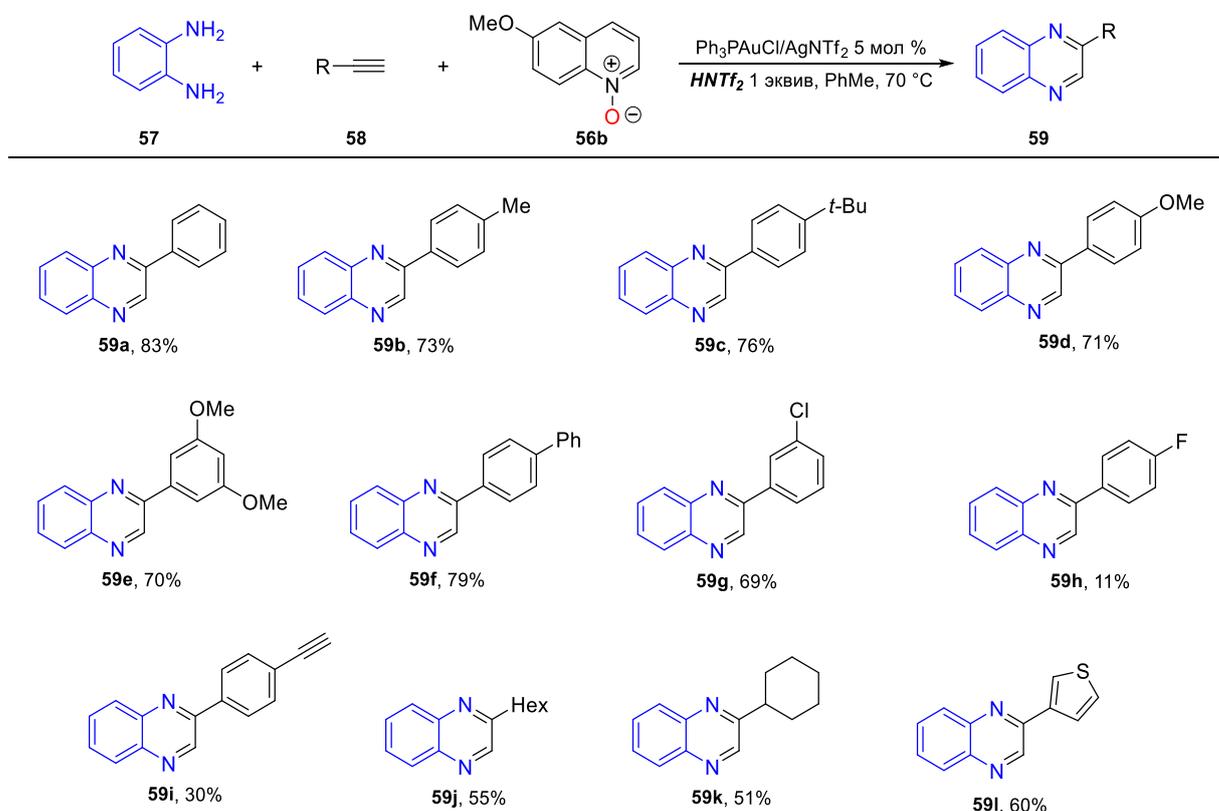


Рисунок 37. Au-катализируемое окисление терминальных алкинов.

В нашей лаборатории вышеописанная методология была расширена до получения диарилдикетон⁸⁵. В данной работе в качестве донора кислорода был использован *N*-оксид α -пиколина **60**, а в качестве вспомогательного реагента – трифторметансульфокислота (Рисунок 38). В результате толан (**61b**), а также арилацетилены как с электронодонорными (**61c-f**), так и с электроноакцепторными

(**61a,g-j**) группами в *o*, *m*, *p*-положениях превращены в соответствующие дикетоны с хорошими и отличными выходами. Несимметрично замещённый дикетон **62k** получен с выходом 75%. Гетероарилалкины (**61l-o**) также успешно превращены в соответствующие дикетоны с помощью α -пиколин-*N*-оксида.

Существенным недостатком этого метода, как и предыдущего, является использование эквивалентного количества сильной кислоты для поддержания активности катализатора. Это сильно ограничивает круг используемых субстратов. Кроме того, α -пиколин-*N*-оксид, в противоположность 6-метоксихинолин-*N*-оксиду, оказался неэффективным для окисления терминальных алкинов.

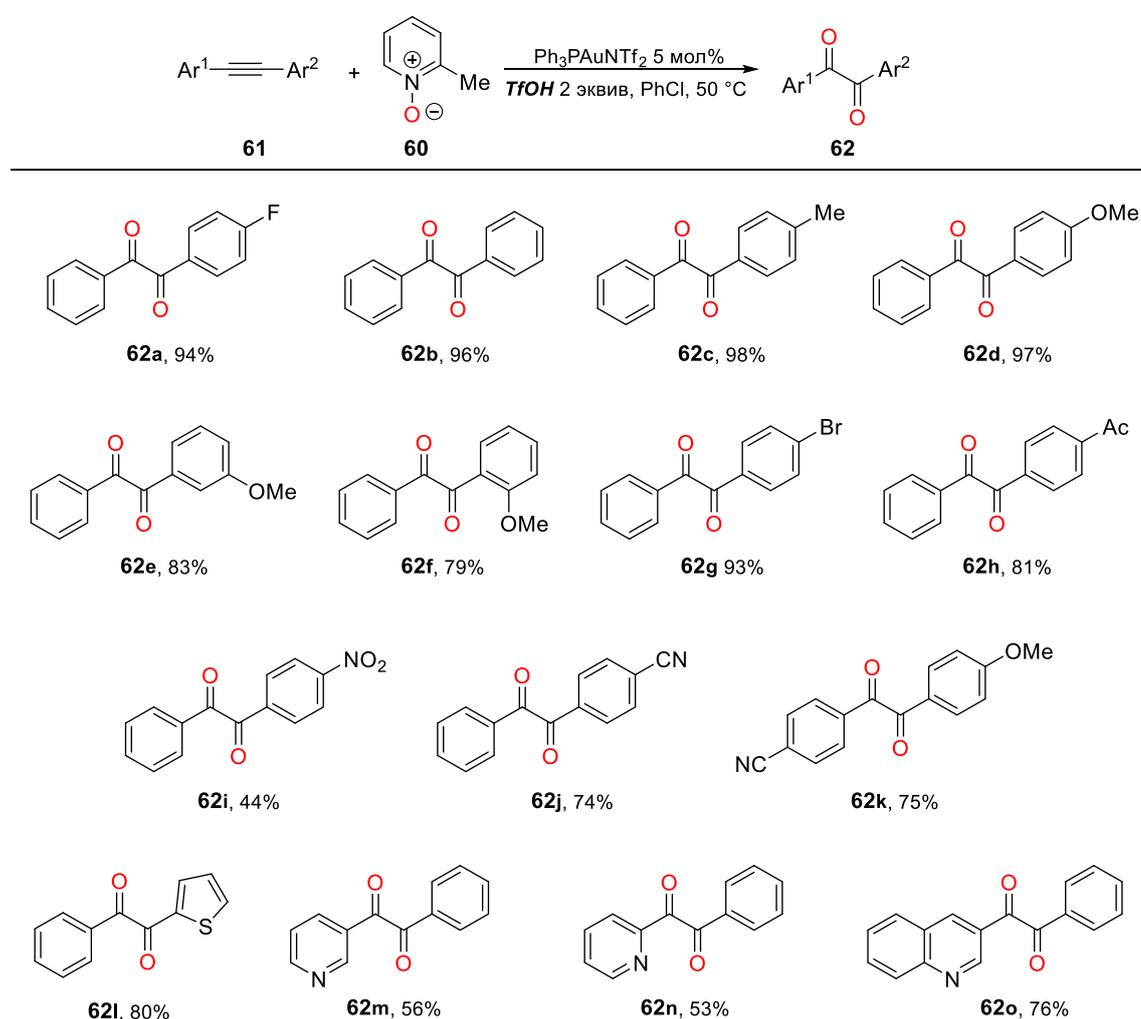


Рисунок 38. Au-катализируемое окисление диарилалкинов

Таким образом, несмотря на большую эффективность и мягкие условия проведения реакции, золотокатализируемые методы синтеза 1,2-дикарбониллов также имеют ряд недостатков.

2. Обсуждение результатов

Как видно из литературного обзора, реакции золотокатализируемого оксигенирования алкинов до 1,2-дикарбонильных соединений в настоящий момент обладают рядом существенных недостатков, включая неуниверсальность (применимость только к определённому кругу субстратов), невозможность проведения реакции без использования кислоты в качестве вспомогательного реагента. Поэтому устранение данных недостатков представлялось актуальным и важным.

2.1. Общая постановка цели и задач исследования

Целью данной работы стала разработка нового универсального метода синтеза 1,2-дикарбонильных соединений, включающего как терминальные, так и интернальные алкины, без использования сильных кислот в качестве вспомогательного реагента.

В рамках обозначенной цели были поставлены следующие задачи:

1. Установить возможность проведения бескислотного синтеза 1,2-дикарбониллов из алкинов в условиях катализа комплексами золота. Найти оптимальные условия для реакции бескислотного окисления терминальных алкинов.
2. Оценить влияние электронных и пространственных эффектов заместителей в терминальных алкинах на выход целевого продукта.
3. Найти оптимальные условия для реакции бескислотного окисления интернальных алкинов.
4. Оценить влияние электронных и пространственных эффектов заместителей в интернальных алкинах на выход целевого продукта.
5. Изучить возможность проведения реакции окисления незамещённого ацетилена.

2.2. Золотокатализируемое окисление терминальных алкинов

2.2.1. Оптимизация условий золотокатализируемого окисления терминальных алкинов

Из литературных данных известно,^{86,87} что выбор окислителя в реакциях, катализируемых соединениями золота, может оказывать значительное влияние на эффективность исследуемого процесса. Поэтому нашей первоочередной задачей стал поиск эффективного донора кислорода.

Мы начали исследование с изучения реакции окисления фенилацетилена **1** до фенилглиоксаля **3**. Глиоксаль и замещенные глиоксали обратимо гидратируются и легко полимеризуются, что затрудняет их идентификацию и хроматографическое выделение. Поэтому в качестве модельной реакции было выбрано окисление фенилацетилена **1** с последующей его гетероциклизацией под действием *o*-фенилендиамином **4** в 2-фенилхиноксалин **5**.

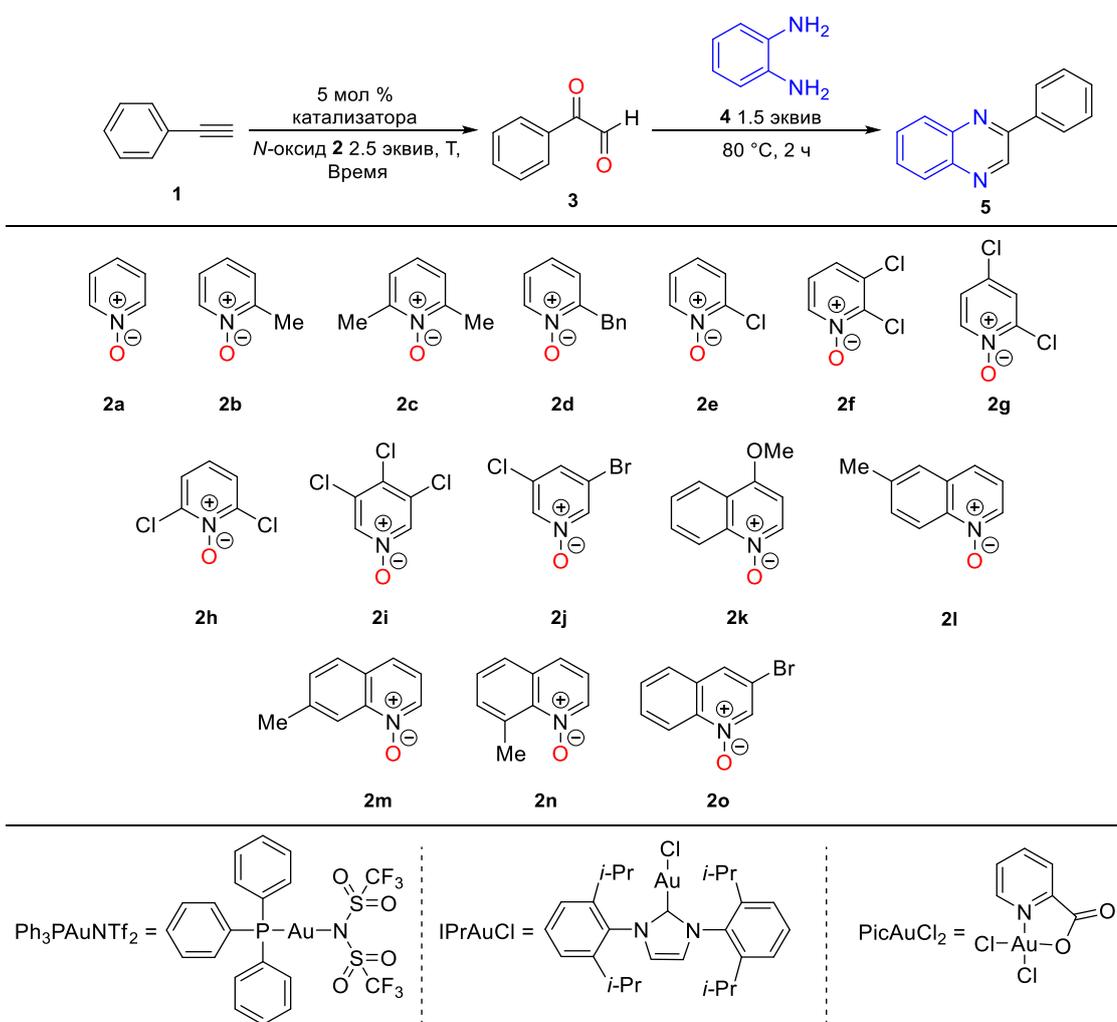
В качестве катализатора первоначально был выбран комплекс Ph₃PAuNTf₂ (5 мол %), известный как катализатор Гагоша,⁸⁸ реакцию проводили в PhCF₃ при 60 °С в течение 2 часов.

Нами была изучена серия из 15 *N*-оксидов пиридинов (**2a–o**, 2.5 эквив) различной природы (Таблица 4). Неотъемлемой особенностью реакций окисления с использованием *N*-оксидов пиридинов является образование в качестве побочного продукта пиридина, способного координироваться с металлоцентрами, тем самым отравляя их. Введение электроноакцепторных групп и объемных заместителей в α -положения пиридинов снижает их способность связывать металлы, что способствует сохранению каталитических свойств золота. В то же время значительное снижение нуклеофильности α -замещенных *N*-оксидов пиридина может привести к снижению их активности как нуклеофильных оксигенирующих агентов.⁸⁹ Действительно, экспериментальные данные (примеры 1–15) подтверждают данные теоретические положения. Лучший выход в нашей модельной реакции был достигнут при использовании ранее неизученного окислителя – 2,3-дихлорпиридин-*N*-оксида **2f** (пример 6). Наличие двух акцепторных заместителей в положениях 2,3 уменьшает нуклеофильность пиридинового азота, что препятствует отравлению катализатора. При этом исходный *N*-оксид **2f** (в отличие, например, от изомерного

2,6-дихлорпиридин-*N*-оксида **2h**, пример 8) остается достаточно активным в реакции нуклеофильного переноса атома кислорода. Предлагаемый реагент **2f** удобен в обращении, а также относительно стабилен и безопасен. Вдобавок, образующийся в ходе реакции 2,3-дихлорпиридин легко может быть выделен из реакционной смеси сублимацией, что позволяет регенерировать его, а также облегчает очистку конечных продуктов.

Далее мы изучили влияние каталитической системы на реакцию путем изменения лиганда (замена Ph_3P на NHC-лиганд IPr,⁹⁰ пример 16) и противоиона (NTf_2/OTf пример 17). Комплекс золота (III) PicAuCl_2 также был протестирован (пример 18). В итоге, наилучшие результаты были достигнуты при использовании $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ (пример 6).

Таблица 4. Оптимизация модельной реакции с участием фенилацетилена.



№	<i>N</i> -оксид	Катализатор	Растворитель	T, °C	Время, ч	Выход, ^a %
1	2a	$\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$	PhCF_3	60	2	48
2	2b	$\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$	PhCF_3	60	2	20

Продолжение Таблицы 4

3	2c	Ph ₃ PAuNTf ₂	PhCF ₃	60	2	8
4	2d	Ph ₃ PAuNTf ₂	PhCF ₃	60	2	33
5	2e	Ph ₃ PAuNTf ₂	PhCF ₃	60	2	44
6	2f	Ph ₃ PAuNTf ₂	PhCF ₃	60	2	54
7	2g	Ph ₃ PAuNTf ₂	PhCF ₃	60	2	49
8	2h	Ph ₃ PAuNTf ₂	PhCF ₃	60	2	11
9	2i	Ph ₃ PAuNTf ₂	PhCF ₃	60	2	33
10	2j	Ph ₃ PAuNTf ₂	PhCF ₃	60	2	25
11	2k	Ph ₃ PAuNTf ₂	PhCF ₃	60	2	10
12	2l	Ph ₃ PAuNTf ₂	PhCF ₃	60	2	следы
13	2m	Ph ₃ PAuNTf ₂	PhCF ₃	60	2	10
14	2n	Ph ₃ PAuNTf ₂	PhCF ₃	60	2	51
15	2o	Ph ₃ PAuNTf ₂	PhCF ₃	60	2	50
16	2f	IPrAuNTf ₂	PhCF ₃	60	2	43
17	2f	Ph ₃ PAuCl/AgOTf	PhCF ₃	60	2	34
18	2f	PicAuCl ₂	PhCF ₃	60	2	35
19	2f	Ph ₃ PAuNTf ₂	PhCl	60	2	51
20	2f	Ph ₃ PAuNTf ₂	ДХМ	40	2	30
21	2f	Ph ₃ PAuNTf ₂	ТГФ	60	2	11
22	2f	Ph ₃ PAuNTf ₂ , 3 мол%	PhCF ₃	60	2	27
23	2f	Ph ₃ PAuNTf ₂	PhCF ₃	к.т.	72	39
24	2f	Ph ₃ PAuNTf ₂	PhCF ₃	80	1	55
25	2f	Ph ₃ PAuNTf ₂	PhCF ₃	80	2	60
26	2f	Ph₃PAuNTf₂	PhCF₃	80	6	62
27	2f, 3	Ph ₃ PAuNTf ₂	PhCF ₃	80	6	62

эквив

^aВыход 2-фенилхиноксалина был установлен методом спектроскопии ¹H ЯМР с использованием дурола (1,2,4,5-тетраметилбензола) в качестве стандарта.

Все реакции проведены на 0.1 ммоль **2.1**.

Также было изучено влияние природы растворителя (примеры 6, 18–21). Установлено, что реакция лучшего всего протекает в неполярных инертных растворителях (PhCl, PhCF₃). Снижение количества Ph₃PAuNTf₂ до 3 мол.% привело к значительному уменьшению выхода (пример 22). Контрольный эксперимент без использования комплексов золота показал, что Tf₂NH (5 мол.%) не катализирует окисление алкинов.

Эксперименты по изменению температуры и времени (примеры 23–26) показали, что наилучший выход достигается при проведении реакции при 80 °C в течение 6 часов. Наконец, увеличение количества окислителя до 3 эквивалентов не привело к повышению эффективности процесса окисления (пример 27). Таким

образом, оптимальные результаты были получены при проведении модельной реакции при 80 °С в течение 6 часов в PhCF₃ с использованием 2,5 эквив. *N*-оксида 2,3-дихлорпиридина и 5 мол.% Ph₃PAuNTf₂.

2.2.2. Границы применимости золотокатализируемого окисления терминальных алкинов. Синтез 2-замещённых хиноксалинов

В найденных оптимальных условиях, нами был исследован широкий круг субстратов (Рисунок 39). Арилацетилены, имеющие как электронодонорные, так и электроноакцепторные группы демонстрировали хорошие и умеренные выходы соответствующих хиноксалинов **8a–f** (84–48%). При этом для арилацетиленов с электроноакцепторными заместителями **8d** и **8e** наблюдались несколько большие выходы, чем для донорнозамещённых субстратов. По всей видимости, это связано с тем, что вторая стадия процесса – взаимодействие замещённых глиокселей с *o*-фенилендиамином **4** – ускоряется акцепторными заместителями в ароматическом кольце. Гетерил (5-бензо[*d*][1,3]диоксолил, 3-хинолинил, 2-тиенил) и алкил (2-гексил, 1-адамантил) замещённые ацетилены также были успешно использованы в качестве субстратов **8g–k**. Кроме того, условия реакции применены для синтеза дихиноксалина **8l** из 1,4-диэтинилбензола **6l**; интересно отметить, что в этом случае побочный продукт моноокисления/гетероциклизации **8l'** был обнаружен методом ЯМР.

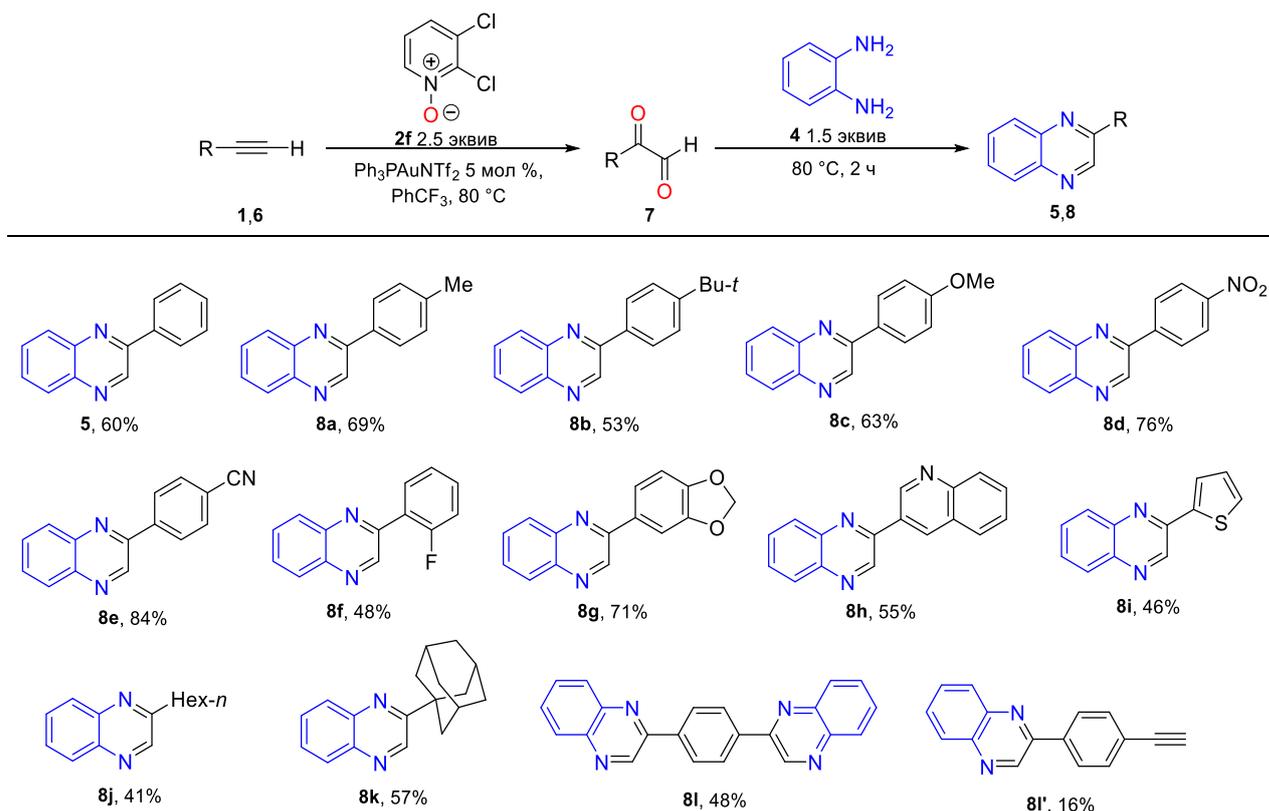


Рисунок 39. Границы применимости метода окисления–гетероциклизации терминальных алкинов.

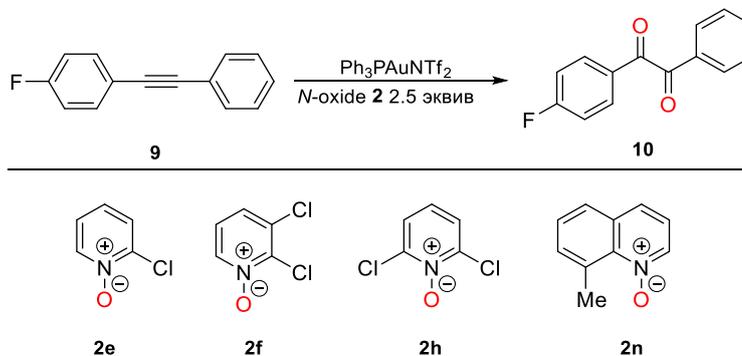
2.3. Золотокатализируемое окисление интернальных алкинов

2.3.1. Оптимизация условий золотокатализируемого окисления терминальных алкинов

Исследовав реакцию окисления терминальных алкинов, мы приступили к изучению возможности окисления интернальных алкинов. В качестве модельного субстрата был выбран *n*-фторзамещенный толан **9**, поскольку его конверсию в соответствующий дикетон **10** можно легко установить с помощью спектроскопии ЯМР на ядрах ^{19}F . Скрининг наиболее эффективных доноров кислорода показал, что 2,3-дихлорпиридин-*N*-оксид **2f** снова показывает лучшие результаты, при этом почти полная конверсия **9** была достигнута с использованием 5 мол % $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ в PhCF_3 при 60 °C в течение 6 часов (Таблица 5, пример 2). Как и в случае терминальных алкинов, окисление **9** в полярных растворителях (например, в MeCN и ДМСО) было менее эффективным, чем в неполярных. Однако применение довольно полярного ТГФ (пример 8) дало столь же превосходный результат, как и проведение реакции в

PhCF₃. Дальнейшая оптимизация показала, что наибольший выход продукта достигается при использовании всего лишь 3 мол % катализатора Гагоша (пример 6).

Таблица 5. Оптимизация катализируемого золотом окисления 1-фтор-4-(фенилэтинил)бензола



№	N-оксид	Катализатор, мол %	Растворитель	T, °C	Время, ч	Выход, ^a %
1	2e	5	PhCF ₃	60	3	97
2	2f	5	PhCF ₃	60	3	99
3	2h	5	PhCF ₃	60	3	84
4	2n	5	PhCF ₃	60	3	86
5	2f	5	ДХМ	40	3	87
6	2f	5	MeCN	60	3	78
8	2f	5	ТГФ	60	3	99
9	2f	5	DMCO	60	3	38
10	2f	3	PhCF ₃	60	3	89
11	2f	3	PhCF₃	60	6	99
12	2f	2	PhCF ₃	60	12	93
13	2f	3	PhCF ₃	80	3	89
14	2f	3	PhCF ₃	к.т.	72	96

^aВыходы определены с помощью спектроскопии ЯМР ¹⁹F

Все реакции проведены на 0.1 ммоль **9**.

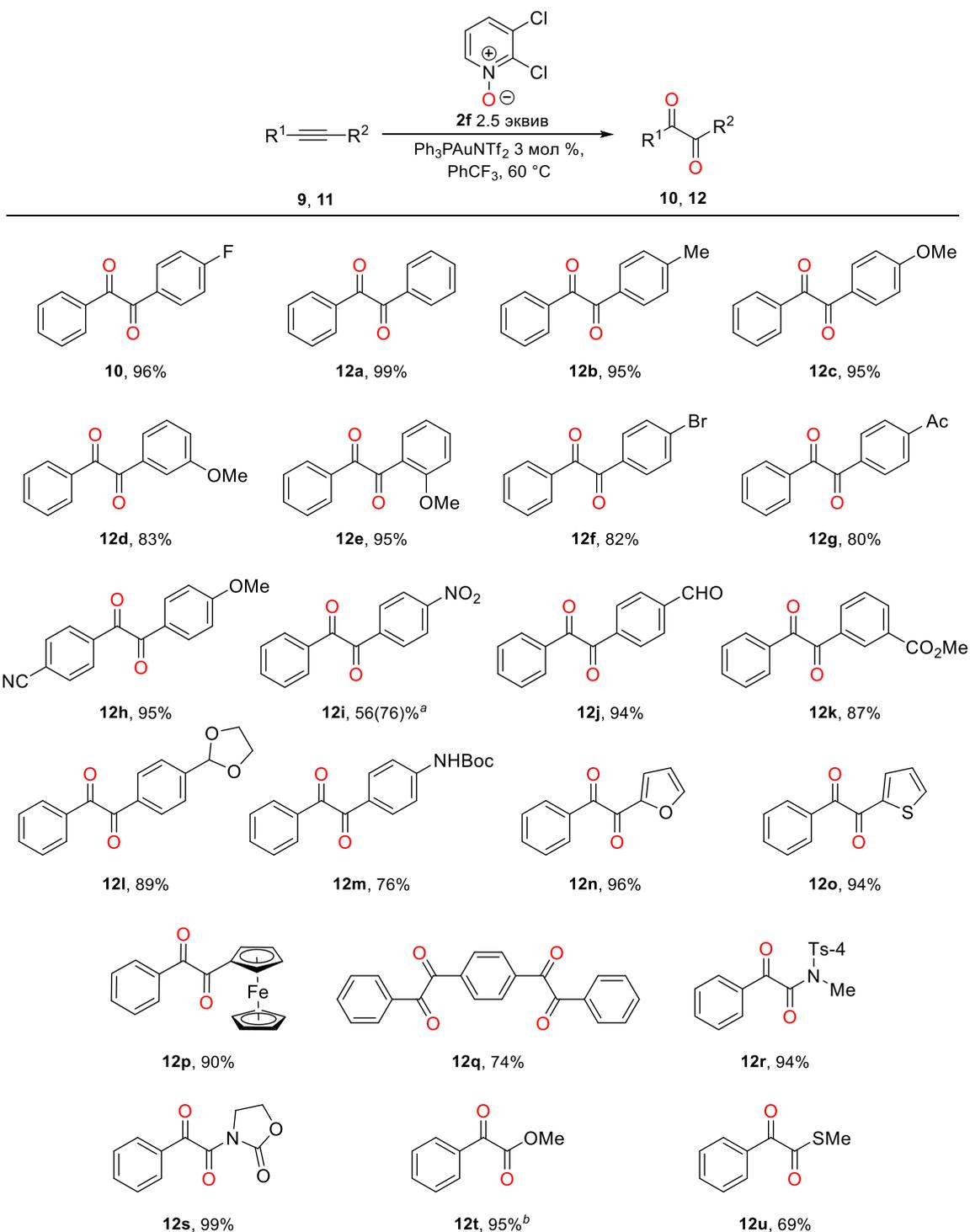
2.3.2. Границы применимости золотокатализируемого окисления интернальных алкинов

Далее мы определили границы применимости метода бескислотного окисления широкого ряда интернальных алкинов до 1,2-дикарбонильных соединений разнообразной природы (Рисунок 40). Незамещённый дикетон **12a** и монозамещённые диарилдикетоны как с электронодонорными (**10**, **12b,c**), так и с электроноакцепторными (**12f,g**) заместителями были получены с хорошими и отличными выходами. Асимметрично дизамещённый (MeO, CN) дикетон **12h** был также получен с почти количественным выходом.

Выход *m*-MeO-замещенного дикетона **12d** был несколько ниже, чем выход для *o*- и *n*-замещенных изомеров (**12c,e**). Это, вероятно, связано с тем, что в *m*-положении бензольного кольца метокси группа проявляет отрицательный индуктивный эффект. 1-Нитро-4-(фенилэтинил)бензол **11i** является проблематичным субстратом для дикетонизации из-за его электронодефицитной природы, которая определяет плохую координацию алкина с катионным металлоцентром.⁸⁵ Однако соответствующий дикетон **12i** в оптимизированных условиях был получен с выходом 56%. После увеличения загрузки катализатора до 5 мол.% выход продукта достиг 76%.

Бескислотные условия проведения реакции значительно расширяют круг возможных субстратов. Так, различные функциональные группы не подвергались нежелательным превращениям в ходе изучаемой реакции. Среди них легкоокисляемая альдегидная группа (**12j**), а также чувствительные к кислой среде или гидролизу молекулярные фрагменты, такие как метоксикарбонильная группа (**12k**), 1,3-диоксаланзащищенная альдегидная группа (**12l**) и Вос-защищенная аминогруппа (**12m**). Стоит отметить, что в последних двух случаях были обнаружены следы соответствующих 1,2-дикетонов без защитных групп. По всей видимости, это связано с образованием следовых количеств кислоты в результате разложения катализатора.

Условия реакции оказались применимы к синтезу гетероарил (ацидофобных α -фурил (**12n**), α -тиенил (**12o**)) замещенных 1,2-дикетонов, а также 1-фенил-2-ферроценил-1,2-дикетона (**12p**). Кроме того, тетракетон **12q** был получен в результате дикетонизации диалкинилзамещенного субстрата **11q**. Наша методология была эффективно применена к инамидам **11r,s**, алкиниловому эфиру **11t** и тиоэфиру **11u**, которые были превращены с отличными и хорошими выходами в соответствующие α -кетоамиды **12r,s**, α -кетозфир **12t** и α -кетотиоэфир **12u** соответственно.



^a Использовалось 5 мол % Ph₃PAuNTf₂. ^b Комнатная температура.

Рисунок 40. Границы применимости метода окисления интернальных алкинов

2.3.3. Золотокатализируемое окисление алкилзамещённых интернальных алкинов.

Механизм реакции

Алкилзамещённые ацетилены также были изучены в качестве субстратов для дикетонизации. Однако в этом случае наблюдалось образование побочных продуктов

(Рисунок 41). С помощью спектроскопии ^1H ЯМР было установлено, что в оптимизированных условиях 1-метил-2-фенилацетилен **13a** в дополнение к целевому дикетону **14a** также даёт α,β -ненасыщенный кетон **15a** в качестве минорного продукта. Для *трет*-бутилзамещённого ацетилена **13b** соотношение продуктов, напротив, смещено в сторону продукта перегруппировки **15b**.

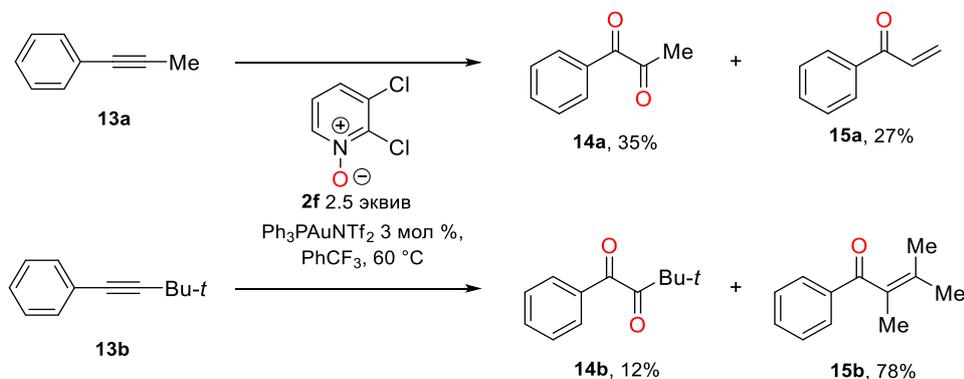


Рисунок 41. Au-катализируемое окисление алкилзамещённых интернальных алкинов

На основании полученных данных мы предполагаем следующий механизм реакции золотокатализируемого окисления алкинов (Рисунок 42).

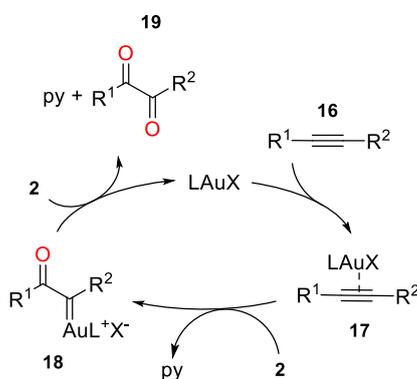


Рисунок 42. Механизм реакции окисления алкинов до 1,2-дикетонов.

На первом этапе происходит электрофильная активация алкина **16** комплексом золота. Затем полученный комплекс **17** реагирует с первой молекулой окислителя **2**, в результате чего образуется α -оксокарбеновый интермедиат **18** и пиридин в качестве побочного продукта. Наконец, при дальнейшем взаимодействии со второй молекулой *N*-оксида образуется конечный продукт дикарбонилирования **19**.

В случае алкилзамещённых ацетиленов помимо окисления идет побочный процесс – перегруппировка, характерная для карбенов (Рисунок 43).⁹¹ В случае метилзамещённого фенилацетилена **13a**, промежуточный карбен **18a** претерпевает

1,2-гидридный сдвиг, с образованием непредельного соединения **15a**. В случае *tert*-бутилзамещённого алкина **13b**, происходит более термодинамически выгодный 1,2-алкильный сдвиг, поэтому содержание продукта перегруппировки **15b** значительно преобладает над соответствующим дикетоном **14b**.

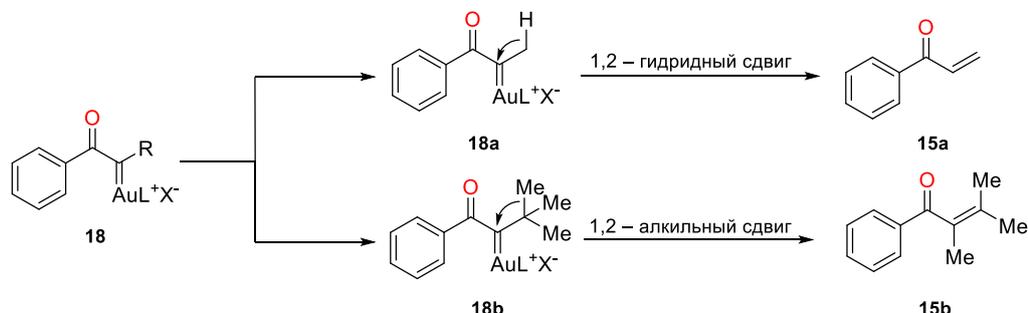


Рисунок 43. Перегруппировки α' -алкил- α -оксокарбеновых интермеидатов.

2.4. Золотокатализируемое окисления незамещённого ацетилена

Ацетилен является одним из важнейших продуктов химической промышленности,⁹² однако его применение в лабораторной практике сильно ограничено высокой пожаро- и взрывоопасностью. Использование сжатого ацетилена требует специальных лабораторных приемов, а также строгих мер безопасности. Для преодоления этих ограничений карбид кальция предложен в качестве удобного и достаточно безопасного источника ацетилена в лабораторных условиях.^{93,94}

Мы использовали карбид кальция в качестве исходного соединения в нашем методе золотокатализируемого окисления и обнаружили, что глиоксаль **21** может быть легко получен при использовании 2,3-дихлорпиридин-*N*-оксида **2f** в качестве окислителя (Рисунок 44). Образование **21** было подтверждено образованием соответствующего дигидразона при обработке реакционной смеси 2,4-динитрофенилгидразином. С целью продемонстрировать синтетический потенциал данного окислительного превращения мы синтезировали хиноксалин **23** и триазин **25** непосредственно из ацетилена с помощью последовательных реакций окисления и гетероциклизации. Таким образом, ацетилен в качестве простейшего строительного блока может быть легко использован для синтеза различных гетероциклов.

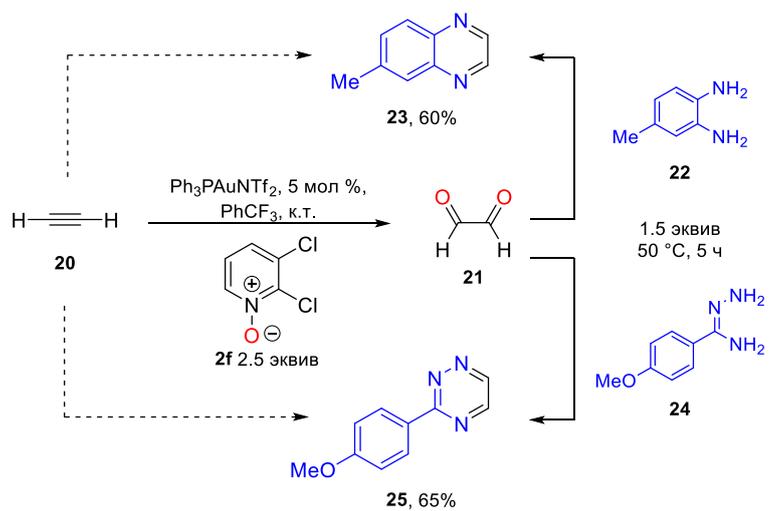


Рисунок 44. Золотокатализируемое окисление незамещённого ацетилена с последующей гетероциклизацией

Выводы

Обобщая результаты проведенных исследований, можно констатировать, что использование комплексов золота в качестве катализаторов окисления алкинов позволило устранить большинство недостатков, присущих ранее предложенным методам синтеза 1,2-дикарбониллов (жесткие условия, многостадийность, токсичные реагенты, узкий круг субстратов). Нами разработан универсальный подход к окислению ацетиленов до 1,2-дикарбонильных соединений с помощью 2,3-дихлорпиридин-*N*-оксида. Использование данного реагента как донора кислорода позволяет получать конечные продукты без применения сильных кислот в качестве добавочного реагента, что значительно расширяет круг возможных субстратов. Представленный подход объединяет терминальные и интернальные алкины, включая инамиды, алкиниловые эфиры и тиоэфиры, а также незамещенный ацетилен. Мягкие реакционные условия позволяют получать продукты, содержащие широкий ряд функциональных заместителей, в том числе кислоточувствительные защитные группы, что может найти применение в многостадийном органическом синтезе. Кроме того, разработанная реакция может быть интегрирована в одnoreакторные синтезы полезных гетероциклических соединений. На основании экспериментальных данных предложен механизм изученных процессов.

По результатам работы опубликована статья в журнале первого квартиля: Dubovtsev, A. Y.; Shcherbakov, N. V.; Dar'in, D. V.; Kukushkin, V. Y. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 745.

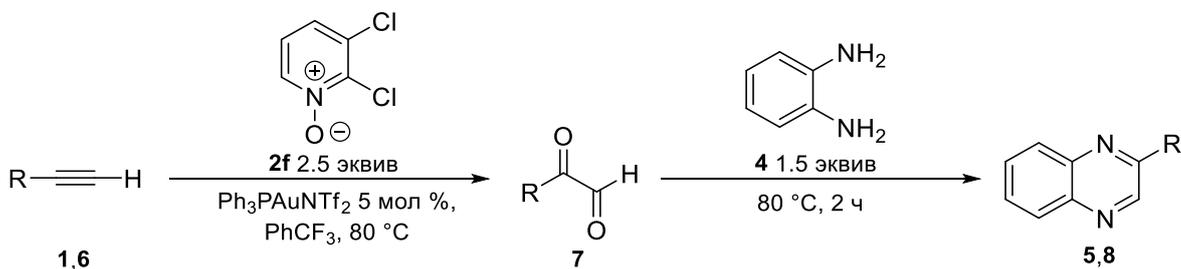
Результаты представлены на международной конференции «Mendeleev 2019», Санкт-Петербург, 9–13 сентября 2019 г.

3. Экспериментальная часть

3.1. Оборудование и реактивы

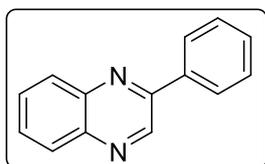
Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C снимали на приборе Bruker Avance III 400 при 400.13 МГц (^1H ЯМР) и 100.61 МГц (^{13}C ЯМР). Химические сдвиги (м.д.) определяли относительно остаточного сигнала растворителя в спектрах ЯМР ^1H : 7.26 м.д. для CHCl_3 ; в спектрах ЯМР ^{13}C : 77.2 м.д. для CDCl_3 . КССВ в протонных спектрах (Гц) измерены в приближении первого порядка. Мультиплетность сигналов приведена согласно следующим сокращениям: с = синглет, д = дублет, т = триплет, кварт = квартет, квин = квинтет, м = мультиплет, шир. с = широкий сигнал. Масс-спектры высокого разрешения получены на приборах Bruker MicroTOF (ESI) и Bruker maXis HRMS-ESI-QTOF. Полноту протекания реакций, величины R_f и чистоту продуктов контролировали методом ТСХ на пластинах Merck (silica gel 60 F254). Детектирование проводилось с помощью УФ лампы. Для разделения смесей методом колоночной хроматографии использовали силикагель Macherey-Nagel 60 (0.063–0.210 mm). Температура плавления измерялась в открытых капиллярах на аппарате Stuart SMP 30. Растворители очищали с использованием стандартных методик и хранили перед использованием над молекулярными ситами (4 Å).

3.2. Общая методика золотокатализируемого окисления терминальных алкинов. Синтез 2-замещённых хиноксалинов

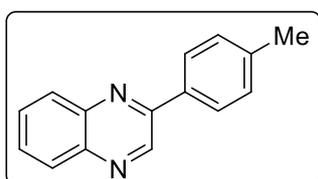


$\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ (7.4 мг, 10.0 мкмоль, 5 мол %) добавляли к раствору терминального алкина (1, 6, 0.2 ммоль) и 2,3-дихлорпиридин-*N*-оксида 2f (82.0 мг, 0.5 ммоль, 2.5 эквив) в PhCF_3 (1.0 мл). Полученный раствор перемешивали при $80\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 6 часов. Затем добавляли *o*-фенилендиамин 4 (32.4 мг, 0.3 ммоль, 1.5 эквив) и смесь перемешивали при $80\text{ }^\circ\text{C}$ в течение еще 2 часов. После охлаждения до комнатной

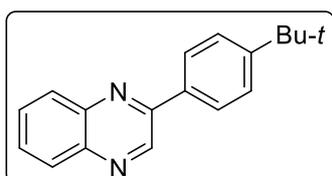
температуры все летучие компоненты удаляли в вакууме на роторном испарителе. Продукты очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью гексан/EtOAc (градиент от 12:1 до 1:1).



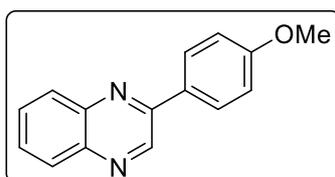
2-Фенилхиноксалин (5)⁹⁵: жёлтые кристаллы (24.8 мг, 60%); R_f 0.50 (гексан/EtOAc 4:1); $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 9.33 (с, 1H, CHN), 8.22–8.19 (м, 2H, Ar), 8.18–8.11 (м, 2H, Ar), 7.81–7.73 (м, 2H, Ar), 7.60–7.50 (м, 3H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (100 МГц, CDCl_3) δ 152.0, 143.5, 142.5, 141.8, 137.0, 130.4, 130.3, 129.8, 129.7, 129.29, 129.28, 127.7; **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2^+$: 207.0922; найдено: 207.0925.



2-(4-Толлил)хиноксалин (8a)⁹⁵: оранжевые кристаллы (30.4 мг, 69%); R_f 0.50 (гексан/EtOAc 4:1); $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 9.31 (с, 1H, CHN), 8.14 (дд, $J = 8.1, 1.7$ Гц, 1H, Ar), 8.12–8.10 (м, 3H, Ar), 7.79–7.71 (м, 2H, Ar), 7.37 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ar), 2.45 (с, 3H, Me); $^{13}\text{C NMR}$ (100 МГц, CDCl_3) δ 152.0, 143.4, 142.5, 141.6, 140.6, 134.1, 130.3, 130.0, 129.7, 129.4, 129.2, 127.6, 21.6; **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2^+$: 221.1079; найдено: 221.1075.

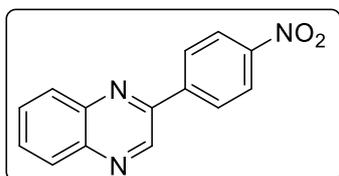


2-(4-(*tert*-Бутил)фенил)хиноксалин (8b)⁸⁰: жёлтое масло (27.2 мг, 52%); R_f 0.45 (гексан/EtOAc 8:1); $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 9.32 (с, 1H, CHN), 8.16–8.11 (м, 4H, Ar), 7.80–7.71 (м, 2H, Ar), 7.60 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, Ar), 1.40 (с, 9H, 3Me); $^{13}\text{C NMR}$ (100 МГц, CDCl_3) δ 153.8, 152.0, 143.5, 142.5, 141.6, 134.2, 130.3, 129.7, 129.4, 129.2, 127.5, 126.3, 35.0, 31.4; **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2^+$: 263.1548; найдено: 263.1553.



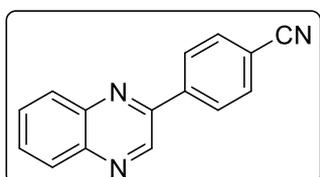
2-(4-Метоксифенил)хиноксалин (8c)⁹⁵: оранжевые кристаллы (29.8 мг, 63%); R_f 0.50 (гексан/EtOAc 2:1); $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 9.29 (с, 1H, CHN), 8.17 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 8.10 (т, $J = 8.2$ Гц, 2H, Ar), 7.77–7.69 (м, 2H, Ar), 7.08 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 3.90 (с, 3H, MeO); $^{13}\text{C NMR}$ (100 МГц, CDCl_3) δ 161.6, 151.6, 143.2,

142.5, 141.4, 130.3, 129.53, 129.46, 129.21, 129.17, 129.1, 114.7, 55.6; **HRMS** (ESI): m/z $[M + H]^+$ вычислено $C_{15}H_{13}N_2O^+$: 237.1028; найдено: 237.1028.



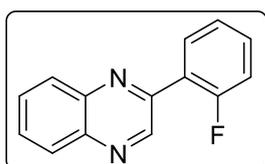
2-(4-Нитрофенил)хиноксалин (8d)⁹⁶: жёлтые кристаллы (38.2 мг, 76%); R_f 0.50 (гексан/EtOAc 2:1); 1H **NMR** (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.38 (с, 1H, CHN), 8.42–8.38 (м, 4H, Ar), 8.20–8.15 (м, 2H, Ar), 7.86–7.80 (м, 2H, Ar); ^{13}C

NMR (100 МГц, $CDCl_3$) δ 149.4, 149.0, 142.9, 142.7, 142.34, 142.26, 131.0, 130.8, 130.0, 129.4, 128.5, 124.4; **HRMS** (ESI): m/z $[M + H]^+$ вычислено $C_{14}H_{10}N_3O_2^+$: 252.0773; найдено: 252.0774.



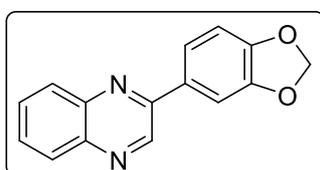
4-(Хиноксалин-2-ил)бензонитрил (8e)⁹⁶: жёлтые кристаллы (38.9 мг, 84%); R_f 0.50 (гексан/EtOAc 2:1); 1H **NMR** (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.35 (с, 1H, CHN), 8.34 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar), 8.17 (ддд, $J = 8.4, 6.8, 2.4$ Гц, 2H, Ar), 7.87–

7.79 (м, 4H, Ar); ^{13}C **NMR** (100 МГц, $CDCl_3$) δ 149.7, 142.9, 142.4, 142.2, 141.0, 133.0, 131.0, 130.7, 130.0, 129.4, 128.2, 118.6, 113.9; **HRMS** (ESI): m/z $[M + H]^+$ вычислено $C_{15}H_{10}N_3^+$: 232.0875; найдено: 232.0875.



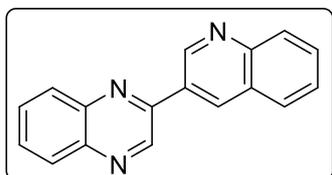
2-(2-Фторфенил)хиноксалин (8f)⁹⁷: жёлтые кристаллы (21.5 мг, 48%); R_f 0.40 (гексан/EtOAc 4:1); 1H **NMR** (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.33 (д, $J_F = 3.0$ Гц, 1H, CHN), 8.19–8.10 (м, 3H, Ar),

7.82–7.76 (м, 2H, Ar), 7.53–7.47 (м, 1H, Ar), 7.36 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.28–7.23 (м, 1H, Ar); ^{13}C **NMR** (100 МГц, $CDCl_3$) δ 161.0 (д, $J_F = 250.6$ Гц, CF), 149.4 (д, $J_F = 3.2$ Гц, C), 146.1 (д, $J_F = 11.0$ Гц, CH), 142.6, 141.7, 132.0 (д, $J_F = 8.5$ Гц, CH), 131.6 (д, $J_F = 2.9$ Гц, CH), 130.4, 130.1, 129.8, 129.4, 125.2 (м, $J_F = 3.5$ Гц, CH), 116.6 (д, $J_F = 22.7$ Гц, CH); **HRMS** (ESI): m/z $[M + H]^+$ вычислено $C_{14}H_{10}FN_2^+$: 225.0828; найдено: 225.0831.

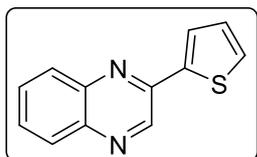


2-(Бенз[*d*][1,3]диоксол-5-ил)хиноксалин (8g)⁹⁸: жёлтые кристаллы (35.5 мг, 71%); R_f 0.40 (гексан/EtOAc 4:1); 1H **NMR** (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.25 (с, 1H, CHN), 8.10 (ддд, $J =$

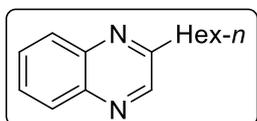
7.8, 5.9, 1.6 Гц, 2H, Ar), 7.78–7.69 (м, 4H, Ar), 6.98 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, Ar), 6.06 (с, 2H, CH₂); ¹³C NMR (100 МГц, CDCl₃) δ 151.4, 149.8, 148.9, 143.2, 142.3, 141.5, 131.3, 130.4, 129.6, 129.3, 129.2, 122.2, 108.9, 107.8, 101.7; HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ вычислено C₁₅H₁₁N₂O₂⁺: 251.0821; найдено: 251.0825.



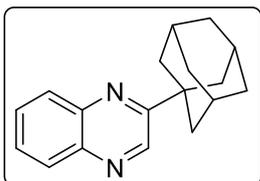
2-(Хинолин-3-ил)хиноксалин (8h): бесцветные кристаллы (28.3 мг, 55%); т.пл. 118.0–119.5 °С (гексан/EtOAc); R_f 0.40 (гексан/EtOAc 1:1); ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 9.78 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H, Ar), 9.49 (с, 1H, CHN), 8.95 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, Ar), 8.24–8.16 (м, 3H, Ar), 8.01 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, Ar), 7.87–7.78 (м, 3H, Ar), 7.65 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 МГц, CDCl₃) δ 149.6, 149.4, 148.8, 143.1, 142.6, 142.0, 134.9, 130.9, 130.8, 130.3, 129.9, 129.64, 129.60, 129.4, 128.8, 127.8, 127.6; HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ вычислено C₁₇H₁₂N₃⁺: 258.1031; найдено: 258.1038.



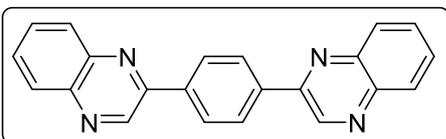
2-(Тиюфен-2-ил)хиноксалин (8i)⁹⁵: оранжевые кристаллы (19.5 мг, 46%); R_f 0.40 (гексан/EtOAc 4:1); ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 9.24 (с, 1H, CHN), 8.09–8.05 (м, 2H, Ar), 7.87 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H, Ar), 7.77–7.67 (м, 2H, Ar), 7.55 (дд, $J = 5.1, 1.0$ Гц, 1H, Ar), 7.21 (дд, $J = 5.1, 3.7$ Гц, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 МГц, CDCl₃) δ 147.5, 142.4, 142.3, 142.2, 141.5, 130.6, 130.0, 129.34, 129.28 (×2), 128.6, 127.1; HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ вычислено C₁₂H₉N₄S⁺: 213.0486; найдено: 213.0481.



2-Гексилхиноксалин (8j)⁸⁰: оранжевое масло (17.6 мг, 41%); R_f 0.40 (гексан/EtOAc 8:1); ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 8.74 (с, 1H, CHN), 8.06–8.03 (м, 2H, Ar), 7.75–7.68 (м, 2H, Ar), 3.03–2.99 (м, 2H, CH₂), 1.85 (квин, $J = 7.6$ Гц, 2H, CH₂), 1.47–1.40 (м, 2H, CH₂), 1.38–1.25 (м, 4H, 2CH₂), 0.89 (т, $J = 6.9$ Гц, 3H, Me); ¹³C NMR (100 МГц, CDCl₃) δ 157.9, 146.0, 142.4, 141.4, 130.0, 129.3, 129.0 (×2), 36.7, 31.8, 29.7, 29.3, 27.7, 14.2; HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ вычислено C₁₄H₁₉N₂⁺: 215.1548; найдено: 215.1551.

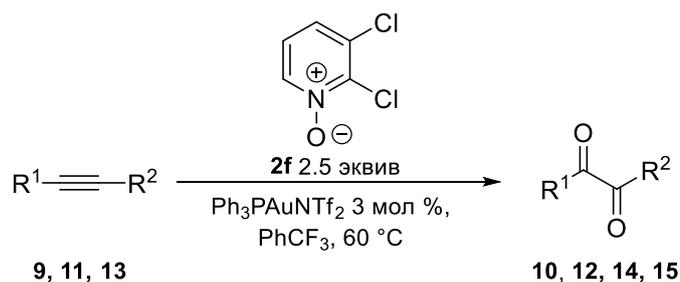


2-(Адамантан-1-ил)хиноксалин (8k): бесцветные кристаллы (30.1 мг, 57%); т.пл. 115.0–117.0 °С (гексан/EtOAc); R_f 0.30 (гексан/EtOAc 8:1); $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8.95 (с, 1H, CHN), 8.06 (дд, $J = 7.5, 2.0$ Гц, 2H, Ar), 7.71 (тд, $J = 7.9, 1.5$ Гц, 2H, Ar), 2.19–2.15 (м, 9H, Ad), 1.85 (с, 6H, Ad); $^{13}\text{C NMR}$ (100 МГц, CDCl_3) δ 163.4, 143.3, 142.1, 141.1, 129.7, 129.4, 129.1, 129.0, 41.5, 39.1, 36.8, 28.7; **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2^+$: 265.1705; найдено: 265.1709.

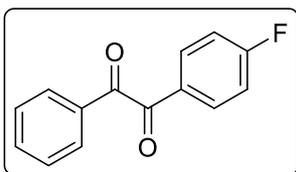


1,4-Ди(хиноксалин-2-ил)бензол (8l)⁹⁹: жёлтые кристаллы (32.1 мг, 48%); R_f 0.40 (гексан/EtOAc 2:1); $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 9.43 (с, 2H, CHN), 8.44 (с, 4H, Ar), 8.21 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H, Ar), 8.16 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ar), 7.84–7.77 (м, 4H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (100 МГц, CDCl_3) δ 151.1, 143.4, 142.5, 142.0, 138.4, 130.6, 130.0, 129.9, 129.3, 128.4; **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_4^+$: 335.1297; найдено: 335.1292.

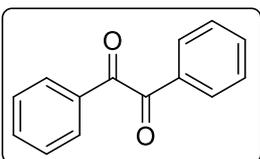
3.3. Общая методика золотокатализируемого окисления интернальных алкинов



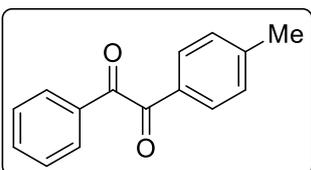
$\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ (4.4 мг, 10.0 мкмоль, 3 мол %) добавляли к раствору интернального алкина (**9**, **11**, **13**, 0.2 ммоль) и 2,3-дихлорпиридин-*N*-оксида **2f** (82.0 мг, 0.5 ммоль, 2.5 эквив) в PhCF_3 (1.0 мл). Полученный раствор перемешивали при 60 °С в течение 6 часов. Затем все летучие компоненты удаляли в вакууме на роторном испарителе. Продукты очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью гексан/EtOAc (градиент от 12:1 до 1:1).



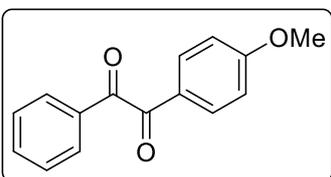
1-Фенил-2-(4-фторфенил)этан-1,2-дион (10)⁸⁵: жёлтые кристаллы (39.2 мг, 97%); R_f 0.65 (гексан/EtOAc 8:1); $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8.04–8.00 (м, 2H, Ar), 7.97 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H, Ar), 7.67 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ar), 7.52 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ar), 7.19 (т, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (100 МГц, CDCl_3) δ 194.2, 192.8, 166.9 (д, $J_F = 258.2$ Гц, CF), 135.1, 133.0, 132.9 (д, $J_F = 9.8$ Гц, CH), 130.1, 129.7 (д, $J_F = 2.9$ Гц, C), 129.2, 116.5 (д, $J_F = 22.2$ Гц, CH); **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{FNaO}_2^+$: 251.0479, найдено: 251.0471.



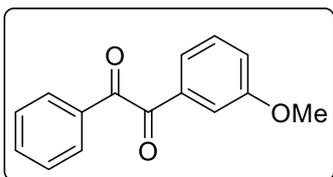
1,2-дифенилэтан-1,2-дион (12a)⁸⁵: жёлтые кристаллы (42.2 мг, 99%); R_f 0.30 (гексан/EtOAc 12:1); $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7.98 (д, $J = 7.2$ Гц, 4H, Ph), 7.65 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H, Ph), 7.51 (т, $J = 7.7$ Гц, 4H, Ph); $^{13}\text{C NMR}$ (100 МГц, CDCl_3) δ 194.7, 135.0, 133.1, 130.0, 129.2; **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{NaO}_2^+$: 233.0573, найдено: 233.0578.



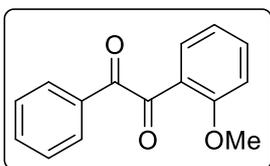
1-(4-Толил)-2-фенилэтан-1,2-дион (12b)⁸⁵: жёлтые кристаллы (33.4 мг, 95%); R_f 0.65 (гексан/EtOAc 8:1); $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7.97 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H, Ar), 7.87 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, Ar), 7.64 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ar), 7.50 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ar), 7.30 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ar), 2.43 (с, 3H, Me); $^{13}\text{C NMR}$ (100 МГц, CDCl_3) δ 194.9, 194.4, 146.3, 134.9, 133.2, 130.7, 130.1, 130.0, 129.9, 129.1, 22.0; **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NaO}_2^+$: 247.0730, найдено: 247.0742.



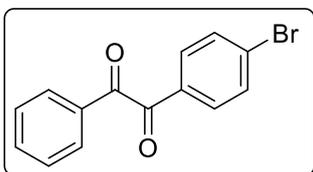
1-(4-Метоксифенил)-2-фенилэтан-1,2-дион (12c)⁸⁵: жёлтые кристаллы (38.2 мг, 95%); R_f 0.35 (гексан/EtOAc 4:1); $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7.97–7.92 (м, 4H, Ar), 7.64 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ar), 7.49 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ar), 6.97 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, Ar), 3.87 (с, 3H, OMe); $^{13}\text{C NMR}$ (100 МГц, CDCl_3) δ 195.0, 193.3, 165.1, 134.8, 133.3, 132.5, 130.0, 129.1, 126.2, 114.5, 55.8; **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NaO}_3^+$: 263.0679, найдено: 263.0676.



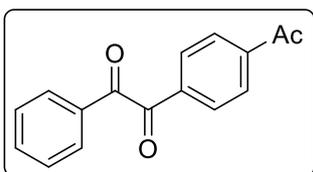
1-(3-Метоксифенил)-2-фенилэтан-1,2-дион (12d)⁸⁵: жёлтые кристаллы (33.5 мг, 83%); R_f 0.45 (гексан/EtOAc 8:1); $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7.97 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H, Ar), 7.66 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ar), 7.56–7.46 (м, 4H, Ar), 7.39 (т, $J = 7.9$ Гц, 1H, Ar), 7.20 (ддд, $J = 8.2, 2.7, 1.0$ Гц, 1H, Ar), 3.86 (с, 3H, OMe); $^{13}\text{C NMR}$ (100 МГц, CDCl_3) δ 194.6 ($\times 2$), 160.3, 135.0, 134.4, 133.2, 130.2, 130.0, 129.2, 123.4, 122.0, 113.0, 55.7; **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NaO}_3^+$: 263.0679, найдено: 263.0691.



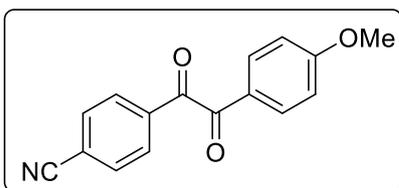
1-(2-Метоксифенил)-2-фенилэтан-1,2-дион (12e)⁸⁵: жёлтые кристаллы (35.1 мг, 95%), R_f 0.30 (гексан/EtOAc 4:1); $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8.02 (дд, $J = 7.8, 1.8$ Гц, 1H, Ar), 7.92 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H, Ar), 7.63–7.56 (м, 2H, Ar), 7.49 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ar), 7.13 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, Ar), 6.94 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, Ar), 3.56 (с, 3H, OMe); $^{13}\text{C NMR}$ (100 МГц, CDCl_3) δ 194.8, 193.6, 160.6, 136.6, 133.9, 133.1, 130.7, 129.5, 128.8, 124.0, 121.7, 112.5, 55.8; **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NaO}_3^+$: 263.0679, найдено: 263.0673.



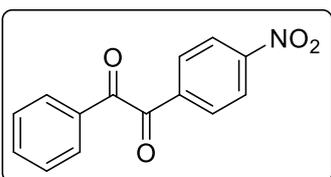
1-(4-Бромфенил)-2-фенилэтан-1,2-дион (12f)⁸⁵: жёлтые кристаллы (32 мг, 82%); R_f 0.60 (гексан/EtOAc 8:1); $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7.96 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H, Ar), 7.84 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.69–7.65 (м, 3H, Ar), 7.52 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (100 МГц, CDCl_3) δ 194.0, 193.4, 135.2, 132.9, 132.6, 131.9, 131.4, 130.6, 130.1, 129.2; **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrNaO}_2^+$: 310.9678, найдено: 310.9682.



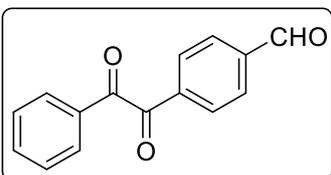
1-(4-Ацетилфенил)-2-фенилэтан-1,2-дион (12g)⁸⁵: жёлтые кристаллы (31.5 мг, 80%); R_f 0.30 (гексан/EtOAc 4:1); $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8.06 (с, 4H, Ar), 7.97 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H, Ar), 7.68 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, Ar), 7.52 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ar), 2.64 (с, 3H, Me); $^{13}\text{C NMR}$ (100 МГц, CDCl_3) δ 197.3, 193.9, 193.7, 141.5, 136.1, 135.3, 132.9, 130.2, 130.1, 129.3, 128.8, 27.1; **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NaO}_3^+$: 275.0679, найдено: 275.0677.



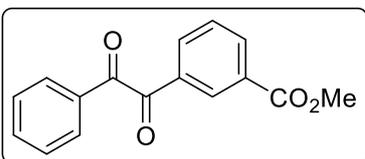
4-(2-(4-Метоксифенил)-2-оксоацетил)бензонитрил (12h)⁸⁵: жёлтые кристаллы (38.5 мг, 95 %); R_f 0.50 (гексан/EtOAc 2:1); $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8.08 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar), 7.95 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, Ar), 7.80 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar), 7.00 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, Ar), 3.90 (с, 3H, OMe); $^{13}\text{C NMR}$ (100 МГц, CDCl_3) δ 192.8, 191.6, 165.6, 136.3, 132.8, 132.7, 130.3, 125.7, 117.9, 117.8, 114.7, 55.9; **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NNaO}_3^+$: 288.0631, найдено: 288.0637.



1-(4-Нитрофенил)-2-фенилэтан-1,2-дион (12i)⁸⁵: жёлтые кристаллы (29.8 мг, 76%); R_f 0.40 (гексан/EtOAc 4:1); $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8.36 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 8.17 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 8.00–7.98 (м, 2H, Ar), 7.71 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, Ar), 7.55 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (100 МГц, CDCl_3) δ 193.0, 192.2, 151.3, 137.5, 135.6, 132.6, 131.1, 130.2, 129.4, 124.3; **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{NO}_4^+$: 256.0604, найдено: 256.0603.

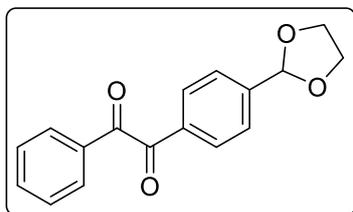


4-(2-Оксо-2-фенилацетил)бензальдегид (12j)⁶³: жёлтые кристаллы (36.7 мг, 88%); R_f 0.40 (гексан/EtOAc 4:1); $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 10.12 (с, 1H, CHO), 8.13 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, Ar), 8.02–7.96 (м, 4H, Ar), 7.68 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ar), 7.53 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (100 МГц, CDCl_3) δ 193.7, 193.6, 191.4, 140.2, 137.2, 135.4, 132.7, 130.5, 130.1($\times 2$), 129.3; **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{NaO}_3^+$: 261.0528, найдено: 261.0525.

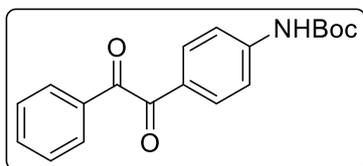


Метилловый эфир 3-(2-оксо-2-фенилацетил)бензойной кислоты (12k)¹⁰⁰: жёлтое масло (46.7 мг, 87%); R_f 0.50 (гексан/EtOAc 4:1); $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8.61 (тд, $J = 1.7, 0.6$ Гц, 1H, Ar), 8.33 (дт, $J = 7.8, 1.5$ Гц, 1H, Ar), 8.19 (дт, $J = 7.8, 1.3$ Гц, 1H, Ar), 8.01–7.98 (м, 2H, Ar), 7.70–7.67 (м, 1H, Ar), 7.62 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ar), 7.53 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ar), 3.94 (с, 3H, Me); $^{13}\text{C NMR}$ (100 МГц, CDCl_3) δ 193.9, 193.5, 165.9, 135.7, 135.2, 133.9, 133.5,

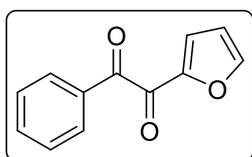
132.9, 131.4, 131.1, 130.2, 129.4, 129.2, 52.7; **HRMS** (ESI): m/z $[M + Na]^+$ вычислено $C_{16}H_{12}NaO_4^+$: 291.0633; найдено: 291.0633.



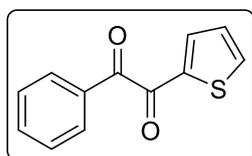
1-(4-(1,3-Диоксолан-2-ил)фенил)-2-фенилэтан-1,2-дион (12l): жёлтое масло (33 мг, 84%), R_f 0.31 (гексан/EtOAc 1:1); 1H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.17 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, Ar), 8.03 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, Ar), 7.98–7.95 (м, 2H, Ar), 7.68 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, Ar), 7.52 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ar), 4.50–4.48 (м, 2H, CH_2), 3.98–3.96 (м, 2H, CH_2), 2.03 (шир. с, 1H); ^{13}C NMR (100 МГц, $CDCl_3$) δ 193.9, 193.7, 165.8, 136.3, 135.3, 135.2, 132.8, 130.3, 130.1, 129.9, 129.3, 67.3, 61.3; **HRMS** (ESI): m/z $[M + Na]^+$ вычислено $C_{17}H_{14}NaO_4^+$: 305.0784, найдено: 305.0789.



трет-Бутил(4-(2-оксо-2-фирилацетил)фенил)карбамат (12m): жёлтое масло (49.5 мг, 76%); R_f 0.35 (гексан/EtOAc 4:1); 1H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.96 (д, $J = 7.0$ Гц, 2H, Ar), 7.91 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 7.64 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, Ar), 7.53–7.47 (м, 4H, Ar), 6.88 (шир. с, 1H, NH), 1.52 (с, 9H, 3Me); ^{13}C NMR (100 МГц, $CDCl_3$) δ 194.9, 193.3, 152.1, 144.8, 134.9, 133.3, 131.7, 130.0, 129.1, 127.6, 117.9, 81.8, 28.4; **HRMS** (ESI): m/z $[M + Na]^+$ вычислено $C_{19}H_{19}NNaO_4^+$: 348.1212; найдено: 348.1222.

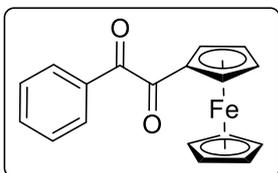


1-Фенил-2-(фуран-2-ил)этан-1,2-дион (12n)¹⁰¹: жёлтые кристаллы (38.4 мг, 96%), R_f 0.35 (гексан/EtOAc 4:1); 1H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.02 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H, Ar), 7.75 (с, 1H, Ar), 7.65 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ar), 7.50 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ar), 7.37 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, Ar), 6.61 (дд, $J = 3.6, 1.6$ Гц 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 МГц, $CDCl_3$) δ 191.7, 180.6, 150.1, 149.3, 135.0, 132.7, 130.3, 129.0, 123.4, 113.1; **HRMS** (ESI): m/z $[M + Na]^+$ вычислено $C_{12}H_8NaO_3^+$: 223.0371, найдено: 223.0371.

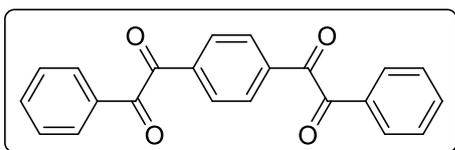


1-(Тиофен-2-ил)-2-фенилэтан-1,2-дион (12o)⁸⁵: коричневые кристаллы (40.7 мг, 94%), R_f 0.30 (гексан/EtOAc 8:1); 1H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.04 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H, Ar), 7.82 (дд, $J = 12.0,$

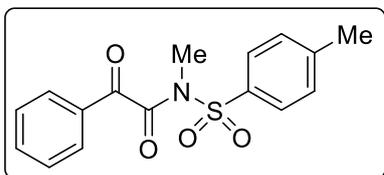
4.4 Гц, 2H, Ar), 7.66 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ar), 7.51 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ar), 7.18 (дд, $J = 4.7$, 4.1 Гц, 1H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (100 МГц, CDCl_3) δ 192.2, 185.7, 139.9, 137.0, 136.8, 134.9, 132.7, 130.3, 129.0, 128.9 ($\times 2$); **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{NaO}_2\text{S}^+$: 239.0137, найдено: 239.0142.



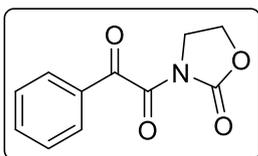
1-Фенил-2-ферроценилэтан-1,2-дион (12p): фиолетовые кристаллы (57.3 мг, 90%); т.пл. 84.0–86.0 °С (гексан/ EtOAc); R_f 0.30 (гексан/ EtOAc 8:1); $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8.07–8.05 (м, 2H, Ph), 7.64 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ph), 7.52 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph), 4.88 (т, $J = 2.0$ Гц, 2H, Fc), 4.68–4.67 (м, 2H, Fc), 4.27 (с, 5H, Fc); $^{13}\text{C NMR}$ (100 МГц, CDCl_3) δ 199.1, 193.0, 134.6, 133.2, 130.1, 129.0, 74.7, 74.1, 70.7, 70.6; **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{FeNaO}_2^+$: 341.0241; найдено: 341.0251.



2,2'-(1,4-Фенилен)бис(1-фенилэтан-1,2-дион) (12q)⁶³: жёлтые кристаллы (27.8 мг, 74%), R_f 0.45 (гексан/ EtOAc 4:1); $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8.11 (с, 4H, Ar), 7.97 (д, $J = 7.1$ Гц, 4H, Ar), 7.69 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ar), 7.53 (т, $J = 7.8$ Гц, 4H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (100 МГц, CDCl_3) δ 193.6, 193.4, 137.3, 135.4, 132.7, 130.4, 130.1, 129.3; **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{NaO}_4^+$: 365.0790, найдено: 365.0791.

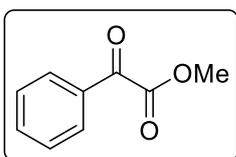


N-Метил-2-оксо-N-тозил-2-фенилацетамид (12r)⁷⁹: бесцветные кристаллы (49 мг, 94%), R_f 0.30 (гексан/ EtOAc 4:1); $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7.95 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H, Ar), 7.89 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar), 7.64 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ar), 7.53 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ar), 7.39 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ar), 3.24 (с, 3H, Me), 2.46 (с, 3H, Me); $^{13}\text{C NMR}$ (100 МГц, CDCl_3) δ 188.2, 167.4, 146.0, 134.6, 133.6, 132.9, 130.2, 129.8, 129.0, 128.5, 30.8, 21.8; **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NNaO}_4\text{S}^+$: 340.0614; найдено: 340.0609.



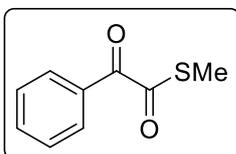
1-(2-Оксооксазолидин-3-ил)-2-фенилэтан-1,2-дион (12s)⁷⁹:

бесцветные кристаллы (33.1 мг, 99%), R_f 0.35 (гексан/EtOAc 1:1); $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7.88 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H, Ph), 7.64 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ph), 7.51 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ph), 4.57 (т, $J = 8.0$ Гц, 2H, CH_2), 4.14 (т, $J = 8.0$ Гц, 2H, CH_2); $^{13}\text{C NMR}$ (100 МГц, CDCl_3) δ 188.0, 166.6, 153.3, 134.9, 132.5, 129.5, 129.2, 64.2, 41.1; **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NNaO}_4^+$: 242.0429, найдено: 242.0432.



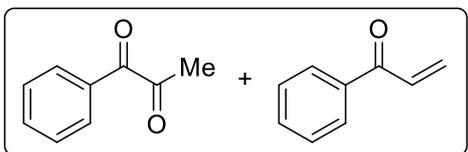
Метилловый эфир 2-оксо-2-фенилуксусной кислоты (12t)¹⁰²:

жёлтое масло (31.2 мг, 95%); R_f 0.50 (гексан/EtOAc 4:1); $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8.02 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H, Ph), 7.66 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, Ph), 7.52 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ph), 3.98 (с, 3H, Me); $^{13}\text{C NMR}$ (100 МГц, CDCl_3) δ 186.2, 164.2, 135.1, 132.6, 130.2, 129.0, 52.9; **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_3^+$: 187.0371; найдено: 187.0371.



S-Метилловый эфир 2-оксо-2-фенилтиоуксусной кислоты (12u)¹⁰³:

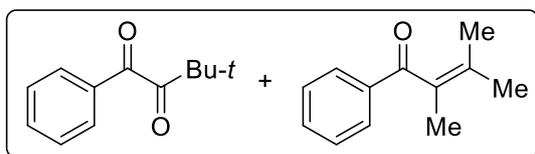
жёлтое масло (24.9 мг, 69%); R_f 0.50 (гексан/EtOAc 8:1); $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8.15–8.13 (м, 2H, Ph), 7.65 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ph), 7.50 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ph), 2.46 (с, 3H, Me); $^{13}\text{C NMR}$ (100 МГц, CDCl_3) δ 193.4, 186.2, 135.0, 131.8, 130.9, 129.0, 11.6; **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_9\text{H}_8\text{NaO}_2\text{S}^+$: 203.0143; найдено: 203.0144.



1-Фенилпропан-1,2-дион (2.14a)⁴⁰ и 1-фенилпроп-2-ен-1-он (15a)¹⁰⁴:

жёлтое масло (17.5 мг, 62 %); R_f 0.30 (гексан/EtOAc 8:1); смесь 56:44; $^1\text{H NMR}$ **14a** (400 МГц, CDCl_3) δ 8.01 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H, Ph), 7.63 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ph), 7.52–7.45 (м, 2H, Ar), 2.52 (с, 3H, Me); $^{13}\text{C NMR}$ **14a** (100 МГц, CDCl_3) δ 200.7, 191.5, 134.7, 131.8, 132.6, 129.0, 26.5; **HRMS** (ESI) **14a**: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_2^+$: 149.0603; найдено: 149.0607; $^1\text{H NMR}$ **15a** (400 МГц, CDCl_3) δ 7.94 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H, Ph), 7.57 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ph), 7.52–7.45 (м, 2H, Ph), 7.15 (дд, $J = 17.1, 10.6$ Гц, 1H, CH), 6.43 (дд, $J = 17.1, 1.7$ Гц, 1H, CH_2), 5.93 (дд, $J = 10.6, 1.7$ Гц, 1H, CH); ^{13}C

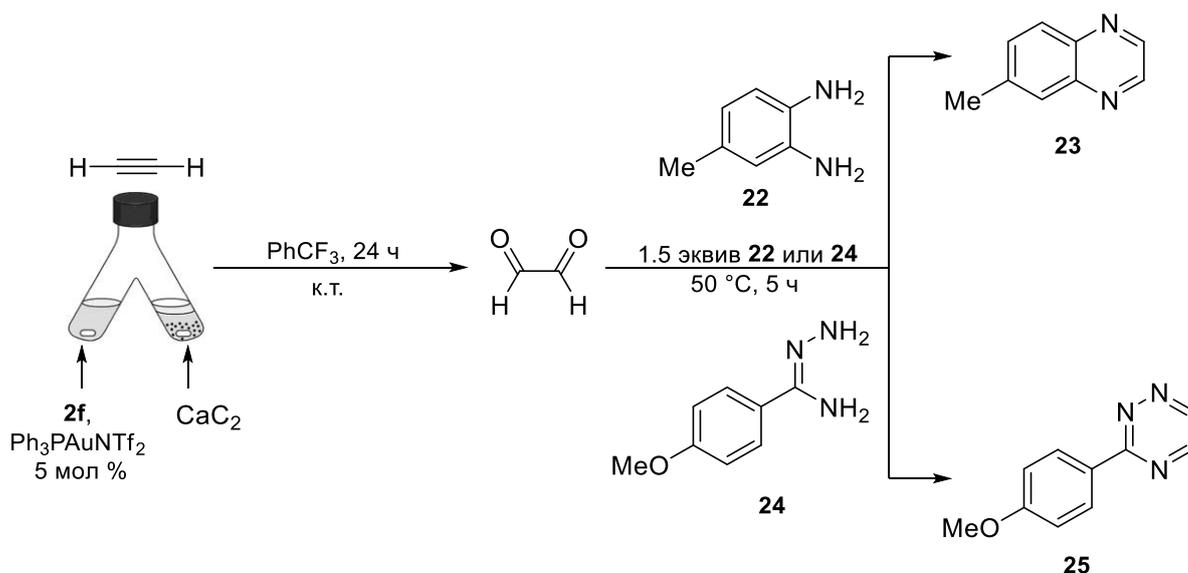
NMR 15a (100 МГц, CDCl₃) δ 191.2, 137.4, 133.1, 132.6, 130.3, 129.0, 128.8; **HRMS** (ESI) **15a**: m/z [M + H]⁺ вычислено C₉H₉O⁺: 133.0653; найдено: 133.0653.



3,3-Диметил-1-фенилбутан-1,2-дион (14b)¹⁰⁵ и **2,3-диметил-1-фенилбут-2-ен-1-он (15b)**¹⁰⁶: жёлтое масло (28.6 мг, 90%); R_f

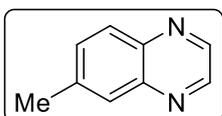
0.50 (гексан/EtOAc 8:1); смесь 13:83; **¹H NMR 14b** (400 МГц, CDCl₃) δ 7.83–7.81 (м, 2H, Ph), 7.63 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, Ph), 7.49 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ph), 1.30 (с, 9H, 3Me); **¹³C NMR 14b** (100 МГц, CDCl₃) δ 211.0, 195.6, 134.6, 133.0, 129.6, 129.1, 42.8, 26.4; **HRMS** (ESI) **14b**: m/z [M + Na]⁺ вычислено C₁₂H₁₄NaO₂⁺: 213.0891; найдено: 213.0886; **¹H NMR 15b** (400 МГц, CDCl₃) δ 7.88–7.86 (м, 2H, Ph), 7.54 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ph), 7.45 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph), 1.88 (с, 3H, Me), 1.83 (с, 3H, Me), 1.61 (с, 3H, Me); **¹³C NMR 15b** (100 МГц, CDCl₃) δ 201.7, 137.0, 133.7, 133.1, 129.9, 129.4, 128.7, 22.5, 22.3, 16.7; **HRMS** (ESI) **15b**: m/z [M + Na]⁺ вычислено C₁₂H₁₄NaO⁺: 197.0942; найдено: 197.0937.

3.4. Общая методика золотокатализируемого окисления незамещённого ацетилен с последующей гетероциклизацией

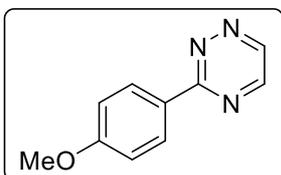


В одно колесо двухколенного реактора помещали карбид кальция (128 мг), а в другое – Ph₃PAuNTf₂ (7.4 мг, 10.0 мкмоль, 5 мол %) и 2,3-дихлоропиридин-*N*-оксид **2f** (65.6 мг, 0.4 ммоль, 2.0 эквив), при этом в каждое колесо добавляли 1 мл PhCF₃. Далее в

колени с карбидом кальция осторожно добавляли 0.1 мл воды и реактор быстро герметизировали. Оба колена энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем добавляли 0.3 ммоль (1,5 эквив) 4-метилбензол-1,2-диамина (**22**) или 4-метоксибензгидразонамида (**24**) во второе колено реактора. Полученную реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали ещё 5 часов. После завершения реакции содержимое второго колена извлекали из реактора шприцом, все летучие компоненты удаляли в вакууме на роторном испарителе. Продукты очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью гексан/EtOAc 2:1.



6-Метилхиноксалин (23)¹⁰⁷: оранжевое масло (17.3 мг, 60%); R_f 0.35 (гексан/EtOAc 2:1); $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8.78–8.75 (м, 2H, CHN), 7.98 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, Ar), 7.85 (с, 1H, Ar), 7.58 (дд, $J = 8.6, 1.9$ Гц, 1H, Ar), 2.58 (с, 3H, Me); $^{13}\text{C NMR}$ (100 МГц, CDCl_3) δ 145.0, 144.2, 143.2, 141.6, 140.7, 132.5, 129.1, 128.4, 21.9; **HRMS** (ESI): m/z [$\text{M} + \text{H}$]⁺ вычислено $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2^+$: 145.0766; найдено: 145.0763.

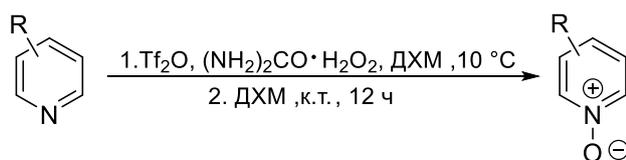


3-(4-Метоксифенил)-1,2,4-триазин (25)¹⁰⁸: жёлтые кристаллы (24.3 мг, 65%); R_f 0.30 (гексан/EtOAc 2:1); $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 9.06 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H, CHN), 8.59 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H, CHN), 8.50–8.47 (м, 2H, Ar), 7.05–7.01 (м, 2H, Ar), 3.88 (с, 3H, Me); $^{13}\text{C NMR}$ (100 МГц, CDCl_3) δ 164.1, 162.9, 148.7, 147.1, 130.2, 127.3, 114.4, 55.5; **HRMS** (ESI): m/z [$\text{M} + \text{H}$]⁺ вычислено $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}^+$: 188.0824; найдено: 188.0821.

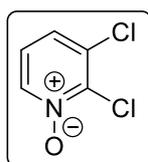
3.5. Синтез исходных соединений

Комплексы золота ($\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$,¹⁰⁹ IPrAuNTf_2 ,¹¹⁰ PicAuCl_2 ¹¹¹) и *N*-оксиды **2a-e**, **k-o**¹¹² и **2h**¹¹³ были синтезированы в соответствии с опубликованными методиками. Терминальные алкины **6b,d,e,f**,¹¹⁴ интернальные алкины **9**, **11b-i,o**,⁸⁵ **11k**,¹¹⁵ **11n**,¹¹⁶ **11p**,¹¹⁷ **13a**,¹¹⁴ **13b**,¹¹⁸ инамиды **11r,s**,⁷⁹ алкиниловый эфир **11t**¹¹⁹ и алкинилтиоэфир **11u**¹²⁰ также получены по известным процедурам.

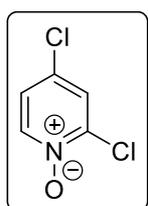
3.5.1. Общая процедура синтеза *N*-оксидов замещённых пиридинов:



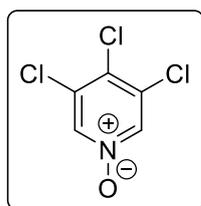
Ангидрид трифторметансульфокислоты кислоты (4.2 г, 20 ммоль, 2 эквив) добавляли по каплям к охлаждаемой на водяной бане (10 °С) смеси замещенного пиридина (1.5 г, 10 ммоль) и гидроперита (2.1 г, 22 ммоль, 2.2 эквив) в ДХМ (50 мл) при перемешивании. Далее реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. После завершения реакции смесь разбавляли ДХМ (100 мл), промывали насыщенным раствором карбоната натрия (3×50 мл) и органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации растворитель удаляли в вакууме на роторном испарителе, получая чистые продукты **2f,g,i,j**.



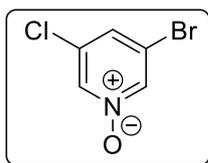
2,3-Дихлоропиридин-*N*-оксид (2f): бесцветные кристаллы (1.57 г, 96%); т.пл. 123.0–124.0 °С (ДХМ); ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 8.27 (дд, *J* = 6.6, 1.4 Гц, 1H), 7.35 (дд, *J* = 8.4, 1.3 Гц, 1H), 7.14 (дд, *J* = 8.3, 6.6 Гц, 1H); ¹³C NMR (100 МГц, CDCl₃) δ 142.6, 139.0, 133.2, 126.5, 122.5; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ вычислено C₅H₃Cl₂NNaO⁺: 195.9484; найдено: 195.9484.



2,4-Дихлоропиридин-*N*-оксид (2g)¹²¹: бесцветные кристаллы (1.50 г, 94%); ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 8.22 (д, *J* = 7.1 Гц, 1H), 7.47 (д, *J* = 2.7 Гц, 1H), 7.17 (дд, *J* = 7.1, 2.9 Гц, 1H).

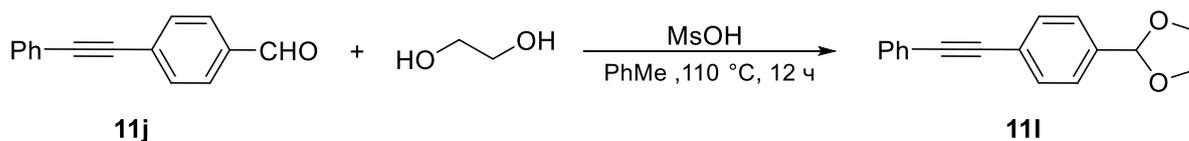


3,4,5-Трихлоропиридин-*N*-оксид (2i): бесцветные кристаллы (2.02 г, 97%); т.пл. 157.0–159.0 °С (ДХМ); ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 8.22 (с, 1H); ¹³C NMR (100 МГц, CDCl₃) δ 138.4, 132.7, 130.0; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ вычислено C₅H₂Cl₃NNaO⁺: 219.9094; найдено: 219.9091.



3-Бromo-5-хлоропиридин-N-оксид (2j): бесцветные кристаллы (2.02 г, 97%); т.пл. 88.0–89.5 °С (ДХМ); $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8.26 (т, $J = 1.5$ Гц, 1H), 8.19 (т, $J = 1.6$ Гц, 1H), 7.45 (т, $J = 1.5$ Гц, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 МГц, CDCl_3) δ 139.5, 137.9, 133.6, 129.3, 120.3; **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_5\text{H}_3\text{BrClNNaO}^+$: 229.8979; найдено: 229.8979.

3.5.2. Прочее:



2-(4-(Фенилэтинил)фенил)-1,3-диоксолан (11i): раствор 4-(фенилэтинил)бензальдегида (**11j**) (206.2 мг, 1.0 ммоль), этиленгликоля (186.2 г, 3.0 ммоль, 3 эквив) и метансульфокислоты (9.6 мг, 0.1 ммоль, 10 мол %) в толуоле (30 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 12 часов с использованием насадки Дина-Старка. После смесь охладил до комнатной температуры, разбавили ДХМ (20 мл) и промыли насыщенным водным NaHCO_3 . Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , затем отфильтровали и отогнали растворитель на роторном испарителе при пониженном давлении. Продукт очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью гексан/ EtOAc (8:1) с получением **11i**. Жёлтые кристаллы (130.1 мг, 52%); т.пл. 79.0–80.0 °С (гексан/ EtOAc); R_f 0.30 (гексан/ EtOAc 8:1); $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7.58–7.54 (м, 4H, Ar), 7.49–7.47 (м, 2H, Ar), 7.39–7.35 (м, 3H, Ar), 5.83 (с, 1H, CH), 4.15–4.09 м, 2H, CH_2), 4.08–4.02 (м, 2H, CH_2); $^{13}\text{C NMR}$ (100 МГц, CDCl_3) δ 138.1, 131.75, 131.71, 128.5 ($\times 2$), 126.6, 124.2, 123.3, 103.4, 90.0, 89.2, 65.4; **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ вычислено $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NaO}_2^+$: 273.0891; найдено: 273.0893.

Для известных соединений **2g**, **5**, **8a–g,i,j,l**, **10**, **12a–k,n,o,q–u**, **14a,b**, **15a,b**, **23**, **25**, ^1H , ^{13}C и **HRMS** спектры соответствуют ранее опубликованным в литературе

Благодарности

Работа выполнена с использованием оборудования ресурсных центров Научного парка СПбГУ «Магнитно-резонансные методы исследования», «Методы анализа состава вещества» и «Образовательный ресурсный центр по направлению химия».

Автор благодарит своего научного руководителя *к.х.н.* Дубовцева А.Ю., за общее руководство и курирование работы на всех её этапах, проверку и обсуждение результатов, редакторскую правку. Также автор выражает отдельную благодарность *академику РАН, проф.* Кукушкину В.Ю и *д.х.н., доц.* Дарьину Д.В. за помощь в проверке и обсуждении результатов и редакторскую правку.

Автор признателен студентам, аспирантам, исследователям и преподавателям кафедры физической органической химии за участие в обсуждении результатов.

Список литературы

- (1) Yuan, L. Z.; Hamze, A.; Alami, M.; Provot, O. *Synthesis*. **2017**, *49*, 504.
- (2) Zhou, P.; Li, Y.; Fan, Y.; Wang, Z.; Chopra, R.; Olland, A.; Hu, Y.; Magolda, R. L.; Pangalos, M.; Reinhart, P. H.; Turner, M. J.; Bard, J.; Malamas, M. S.; Robichaud, A. *J. Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2326.
- (3) Ramajayam, R.; Giridhar, R.; Yadav, M. R.; Balaraman, R.; Djaballah, H.; Shum, D.; Radu, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2004.
- (4) Tan, P.; Wang, S. R. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6029.
- (5) Hernández-Cruz, O.; Zolotukhin, M. G.; Fomine, S.; Alexandrova, L.; Aguilar-Lugo, C.; Ruiz-Treviño, F. A.; Ramos-Ortíz, G.; Maldonado, J. L.; Cadenas-Pliego, G. *Macromolecules*. **2015**, *48*, 1026.
- (6) Mosnáček, J.; Weiss, R. G.; Lukáč, I. *Macromolecules*. **2002**, *35*, 3870.
- (7) De Luca, L.; Mezzetti, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11949.
- (8) Guo, L.; Gao, H.; Guan, Q.; Hu, H.; Deng, J.; Liu, J.; Liu, F.; Wu, Q. *Organometallics*. **2012**, *31*, 6054.
- (9) Dove, A. P.; Li, H.; Pratt, R. C.; Lohmeijer, B. G. G.; Culkin, D. A.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L. *Chem. Commun.* **2006**, No. 27, 2881.
- (10) Hyatt, J. L.; Stacy, V.; Wadkins, R. M.; Yoon, K. J. P.; Wierdl, M.; Edwards, C. C.; Zeller, M.; Hunter, A. D.; Danks, M. K.; Crundwell, G.; Potter, P. M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5543.
- (11) Hicks, L. D.; Hyatt, J. L.; Moak, T.; Edwards, C. C.; Tsurkan, L.; Wierdl, M.; Ferreira, A. M.; Wadkins, R. M.; Potter, P. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3801.
- (12) Ganapaty, S.; Srilakshmi, G. V. K.; Pannakal, S. T.; Rahman, H.; Laatsch, H.; Brun, R. *Phytochemistry*. **2009**, *70*, 95.
- (13) Li, W.; Asada, Y.; Yoshikawa, T. *Planta Med.* **1998**, *64*, 746.
- (14) Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6990.
- (15) Claus, V.; Molinari, L.; Büllmann, S.; Thusek, J.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Chem. – A Eur. J.* **2019**, *25*, 9385.
- (16) Alyabyev, S. B.; Beletskaya, I. P. *Russ. Chem. Rev.* **2017**, *86*, 689.
- (17) Huple, D. B.; Ghorpade, S.; Liu, R.-S. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1348.
- (18) Corey, E. J.; Schaefer, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 917.
- (19) Rabjohn, N. In *Organic Reactions*. **2011**. 261

- (20) Khurana, J. M.; Kandpal, B. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4909.
- (21) Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Nishiyama, Y.; Ishii, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1523.
- (22) Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Nishiyama, Y.; Ishii, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6923.
- (23) Sandro, C.; Di Furia, F.; Modena, G.; Bortolini, O. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3658.
- (24) Inokuchi, T.; Matsumoto, S.; Nishiyama, T.; Torii, S. *Synlett.* **1990**, *1990*, 57.
- (25) Banwell, M. G.; Bridges, V. S.; Dupuche, J. R.; Richards, S. L.; Walter, J. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6338.
- (26) Anelli, P. L.; Banfi, S.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2970.
- (27) Zhao, X. F.; Zhang, C. *Synthesis.* **2007**, *2007*, 551.
- (28) Li, J.-T.; Sun, X.-L. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 4321.
- (29) Fieser, L. F.; Louis, F.; Fieser, M. Wiley, **1967**.
- (30) Jing, X.; Pan, X.; Li, Z.; Shi, Y.; Yan, C. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 492.
- (31) Depreux, P.; Bethegnies, G.; Marcincal-Lefebvre, A. *J. Chem. Educ.* **1988**, *65*, 553.
- (32) Zhou, Y.-M.; Ye, X.-R.; Xin, X.-Q. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 2229.
- (33) Okimoto, M.; Takahashi, Y.; Nagata, Y.; Sasaki, G.; Numata, K. *Synthesis.* **2005**, *2005*, 705.
- (34) Rigby, W. *J. Chem. Soc.* **1951**, No. 0, 793.
- (35) Zhou, Y.-M.; Ye, X.-R.; Xin, X.-Q. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 2229.
- (36) Jing, X.; Pan, X.; Li, Z.; Shi, Y.; Yan, C. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 492.
- (37) Iwamoto, K.; Hamaya, M.; Hashimoto, N.; Kimura, H.; Suzuki, Y.; Sato, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7175.
- (38) Seebach, D.; Wilka, E. M. *Synthesis.* **1976**, 476.
- (39) Gröbel, B. T.; Seebach, D. *Synthesis.* **1977**, 357.
- (40) Wang, A.; Jiang, H.; Li, X. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6958.
- (41) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.
- (42) Yusybov, M. S.; Filimonov, V. D. *Synthesis.* **1991**, *1991*, 131.
- (43) Yusubov, M. S.; Filimonov, V. D.; Vasilyeva, V. P.; Chi, K.-W. *Synthesis.* **1995**, *1995*, 1234.
- (44) Foster, E. J.; Babuin, J.; Nguyen, N.; Williams, V. E. *Chem. Commun.* **2004**, No. 18, 2052.

- (45) Sakthivel, K.; Srinivasan, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 2781.
- (46) Sakthivel, K.; Srinivasan, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 3386.
- (47) Niu, M.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *Synthesis*. **2008**, 2008, 2879.
- (48) Chikugo, T.; Yauchi, Y.; Ide, M.; Iwasawa, T. *Tetrahedron* **2014**, 70, 3988.
- (49) Srinivasan, N. S.; Lee, D. G. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1574.
- (50) Trosien, S.; Waldvogel, S. R. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2976.
- (51) Walsh, C. J.; Mandal, B. K. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6102.
- (52) Deng, X.; Mani, N. S. *Org. Lett.* **2006**, 8, 269.
- (53) Nobuta, T.; Tada, N.; Hattori, K.; Hirashima, S. I.; Miura, T.; Itoh, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 875.
- (54) Su, C. F.; Hu, W. P.; Vandavasi, J. K.; Liao, C. C.; Hung, C. Y.; Wang, J. J. *Synlett* **2012**, 23, 2132.
- (55) Rogatchov, V.; Filimonov, V.; Yusubov, M. *Synthesis*. **2004**, 2001.
- (56) Chu, J. H.; Chen, Y. J.; Wu, M. J. *Synthesis*. **2009**, 2009, 2155.
- (57) Muzart, J. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. **2011**, 7.
- (58) Mousset, C.; Provot, O.; Hamze, A.; Bignon, J.; Brion, J. D.; Alami, M. *Tetrahedron*. **2008**, 64, 4287.
- (59) Mori, S.; Takubo, M.; Yanase, T.; Maegawa, T.; Monguchi, Y.; Sajiki, H. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1630.
- (60) Yusubov, M. S.; Zholobova, G. A.; Vasilevsky, S. F.; Tretyakov, E. V.; Knight, D. W. *Tetrahedron*. **2002**, 58, 1607.
- (61) Ren, W.; Xia, Y.; Ji, S. J.; Zhang, Y.; Wan, X.; Zhao, J. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1841.
- (62) Sawama, Y.; Takubo, M.; Mori, S.; Monguchi, Y.; Sajiki, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 3361.
- (63) Mousset, C.; Provot, O.; Hamze, A.; Bignon, J.; Brion, J. D.; Alami, M. *Tetrahedron*. **2008**, 64, 4287.
- (64) Yusubov, M. S.; Filimonov, V. D.; Chi, K. W. *Russ. Chem. Bull.* **2001**, 50, 649.
- (65) Chen, J.; Guo, J.; Lu, Z. *Chinese J. Chem.* **2018**, 36, 1075.
- (66) Galeano, L.-A.; Vicente, M. Á.; Gil, A. *Catal. Rev.* **2014**, 56, 239.
- (67) Lazreg, F.; Nahra, F.; Cazin, C. S. J. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, 293–294, 48.
- (68) Daugulis, O. Springer, Berlin, Heidelberg. **2009**; 57.
- (69) Zhang, W.; Zhang, J.; Liu, Y.; Xu, Z. *Synlett* **2013**, 24, 2709.

- (70) Banks, R. E.; Lawrence, N. J.; Popplewell, A. L. *Synlett* **1994**, 1994, 831.
- (71) Xu, N.; Gu, D. W.; Dong, Y. S.; Yi, F. P.; Cai, L.; Wu, X. Y.; Guo, X. X. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 1517.
- (72) Min, H.; Palani, T.; Park, K.; Hwang, J.; Lee, S. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 6279.
- (73) Giraud, A.; Provot, O.; Peyrat, J. F.; Alami, M.; Brion, J. D. *Tetrahedron.* **2006**, 62, 7667.
- (74) Enthaler, S. *Chem. Cat. Chem.* **2011**, 3, 1929.
- (75) Ren, W.; Liu, J.; Chen, L.; Wan, X. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1424.
- (76) Kutscheroff, M. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1881**, 14, 1540.
- (77) Jung, M. E.; Deng, G. *Org. Lett.* **2014**, 16, 2142.
- (78) Egorova, K. S.; Ananikov, V. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 12150.
- (79) Xu, C. F.; Xu, M.; Jia, Y. X.; Li, C. Y. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1556.
- (80) Shi, S.; Wang, T.; Yang, W.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. - A Eur. J.* **2013**, 19, 6576.
- (81) Xu, Z.; Zhai, R.; Liang, T.; Zhang, L. *Chem. - A Eur. J.* **2017**, 23, 14133.
- (82) Yao, X.; Wang, T.; Zhang, X.; Wang, P.; Zhang, B.; Wei, J.; Zhang, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 1534.
- (83) Xu, Z.; Chen, H.; Wang, Z.; Ying, A.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 5515.
- (84) Hashmi, A. S. K.; Wang, T.; Shi, S.; Rudolph, M. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 7761.
- (85) Dubovtsev, A. Y.; Dar'in, D. V.; Krasavin, M.; Kukushkin, V. Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 1856.
- (86) Chen, H.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 11775.
- (87) Henrion, G.; Chavas, T. E. J.; Le Goff, X.; Gagosz, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 6277.
- (88) Mézailles, N.; Ricard, L.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4133.
- (89) Schulz, J.; Jašíková, L.; Škríba, A.; Roithová, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 11513.
- (90) De Frémont, P.; Scott, N. M.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2005**, 24, 2411.
- (91) Lu, B.; Li, C.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14070.
- (92) Rodygin, K. S.; Werner, G.; Kucherov, F. A.; Ananikov, V. P. *Chem. Asian J.* **2016**, 9, 965.
- (93) Parshina, L. N.; Oparina, L. A.; Gusarova, N. K.; Trofimov, B. A. *J. Chem. Technol.*

- Biotechnol.* **2019**, *94*, 1945.
- (94) Rodygin, K. S.; Vikenteva, Y. A.; Ananikov, V. P. *Chem. Sus. Chem. J.* **2019**, 1483.
- (95) Yang, Y.; Ni, F.; Shu, W. M.; Wu, A. X. *Chem. - A Eur. J.* **2014**, *20*, 11776.
- (96) Chen, T.; Chen, X.; Wei, J.; Lin, D.; Xie, Y.; Zeng, W. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2078.
- (97) Nguyen, T. B.; Retailleau, P.; Al-Mourabit, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5238.
- (98) Zall, A.; Bensinger, D.; Schmidt, B. *European J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 1439.
- (99) Ahmadi Sabegh, M.; Khalafy, J. *Heterocycl. Commun.* **2018**, *24*, 193.
- (100) Katritzky, A. R.; Zhang, D.; Kirichenko, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3271.
- (101) Huang, L.; Cheng, K.; Yao, B.; Xie, Y.; Zhang, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5732.
- (102) Ni, K.; Meng, L. G.; Ruan, H.; Wang, L. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 8438.
- (103) Rather, S. A.; Kumar, A.; Ahmed, Q. N. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 4511.
- (104) Guan, B.; Xing, D.; Cai, G.; Wan, X.; Yu, N.; Fang, Z.; Yang, L.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18004.
- (105) Ren, W.; Liu, J.; Chen, L.; Wan, X. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1424.
- (106) Pan, F. F.; Guo, P.; Li, C. L.; Su, P.; Shu, X. Z. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3701.
- (107) Zhang, M.; Dai, Z. C.; Qian, S. S.; Liu, J. Y.; Xiao, Y.; Lu, A. M.; Zhu, H. L.; Wang, J. X.; Ye, Y. H. *J. Agric. Food Chem.* **2014**, *62*, 9637.
- (108) Alphonse, F. A.; Suzenet, F.; Keromnes, A.; Lebret, B.; Guillaumet, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 803.
- (109) Rassadin, V. A.; Boyarskiy, V. P.; Kukushkin, V. Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3502.
- (110) Ricard, L.; Gagosz, F. *Organometallics.* **2007**, *26*, 4704.
- (111) Shapiro, N. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9244.
- (112) Rassadin, V. A.; Zimin, D. P.; Raskil'dina, G. Z.; Ivanov, A. Y.; Boyarskiy, V. P.; Zlotskii, S. S.; Kukushkin, V. Y. *Green Chem.* **2016**, *18*, 6630.
- (113) Caron, S.; Do, N. M.; Sieser, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2299.
- (114) Zimin, D. P.; Dar'In, D. V.; Rassadin, V. A.; Kukushkin, V. Y. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4880.
- (115) Matsunaga, N.; Kaku, T.; Itoh, F.; Tanaka, T.; Hara, T.; Miki, H.; Iwasaki, M.; Aono, T.; Yamaoka, M.; Kusaka, M.; Tasaka, A. *Bioorganic Med. Chem.* **2004**, *12*, 2251.
- (116) Liu, J.; Dai, F.; Yang, Z.; Wang, S.; Xie, K.; Wang, A.; Chen, X.; Tan, Z. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5678.
- (117) Valderas, C.; Marzo, L.; de la Torre, M. C.; García Ruano, J. L.; Alemán, J.;

- Casarrubios, L.; Sierra, M. A. *Chem. - A Eur. J.* **2016**, *22*, 15645.
- (118) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Marzo, L.; Alvarado, C.; Tortosa, M.; Díaz-Tendero, S.; Fraile, A. *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18*, 8414.
- (119) Zhu, X. Q.; Yuan, H.; Sun, Q.; Zhou, B.; Han, X. Q.; Zhang, Z. X.; Lu, X.; Ye, L. W. *Green Chem.* **2018**, *20*, 4287.
- (120) Song, W.; Zheng, N.; Li, M.; He, J.; Li, J.; Dong, K.; Ullah, K.; Zheng, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 469.
- (121) Murray, J. I.; Woscholski, R.; Spivey, A. C. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 13608.