

На правах рукописи

Куляшова Александра Евгеньевна

**СИНТЕЗ ЕНДИИНОВЫХ СИСТЕМ,
СОПРЯЖЕННЫХ С *S,N*-ГЕТЕРОИНДЕНАМИ,
НА ОСНОВЕ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЙ ЦИКЛИЗАЦИИ
ОРТО-ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ (БУТА-1,3-ДИИНИЛ)АРЕНОВ**

специальность 02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Санкт-Петербург
2013

Работа выполнена на кафедре органической химии химического факультета
ФГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Балова Ирина Анатольевна

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор,
Ненайденко Валентин Георгиевич,
Московский государственный университет

доктор химических наук, профессор,
Островский Владимир Аронович,
Санкт-Петербургский государственный технологический
институт (Технический университет)

Ведущая организация: Казанский (Приволжский) Федеральный Университет

Защита состоится «5» декабря 2013 г. в 17.00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.232.28 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата химических наук при Санкт-Петербургском государственном университете по адресу: 199004 Санкт-Петербург, Средний пр., д. 41/43, химический факультет.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке им. А. М. Горького Санкт-Петербургского государственного университета (Университетская наб., д. 7/9).

Ваш отзыв просим направлять по адресу: 199004 Санкт-Петербург, Средний пр., д. 41/43, ученому секретарю совета Д212.232.28, тел/факс: (812)3283946.

Автореферат разослан «___» октября 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор химических наук, профессор



/А. Ф. Хлебников/

1. Общая характеристика работы

Актуальность темы

Ендиины – класс природных биологически активных соединений, обладающих противоопухолевой активностью. В основе их механизма действия лежит склонность к самопроизвольной внутримолекулярной термической циклизации Бергмана с образованием сверхактивного бирадикального интермедиата. Восстановление бирадикала протекает за счет атомов водорода молекул ДНК, которые он разрезает подобно ножницам, приводя к гибели клеток. Высокая токсичность и низкая селективность природных ендиinov не позволяет их внедрять в клиническую практику.

Перспективной альтернативой на сегодняшний день являются синтетические аналоги ендиinov. Многочисленные эксперименты, направленные на изучение влияния структурных особенностей на свойства молекул, продемонстрировали эффективность макроциклических ендииновых соединений. Прямая зависимость силы биологической активности ендиinov наблюдалась от размера цикла и наличия в структуре гетероатомов. Несмотря на практическую ценность присутствия гетероциклических фрагментов, в большинстве случаев исследования ограничивались бензоаннелированными макроциклическими ендиинами, что связано с отсутствием простых и удобных методов синтеза ендиinov, сопряженных с гетероциклическим ядром.

Таким образом, актуальность данной темы связана с разработкой подходов к синтезу как открытоцепных, так и макроциклических синтетических аналогов ендиinov, аннелированных с гетероинденами. Одним из подходов является использование реакций внутримолекулярной электрофильной циклизации *орто*-функционализированных (бута-1,3-диинил)аренов под действием элементарного иода. Данный метод обладает большим потенциалом, поскольку в одну стадию позволяет получить 3-иод-2-этинилзамещенные гетероциклы – субстраты для последующего Pd/Cu-катализируемого сочетания по протоколу Соногаширы. Варьирование заместителей в алкинах открывает широкие возможности для дальнейших модификаций открытоцепных ендииновых продуктов реакции Соногаширы, что является несомненным достоинством для поиска новых путей замыкания макроцикла с целью получения биологически активных соединений.

Цель диссертационной работы:

Разработка методов получения макроциклических аналогов природных ендииновых систем, сопряженных с *S*- и *N*-гетероинденами, на основе реакции электрофильной циклизации *орто*-функционализированных (бута-1,3-диинил)аренов.

Научная новизна:

1. Впервые показана эффективность многопозиционной изомеризации интернальных диацетиленовых первичных спиртов («ацетиленовая молния») для получения терминальных изомеров под действием 2-аминоэтиламида лития ($C = 1.2; 1.48 M$) в смеси растворителей ЭДА/ТГФ в соотношении 1:2.

2. Предложен новый подход к получению ω -арилалкадинолов с использованием последовательности реакций «ацетиленовой молнии» диацетиленовых спиртов и кросс-сочетания Соногаширы терминальных изомеров с иодаренами.
3. Установлено влияние строения субстратов и природы растворителя на ход электрофильной циклизации 2-диметиламино- и 2-метилсульфанил(бута-1,3-диинил)аренов, состав и выходы продуктов.
4. Впервые при синтезе 10- и 11-членных макроциклических ендииновых систем с использованием реакции Нозаки-Хиямы-Киши на примере 6-(3-[иодэтинил]-бензо[*b*]тиен-2-ил)гекс-5-иналя и 7-(3-[иодэтинил]бензо[*b*]тиен-2-ил)гепт-6-иналя было зафиксировано альтернативное протекание этой реакции. Так, в смеси растворителей ТГФ/ДМФА (3:1), при действии 10-кратного избытка CrCl_2 и каталитического количества NiCl_2 , вместо ожидаемых 10- и 11-членных ендииновых макроциклов были получены производные 2-метиленциклопентанола и циклогексанола – продукты циклизации с участием альдегидной группы и этинильного фрагмента при 2-ом атоме углерода бензотиофенового цикла.

Практическая ценность

1. Восстановительное метилирование 2-замещенных анилинов под действием водного формалина в присутствии цианоборгидрида натрия предложено как альтернативный реакции Гофмана эффективный способ получения 2-иод-*N,N*-диметиланилинов, в особенности, имеющих акцепторный заместитель в 4-м положении бензольного кольца, и 2-(бута-1,3-диинил)-*N,N*-диметиланилинов.
2. На базе тандема реакций изомеризации интернальных диацетиленовых спиртов в терминальные изомеры с последующим Pd/Cu-катализируемым сочетанием последних с 2-иодаренами разработан удобный метод синтеза ω -арилалкадинолов, содержащих в ароматическом ядре электронакцепторные и электрондонорные заместители.
3. Разработан удобный и простой подход к синтезу ациклических ендииновых систем, основанный на последовательности электрофильной циклизации *орто*-функционализированных арилдиацетиленов и кросс-сочетания полученных иодэтинилгетероциклов с терминальными ацетиленами в условиях реакции Соногаширы.
4. На примере синтеза 12-членного диендиинового макроцикла, аннелированного с индольным ядром, подтверждено, что реакция метатезиса олефинов может быть успешно использована для замыкания ендииновых макроциклов.
5. На примере получения терминального диолефина (метил 2,3-ди(гекс-5-ен-1-инил)-1-метил-1*H*-индол-5-карбоксилат) – исходного субстрата для реакции метатезиса, показано, что оптимальными условиями для двойного элиминирования HI в 6-иодгекса-1-ин-1-ильных фрагментах является использование гидрата тетрабутиламмоний фторида в качестве основания в среде ДМСО.

Положения, выносимые на защиту:

1. Разработка эффективных методов получения субстратов для электрофильной циклизации на примере синтеза 2-диметиламино-, 2-метилсульфанил(бута-1,3-диинил)аренов, в том числе, содержащих гидроксильную группу в заместителе при диацетиленовом фрагменте.
2. Получение эндиновых систем, сопряженных с бензотиофеновым и индольным ядром, через последовательность электрофильной циклизации производных 2-(бута-1,3-диинил)анилина и -метилсульфанилбензола и Pd/Cu-катализируемого кросс-сочетания образующихся 3-иод-2-этинил(*S,N*)гетероинденов с терминальными ацетиленами.
3. Синтез субстратов для получения макроциклических эндинов и исследование возможностей применения следующих методов на стадии макроциклизации: Нозаки, бензоиновой конденсации, пинаколинового сочетания. Альтернативное протекание реакции 6-(3-[иодэтинил]бензо[*b*]тиен-2-ил)гекс-5-иналя и 7-(3-[иодэтинил]-бензо[*b*]тиен-2-ил)гепт-6-иналя в условиях макроциклизации Нозаки-Хиямы-Киши.
4. Реакция метатезиса (RCM) как эффективный метод для получения 12-членного диендинового макроцикла, сопряженного с индольным ядром.

Апробация работы

По теме диссертации опубликовано 2 статьи и тезисы 5 докладов. Материал диссертации представлялся на 1 Международной конференции и 3 Российских конференциях: 12th Tetrahedron Symposium (Sitges, Spain 2011), XIV Молодежная конференция по органической химии (Екатеринбург 2011), V Всероссийская конференция студентов и аспирантов "Химия в современном мире" (Санкт-Петербург 2011) и VI Всероссийская конференция молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием "Менделеев 2012" (Санкт-Петербург 2012).

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 139 страницах. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы из 117 наименований.

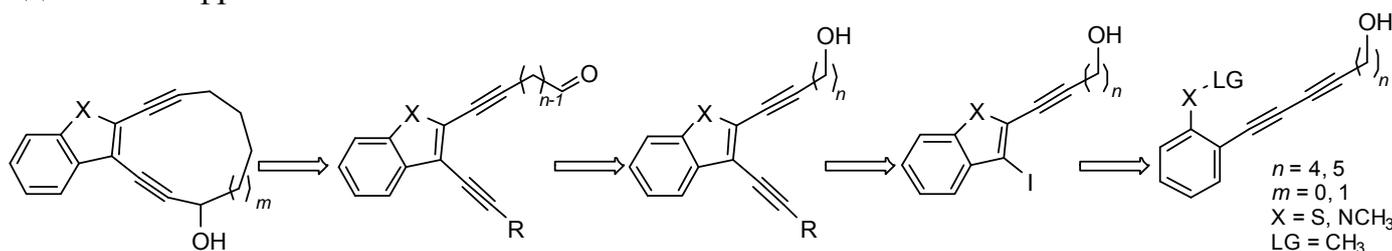
В литературном обзоре представлен материал о внутримолекулярных циклизациях *орто*-функционализированных (бута-1,3-диинил)аренов, проведена классификация процессов циклизации, рассмотрены ограничения, возможности и практическая значимость.

В первом разделе второй части с целью отработки методик синтеза *орто*-функционализированных (бута-1,3-диинил)аренов и их предшественников описывается исследование влияния условий метилирования анилинов, изомеризации интернальных динолов и кросс-сочетания по протоколу Соногаширы *о*-иод-*N,N*-диметиланилинов и *о*-иодметилсульфанилбензола с терминальными ацетиленами на протекание реакций, состав и выходы продуктов. Во втором разделе рассматриваются возможность использования и особенности протекания электрофильной циклизации и

последующего Pd/Cu-катализируемого сочетания как ключевой последовательности реакций в синтезе открытоцепных эндиinov, сопряженных с индолом и бензотиофеном. Далее обсуждаются различные варианты получения субстратов для макроциклизации из открытоцепных эндиinov и поиск эффективных и универсальных способов замыкания макроциклов. В третьей части работы представлены методики синтезов новых соединений, их физические и спектральные характеристики.

2. Основные результаты и их обсуждение.

Недавно в нашей группе был предложен новый двухстадийный подход к синтезу нециклических эндииновых систем, сопряженных с гетероинденами, где ключевой стадией является реакция внутримолекулярной циклизации *орто*-функционализированных (бута-1,3-диинил)аренов под действием внешних электрофилов с последующим замещением иода в условиях реакции Соногаширы¹. Рациональная альтернатива разнообразным подходам к получению субстратов для реакций макроциклизации в синтезе эндиinov, послужила основой для настоящей работы. Поскольку альдегидная группа является наиболее универсальной для проведения различных макроциклизаций, а классический вариант получения альдегидов – окисление соответствующих первичных спиртов, то была очевидна необходимость введения первичной гидроксильной группы в заместитель при эндииновом фрагменте:



На первом этапе работы встала задача синтеза 2-диметиламино, 2-метилсульфанилзамещенных (бута-1,3-диинил)аренов – субстратов для электрофильной циклизации.

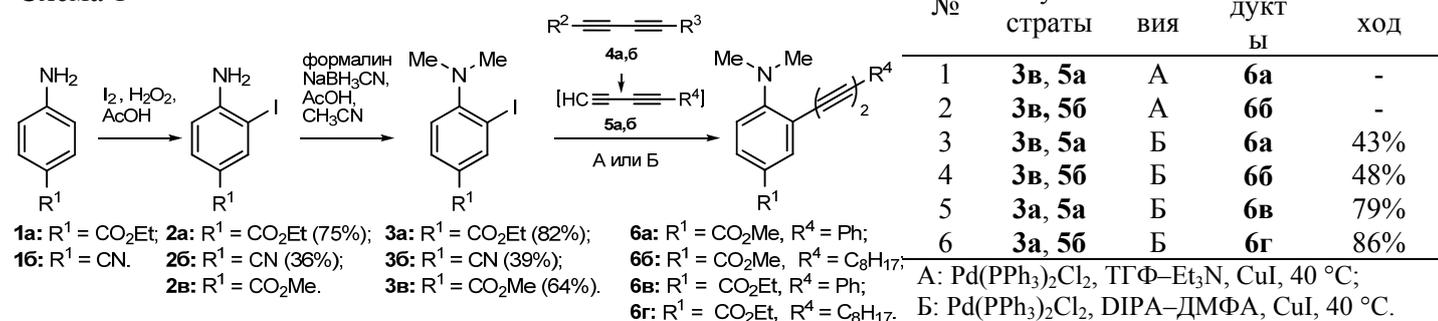
2.1. Синтез субстратов для электрофильной циклизации

Еще в пионерских работах Ларока было показано, что среди производных анилина электрофильная циклизация эффективнее протекает для диметилированных 2-этиниланилинов, поэтому в качестве объектов были выбраны 2-(бута-1,3-диинил)-*N,N*-диметиланилины. Преследуя идею получения потенциальных биологически активных соединений, было решено использовать анилины, содержащие сложноэфирную группу в 4-м положении кольца, как функцию для возможных дополнительных модификаций. Был описан единственный пример получения метил 2-иод-4-диметиламинобензоата по методике Гофмана с умеренным выходом (около 40%). С целью разработки эффективного метода синтеза 2-(бута-1,3-диинил)-*N,N*-диметиланилинов, нами было решено использовать реакцию восстановительного метилирования под действием формалина и цианоборгидрида натрия.

¹ Synlett. 2011. № 4. P. 517–520.

Полученные в реакции иодирования анилинов **1а,б** соединения **2а,б** и субстрат **2в** вводили в реакцию метилирования (схема 1). На стадии оптимизации условий метилирования эфиров 4-аминобензойной кислоты **2а,в** при охлаждении реакционной смеси (в момент добавления уксусной кислоты) наблюдалось образование моно- и диметилированных анилинов в соотношении ~ 1:1 (с конверсией ≤ 85%). Проведении этой же реакции без охлаждения позволило получить 2-иод-*N,N*-диметиланилины **3а,в** с хорошими выходами.

Схема 1

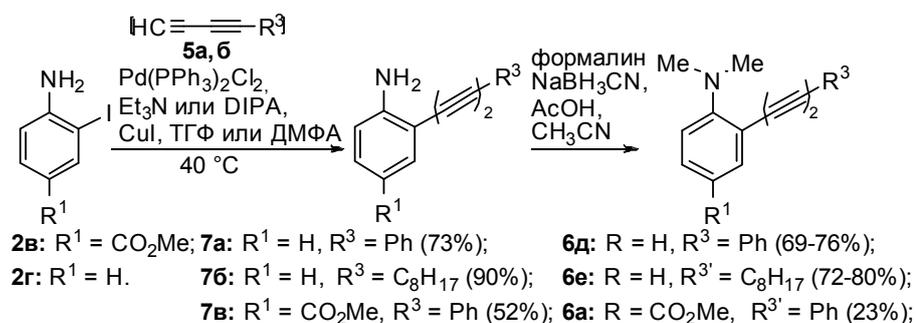


В случае субстрата **2б**, содержащего нитрильную функцию, добиться полной конверсии в соответствующий диметиланилин не удалось. В качестве основных продуктов этой реакции были выделены *N*-метил- и *N,N*-диметилпроизводные 2-иодбензонитрила с выходами 27% и 39%, соответственно, а конверсия исходного соединения составила 92 %.

Далее для синтеза диацетиленовых субстратов для электрофильной циклизации **6**, продукты *N,N*-диметилирования **3а,в** вводили в реакцию кросс-сочетания по протоколу Соногаширы с терминальными диацетиленами **5а,б** (табл. к схеме 1). Последние синтезированы по ретро реакции Фаворского в случае фенилдиацетилена (**5а**) и путем изомеризации интернального диацетиленового углеводорода **4б** (для получения **5б**). Исследования показали, что существенное влияние на протекание кросс-сочетания оказывает природа основания и растворителя. При использовании триэтиламина в среде ТГФ образование продуктов реакции арилиодида **3в** с диацетиленами **5а,б** не наблюдалось (опыты 1, 2, табл. к схеме 1). Замена системы ТГФ–Et₃N на более полярную: диметилформамид (DMФА) и диизопропаноламин (DIPA, IUPAC: 4-азагептан-2,6-диол) в качестве основания привела к полной конверсии исходных соединений за 8 ч и получению целевых продуктов **6а,б** (опыты 3, 4, табл. к схеме 1). Однако выходы были скромными, что, вероятно, связано с низкой устойчивостью терминальных диацетиленов **5а,б** в условиях реакции. Поэтому в случае субстрата **3а** количество терминальных диацетиленов было увеличено с 1.5 до 3 экв., что привело к увеличению выхода соединений **6в,г** (опыты 5, 6, табл. к схеме 1).

При проведении инверсной последовательности реакций с субстратами **2в,г** было показано, что выделенные в реакции Соногаширы соединения **7а,б** легко вступали в реакцию восстановительного метилирования (схема 2).

Схема 2

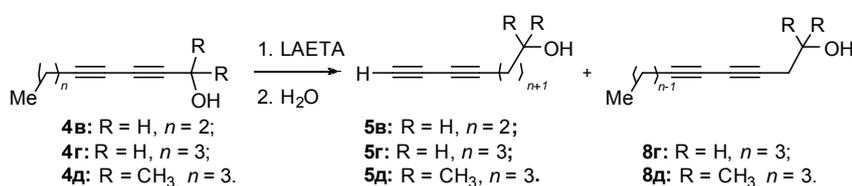


Однако аминогруппа метил 4-амино-3-[4-фенил(бута-1,3-диинил)]бензоата (**7в**) оказалась дезактивирована под действием двух акцепторных групп (сложноэфирной и диацетиленовой), которые значительно снижают ее нуклеофильность, в результате чего соединение **6а** было получено с невысоким выходом.

Таким образом, восстановительное метилирование под действием формалина и цианоборгидрида натрия является превосходной альтернативой реакции Гофмана для метилирования 2-иоданилинов, в том числе, содержащих в 4-ом положении алкоксикарбонильные заместители. Проведение реакции без охлаждения реакционной смеси на стадии добавления уксусной кислоты позволяет получать исключительно целевые *N,N*-диметилированные производные анилинов. Использование восстановительного метилирования и кросс-сочетания Соногаширы с применением ДМФА в качестве растворителя и DIPA в качестве основания представляет собой эффективный подход к синтезу 2-(бута-1,3-диинил)-*N,N*-диметиланилинов. Было показано, что восстановительное метилирование в присутствии цианоборгидрида натрия в системе CH₃COOH–CH₃CN может также успешно использоваться для диметилирования 2-(бута-1,3-диинил)анилинов при отсутствии электроакцепторного заместителя в бензольном кольце.

Для получения *орто*-функционализированных (бута-1,3-диинил)аренов, содержащих гидроксильную группу в алкильном заместителе при тройной связи был разработан подход с использованием «диацетиленовой молнии», как метода получения терминальных диацетиленовых спиртов из интернальных изомеров и Pd/Cu-катализируемого сочетания с иодаренами по протоколу Соногаширы (схема 3).

Схема 3



№	Алкадиинол	ЭДА:ТГФ (v/v)	C _{LAETA}	Соотношение изомеров (¹ H ЯМР)
1	4д	1:3	1.48 М	5д (≤5% 8д)
2	4г	1:3	1.48 М	5г (≤5% 8г)
3	4д	1:2	1.48 М	5д
4	4г	1:2	1.48 М	5г
5	4в	1:2	1.48 М	5в
6	4д	1:2	1.2 М	5д
7	4г	1:2	1.2 М	5г
8	4в	1:2	1.2 М	5в

Изомеризация более устойчивого третичного диацетиленового спирта **4д** в условиях, использованных ранее (Канд. дисс. В. Н. Сорокоумова), еще раз подтвердила, что под действием 1.48 М раствора 2-аминоэтиламида лития (LAETA) в системе ЭДА/ТГФ при соотношении растворителей 1:3, реакция протекает преимущественно с образо-

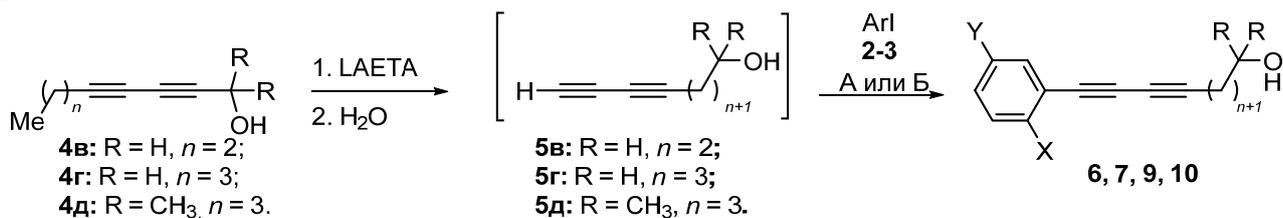
ванием терминального изомера **5д**, однако, в смеси присутствуют следовые количества гомопротаргильного изомера **8д** (опыт 1, табл. к схеме 3). Аналогичный результат был впервые получен в этих условиях для первичного спирта **5г** (опыт 2, табл. к схеме 3). С целью оптимизации условий была проведена серия экспериментов с первичными и третичными спиртами **4в-д** с увеличением доли ЭДА в системе растворителей ЭДА/ТГФ (1:2), (опыты 3–8, табл. к схеме 3). Вероятно, добавление ЭДА способствует разрушению агрегатов между алкоксидами и LAETA, что в значительной степени увеличивает активность последнего в реакциях изомеризации, проходивших с образованием исключительно терминального изомера под действием 4-кратного избытка LAETA с концентрацией как 1.48, так и 1.2 М.

Далее было проведено изучение последовательности реакций «диацетиленовая молния» – реакция Соногаширы, без выделения малоустойчивых терминальных спиртов (схема 4). Была проведена серия экспериментов для определения возможностей и ограничений данного подхода. Растворы терминальных диацетиленовых спиртов **5в-д** вводили в реакцию кросс-сочетания после «гашения» ацетиленида и избытка амида лития водой с последующей экстракцией диэтиловым эфиром. Учитывая, что первичные диацетиленовые спирты менее стабильные, чем третичные, последние использовались в модельных опытах, где Pd/Cu–катализируемое кросс-сочетание проводили в системе Et₃N–ТГФ при температуре 40°C в атмосфере аргона (опыты 1, 2, табл. к схеме 4). Было продемонстрировано, что тандем реакций проходит с полной конверсией как 2-иоднитробензола (**2д**), так и менее реакционноспособного 2-иодметилсульфанилбензола (**3г**) при использовании 3-кратного избытка интернального диацетиленового спирта **4д** и приводит к образованию 2-метил-10-(2-нитрофенил)дека-7,9-диин-2-ола (**9а**) и 2-метил-10-(2-метилсульфанил)фенилдека-7,9-диин-2-ола (**10а**) (опыты 1, 2, табл. к схеме 4).

Далее для первичных диацетиленовых спиртов была проведена серия экспериментов, направленная на изучение влияния соотношения реагентов и условий проведения реакций на выход целевого продукта. При варьировании соотношения иодаренов **2д**, **3г** и интернального диинола **4г** (опыты 3–6, табл. к схеме 4), было установлено, что полная конверсия 2-иоднитробензола в продукт **9б** наблюдалась при 3-кратном избытке диинола **4г**. В то время как для 2-иодметилсульфанилбензола проведение реакции в этих же условиях приводило к частичной конверсии **3г** ($\leq 64\%$) и позволило выделить соединение **10б** со скромным выходом (опыт 5, табл. к схеме 4). Использование 5-кратного избытка интернального спирта **4г** привело к полной конверсии субстрата **3г**, и увеличению выхода продукта **10б** (опыт 6, табл. к схеме 4). Как и в экспериментах с диацетиленовыми углеводородами, в условиях А иодид **3в** не взаимодействовал с терминальным диинолом (опыт 7, табл. к схеме 4). При смене системы Et₃N–ТГФ (условия А, табл. к схеме 4) на DIPA–ДМФА (условия Б, табл. к схеме 4), реакция протекала полностью. Такая рокировка позволила также увеличить выход продукта реакции **10б** (ср. опыты 6 и 13, табл. к схеме 4). Таким образом, было показано, что использование основания хелатного типа, увеличивающего растворимость палладиевых катализаторов, в полярном апротонном растворителе

приводит к гомогенизации реакционной смеси и увеличивает реакционную способность реагентов.

Схема 4



№	ArI	X	Y	Соотношение 4:ArI	R (n)	C _{LAETA}	Усло- вия*	Выход, % (продукт)
1	2д	NO ₂	H	4д (3:1)	CH ₃ (3)	1.48 М	А	70% (9а)
2	3г	SMe	H	4д (3:1)	CH ₃ (3)	1.48 М	А	32% (10а)
3	2д	NO ₂	H	4г (3:1)	H (3)	1.48 М	А	53% (9б)
4	2д	NO ₂	H	4г (5:1)	H (3)	1.48 М	А	61% (9б)
5	3г	SMe	H	4г (3:1)	H (3)	1.48 М	А	30% (10б)
6	3г	SMe	H	4г (5:1)	H (3)	1.48 М	А	52% (10б)
7	3в	NMe ₂	COOMe	4г (5:1)	H (3)	1.48 М	А	– (6ж)
8	3в	NMe ₂	COOMe	4г (5:1)	H (3)	1.48 М	Б	61% (6ж)
9	3в	NMe ₂	COOMe	4в (4:1)	H (2)	1.2 М	Б	75–82% (6з)
10	3д	COOMe	H	4д (4:1)	CH ₃ (3)	1.2 М	Б	93% (11а)
11	3д	COOMe	H	4г (4:1)	H (3)	1.2 М	Б	88% (11б)
12	3г	SMe	H	4д (3:1)	CH ₃ (3)	1.2 М	Б	46% (10а)
13	3г	SMe	H	4г (5:1)	H (3)	1.48 М	Б	64% (10б)
14	3г	SMe	H	4г (3.5:1)	H (3)	1.2 М	Б	89% (10б)
15	3г	SMe	H	4в (3.5:1)	H (2)	1.2 М	Б	87% (10в)
16	2г	NH ₂	H	4в (3.5:1)	H (2)	1.2 М	Б	77% (7г)
17	3е	NMe ₂	H	4в(3.5:1)	H (2)	1.2 М	Б	79% (6и)
18	3ж	HNMe	COOEt	4в (3.5:1)	H (2)	1.2 М	Б	74 (6к)
19	3а	NMe ₂	COOEt	4в (3.5:1)	H (2)	1.2 М	Б	76–82% (6л)

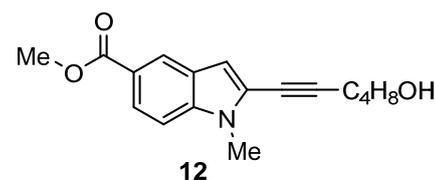
* условия проведения реакции Pd/Cu- катализируемого сочетания:

А: Pd(PPh₃)₂Cl₂, TGF–Et₃N, CuI, 40 °С;

Б: Pd(PPh₃)₂Cl₂, DIPА–ДМФА, CuI, 40 °С.

Влияние концентрации LAETA на выход продуктов изомеризации, стало возможно оценить только по результатам кросс-сочетания образующихся терминальных изомеров. Уменьшение концентрации супероснования с 1.48 М до 1.2 М снизило степень осмоления терминальных изомеров, как следствие, привело к увеличению выходов целевых продуктов и позволило использовать исходные интернальные диацетиленовые спирты с меньшим избытком (опыты 9–11, 14–19, табл. к схеме 4). Показательными являются опыты 13 и 14 (табл. к схеме 4): уменьшение концентрации LAETA привело к увеличению выхода соединения **10б** в 1.5 раза даже при уменьшении соотношения интернальный спирт–арилиодид (с 5:1 до 3.5:1).

Для уменьшения времени протекания реакции Соногаширы, что должно было позволить снизить загрузку динола, было решено увеличить концентрацию (в расчете на арилиодид с 0.08 М до 0.3 М). В результате было обнаружено, что целевой продукт **6з** при более высоких концентрациях катализатора, претерпевал внутримолекулярную циклизацию при активации тройной связи солями меди (I), либо палладия (II) с образованием индола **12**.

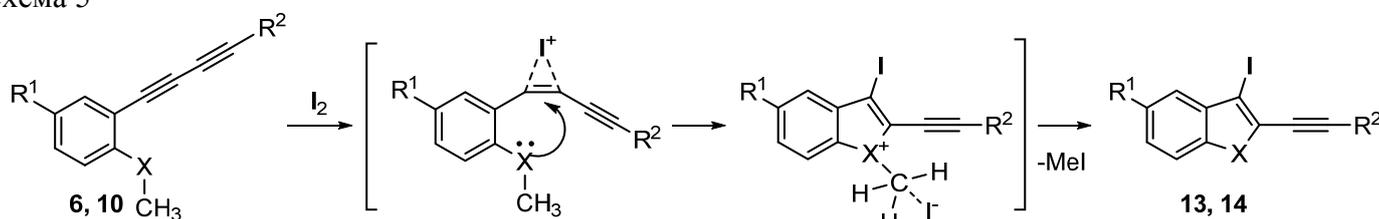


2.2. Синтез 2,3-диэтинилзамещенных индолов и бензотиофенов

Дальнейшие эксперименты были направлены на исследование последовательности реакций электрофильной циклизации и сочетания Соногаширы как способа синтеза открытоцепных эндиновых систем, содержащих гидроксильный заместитель при одной из тройных связей.

Проведенные исследования внутримолекулярной электрофильной циклизации полученных 2-диметиламино-, 2-метилсульфанилзамещенных (бута-1,3-диинил)-аренов под действием иода показали, прежде всего, зависимость характера протекания реакции от природы растворителя и строения субстрата. Наиболее значимым оказалось влияние растворителей. В среде полярного апротонного ацетонитрила циклизации протекали медленно, с низким выходом (для *S*-субстрата, опыт 3, табл. к схеме 5), или не протекали совсем (для *N*-субстратов, опыты 1, 2, табл. к схеме 5). В то время как в среде хлористого метилена реакция протекала быстро, достаточно гладко, давая продукты циклизации с хорошими выходами (опыты 4–8, табл. к схеме 5).

Схема 5



№	Субстрат	X	R ¹	R ²	Выход	Продукт
CH ₃ CN, комнатная температура, 3–4 часа						
1	6б	NMe	COOMe	C ₈ H ₁₇	-	13а
2	6ж	NMe	COOMe	C ₅ H ₁₀ OH	-	13б
3	10б	S	H	C ₅ H ₁₀ OH	49%	14а
CH ₂ Cl ₂ , 40 °С, 30 мин.						
4	10б	S	H	C ₅ H ₁₀ OH	93%	14а
5	10в	S	H	C ₄ H ₈ OH	86–95%	14б
6	10а	S	H	C ₄ H ₈ C(CH ₃) ₂ OH	83%	14в
7	10г	S	H	C ₃ H ₆ OH	91%	14г
8	6ж	NMe	COOMe	C ₅ H ₁₀ OH	71%	13б
9	6л	NMe	COOEt	C ₄ H ₈ OH	61–65%	13в
10	6л→6м	NMe	COOEt	C ₄ H ₈ OTBDMS	71–78%	13г
11	6з→6н	NMe	COOMe	C ₄ H ₈ OTBDMS	89%	13д
12	6и	NMe	H	C ₄ H ₈ OH	57%	13е
13	6и→6о	NMe	H	C ₄ H ₈ OTBDMS	77%	13ж

Лимитирующей стадией электрофильной циклизации считается первая, в которой переходное состояние заряжено больше, чем исходные субстраты (схема 5) и использование полярных растворителей должно увеличивать её скорость. Однако наблюдаемое активирующее действие дихлорметана, а не ацетонитрила, свидетельствует о том, что лимитирующей стадией является не электрофильная активация, а последняя стадия всего процесса – бимолекулярное нуклеофильное замещение (схема 5).

Для субстрата **6л**, наряду с образованием целевого индола, по данным масс-спектрометрии и ЯМР ¹H спектроскопии в реакции наблюдалась последующая атака иода по второй тройной связи, что приводило к смеси трудноразделимых продуктов (опыт 9, табл. к схеме 5). При введении защитной *трет*-бутилдиметилсилильной

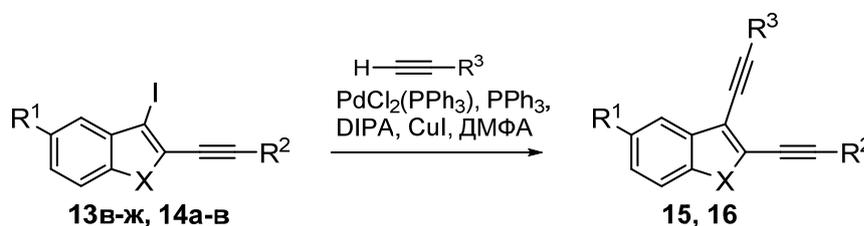
(TBDMS) группировки реакции протекали чисто, исключительно с образованием целевых 3-иод-2-этинил индолов **13г,д** (опыты 10, 11, табл. к схеме 5).

Дальнейшие опыты с анилином **6и** показали (опыт 12, табл. к схеме 5), что при отсутствии акцепторного заместителя в 4-м положении кольца повторная атака иода по свободной тройной связи в продукте циклизации не наблюдается. Однако продукт реакции **13е** оказался весьма нестабильным соединением, склонным к осмолению. Введении защитной TBDMS группировки позволило стабилизировать и выделить продукт **13ж** с хорошим выходом (опыт 13, табл. к схеме 5).

Таким образом, в экспериментах с анилинами было обнаружено комплексное влияние заместителей (гидроксильной группы при 2-(окта-1,3-диинильном) фрагменте, и 4-этоксикарбонильной группы) и природы растворителей на протекание электрофильной циклизации.

Выделенные в результате внутримолекулярной циклизации 3-иод-2-этинил(*S,N*)гетероиндены **13в-ж**, **14а-в** были использованы в качестве исходных соединений для последующего кросс-сочетания с терминальными ацетиленами для получения целевых открытоцепных эндиринов.

Схема 6



№	Суб-страт	R ¹	R ²	R ³	Время реакции	t, °C	C _м , моль/л	Выход (продукт)
X = S								
1	14б	H	C ₄ H ₈ OH	TMS	17 ч	50 °C	0.03–0.05	51% (15а)
2	14б	H	C ₄ H ₈ OH	TMS	17 ч	70 °C	0.03–0.05	43% (15а)
3	14а	H	C ₅ H ₁₀ OH	TMS	17 ч	40 °C	0.03–0.05	57% (15б)
4	14б	H	C ₄ H ₈ OH	TMS	6 ч	50 °C	0.1–0.13	83% (15а)
5	14б	H	C ₄ H ₈ OH	CH ₂ OH	3 ч	50 °C	0.1–0.13	78% (15в)
6	14б	H	C ₄ H ₈ OH	C ₂ H ₄ OTBDMS	3 ч	50 °C	0.1–0.13	81–83% (15г)
7	14а	H	C ₅ H ₁₀ OH	TMS	5 ч	50 °C	0.1–0.13	88% (15б)
8	14в	H	C ₄ H ₈ C(CH ₃) ₂ OH	C ₂ H ₄ OTBDMS	5 ч	50 °C	0.1–0.13	81% (15д)
X = NMe								
9	13в	COOEt	C ₄ H ₈ OH	TMS	17 ч	40 °C	0.03–0.05	61% (16а)
10	13г	COOEt	C ₄ H ₈ OTBDMS	TMS	17 ч	40 °C	0.03–0.05	60% (16б)
11	13г	COOEt	C ₄ H ₈ OTBDMS	TMS	17 ч	50 °C	0.03–0.05	62% (16б)
12	13г	COOEt	C ₄ H ₈ OTBDMS	TMS	17 ч	70 °C	0.03–0.05	46% (16б)
13	13г	COOEt	C ₄ H ₈ OTBDMS	TMS	5 ч	50 °C	0.1–0.13	80–84% (16б)
14	13д	COOMe	C ₄ H ₈ OTBDMS	C ₄ H ₈ OH	3.5 ч	50 °C	0.1–0.13	82% (16в)
15	13е	H	C ₄ H ₈ OH	TMS	5 ч	50 °C	0.1–0.13	86% (16г)
16	13ж	H	C ₄ H ₈ OTBDMS	CH ₂ OH	3.5 ч	50 °C	0.1–0.13	62% (16д)

В ходе оптимизации условий реакции Соногаширы было показано, что наиболее существенное влияние на ход реакции оказывает концентрация реагентов. Так проведение опытов при концентрациях 0.03–0.05 М в интервале температур от 40 до 70 °С, показало, что полная конверсия исходных соединений наблюдалась за 16–18 часов, длительное нагревание приводило к осмолению, при этом продукты реакции были выделены с низкими выходами (опыты 1–3, 9–12, табл. к схеме 6). При увеличении концентрации исходного иодэтинилгетероиндена в 3 раза (до 0.13 М) кросс-сочетание с моноацетиленами протекало значительно быстрее, снижалось образование продуктов осмоления, и увеличивался выход целевых продуктов реакции (опыты 4–8, 13–15, табл. к схеме 6).

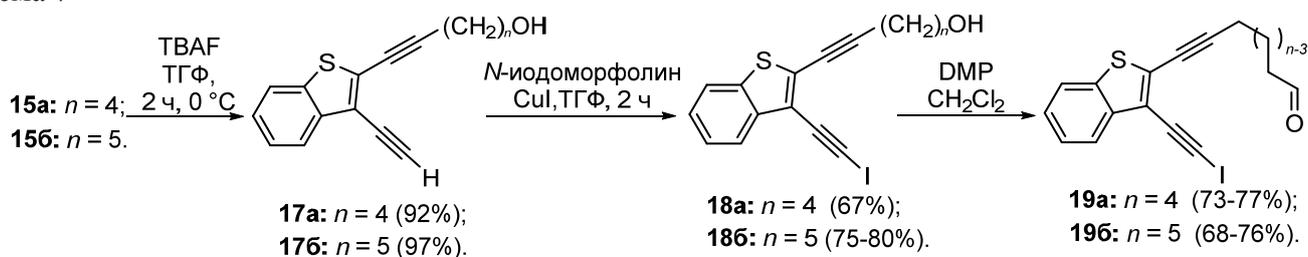
Таким образом, оптимизация условий проведения реакции электрофильной циклизации и последующего кросс-сочетания позволила получить ряд диэтинилгетероинденов **15а-д**, **16а-д** для исследования возможных путей получения макроциклических эндииновых систем.

2.3. Подходы к синтезу макроциклических эндиинов, аннелированных с бензотиофеном

Наиболее распространенным подходом к синтезу макроциклических эндииновых систем, приводящих к образованию новой С-С связи, является реакция Нозаки-Хияма-Хиши. Следующим шагом стала разработка подходов к получению исходных соединений для реакции Нозаки.

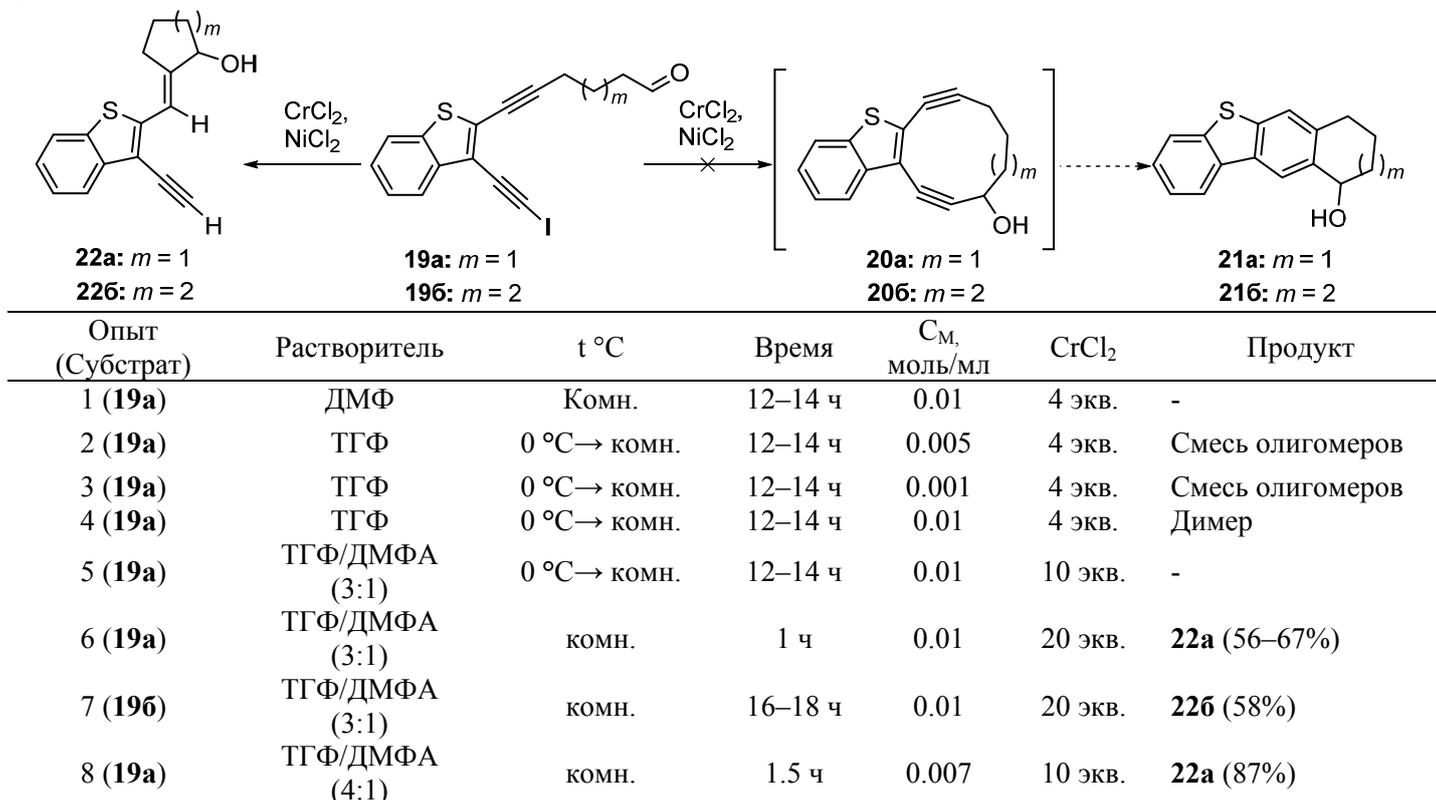
В результате последовательного десилилирования соединений **15а,б**, иодирования полученных терминальных ацетиленов под действием *N*-иодморфолина в присутствии CuI и окисления гидроксильной группы под действием перииодинана Десса-Мартина (DMP) целевые субстраты **19а,б** для реакции внутримолекулярной циклизации по протоколу Нозаки с различной длиной углеводородной цепи при альдегидной группе были получены с хорошими выходами (схема 7).

Схема 7



Исследования реакции макроциклизации соединений **19а,б** (схема 8) показали, что в среде ДМФА, как при комнатной, так и при пониженных температурах, при концентрации 10^{-2} М, циклизация не протекала (опыт 1, табл. к схеме 8). Другой классический подход – использование ТГФ в качестве растворителя – показал, что в данной среде при концентрации катализатора от 10^{-2} до 10^{-3} М довольно быстро протекали превращения исходных альдегидов, однако, вне зависимости от температурного режима и концентрации, основными продуктами были различные олигомеры (опыты 2–4, табл. к схеме 8).

Схема 8

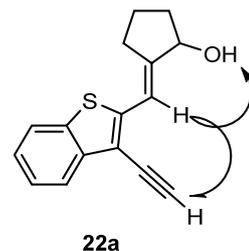
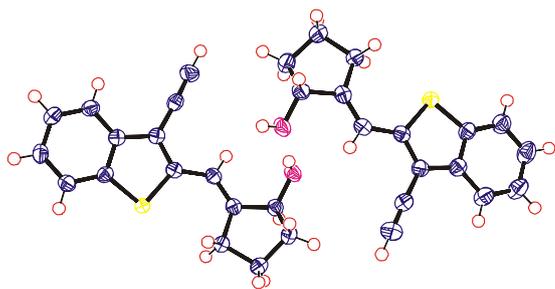


Дальнейшие исследования проводились в смеси ТГФ/ДМФА. В результате было показано, что в условиях опыта 5 реакция не протекала даже за 24 часа (опыт 5, табл. 5). В то время как использование 20-кратного избытка $CrCl_2$ приводило к образованию продуктов **22a,б** с хорошими выходами (опыт 6 и 7, табл. к схеме 8). В следующем опыте с альдегидом **19a** (опыт 8, табл. к схеме 8) была снижена концентрация, и проведение реакции в смеси растворителей ТГФ/ДМФА в соотношении 4:1 позволило выделить продукт **22a** с улучшенным выходом.

Первоначальное предположение, что реакции внутримолекулярной циклизации Нозаки и циклизации Бергмана протекали последовательно *in situ*, оказалось ошибочным. Несмотря на то, что по данным масс-спектров высокого разрешения молекулярная масса продукта оказалась равной 254.0763 (что соответствует массе продукта циклизации Бергмана **21a**), протонный, углеродный, корреляционные спектры ЯМР и ИК-спектры указывали на присутствие в молекуле одной терминальной тройной связи и образование новой двойной связи. Совокупность спектральных данных показала, что реакция Нозаки не протекает, а образуются соединения **22a,б**.

Структура соединений **22a,б** была установлена на основании комплекса данных физико-химических методов исследования. Так, в спектре ЯМР 1H соединений **22a,б** в среде $DMCO-d_6$ характерным является сигнал протона гидроксильной группы в области 5.3 м. д. в виде дублета, что служит подтверждением образования новой C-C связи между альдегидной группой и тройной связью. Присутствие гидроксильной группы подтверждается наличием в ИК-спектре полосы поглощения при 3292 см^{-1} . В пользу присутствия в полученном соединении терминальной тройной связи свидетельствуют прямые скалярные C-H взаимодействия терминального ацетиленового атома водорода ($\delta = 4.7$ м. д.) и *sp*-гибридизованного атома углерода ($\delta = 90$ м. д.), наблюдаемые в спектре HMQC.

(*E*)-конфигурация двойной связи в соединении **22a** была установлена на основании диполь-дипольных взаимодействий олефинового атома водорода с атомом Н гидроксильной группы, наблюдаемых в спектрах NOESY. Выводы о строении полученного соединения **22a** были подтверждены данными рентгеноструктурного анализа. Таким образом, было отмечено нетривиальное

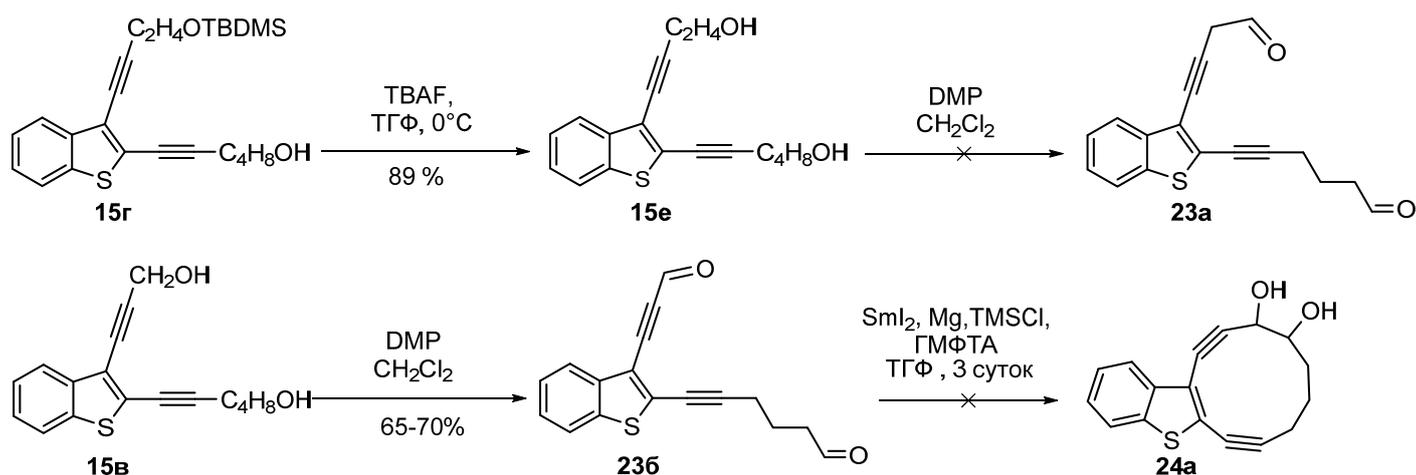


взаимодействие альдегидной группы и тройной связи одного и того же заместителя бензотиофенового цикла, в результате чего исходные альдегиды **19a,б** полностью превращаются в продукты внутримолекулярной *exo*-циклизации – аллильные спирты **22a,б**. Поскольку в условиях реакции Нозаки для бензотиофенов **19a,б**, синтез 10- и 11-членных циклов оказался невозможным, то с целью синтеза макроциклов было исследовано несколько способов образования С-С связи, ранее не описанных для макроциклизации 11- и 12-членных эндиновых систем.

В основу последующих экспериментов лег распространенный подход сочетания диальдегидов под действием иодида самария в присутствии гексаметилфосфортриамида (ГМФТА) и триметилсилилхлорида (TMSCl), который применялся в ключевой стадии замыкания макроциклов в синтезе пароциклофанов с различным размером цикла.

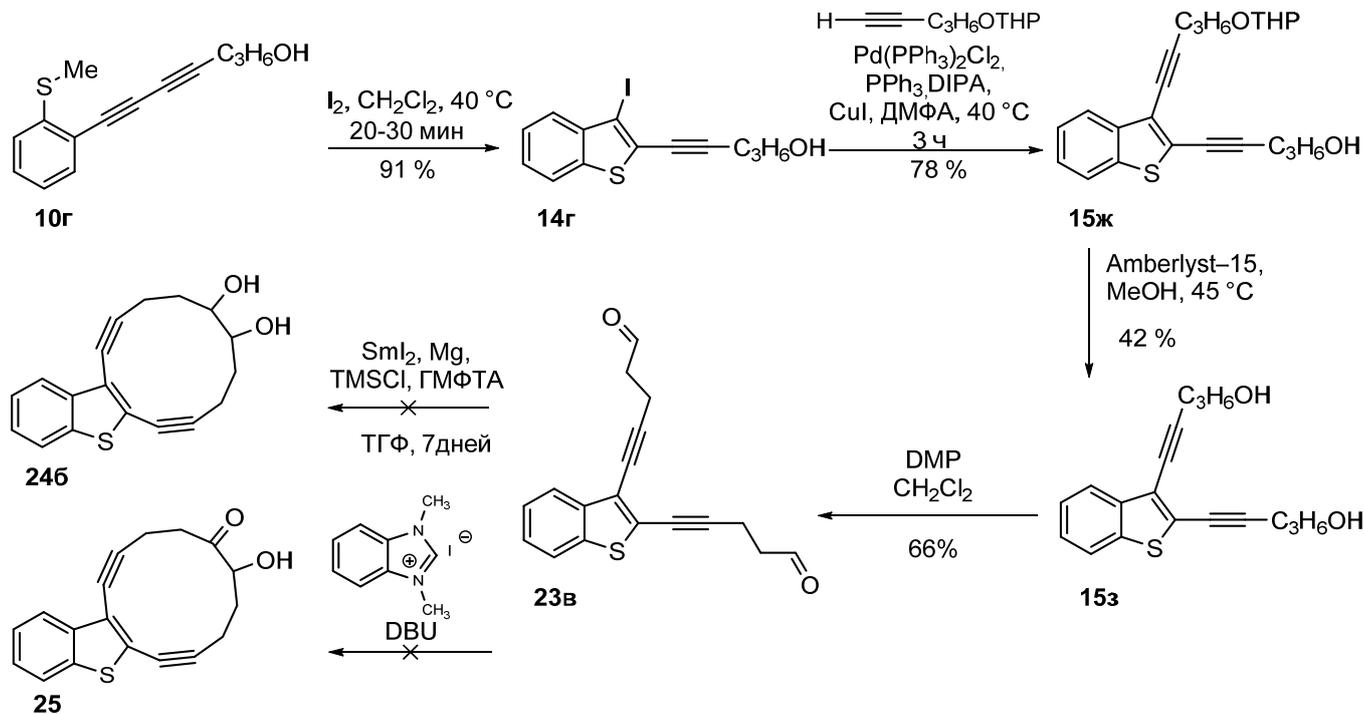
Первые попытки синтезировать исходные диальдегиды из открытоцепных эндинов **15в,г**, содержащих бензотиофеновый фрагмент, были осуществлены под действием DMP (схема 9). В то время как соединение **23a** с альдегидной группой в пропаргильном положении оказалось нестабильным, субстрат **23б** легко был получен по стандартной методике. К сожалению, в условиях пинаколинового сочетания наблюдалось лишь осмоление малостабильного диальдегида **23б**.

Схема 9



Неудачные эксперименты при получении макроциклов из несимметричных молекул, также описывается в литературе, в то время как для симметричных субстратов макроциклизация протекает легче. На следующем этапе были воспроизведены условия получения симметричного диальдегида **23в**, разработанные ранее в нашей группе (схема 10).

Схема 10

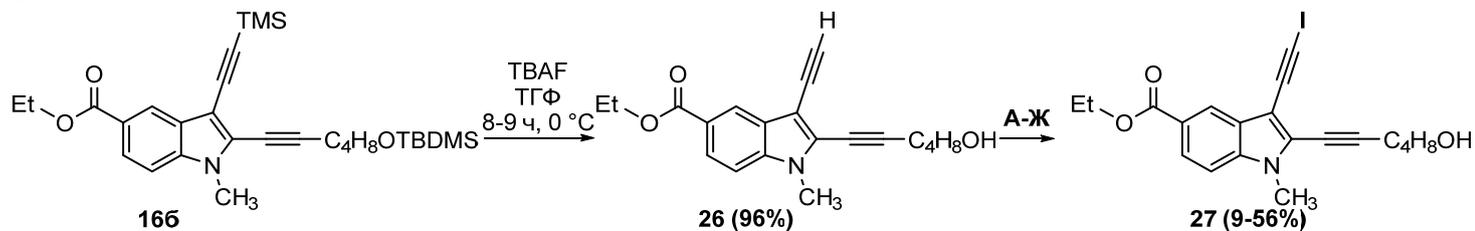


Попытки макроциклизации диальдегида **23в**, проводимые по протоколу бензоиновой конденсации при катализе гетероциклическими аминокарбенами (эффективный подход межмолекулярного сочетания альдегидов) и пинаколинового сочетания, также не позволили выделить целевые соединения **24б**, **25**, а привели исключительно к осмолению реакционной смеси

2.4. Подходы к синтезу макроциклических эндинов, аннелированных с индолом

С целью получения субстратов для реакции макроциклизации по протоколу Нозаки из диэтинилиндола **16б**, предполагалось получить соединения, содержащие альдегидную группу с одного конца эндиновой системы, и иод с другого конца. Одновременное снятие силильных групп в соединении **16б** было осуществлено под действием четырехкратного избытка фторида тетрабутиламмония в среде ТГФ (схема 11). Однако попытки провести иодирование этинильного заместителя в соединении **2б** под действием различных реагентов оказались безуспешными (условия А–Ж, схема 11). В большинстве экспериментов протекало несколько конкурентных реакций с образованием трудноразделимой смеси продуктов. В системе NIS–AgNO₃–DMF (Г) терминальная тройная связь подвергалась гидратации с образованием исключительно одного продукта. Примечательно, что в среде ацетона (Д) также наблюдалась гидратация ацетиленового фрагмента, однако, наряду с кетоном были получены и другие побочные продукты. Многократные попытки выделения индивидуальных продуктов методом колоночной хроматографии в условиях других опытов не увенчались успехом.

Схема 11



А: BuLi, NIS (или I₂), ТГФ; Б: LDA, NIS, ТГФ; В: NIS, AgNO₃, ТГФ; Г: NIS, AgNO₃, ДМФА; Д: NIS, AgNO₃, ацетон; Е: *N*-иодморфолин, ТГФ, CuI; Ж: морфолин, I₂, бензол.

Целевой продукт **27** удалось выделить из сложной смеси с выходом 56% только в результате иодирования в условиях **Б**. Следует отметить, что даже эти условия нельзя отнести к препаративным, поскольку на очистку целевого соединения колоночной хроматографией потребовалось несколько дней.

В связи с полученными отрицательными результатами дальнейшие исследования в данном направлении не проводились. Было решено исследовать альтернативные пути.

Одним из способов замыкания макроциклов может служить реакция метатезиса олефинов. Для внутримолекулярного формирования новой С=С связи необходимо введение в молекулу двух терминальных алкенильных фрагментов. Предварительно проведенные расчеты методом DFT [B3LYP/6-31++G(d,p)] (автор выражает благодарность проф. А. Ф. Хлебникову за проведение квантово-химических расчетов) показали, что получение 10-, 11-членных диендинов этим методом не возможно.

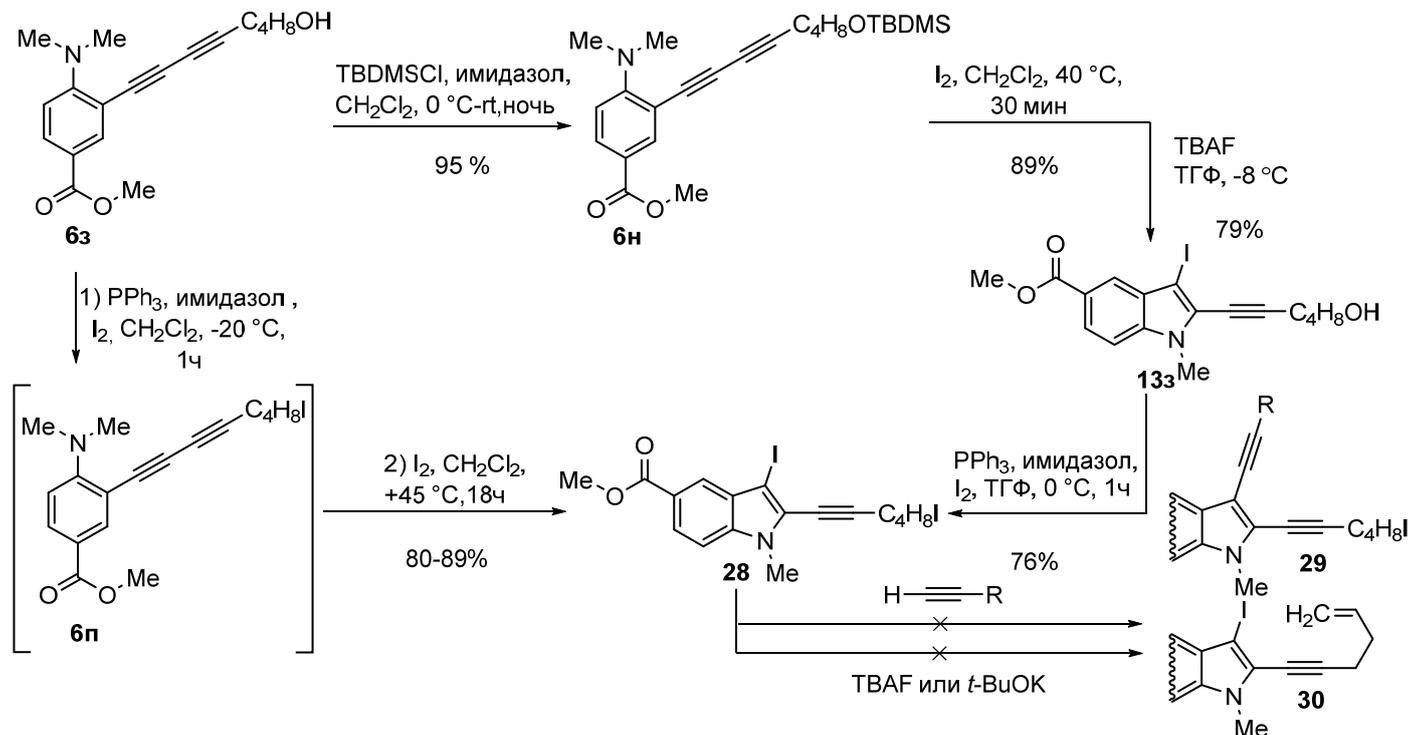
В связи с этим дальнейшей задачей работы стал синтез субстрата для 12-членного макроцикла на основе ендиина, сопряженного с индольным фрагментом. Для реализации поставленной задачи было изучено два подхода к синтезу метил 2,3-ди(гекс-5-ен-1-инил)-1-метил-1*H*-индол-5-карбоксилата **32**, включающих получение синтетических предшественников: дииодидов **28** и **30**.

Подход А. Синтез соединения **28** был реализован двумя путями (схема 12), в результате последовательных модификаций метил 3-(8-гидроксиокта-1,3-диинил)-4-(диметиламино)бензоата **6з** и реакции электрофильной циклизации.

Использование селективного и мягкого способа замещения спиртовой группы на иод и дальнейшее нагревание реакционной смеси до 40 °С, после полной конверсии исходного динола в соответствующий интермедиат **6п**, наблюдаемой методом ТСХ, с добавлением еще одного эквивалента иода оказалось весьма эффективной тактикой. Единственный продукт внутримолекулярной электрофильной циклизации **28** был выделен с высоким выходом.

Введение галогена в молекулу **6з** и последующая циклизация без выделения продукта замещения является новым ранее неописанным процессом (схема 12). В результате было продемонстрировано, что данный подход является эффективной альтернативой синтеза соединения **28** через последовательность реакций, требующих защиты ОН группы.

Схема 12



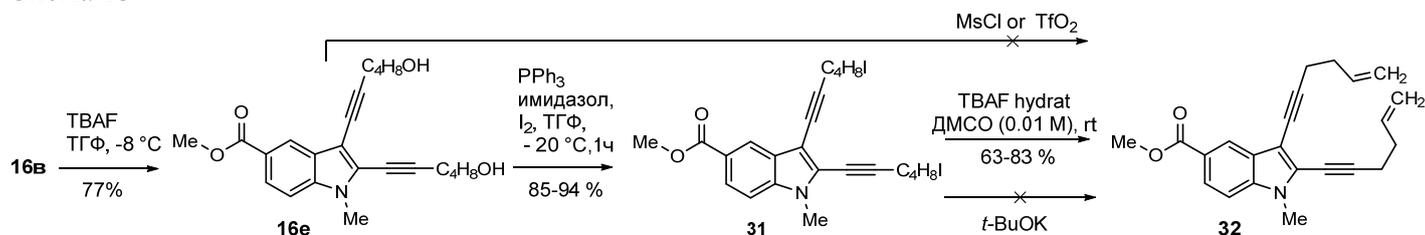
Данный эксперимент оказался показательным и для исследований электрофильной циклизации. Введение иода вместо ОН группы, с одной стороны, привело к увеличению времени реакции, но с другой – помогло избежать побочных процессов присоединения иода к тройной связи продукта циклизации.

В условиях реакции моноэлиминирования иода в соединении **28** под действием *трет*-бутилата калия реакция протекала медленно с частичной конверсией исходного соединения и с образованием сложно разделяемой смеси продуктов. Аналогичные результаты были получены и при использовании гидрата фторида тетрабутиламмония (ТВАФ).

Представлялось целесообразным использовать реакцию замещения второго атома иода в соединении **28** на синтетически полезный ацетиленовый фрагмент. В качестве реагентов в реакции Pd/Cu-катализируемого сочетания, протекающей исключительно с арилиодидами и не затрагивающей иодалкильный фрагмент, были использованы ацетилены с триметилсилильным и гидроксиалкильным заместителями. Однако реакционная способность соединения **28** оказалась настолько низкой, что он не вступал даже в реакцию кросс-сочетания по протоколу Соногаширы.

Подход Б. Альтернативным вариантом получения субстратов для элиминирования стал синтез диолов. Выделенное с хорошими выходами после снятия силильной защиты соединение **16е** было исследовано в реакциях мезитилирования/получения трифлатов и дальнейшего отщепления легко уходящих групп, проводимых *in situ* (схема 13).

Схема 13



Однако в первом случае продукт вступал в конкурирующий процесс нуклеофильного замещения мезитатной группы на хлор, а вторая реакция останавливалась на получении трифлатов.

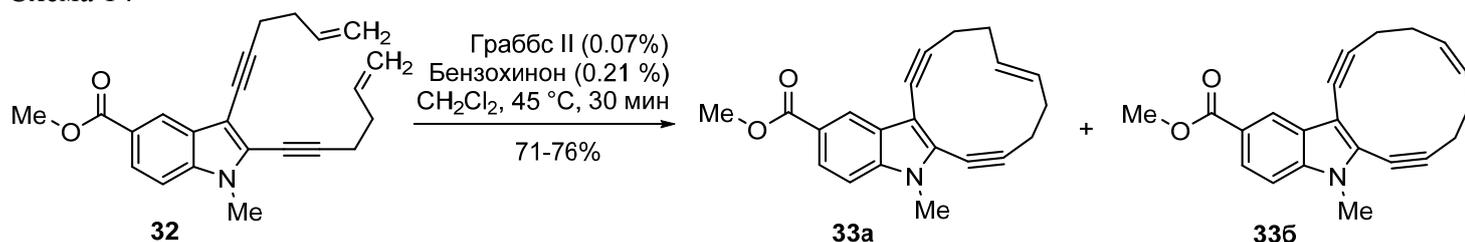
Наиболее эффективным оказался вариант дизамещения обеих гидроксильных группы на иод. Однако, как и в случае с соединением **28**, последующее дегидрогалогенирование под действием *трет*-бутилата калия не привело к диолефинам.

Была также исследована нетривиальная методика проведения элиминирования HI в мягких условиях под действием TBAF гидрата при комнатной температуре, когда наряду с конкурирующим процессом нуклеофильного замещения протекает элиминирование с образованием терминальной двойной связи². При получении соединения **32** нами впервые показана эффективность системы TBAF гидрат–ДМСО при параллельном диэлиминировании HI с образованием двух терминальных алкенильных групп.

Реакция метатезиса олефинов – достаточно новый универсальный способ замыкания циклов. Ранее нами была впервые показана возможность использования метатезиса как эффективного способа получения 12-членного диендиинового макроцикла, аннелированного с бензотиофеном³.

В продолжение изучения возможностей применения и ограничений метатезиса как способа получения эндиновых макроциклов была проведена реакция для субстрата **32**, содержащего индольное ядро (схема 14).

Схема 14



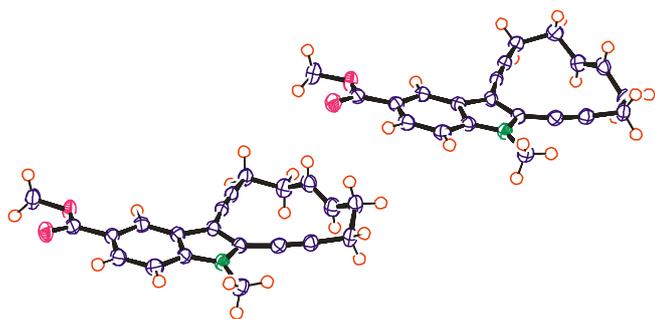
Макроциклизация по реакции метатезиса проводилась при кипячении в дихлорметане под действием катализатора Граббса второго поколения в присутствии бензохинона. По окончании 30 минут по данным ТСХ мониторинга наблюдалась полная конверсия исходного диолефина в продукт реакции. Очищенная колоночной хроматографией реакционная смесь по данным спектров ЯМР ¹H содержала в качестве продукта смесь *E* (**33а**) и *Z* (**33б**) изомеров в соотношении 6:1 с суммарным выходом 76%. При последующем разделении изомеров с помощью колоночной хроматографии

² Synthesis. 2006. № 18. P. 3085–3091.

³ Eur. J. Org. Chem. 2012. Vol. 2012. № 29. P. 5660–5664.

удалось выделить фракцию с индивидуальным изомером, который был охарактеризован полным набором физико-химических методов. Константа спин-спинового взаимодействия атомов водорода при двойной связи, образовавшейся в результате реакции метатезиса, была определена на основании данных экспериментов ЯМР ^1H с селективной развязкой от атомов водорода соседних метиленовых групп, и составила 15 Гц. Такое значение константы соответствует *транс* – изомеру, который преобладает и в смеси продуктов, выделенных в другой фракции колоночной хроматографией.

На основании данных рентгеноструктурного анализа было показано, что выделенный в индивидуальном виде *E*-изомер (**33a**) представляет собой молекулу с планарной хиральностью. Выводы о строении согласуются с ранее полученными данными для 12-членного диендиинового макроцикла, аннелированного с бензотиофеном.



Таким образом, было показано, что реакция метатезиса является прекрасной альтернативой традиционным подходам к синтезу эндииновых макроциклических соединений. Для индолов, функционализированных сложноэфирной группой и достаточно активированных для нуклеофильных реагентов, мягкие условия протекания внутримолекулярной макроциклизации при катализе рутеновыми комплексами являются оптимальными.

Выводы

1. Восстановительное метилирование под действием формалина и цианоборгидрида натрия является эффективным методом *N,N*-диметилирования как 2-иоданилинов, в особенности, замещенных в 4-м положении сложноэфирной группой, так и 2-(бута-1,3-диинил)анилинов.
2. Реакция Соногаширы терминальных диацетиленов с 2-иод-*N,N*-диметиланилином не протекает в системе ТГФ–Et₃N; для получения 2-(бута-1,3-диинил)-*N,N*-диметиланилинов необходимо использовать ДМФА в качестве растворителя и 4-азагептан-2,6-диола (DIPA) в качестве основания.
3. Многопозиционная изомеризация интернальных первичных и третичных диацетиленовых спиртов под действием 2-аминоэтиламида лития (1.2 M, в смеси ЭДА/ТГФ 1:2) – эффективный способ получения терминальных изомеров, и с последующим Pd/Cu-катализируемым кросс-сочетанием с арилиодидами является удобным методом получения ω-арилалкадиинолов, содержащих электрондонорные и электроноакцепторные заместители в ароматическом ядре.
4. Для электрофильной циклизации 2-диметиламино-, 2-метилсульфанилзамещенных (бута-1,3-диинил)аренов под действием иода, лимитирующей стадией процесса, по видимому, является бимолекулярное нуклеофильное замещение при уходящей метильной группе, поэтому в среде малополярного хлористого метилена реакция протекает быстро, давая продукты циклизации с хорошими выходами, а в среде ацетонитрила для *N*-субстратов образование продуктов не наблюдается, для *S*-субстрата реакция проходит медленно, с низким выходом.
5. Для 6-(3-[иодэтинил]бензо[*b*]тиен-2-ил)гекс-5-иналя и 7-(3-[иодэтинил]-бензо[*b*]тиен-2-ил)гекс-6-иналя в условиях реакции Нозаки в смеси растворителей ТГФ/ДМФ (3:1) при действии 20-кратного избытка CrCl₂ и каталитического количества NiCl₂ вместо замыкания 10-ти и 11-членных эндиинового макроциклов наблюдается циклизация с участием альдегидной группы и тройной связи заместителя во 2-м положении бензотиофенового цикла с образованием 2-метиленциклопентанольного или 2-метиленциклогексанольного фрагментов.
6. Реакция метатезиса (RCM) 2,3-ди(гекс-5-ен-1-инил)-1-метил-1*H*-индол-5-карбоксилата под действием катализатора Граббса второго поколения представляет собой эффективный метод замыкания 12-членного диендиинового макроцикла, сопряженного с индольным ядром. Реакция приводит к смеси *E* и *Z* изомеров относительно образующейся двойной связи в соотношении 6:1. Выделенный в индивидуальном виде *E*-изомер представляет собой молекулу с планарной хиральностью.

Основное содержание диссертационной работы изложено в следующих публикациях:

Список статей, опубликованных в журналах, содержащихся в перечне ВАК РФ:

1. Данилкина Н. А., Куляшова А. Е., Балова И. А. Внутримолекулярные циклизации функционализированных диенов // Химия Гетероциклических Соединений. 2012. № 1. С. 100–111.
2. Kulyashova A. E. An acetylene zipper – Sonogashira reaction sequence for the efficient synthesis of conjugated arylalkadienols / Kulyashova A. E., Sorokoumov V. N., Popik V. V., Balova I. A. // Tetrahedron Letters. 2013. Vol. 54. P. 2235–2238.

Список других работ:

1. Куляшова А. Е., Сорокоумов В. Н., Балова И. А. «Диацетиленовая молния» диенолов в синтезе функционализированных (бута-1,3-диинил)аренов. Материалы докладов. XIV Молодежная конференция по органической химии. Екатеринбург. 10–14 мая. 2011. С. 321–333.
2. Куляшова А. Е., Сорокоумов В. Н., Балова И. А. Тандем реакций «Диацетиленовая молния» и кросс-сочетания Соногаширы в синтезе функционализированных (бута-1,3-диинил)ареновых спиртов. Тезисы докладов. V Всероссийская конференция студентов и аспирантов “Химия в современном мире”. Санкт-Петербург. 2011. С. 384–385.
3. Danilkina N. A. Towards enediyne systems *via* electrophilic cyclization of diacetylenes. / Danilkina N. A., Kulyashova A. E., Braese S., Balova I. A. // XII Tetrahedron symposium. Book of abstracts. Spain. Sitges. June 21–24. 2011. P2.120
4. Куляшова А. Е., Михеева Е. В., Балова И. А. Синтез *o*-(бута-1,3-диинил)-*N,N*-диметиланилинов. Тезисы докладов. VI Всероссийская конференция молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием “Менделеев 2012”. Санкт-Петербург. 3–7 апреля. 2012. С. 311–313 .
5. Данилкина Н. А. Электрофильная циклизация диацетиленов как ключевая стадия в синтезе ендиеновых систем. / Данилкина Н. А., Куляшова А. Е., Braese S., Балова И. А. // Тезисы докладов VI Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием “Менделеев 2012”. Санкт-Петербург. 3–7 апреля. 2012. С. 56–58.