

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В.Ломоносова

на правах рукописи

Шорохов Виталий Владимирович

**Новые превращения донорно-акцепторных циклопропанов и
алкенов, стимулируемые функциональной группой в донорном
заместителе**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2024

Работа выполнена на кафедре органической химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

Научный руководитель: **Иванова Ольга Александровна**, кандидат химических наук

Официальные оппоненты: **Сухоруков Алексей Юрьевич** – доктор химических наук, профессор, ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН», ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией органических и металл-органических азот-кислородных систем №9

Перекалин Дмитрий Сергеевич – доктор химических наук, ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН», заведующий лабораторией функциональных элементоорганических соединений (№ 133)

Хорошутин Андрей Васильевич – кандидат химических наук, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», химический факультет, кафедра химии нефти и органического катализа, ведущий научный сотрудник лаборатории гетероатомных соединений

Защита диссертации состоится «20» ноября 2024 г. в 12 часов 30 минут на заседании диссертационного совета МГУ.014.1 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, МГУ, химический факультет, аудитория 446.

E-mail: maloshitskaya@org.chem.msu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) на портале «Диссовет»: <https://dissovet.msu.ru/dissertation/3126>

Автореферат разослан «15» октября 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета МГУ.014.1
кандидат химических наук

О.А. Малошицкая

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Донорно-акцепторные циклопропаны (ДАЦ) привлекают особое внимание химиков как эффективные строительные блоки в синтезе сложных циклических и ациклических скелетов. Интерес к ДАЦ обусловлен легкостью и селективностью раскрытия малого цикла, связанным с высоким напряжением в этой системе и поляризацией связи между атомами углерода, несущими электроноакцепторный и электронодонорный заместители. Активация таких циклопропанов чаще всего достигается применением кислот Льюиса или Бренстеда, координация которых по акцепторной группе приводит к ослаблению связи C(1)–C(2), вплоть до полного разрыва. Выбор строения исходного циклопропана, способа активации малого цикла к раскрытию в совокупности с подбором подходящего партнера позволяет предопределять и тонко регулировать реакционную способность ДАЦ в различных процессах: реакциях с нуклеофилами, радикалами, диполярфилами, в процессах (3+n)-циклоприсоединения и аннелирования, а также добиваться высокой диастерео- и энантиоселективности. Это делает процессы с участием ДАЦ мощным инструментом в современном органическом синтезе карбо- и гетероциклических соединений, в том числе сложных полициклических соединений и скелетов биологически активных веществ.

Степень разработанности темы. Одним из направлений исследований нашей группы в последние годы является изучение химии донорно-акцепторных циклопропанов и алкенов, в которых донор или акцептор принимают прямое участие в реакции за счет наличия дополнительных реакционных центров. При этом использование циклопропанов с прединсталированной функциональной группой, позволяет разрабатывать различные оригинальные атом-экономичные процессы, в которых за счет одной или небольшого числа стадий происходит значительный прирост молекулярной сложности в продукте. Долгое время усилия групп проф. Вана, Керра и др. были сконцентрированы на использовании циклопропанов, обладающих нуклеофильным центром или диполярфильным фрагментом в *орто*-положении донорного ароматического заместителя в реакциях внутримолекулярного раскрытия малого цикла или (3+n)-аннелирования. Напротив, реакционная способность ДАЦ с электрофильным центром в *орто*-положении изучена крайне ограниченно. Важно, что для большинства описанных превращений ДАЦ заместитель в *орто*-положении донорной ароматической группы влиял лишь на легкость протекания реакции за счет своих электронных и стерических эффектов, не изменяя направление превращения. Исследования, в которых заместитель напрямую вовлечен в протекающий процесс или его модификация играет ключевую роль в активации ДАЦ, представлены лишь в единичных публикациях.

Цель и задачи исследования. Цель работы заключалась в разработке новых методов синтеза карбо- и гетероциклов на основе превращений активированных донорно-акцепторных алкенов и циклопропанов, содержащих дополнительный реакционный центр в донорном ароматическом заместителе.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

- 1) Разработка подходов к синтезу исходных *орто*-(бромметил)- и *орто*-гидроксиарилзамещенных ДАЦ и 2-(4-гидроксиарилден)малонатов.
- 2) Изучение превращения таких субстратов в замещенные изоиндолины, 1,2-дигидронафталины, 2,3-дигидробензофураны и бензилциклопропаны.
- 3) Разработка методов модификации полученных соединений с целью формирования более сложных полициклических структур – каркасов известных биоактивных молекул.

Объект и предмет исследования. Объектом исследования являются *орто*-(бромметил)- и *орто*-гидроксиарилзамещенные ДАЦ, а также 2-(4-гидроксиарилден)малонаты. Предметом исследования является разработка новых превращений донорно-акцепторных циклопропанов и алкенов, открывающих пути к синтезу изоиндолинов, 1,2-дигидронафталинов, 2,3-дигидробензофуранов и бензилциклопропанов, а также закономерности протекания этих процессов и потенциал практического применения новых соединений.

Методология исследования. На начальной этапе были разработаны методы синтеза исходных соединений. Затем была проведена оптимизация условий целевых превращений путем варьирования концентрации, растворителя, температуры, загрузки катализатора, основания и вспомогательных реагентов. Далее были изучены границы применимости каждого процесса. После разработанные методы были применены для синтеза структурных мотивов физиологически активных веществ. В завершении, были изучены механизмы исследуемых превращений. В диссертационной работе использовались методы колоночной хроматографии и перекристаллизации для выделения и очистки продуктов реакции. Для доказательства строения новых соединений использовали данные ЯМР-, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения для анализа состава реакционных смесей, а также элементного анализа для подтверждения их чистоты и однородности.

Научная новизна.

- 1) Разработан новый метод синтеза производных изоиндолина на основе двойного алкилирования первичных аминов *орто*-(бромметил)арилзамещенными ДАЦ. Этот подход был использован также для синтеза производных бензо[*b*]пирролизидина и бензо[*e*]индолизидина.
- 2) Впервые в реакции расширения цикла ДАЦ был задействован электрофильный центр на экзоциклическом sp^3 -гибризованном атоме углерода, входящем в состав

донорной группы. Данный подход был положен в основу нового метода синтеза замещенных 1,2-дигидронафталинов и 1,4-метанобенз[с]оксепинов.

- 3) Обнаружен новый тип активации ДАЦ в реакциях раскрытия малого цикла, основанный на изомеризации фенолзамещенных циклопропанов в *орто*- или *пара*-хинонметидные интермедиаты. Показано, что данный тип активации применим в реакциях раскрытия малого цикла С-нуклеофилами различной природы, в частности, илидами серы с получением 2,3-дигидробензофуранов.
- 4) В работе представлен первый пример двойного метиленового переноса от двух молекул илида диметилсульфоксония к 2-(4-гидроксиарилден)малонатам. На основе этой реакции был разработан подход к синтезу ранее неизвестного класса (гет)арилметилзамещенных ДАЦ.

Теоретическая значимость. В ходе работы нами был продемонстрирован новый подход к применению *орто*-(бромметил)арилзамещенных ДАЦ в качестве перспективных 1,4-диэлектрофилов в реакциях с би- и тридентантными нуклеофилами. Найден новый тип реакции расширения цикла ДАЦ, в ходе которого был задействован электрофильный центр при sp^3 -гибризованном атоме углерода в *орто*-положении донорного ароматического заместителя. Разработан концептуально новый метод активации ДАЦ, основанный на циклопропан-хинонметидной изомеризации *орто*-гидроксиарил- и *орто*-(тозиламино)арилзамещенных ДАЦ. Описан первый пример последовательного введения в структуру молекулы двух метиленовых групп на примере взаимодействия 2-(4-гидроксиарилден)малонатов с двумя молекулами илида диметилсульфоксония.

Практическая значимость.

- 1) На основе реакции получения изоиндолинов был разработан телескопический синтез структурного аналога природного противоопухолевого агента (+)-*кристина А*.
- 2) Диастереоселективной модификацией 1,2-дигидронафталинов был получен ряд 1,4-метанобенз[с]оксепинов – трициклических семичленных лактонов, структурных аналогов природного противоопухолевого агента *неоклейстантоксина*.
- 3) На основе (4+1)-аннелирования 2-(2-гидроксиарил)замещенных ДАЦ с илидами серы был разработан подход к диастереоселективному синтезу 2,3-дизамещенных дигидробензофуранов – важных фармакофоров. Модификацией одного из 2,3-дигидробензофуранов был получен структурный аналог обезболивающего *гидрокодона*.
- 4) Разработан эффективный и простой в реализации метод синтеза ранее неизвестного подтипа ДАЦ – (4-гидроксиарил)- и (1*H*-индол-3-ил)метилциклопропанов – новых перспективных строительных блоков в синтезе физиологически активных карбо- и гетероциклических соединений.

Положения, выносимые на защиту.

- 1) Взаимодействие *орто*-(бромметил)арилзамещенных ДАЦ с первичными аминами различного строения позволяет получать производные изоиндолина. Данный подход может быть применен для синтеза трициклических производных бензо[*b*]пирролизидина и бенз[*e*]индолизидина.
- 2) Реакция расширения цикла *орто*-(бромметил)арилзамещенных ДАЦ может приводить к получению замещенных 1,2-дигидронафталинов. Данные соединения могут быть превращены в 1,4-метанобенз[*c*]оксепины в *one pot* условиях.
- 3) Депротонирование *орто*-гидроксиарилзамещенных ДАЦ инициирует их спонтанную изомеризацию в *орто*-хинонметиды. Перехват данного интермедиата илидами серы позволяет получить замещенные 2,3-дигидробензофураны (в ряде случаев – с высокой *транс*-диастереоселективностью), а взаимодействие с другими *S*-нуклеофилами приводит к продуктам формального раскрытия малого цикла. Также данная методология может быть применена для активации *орто*-(тозиламино)арилзамещенного ДАЦ к раскрытию диметилмалонатом.
- 4) В ходе домино-процесса в одну стадию из 2-(4-гидроксиарилден)- и 2-[(1*H*-индол-3-ил)метил]малонатов реакцией последовательного двойного метиленового переноса от двух молекул илида диметилсульфоксония могут быть получены бензилциклопропаны и их гетероциклические аналоги.

Степень достоверности результатов. Достоверность полученных результатов обеспечивалась использованием совокупности спектральных методов: спектроскопии ЯМР (¹H, ¹³C, HSQC, HMBC, NOESY), масс-спектрометрии высокого разрешения, спектров ИК, рентгеноструктурного анализа и данных элементного анализа.

Личный вклад автора. Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в планировании работы, разработке методов синтеза исходных и конечных соединений, анализе и обработке спектральных данных, представлении результатов на конференциях, написании и публикации научных статей.

Публикации. По результатам исследовательской работы опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus, RSCI) и рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Апробация работы. По результатам исследовательской работы опубликовано 15 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях. Результаты работы были представлены на следующих конференциях: «Ломоносов-2021, 2022, 2023, 2024» (секция «Органическая химия»); «Марковниковские чтения. WSOC-2021, 2024»; IX и X Молодежных конференциях ИОХ РАН (2021 и 2023); VI международной конференции «Advances in Synthesis and Complexing» (2022), симпозиуме по алкинам и

малым циклам «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии» (2023); XXIV Международной научно-практической конференции «Химия и химическая технология в XXI веке» (2023); VII Северо-Кавказском Симпозиуме по органической химии (2024).

Структура и объём работы. Диссертационная работа изложена на 178 страницах машинописного текста, содержит 64 схемы, 5 рисунков, 5 таблиц и состоит из 6 разделов: Введения, Обзора литературы, Обсуждения результатов, Экспериментальной части, Заключения, Списка литературы. Список литературы содержит 208 наименований.

Основное содержание диссертационной работы

Многофункциональные строительные блоки широко используются в современном органическом синтезе, и на протяжении многих лет разработка эффективных превращений таких соединений в разнообразные карбо- и гетероциклы остается для химиков-синтетиков актуальной задачей. Донорно-акцепторные циклопропаны и алкены представляют собой важные классы полифункциональных соединений, перспективные для синтеза различных молекулярных каркасов благодаря синергизму реакционной способности малого цикла или двойной связи, электронодонорной и электроноакцепторной групп. Введение функциональных групп в донорный или акцепторный заместитель циклопропанов или алкенов дает возможность их использования в качестве дополнительных реакционных центров для конструирования различных молекулярных скелетов. В нашей работе мы исследовали класс (гет)арилзамещенных донорно-акцепторных циклопропанов и алкенов, содержащих дополнительную функциональную группу в донорном заместителе. Выбирая субстраты, предорганизованные для одновременного использования нескольких пространственно сближенных реакционных центров в превращениях с подходящими партнерами, можно обеспечить легкий путь к одностадийному получению конденсированных структур.

В данной работе на основе реакций с участием ДАЦ, содержащих в *орто*-положении донорного ароматического заместителя бромметильную группу, были разработаны методы синтеза производных изоиндолина, бенз[*e*]индолизидина, 1,2-дигидронафталина и 1,4-метанобенз[*c*]оксепина (Схема 1, a-d), а также структурных аналогов (+)-*кристина А* и *неоклейстантоксина*. На примере 2-гидроксиарилзамещенных ДАЦ был показан новый подход к активации малого цикла к раскрытию *C*-нуклеофилами и разработаны методы синтеза производных 2,3-дигидробензофурана и замещенной бутановой кислоты (Схема 1, e,f). Кроме того, для такого подтипа донорно-акцепторных алкенов как 2-(4-гидроксиарилиден)малонаты был реализован процесс двойного метиленового переноса с участием метилица диметилсульфоксония, открывающий путь к получению бензилциклопропанов и их гетероциклических аналогов (Схема 1, g, h).

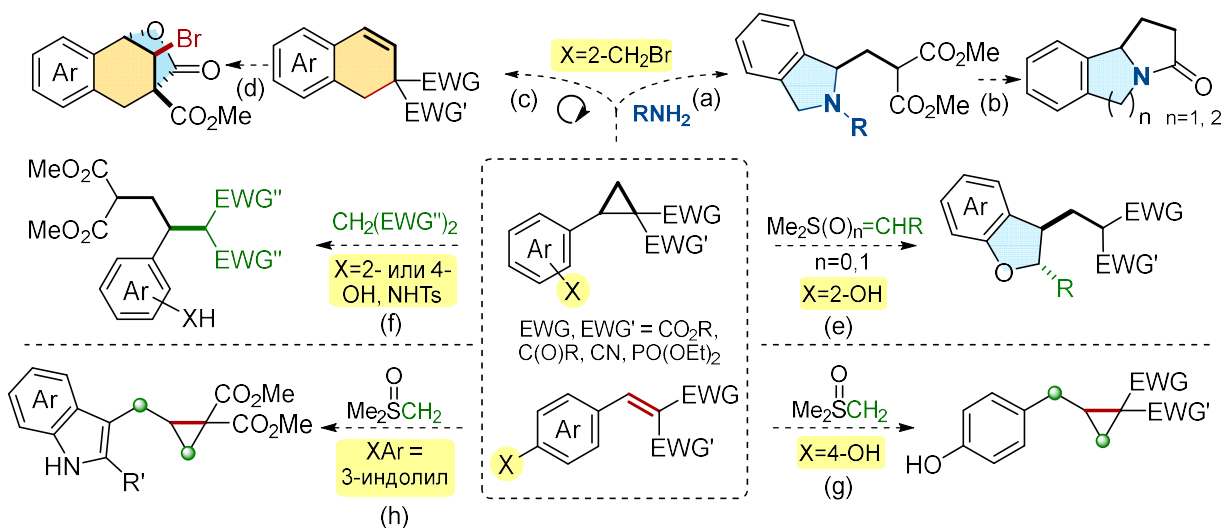


Схема 1. Исследуемые превращения (гет)арилзамещенных донорно-акцепторных циклопропанов и алкенов, содержащих функциональную группу в донорном заместителе.

1. Новый метод синтеза изоиндолинов. Получение структурных аналогов (+)-крипина А

Полифункциональные ДАЦ, содержащие дополнительный электрофильный реакционный центр в структуре донорного заместителя, достаточно редко используются в качестве строительных блоков в синтезе циклических систем. В то же время, на наш взгляд, такие ДАЦ являются перспективным подтипом активированных малых циклов. Синтетически доступными субстратами этого типа являются 2-[2-(бромметил)арил]замещенные ДАЦ **1**. При этом, формально такие циклопропаны, содержащие несколько альтернативных электрофильных центров, способны выступать в роли 1,4-диэлектрофилов, в которых центры находятся на атоме углерода **C(2)** малого цикла и у бензильного атома бромметильного фрагмента (**Схема 2, а**). Взаимодействие циклопропанов типа **1** с партнерами, обладающими несколькими нуклеофильными центрами, открывает пути к синтезу циклических и полициклических скелетов. Одним из доступных классов таких партнеров являются первичные амины, способные проявлять себя как моно-, би- и даже тридентантные нуклеофилы. В данной работе на основе домино-реакции с участием циклопропана **1** с первичными аминами **2** был разработан метод синтеза замещенных изоиндолинов **3**, этот класс соединений представляет значительный интерес ввиду широкого спектра их биологической активности. Кроме того, разработанная методология была использована нами для получения производных бензо[*b*]пирролизидина и бенз[*e*]индолизидина (**Схема 2, б**).

На начальном этапе исследования мы использовали анилин **2a** в качестве модельного амина и изучили его взаимодействие с циклопропаном **1a** в присутствии карбоната калия и иодида калия в ацетонитриле при нагревании в закрытой вials при 150 °С. К нашему

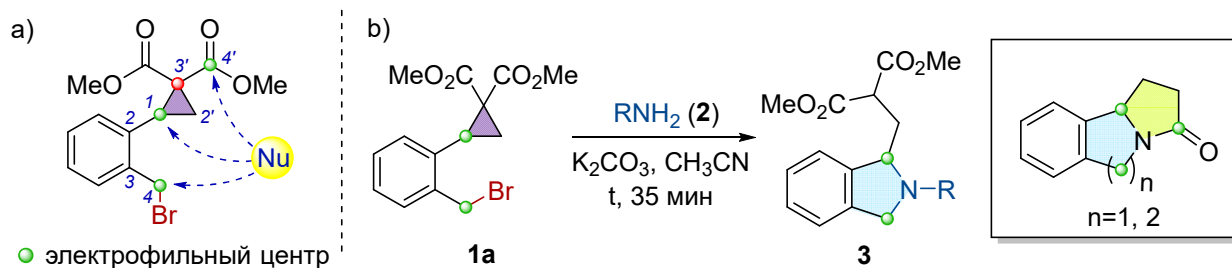


Схема 2. а) Реакционные центры ДАЦ 1. б) Схема получения изоиндолинов.

удивлению, мы наблюдали не только нуклеофильное замещение бромид-иона, но и атаку атомом азота по С(2)-положению трехчленного цикла с образованием изоиндолина **3a**. Короткая оптимизация показала, что наиболее эффективно реакция протекала при нагревании **1a** с 3.0 экв. амина **2a** в присутствии 1.0 экв. карбоната калия в ацетонитриле при 150 °С и приводила к продукту **3a** с выходом 76%, в то время как при 90 °С селективно образовывался вторичный амин **4a** с выходом 89%.

Данный процесс успешно протекал при использовании ароматических аминов **2b-f** с электронейтральными и донорными заместителями в бензольном кольце и приводил к получению изоиндолинов **3b-f** с высокими выходами (Схема 3).

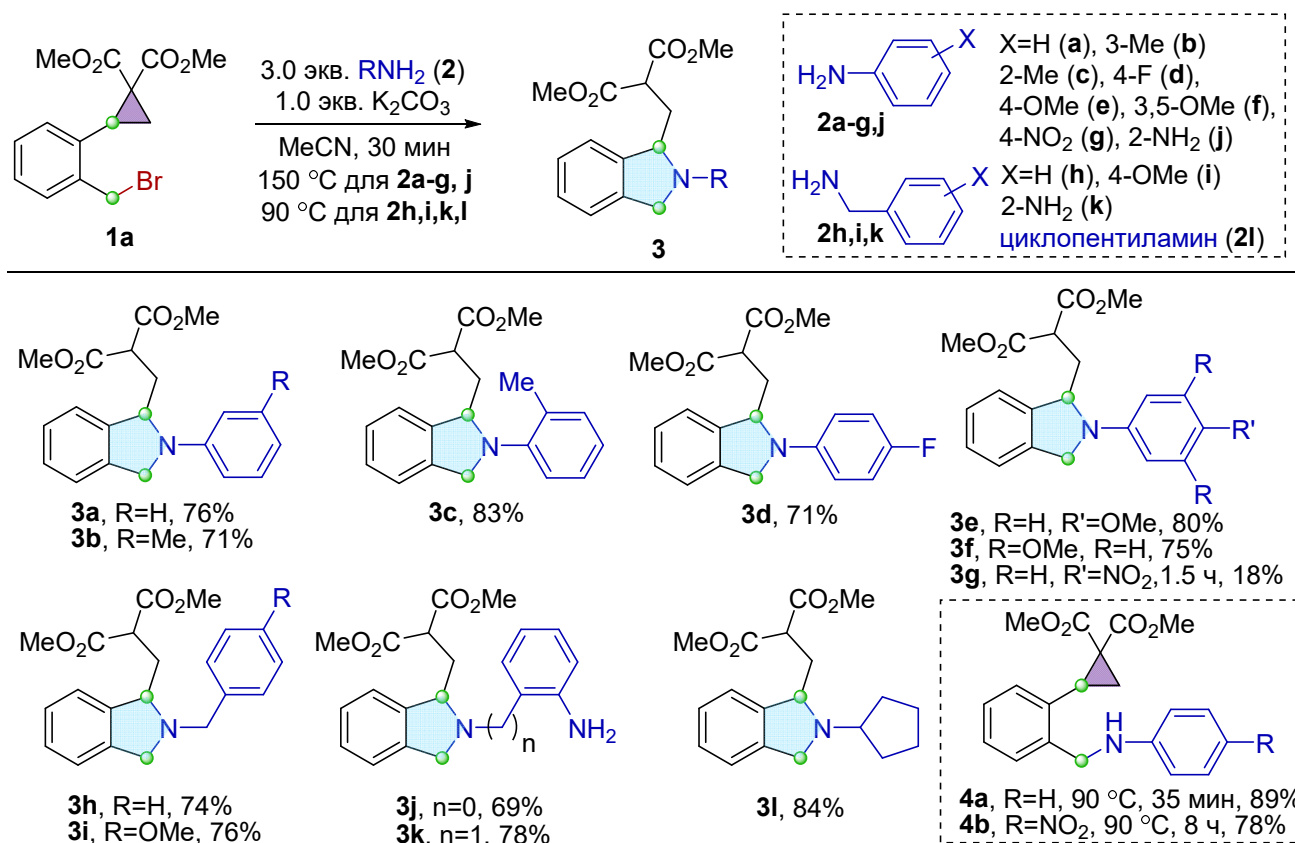


Схема 3. Синтез изоиндолинов.

Напротив, при использовании *para*-нитроанилина **2g** реакция существенно замедлялась. В результате после нагревания реакционной смеси в течение 1.5 часов продукт **3g** был получен с выходом 18%. При этом основным продуктом реакции

являлся аминзамещенный циклопропан **4b**. Понижение температуры реакции до 90 °С позволило нам селективно получить вторичный амин **4b** с выходом 78%.

Взаимодействие циклопропана **1a** с *орто*-фенилендиамином **2j** приводило к селективному алкилированию только одной из двух эквивалентных аминогрупп с образованием изоиндолина **3j** с выходом 69%. Взаимодействие более нуклеофильных по сравнению с анилинами бензиламинов **2h,i** эффективно протекало уже при 90 °С, и изоиндолины **3h,i** были получены с выходами 74% и 76% соответственно. Отметим, что при взаимодействии ДАЦ **1a** с 2-(аминометил)анилином **2k** реакция протекала с высокой хемоселективностью с образованием в качестве единственного продукта изоиндолина **3k** с выходом 78%. Кроме этого, на примере реакции **1a** с циклопентиламином **2l** было показано, что и алифатические первичные амины эффективно могут быть использованы в синтезе замещенных изоиндолинов **3**.

На основании полученных данных мы предположили, что исследуемый процесс протекает как домино-реакция, включающая алкилирование первичного амина бромметильной группой с последующей атакой того же атома азота по электрофильному атому С(2) циклопропана (Схема 4).

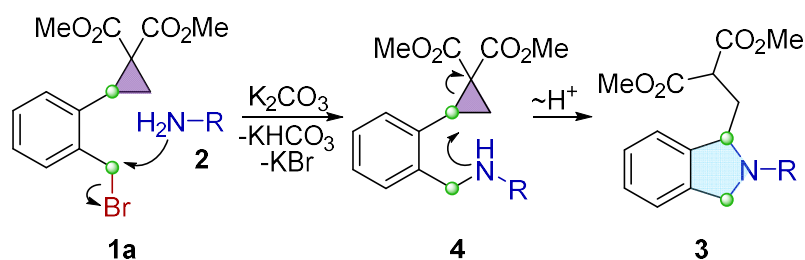


Схема 4. Предполагаемый механизм образования изоиндолинов.

Разработанную методологию получения изоиндолинов мы использовали также в дивергентном синтезе конденсированных гетероциклических структур, содержащих изоиндолиновый фрагмент. Используя различные способы генерации аминогруппы, исходя из бромметильного фрагмента циклопропана **1**, были разработаны методы синтеза трициклических соединений **6,7,9**. Взаимодействием циклопропана **1a** с азидом натрия с последующей обработкой продукта трифенилфосфином был получен иминофосфоран, при гидролизе которого в смеси ТГФ/Н₂О самопроизвольно протекала циклизация генерируемого *in situ* 2-(2-аминометилфенил)замещенного циклопропана в бенз[*e*]индолизидин **6** (Схема 5, путь А). Удаление сложноэфирной группы в продукте **6** с помощью щелочного гидролиза и декарбоксилирования приводило к получению бенз[*e*]индолизидина **7** с суммарным выходом 44% за 5 стадий.

Еще более эффективный подход к получению бенз[*e*]индолизидина **7** был разработан на основе гидрогенолиза в присутствии 5% Pd/С *N*-бензилзамещенного изоиндолина **3h**. Отметим, что удаление бензильной защиты протекало селективно с сохранением двух эндоциклических связей N-CH(R)Ar, и при этом самопроизвольно происходила

циклизация с формированием пирролидонового фрагмента трициклической системы **6** (Схема 5, путь В). Последующее деалкоксикарбонилирование привело к образованию соединения **7** с суммарным выходом 64% за 4 стадии.

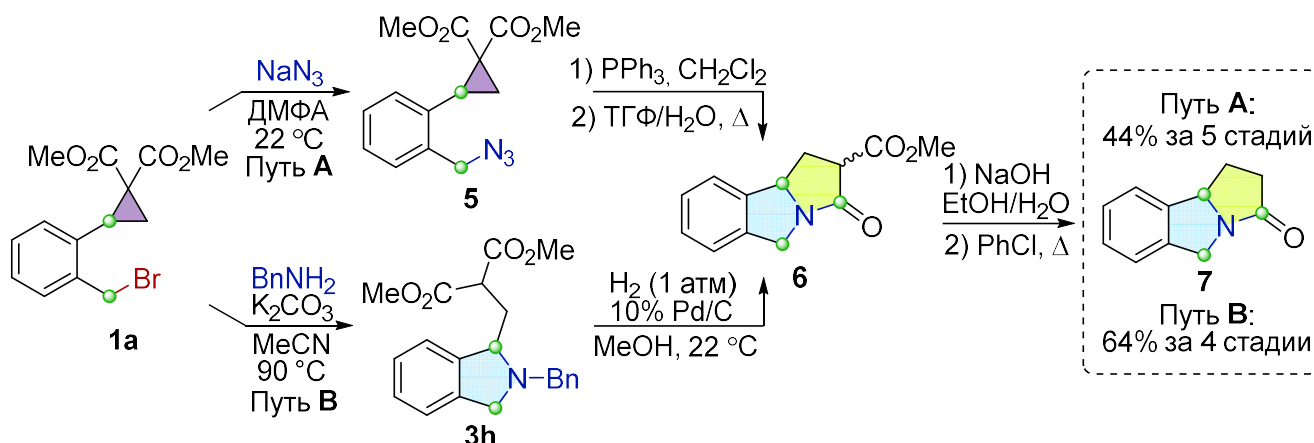


Схема 5. Синтез производного бенз[е]индолизидина.

Наконец, восстановление боргидридом натрия в присутствии хлорида никеля(II) нитрила **8**, полученного из бромида **1a**, приводило к образованию *орто*-аминоэтилфенилзамещенного циклопропана, из которого при нагревании в диоксане с выходом 20% было получено производное тетрагидропирроло[2,1-*a*]изохинолина **9**. Отметим, что этот структурный мотив присутствует во многих биоактивных алкалоидах, например в (+)-*кристине А*, (-)-*троллине* и др. (Схема 6).

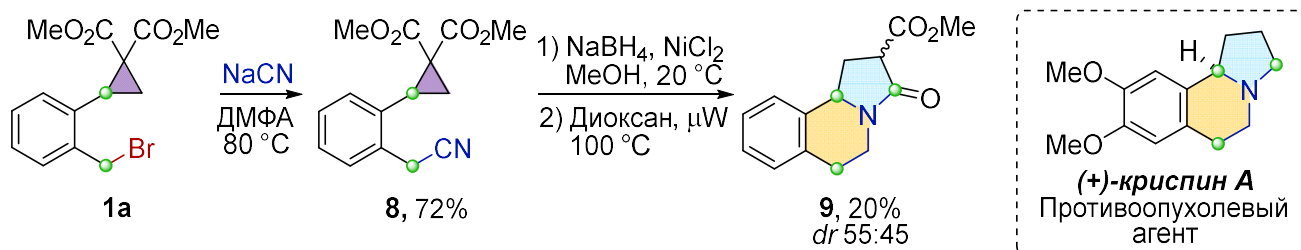


Схема 6. Получение структурного аналога (+)-*кристина А*.

Таким образом, на основе взаимодействия *орто*-(бромметил)фенилзамещенного ДАЦ с ароматическими и алифатическими первичными аминами был разработан метод синтеза производных изоиндолина. Этот процесс протекает через последовательное алкилирование амина бромметильным фрагментом и электрофильным атомом С(2) малого цикла.

2. Новая реакция расширения цикла донорно-акцепторных циклопропанов. Синтез 1,2-дигидронафталинов

Среди различных превращений ДАЦ *реакции расширения цикла* являются эффективным инструментом для получения циклических, в том числе аннелированных, структур. На сегодняшний день известные стратегии расширения цикла циклопропанов основаны, прежде всего, на аналогии с перициклическими реакциями (*гомо*-версия

циклизации Назарова, перегруппировки Клока-Вильсона, Коупа и др.), в которых экзоциклическими функциональными группами, участвующими в образовании нового цикла, являются кратные связи С–С или С–Х. Напротив, примеры реакций расширения цикла ДАЦ с участием электрофильного sp^3 -гибридизованного атома углерода в качестве экзоциклической группы были неизвестны. Мы предположили, что такой вариант расширения цикла может быть реализован с участием ДАЦ типа **1**. При раскрытии малого цикла под действием кислоты Льюиса бромметильная группа в циклопропанах **1** могла бы эффективно перехватывать образующийся промежуточный енолят, приводя к производным 1,2-дигидронафталина **10** (Схема 7). Более того, соединения типа **10** можно рассматривать как предшественники для стереоспецифического синтеза 3-оксо-1,4-метанобенз[с]оксепинов **11**, скелет которых повторяет трициклическое ядро природного противоракового соединения *неоклейстантоксина*.

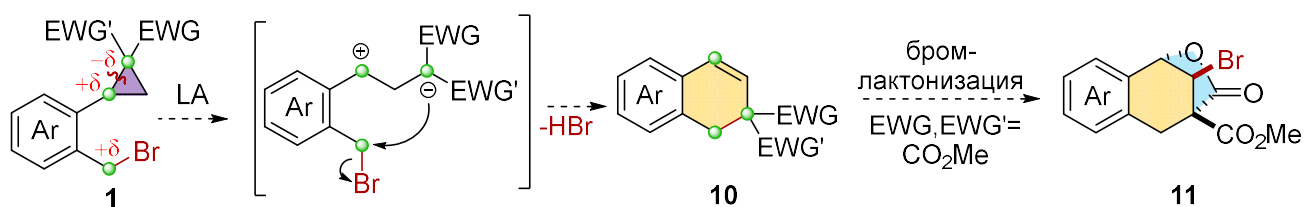


Схема 7. Схема расширения цикла ДАЦ **1** в производные 1,2-дигидронафталина **10** и 1,4-метанобенз[с]оксепины **11**.

В качестве модельного субстрата был выбран циклопропан **1a**. В отличие от большинства реакций ДАЦ в данном превращении для активации субстрата одновременно были использованы не только кислота Льюиса, но и основание, необходимое для связывания выделяющегося в процессе взаимодействия HBr. В ходе оптимизации условий реакции лучший выход продукта **10a** (78%) и был достигнут при нагревании 0.1 М раствора **1a** в MeCN с 1.2 экв. MgBr₂·Et₂O в присутствии 1.1 экв. Cs₂CO₃ в течение 2 часов. В этих же условиях исследуемый процесс был успешно масштабирован, выход продукта **10a** составил 76%. Отметим, что при использовании вместо бензилбромида **1a** соответствующих бензилхлорида **1n** и бензилиодида **1o** в оптимизированных условиях целевой продукт **10a** также образовывался, но и с более низкими выходами. Строение дигидронафталина **10a** было однозначно подтверждено данными РСА.

Определив оптимальные условия, мы исследовали границы применимости обсуждаемой реакции расширения цикла, используя циклопропаны **1a-m** с различными заместителями в ароматическом кольце (Схема 8). Найдено, что рециклизация 4-фторфенил- и 4-хлорфенилзамещенных циклопропанов **1b,c** хорошо протекала, давая дигидронафталины **10b-c** с выходами 76% и 73%, соответственно. Однако нагревание субстратов **1d-g**, содержащих галогены при атомах С(3), С(5) и С(6) ароматического заместителя, в тех же условиях приводило к образованию смеси продуктов:

дигидронафталинов **10d-g** и их предшественников – 4-бромзамещенных тетралинов **12** (см механизм ниже, **Схема 9**, b). В этих случаях для достижения полной конверсии требовалось дополнительное нагревание при 100 °С в течение 2 часов в смеси ацетонитрил–ДМФА (1:1), в результате чего дигидронафталины **10d-g** были получены с выходами 67–72%.

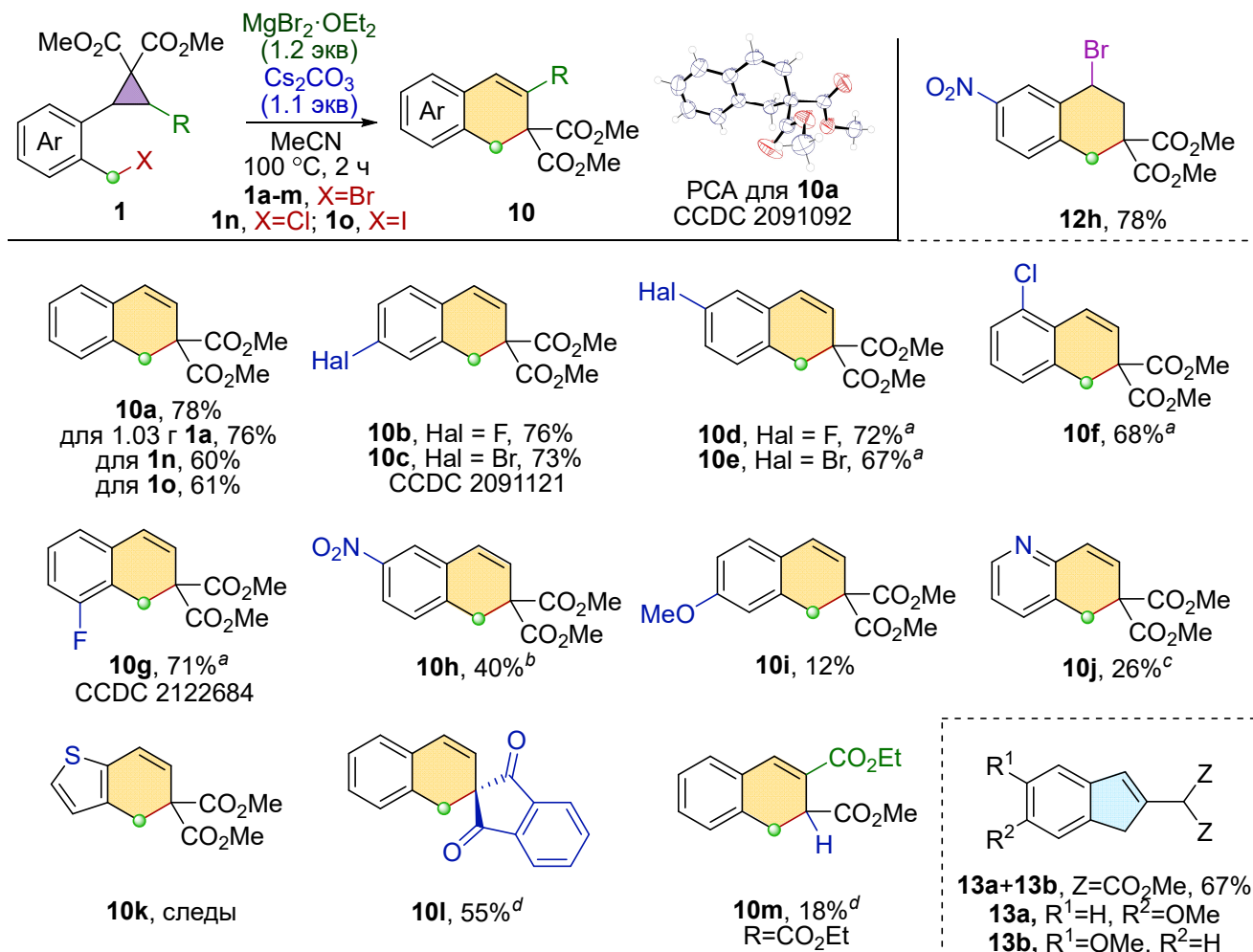


Схема 8. Синтез 1,2-дигидронафталинов. ^a После разбавления ДМФА и нагревания 100 °С, 2 ч. ^b После дополнительной обработки ДМФА, Et₃N, 90 °С, 1.5 ч; ^c ДМФА, ДБУ, 90 °С, 1.5 ч. ^d 110 °С, 30 ч.

Затем мы изучили поведение циклопропанов **1h-k**, содержащих электронодефицитные и электронодонорные ароматические заместители, в реакции расширения цикла. Так, реакция 5-нитрофенилзамещенного субстрата **1h** в оптимальных условиях протекала с образованием в качестве единственного продукта тетралина **12h** с выходом 78% (**Схема 8**). Для получения целевого нитрозамещенного 1,2-дигидронафталина **10h** потребовалась дополнительная стадия дегидробромирования: нагревание полученного сырого продукта с триэтиламин (1.5 экв.) в ДМФА при 90 °С в течение 1.5 часов приводило к продукту **10h** с выходом 40%. Для получения 5,6-дигидрохинолина **10j** из 2-пиридилзамещенного циклопропана была применена

аналогичная стратегия. В этом случае в качестве основания вместо триэтиламина нами был использован ДБУ, и продукт **10j** был получен с выходом 26%. Мы полагаем, что снижение активности циклопропана **1j** связано с частичной координацией кислоты Льюиса по атому азота гетероцикла.

В свою очередь, рециклизация циклопропанового субстрата, содержащего метокси-группу в 4-ом положении ароматического цикла, приводила к образованию в качестве основного продукта реакции смеси региоизомерных инденов **13a,b** в равном соотношении с суммарным выходом 67%. При этом, 1,2-дигидронафталин **10i** был получен с выходом лишь 12%. Также отметим, что для тиенилзамещенного субстрата **1k**, обладающего сильным электронодонорным заместителем наблюдалось образование полимерных продуктов и лишь следовых количеств 4,5-дигидробензотиофена **10k**.

Для лучшего понимания возможностей и ограничений обсуждаемого процесса, мы исследовали поведение циклопропанов **1l**, содержащего в качестве акцептора 1,3-индандионового фрагмента, и **1m**, включающего дополнительную сложноэфирную группу в положении С(3) малого цикла. Субстраты **1l** и **1m** оказались значительно менее активны по сравнению с **1a-g**. В циклопропане **1l** это обусловлено менее эффективной координацией карбонильных групп с кислотой Льюиса из-за конформационной жесткости 5-членного цикла. С другой стороны, снижение реакционной способности циклопропана **1m** связано с меньшей поляризацией связи С(1)-С(2) малого цикла из-за наличия акцепторной этоксикарбонильной группы при атоме С(3) малого цикла. Увеличив температуру реакции до 110 °С, а время реакции – до 30 часов, мы получили 1,2-дигидронафталины **10l** и **10m** с выходами 55% и 18% соответственно. Примечательно, что циклизация **1m** сопровождалась самопроизвольным деалкоксикарбонилированием, легкость которого обусловлена электроноакцепторным влиянием заместителя при атоме С(3) шестичленного цикла.

Для выяснения механизма изучаемого процесса в реакцию расширения цикла был введен циклопропан **1a-d₂**, содержащий два дейтерия в положении С(3) малого цикла. Полученный с выходом 77% продукт **10a-d₁** содержал только один атом дейтерия в положении С(3) дигидронафталинового цикла (Схема 9, а). Отметим, что в процессе оптимизации условий мы фиксировали в некоторых случаях образование дибромидов **14**, получающегося в качестве полупродукта при раскрытии циклопропана **1a** бромид-ионом. На основании этих данных мы предполагаем следующий механизм (Схема 9, б). В результате координации $MgBr_2 \cdot Et_2O$ по сложноэфирным группам субстрата **1** образуется комплекс **A**, который претерпевает раскрытие бромид-ионом с образованием интермедиата **B**. Образующийся при этом енолят-анион внутримолекулярно алкилируется бромметильной группой, что приводит к образованию тетралина **C**. Дегидробромирование последнего под действием карбоната цезия дает интермедиат **D**,

последующее разложение которого раствором гидрокарбоната натрия позволяет получить 1,2-дигидронафталин **10**.

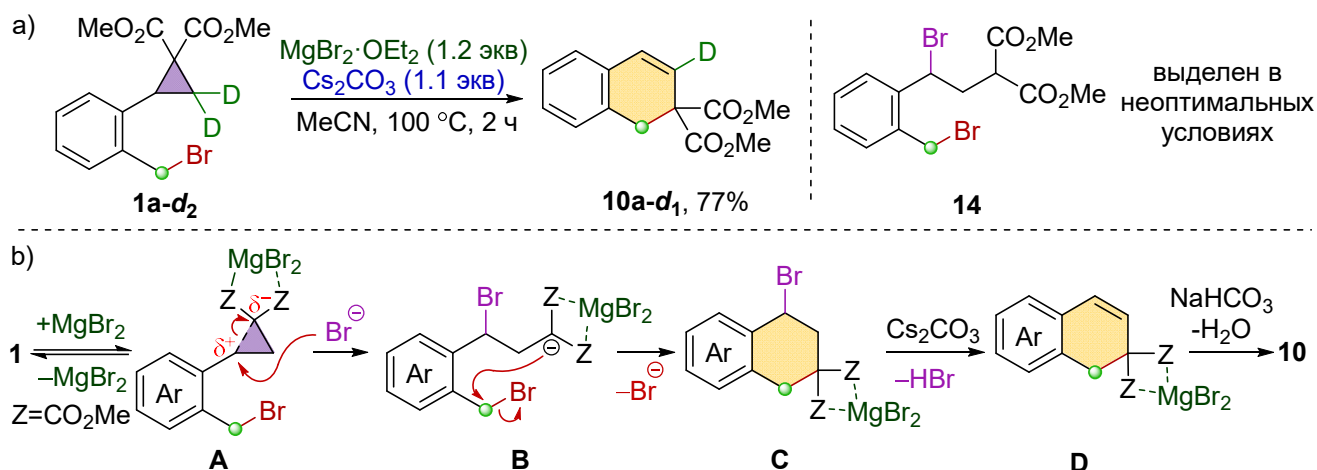


Схема 9. Контрольные эксперименты и предполагаемый механизм.

Для демонстрации синтетического потенциала полученных дигидронафталинов **10** был осуществлен ряд их постмодификаций (Схема 10). Обработка соединения **10a** системой NBS/AcOH/DABCO привела к образованию полизамещенного тетралина **15** с выходом 62%, в то время как при окислении **10a** *мета*-хлорпербензойной кислотой был получен окисран **16** с выходом 67%. Более того, взаимодействие дигидронафталина **10a** с метанольным раствором метиламина позволило получить диамид **17** с выходом 82%.

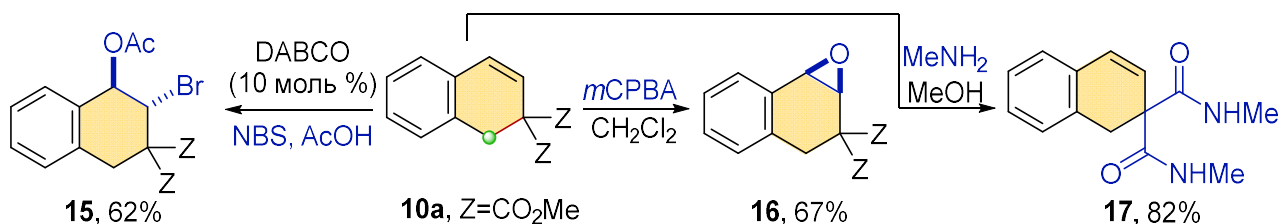


Схема 10. Постмодификации 1,2-дигидронафталина **10a**.

Для демонстрации синергизма реакционной способности двойной связи и карбонильной группы соединения **10** были введены в реакцию с NBS в смеси ТГФ/Н₂О с последующей кислотнo-катализируемой внутримолекулярной переэтерификацией в присутствии *n*-TsOH. В результате с выходами 32–80% были получены 1,4-метанобенз[с]оксепины **11a-f**, трициклический скелет которых входит в структуру цитотоксичного природного соединения *неоклейстантоксина* (Схема 11). Механизм образования бромгидрина **15'**, включающий атаку молекулы воды на образующийся в ходе реакции бромониевый ион, обеспечивает *транс*-расположение атомов брома и кислорода, что было подтверждено данными РСА для продукта **11a**. Достоинством разработанного подхода к синтезу этого сложного скелета **11** является участие в этом процессе пяти (!) реакционных центров исходного ДАЦ (всех атомов углерода

трехчленного кольца, заместителя в донорной группе и одной из двух акцепторных групп).

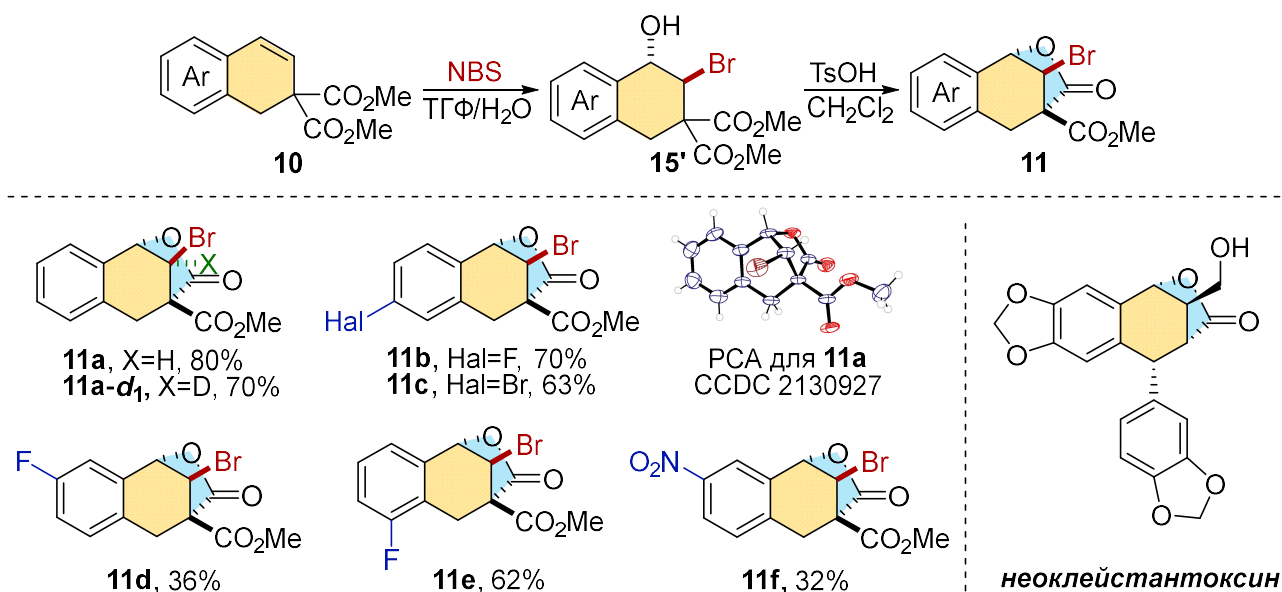


Схема 11. Синтез 1,4-метанобензо[с]оксепинов 11.

Таким образом, нами была разработана новая реакция расширения цикла ДАЦ, содержащих бромметильную группу в *орто*-положении донорного ароматического заместителя, в 1,2-дигидронафталины, являющиеся ценными синтетическими интермедиатами при получении 1,4-метанобенз[с]оксепинов.

3. Новый способ активации донорно-акцепторных циклопропанов. Генерация (аза)хинонметидов и их перехват C-нуклеофилами

Для дальнейшего развития исследований реакционной способности трехчленных циклов, в которых донорная группа содержит дополнительные реакционные центры, были рассмотрены ДАЦ, содержащие нуклеофильный центр в *орто*- или *пара*-положении донорного ароматического заместителя. В качестве подходящих субстратов были выбраны (2-гидроксиарил)замещенные циклопропаны **18**, ранее хорошо зарекомендовавшие себя в реакциях внутримолекулярного раскрытия малого цикла и (4+2)-аннелирования с алкенами. В ранее описанных процессах раскрытие малого цикла инициировалось активацией акцепторного заместителя за счет координации с кислотой Льюиса, что характерно для большей части примеров химии ДАЦ. В то же время примеры раскрытия трехчленного цикла за счет активации донорного заместителя весьма немногочисленны. Мы предположили, что альтернативным способом активации малого цикла может служить самопроизвольная изомеризация ДАЦ **18**, содержащих фенольный или анилиновый фрагмент в качестве донора, в *орто*- или *пара*-(аза)хинонметид. В данной работе было изучено инициируемое основанием Бренстеда раскрытие циклопропанов **18** некоторыми C-нуклеофилами, а именно метилидом диметилсульфоксония, стабилизированными илидами сульфония и анионами 1,3-

дикарбонильных соединений. Было найдено, что реакция анионов ДАЦ **18** с илидами серы может приводить к образованию замещенных 2,3-дигидробензофуранов **19**, в то время как взаимодействие субстратов **18** с анионами 1,3-дикарбонильных соединений может давать продукты формального раскрытия малого цикла – полифункциональные соединения **20** (Схема 12).

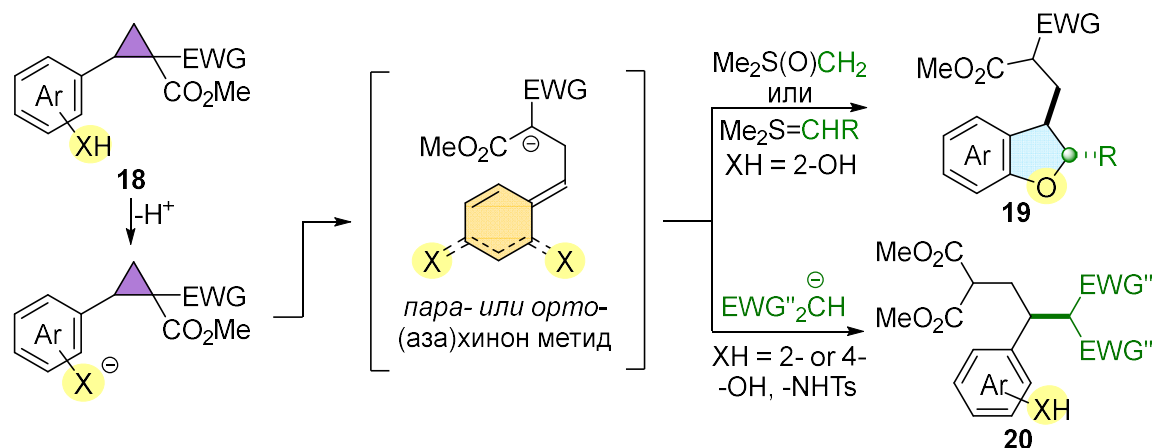


Схема 12. Схема раскрытия малого цикла в донорно-акцепторных циклопропанах **18** за счет образования *орто*-хинонметида.

Эту часть исследования мы начали с разработки метода получения 2,3-дигидробензофуранов **19** реакцией (4+1)-аннелирования ДАЦ **18** с метилидом диметилсульфоксония (илидом Кори). В ходе оптимизации на модельном субстрате **18a** было обнаружено, что наиболее эффективно реакция протекает при использовании 2.1 экв. илида Кори, который выполняет роль реагента и основания одновременно, в 0.1 М растворе ДМСО в течение 30 минут при комнатной температуре и приводит к образованию продукта **19a** с выходом 84%.

Определив оптимальные условия, мы приступили к изучению границ применимости найденной реакции (4+1)-аннелирования (**Схема 13**). Реакция успешно протекала для циклопропанов, содержащих галоген, метил- и метокси-группы при атомах С(3) и С(5) ароматического заместителя, приводя к продуктам **19b-i** с выходами 68–87%. Введение нитрогруппы в 5-е положение ароматического фрагмента циклопропана **18j** существенно уменьшило как скорость, так и выход продукта аннелирования. При проведении реакции с **18j** в присутствии 3.0 экв. илида Кори в течение 3 часов выход целевого 2,3-дигидробензофурана **19j** составил 68%. (4+1)-Аннелирование с участием циклопропана **18k**, содержащего цианогруппу в качестве одного из акцепторных заместителей при С(1) атоме малого цикла, также приводило к получению целевого продукта **19k** с выходом 61% в виде смеси двух диастереомеров в примерно равном соотношении. Отметим, что нам удалось успешно масштабировать исследуемый процесс: из 1.20 г циклопропана **18i** было получено 1.16 г продукта **19i** с выходом 92%.

Общий характер метода синтеза 2,3-дигидробензофуранов из циклопропанов **18** был показан на примере взаимодействия соединения **18i** со стабилизированными илидами сульфония. Использование илидов серы с различными электроноакцепторными заместителями (CO₂Et, CO₂tBu, C(=O)Ph) приводило к образованию 2,3-дигидробензофуранов **19l-n** с выходами 78–80% в виде единственного диастереомера. *Транс*-расположение заместителей было подтверждено данными, полученными в результате анализа NOESY спектров для соединений **19l-n**, и данными PCA для продукта **19n**. В случае использования цианзамещенного илида (Me₂S=CHCN) с менее объемной цианогруппой дигидробензофуран **19o** был получен с выходом 86% в виде смеси диастереомеров в соотношении 62:38, с преобладанием *транс*-изомера.

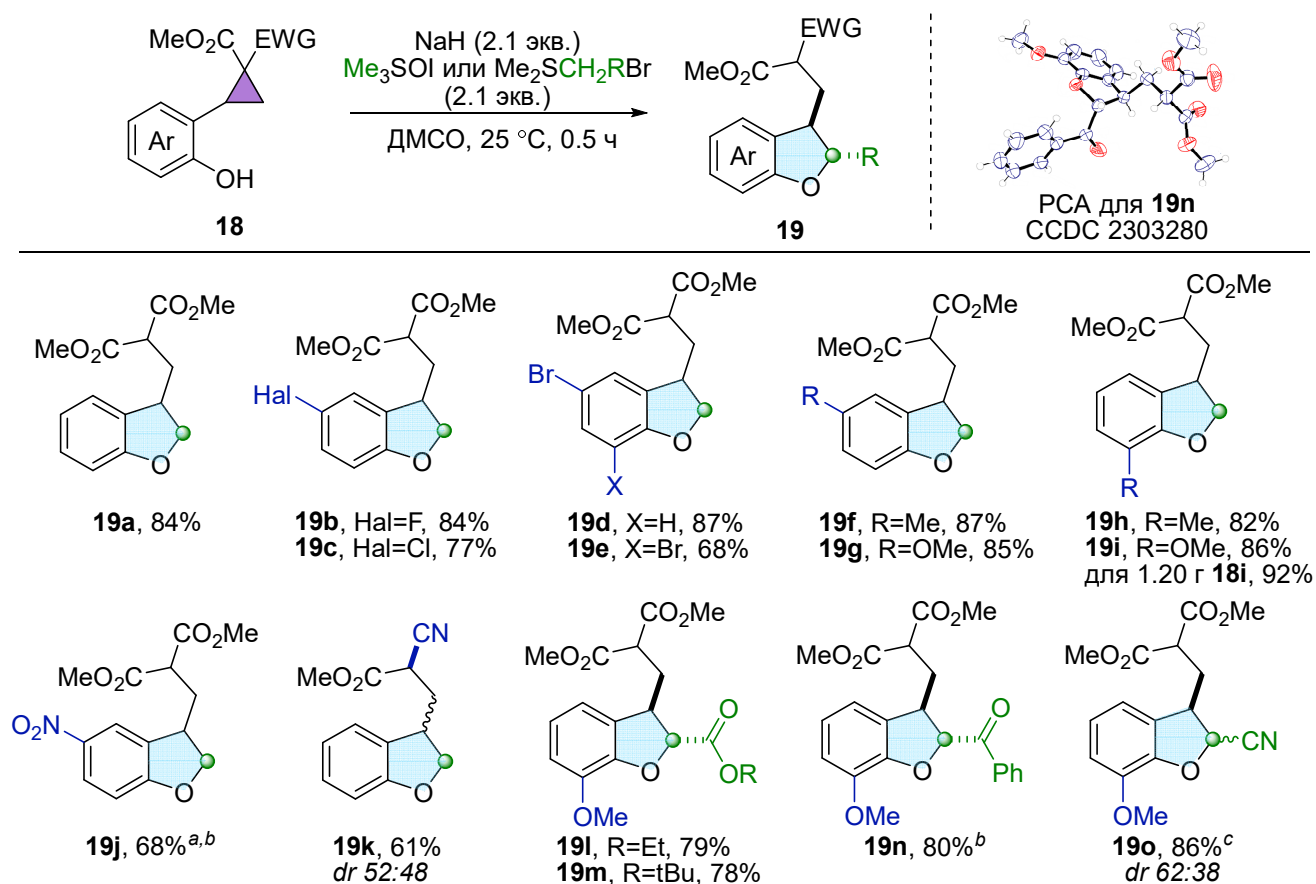


Схема 13. Синтез дигидробензофуранов. ^a Было использовано 3.0 экв. илида Кори. ^b Время реакции составило 3 ч; ^c 2 ч.

Для демонстрации универсальности разработанного нами метода активации ДАЦ к раскрытию малого цикла мы изучили взаимодействие соединений **18** с другим типом *C*-нуклеофилов: анионами СН-кислот. При взаимодействии циклопропана **18i** с диметилмалонатом и дибензоилметаном, взятыми в количестве 2.0 экв., в присутствии 4.0 экв. поташа в течение 0.5 ч были получены продукты раскрытия малого цикла **20a** и **20b** с выходами 81% и 52% соответственно (**Схема 14**). Было показано, что данная стратегия также может быть использована для активации ДАЦ, содержащих анилиновый

фрагмент. Депротонирование ArNH(EWG) фрагмента также способно инициировать изомеризацию циклопропана в *аза-орто*-хинонметидный интермедиат. С этой целью циклопропан **18I**, содержащий NHTs фрагмент в *орто*-положении донорного ароматического заместителя, был введен в реакцию с диметилмалонатом в присутствии карбоната калия. Для достижения полной конверсии исходного циклопропана **18I** реакционную смесь перемешивали в течение 5 суток в присутствии большого избытка реагентов; выход продукта **20c** составил 63%. Аналогичный подход был успешно применен по отношению к соединениям **18m,n**, содержащим -OH и -NHTs фрагменты в *пара*-положении ароматического заместителя. В результате их взаимодействия с диметилмалонатом в присутствии карбоната калия в течение 6 ч были получены продукты **20d** и **20e** с выходами 86% и 87% соответственно.

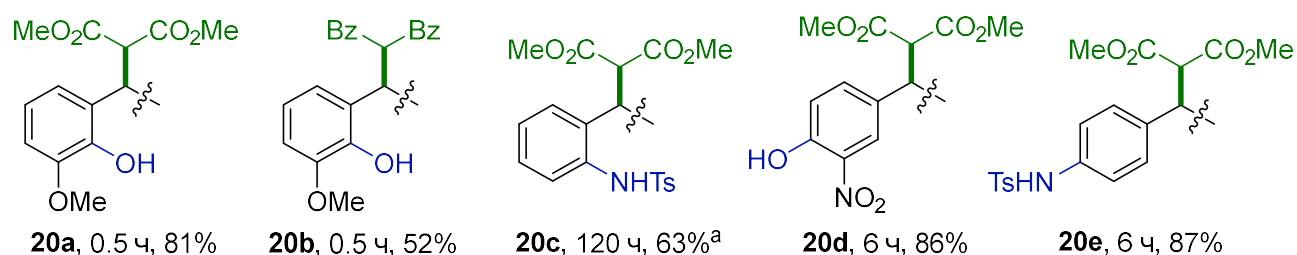
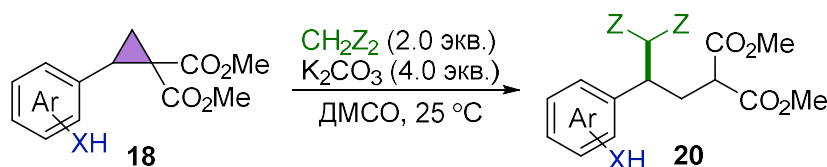


Схема 14. Раскрытие ДАЦ **18** 1,3-дикарбонильными соединениями. ^a Было использовано 5.0 экв CH₂(CO₂Me)₂ и 6.0 экв K₂CO₃.

Для демонстрации практической применимости полученных соединений **19**, мы провели серию их постмодификаций (**Схема 15**). Для субстрата **19a** мы успешно осуществили ароматизацию при действии DDQ, в результате с выходом 70% был получен бензофуран **21**. Однако синтетический потенциал соединений **19** главным образом обусловлен наличием в них метилмалонатного заместителя. Мы показали возможность использования данного фрагмента для введения новых функциональных групп на примере алкилирования соединения **19i** этил- и *трет*-бутил бромацетатом и получили продукты **22a,b** с выходами 89% и 86%. Кроме того, на основе постмодификации соединения **23n** был разработан подход к синтезу трициклического соединения **24**, структурный мотив которого присутствует в обезболивающем препарате *гидрокодон*. С этой целью с помощью реакции Крапчо было проведено деалкоксихарбонилирование соединения **19n**, а образующийся продукт **23** затем был подвергнут щелочному гидролизу и циклизации в условиях реакции Фриделя-Крафтса. В результате описанной последовательности превращений продукт **24** был получен с выходом 63%.

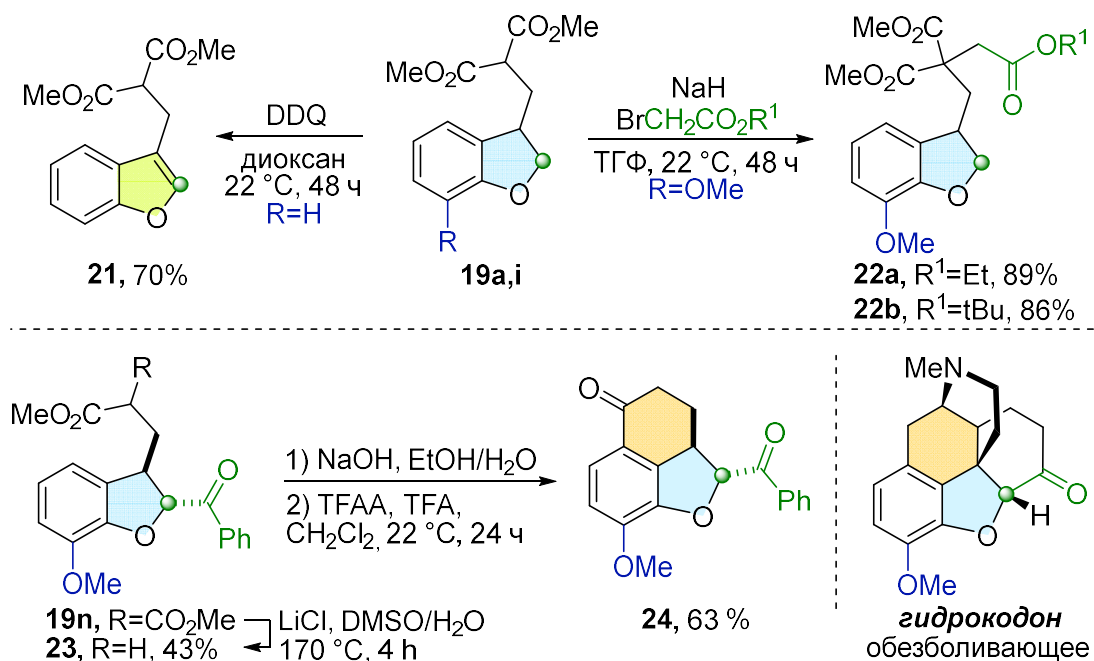


Схема 15. Постмодификации 2,3-дигидробензофуранов.

Согласно квантово-химическим расчетам¹, изомеризация аниона циклопропана **18a** (интермедиата **A**) в *орто*-хинонметид **B** выгодна как кинетически ($\Delta G_{AB}^{\ddagger} = 6.4$ ккал/моль), так и термодинамически ($\Delta G_{AB} = -3.0$ ккал/моль), и эффективно протекает при комнатной температуре (**Схема 16**). Механизм (4+1)-аннелирования был проанализирован на примере взаимодействия соединения **18i** со стабилизированными илидами сульфония. Обратимая атака молекулы илида на интермедиат **B'** (продукта самопроизвольной изомеризации аниона **18i**) приводит к образованию цвиттер-ионов **C** в виде равновесной смеси *син*- и *анти*-диастереомеров. Последующее нуклеофильное замещение молекулы Me₂S фенолят-анионом сопровождается 5-экзо-тет замыканием цикла с образованием интермедиата **D**, являющегося анионом целевого 2,3-дигидробензофурана **19**.

В конформации, необходимой для замыкания 5-членного цикла, в цвиттер-ионе *анти*-**C** объемные заместители удалены друг от друга, а в цвиттер-ионе *син*-**C**, напротив, сближены и испытывают значительное стерическое отталкивание. Данный факт обуславливает более низкую энергию переходного состояния 5-экзо-тет циклизации для интермедиата *анти*-**C**, способствует более быстрому его расходованию и, как следствие, преобладанию *транс*-продукта **19** в реакционной смеси. Обратимость присоединения стабилизированных илидов сульфония приводит к смещению равновесия (4+1)-аннелирования в сторону образования исключительно *транс*-2,3-дигидробензофуранов **19**.

¹ Расчеты выполнены асп. В. К. Chabuka, проф. И.В. Алабугиным, Florida State University, в ORCA 5.0 методом B3LYP/D4/6-311++G(d,p)/CPCM(DMSO).

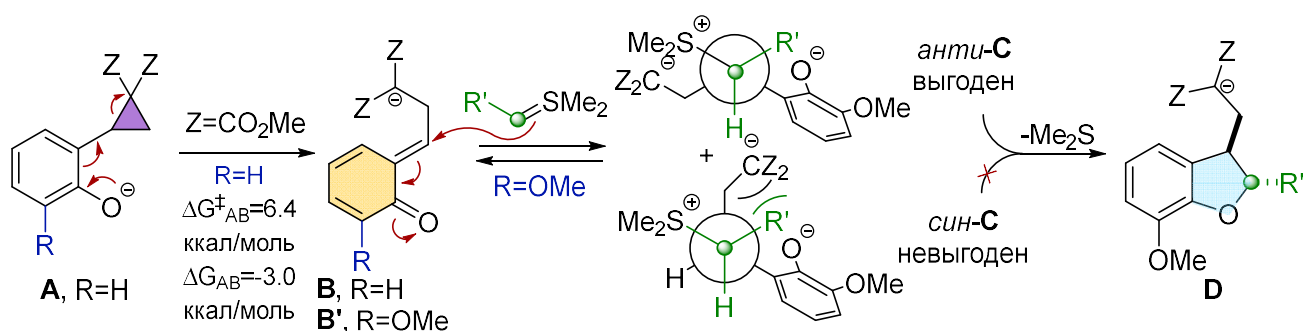


Схема 16. Предполагаемый механизм образования 2,3-дигидробензофуранов.

Таким образом, в данной работе разработан новый метод активации ДАЦ, основанный на изомеризации в основных условиях 2-(2-гидроксиарил)- и 2-(2-тозиламиноарил)замещенных ДАЦ в *орто*-хинонметидный интермедиат. Эта инновационная стратегия была применена для нуклеофильного раскрытия малого цикла 1,3-дикарбонильными соединениями, а также для (4+1)-аннелирования с илидами серы с получением 2,3-дигидробензофуранов.

4. Реакция двойного метиленового переноса к активированным алкенам: синтез бензилциклопропанов и их аналогов

Для дальнейшего развития методов активации трехчленных циклов за счет модификации функциональности в донорном ароматическом заместителе, мы планировали изучить (4-силоксиарил)замещенные циклопропаны. Удаление силильной защиты должно приводить к генерации фенокси-аниона и активации циклопропана к раскрытию за счет изомеризации в *пара*-хинонметид. Для синтеза одного из таких соединений **18a** арилиденмалонат **25a'** был введен в реакцию Кори-Чайковского с илидом диметилсульфоксония. К нашему удивлению, мы не обнаружили даже следовых количеств **18a'**, единственным продуктом реакции являлся его гомолог – бензилциклопропан **26a** (Схема 17). Реакция протекала как двойной метиленовый перенос к активированному алкену и приводила к формированию двух новых С-С связей и малого цикла одновременно. Полученные 4-гидроксибензилзамещенные циклопропаны представляют собой новый неизученный подтип ДАЦ, перспективных для построения карбо- и гетероциклических систем.

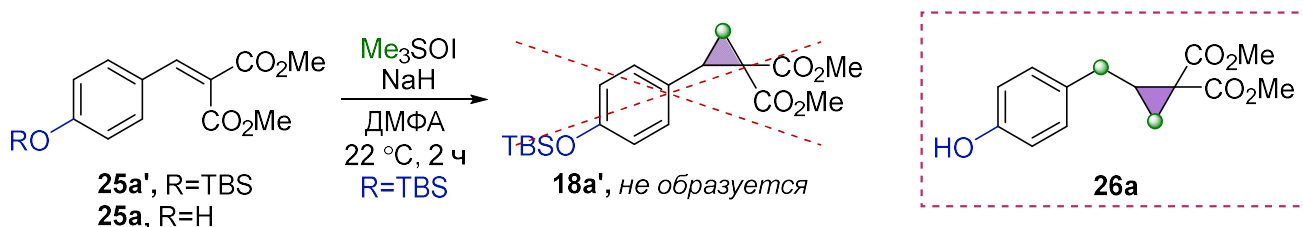


Схема 17. Первый пример процесса двойного метиленового переноса.

Для разработки реакции двойного метиленового переноса в качестве модельного субстрата мы выбрали 2-(4-гидроксибензилиден)малонат **25a**. В ходе оптимизации было

установлено, что наибольший выход достигается при добавлении 2.05 экв. илида Кори и 1.05 экв. Me_3SOI в 0.6 М растворе ДМСО к аниону алкена **25a**, полученному депротонированием с помощью 1.0 экв. NaN , в 0.15 М растворе ДМСО, при 55 °С в течение 15 мин. Таким образом, бензилциклопропан **26a** был получен с выходом 83%.

Определив оптимальные условия, мы приступили к изучению границ применимости найденного процесса двойного метиленового переноса (Схема 18). Реакция успешно протекала с участием алкенов, содержащих донорные группы в ароматическом заместителе, приводя к продуктам **26b-e** с выходами 64–87%. Отметим, что в субстрате **25e** *трет*-бутильные заместители при атомах С(3) и С(5) ароматического цикла создают существенную стерическую нагрузку, поэтому для достижения оптимального выхода количество использованного илида Кори было увеличено до 2.5 экв., а время реакции - до 60 минут. Для алкенов **25f-h**, содержащих атомы хлора или брома в ароматическом заместителе, выходы бензилциклопропанов **26f-h** были средними, а 3,5-дибромпроизводное **26i** было получено с выходом только 11%.

Далее мы изучили влияние на исследуемый процесс природы акцепторного заместителя при двойной связи в алкенах **25j-m**. С этой целью мы ввели в превращение диэтиловый и ди-*трет*-бутиловый эфиры арилиденмалонатов **25j,k** и получили бензилциклопропаны **26j,k** с выходами 78% и 76% соответственно. Ввиду стерических затруднений, создаваемых *трет*-бутильными группами, скорость реакции была снижена, поэтому для получения соединения **26k** было использовано 2.5 экв. илида Кори, а время реакции было увеличено до 80 минут. Замена одной из сложноэфирных групп на фосфорильную привела к снижению выхода бензилциклопропана **26l** до 53%, а введение в структуру алкена циано-группы резко уменьшило выход целевого соединения **26m** до 35%. Структура соединения **26k** была однозначно доказана данными РСА.

Важным шагом в этом исследовании стало расширение границы применимости найденной методологии на 3-пирролил- и 3-индолилзамещенные арилиденмалонаты **25n-v**. Мы обнаружили, что в этом случае для успешного превращения алкенов в циклопропаны требовалась более низкая температура проведения реакции. Так, бензилциклопропан **26n**, содержащий в качестве ароматического заместителя 2,5-диметил-3-пирролилный фрагмент, был получен при 50 °С с выходом 48%, а 3-индолилзамещенное производное **26o** было получено при 35 °С с выходом 71%. Для субстратов **25q-t**, содержащих атомы галогенов или метокси группу в положениях 5 и 6 индольного цикла, реакция успешно протекала при 30–40 °С, а соответствующие бензилциклопропаны **26q-t** были получены с выходами 61–70%. В то же время введение электроноакцепторных циано- и нитро групп в 5-е положение индольного фрагмента снизило выход целевых соединений **26u** и **26v** до 42% и 37% соответственно. Для соединения **25p**, включающего 2-метил-3-индольный заместитель, мы наблюдали снижение скорости реакции, поэтому для достижения полной конверсии было

использовано 3.3 экв. илида Кори. В результате нами была получена смесь целевого соединения **26p** и продукта его гидролиза по одной из карбоксильных групп. Для увеличения выхода целевого продукта реакционную смесь обработали метилиодидом в присутствии поташа в ДМФА и получили бензилциклопропан **26p** с выходом 67%. Отметим, что разработанный нами процесс протекает в мягких условиях с использованием коммерчески доступных реагентов и масштабируется вплоть до граммовых количеств: из 1.75 г **25b** было получено 1.59 г **26b** с выходом 82%, а из 1.62 г **25o** было получено 1.33 г **26o** с выходом 74%.

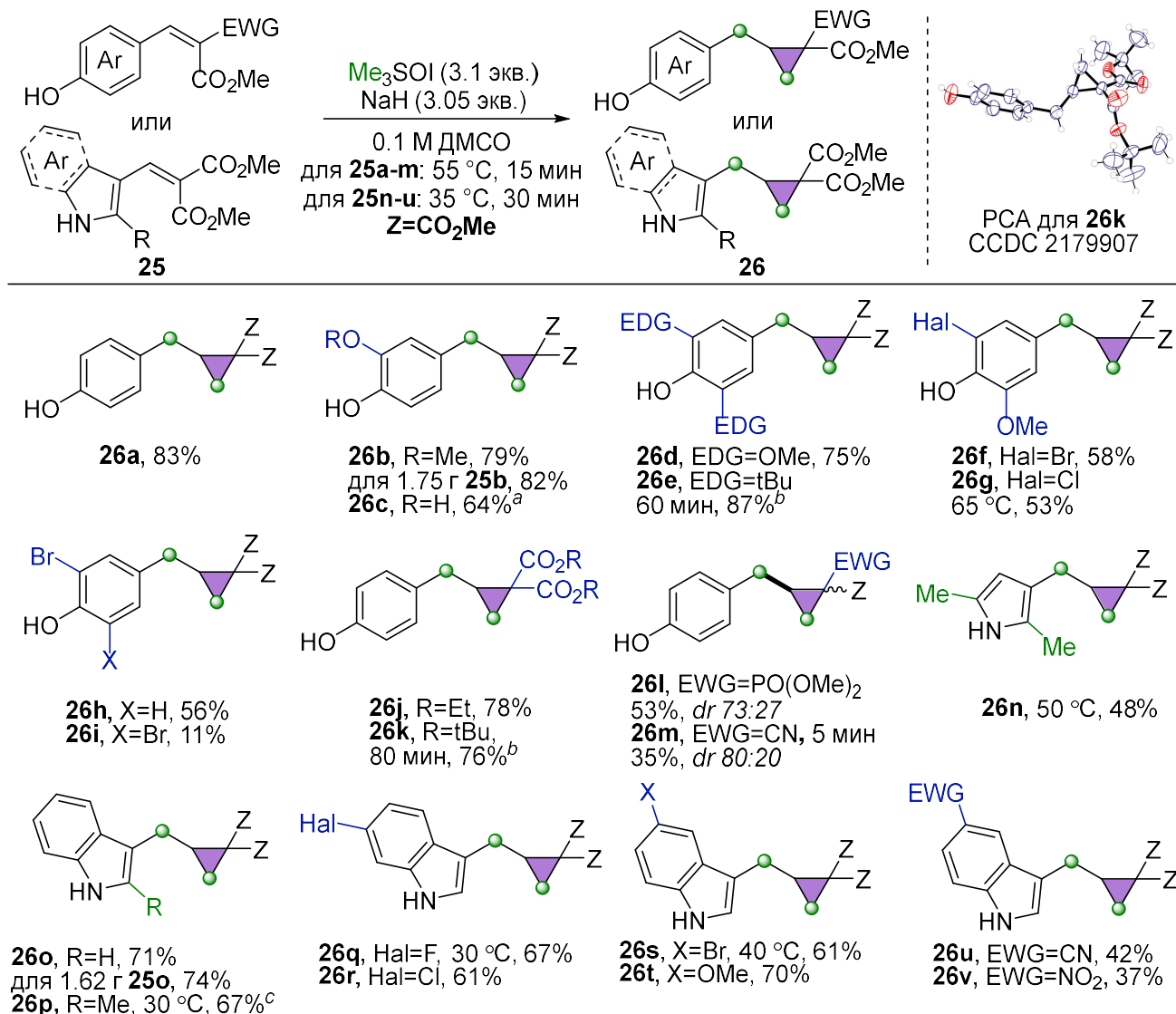


Схема 18. Синтез бензилциклопропанов. ^a Было использовано: 4.05 экв NaH; ^b 3.5 экв Me₃SOI и 3.5 экв NaH. ^c Было использовано 4.0 экв Me₃SOI и 4.3 экв NaH. Выход после метилирования CH₃I, K₂CO₃, ДМФА, 25 °С, 16 ч.

В то же время для ряда субстратов мы наблюдали образование обычных продуктов реакции Кори-Чайковского – циклопропанов **18** (**Схема 19**), а не их гомологов. Так, из алкена **25w**, содержащего 3-NO₂ группу в ароматическом заместителе, при –20 °С был получен арилциклопропан **18m** с выходом 65%, в то время как реакция с илидом Кори

при комнатной температуре приводила лишь к полимерным продуктам. В тех же условиях арилциклопропан **18n**, содержащий в *para*-положении NHTs фрагмент, был получен с выходом 74%. К сожалению, нам не удалось добиться успеха даже при проведении реакций при пониженной температуре в превращениях производных индол-5-карбальдегида **25y**, а также алкенов **25z** и **25aa**, содержащих в качестве активирующей группы в *para*-положении арила СН-кислотные $-\text{CH}_2\text{NO}_2$ и $-\text{CH}_2\text{PO}(\text{OMe})_2$ фрагменты. Нам удалось зафиксировать лишь следовые количества циклопропанов **18o-q**.

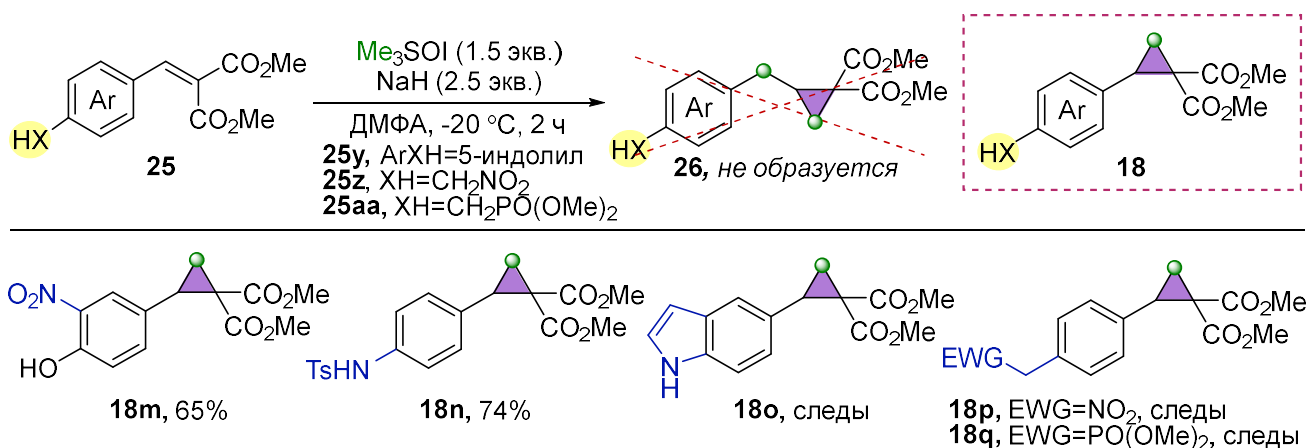


Схема 19. Синтез циклопропанов **18**.

Для выяснения механизма изучаемого процесса мы провели реакцию с участием соединения **25a** и пердеитерированного метида диметилсульфоксония при комнатной температуре (Схема 20, а). В результате с выходом 62% было получено соединение **26a-d₄**, в структуру которого входили две CD_2 -группы без какого-либо изотопного перераспределения. На основании полученных данных мы предположили следующий механизм (Схема 20, б). Атака илида Кори на анион **A** (депротонированный **25a**) приводит к образованию цвиттер-иона **B**, который далее претерпевает 1,2-сдвиг ароматического заместителя с одновременным отщеплением молекулы ДМСО. Полученный 2-арилэтилиденмалонат **C** атакуется второй молекулы илида Кори, что приводит к цвиттер-иону **D**. Последующее замыкание трехчленного цикла завершает процесс и приводит к образованию интермедиата **E**, являющегося анионом бензилциклопропана **25a**. Превращение **B**→**C** было подробно изучено методами квантовой химии в программе ORCA 5.0.¹ Согласно расчетным данным, в переходном состоянии **TSBC** реализуется согласованное взаимодействие копланарных р-орбитали енолят-аниона, связывающей $\sigma(\text{C}(\text{sp}^2)\text{-C}(\text{sp}^3))$ -орбитали ароматического кольца и разрыхляющей $\sigma^*(\text{C-S})$ -орбитали фрагмента илида. В свою очередь, частичный перенос через пространство электронной плотности от атома кислорода феноксида на $\sigma^*(\text{C-S})$ -орбиталь оказывает дополнительное содействие при разрыве связи C–S. Синергическое действие упомянутых факторов позволяет снизить энергию переходного состояния **TSBC** и эффективно реализовать 1,2-сдвиг.

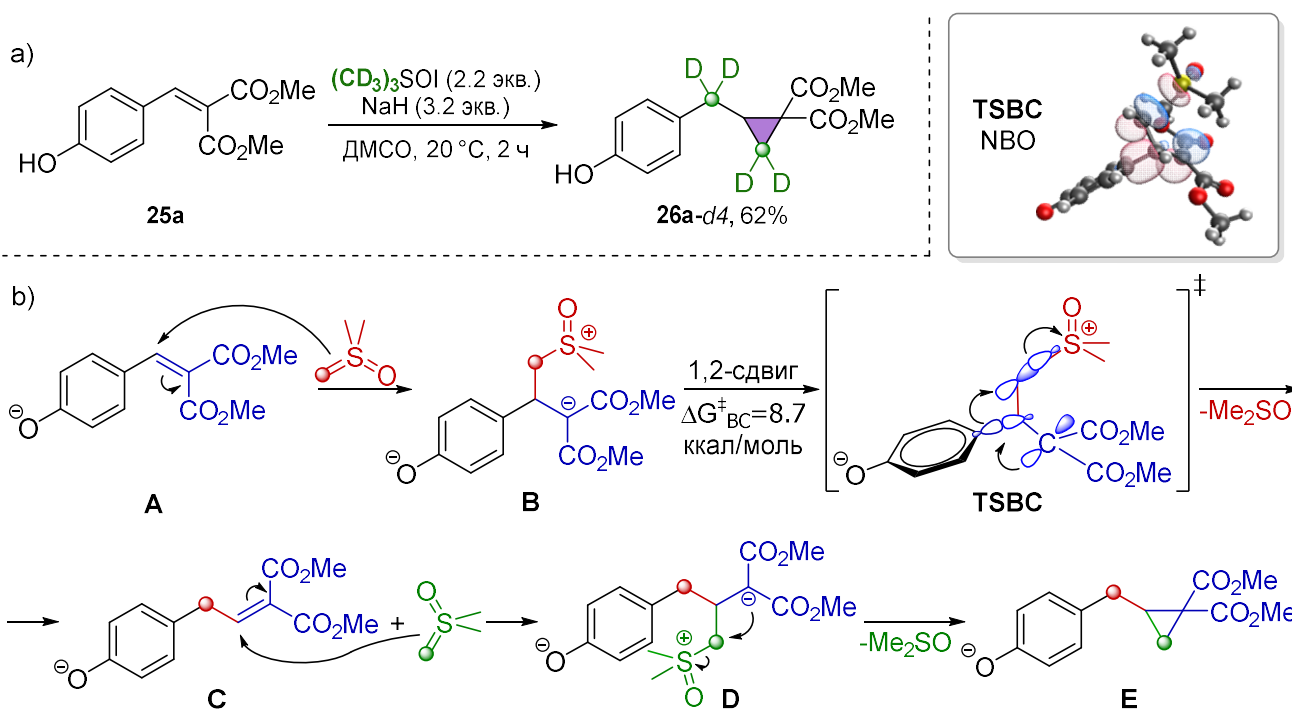


Схема 20. Предполагаемый механизм образования бензилциклопропанов **26**.

Таким образом, нами был разработан метод одностадийного получения бензилциклопропанов и их аналогов на основе последовательного метиленового переноса от двух молекул илида сульфоксония к активированным алкенам. Данный процесс открывает путь к синтезу нового неизученного класса ДАЦ, перспективного для создания новых подходов к синтезу карбо- и гетероциклических систем и получению биологически активных веществ.

ВЫВОДЫ

- 1) Разработан простой метод синтеза изоиндолинов, основанный на использовании *орто*-(бромметил)арилзамещенных циклопропанов в качестве 1,4-диэлектрофильного агента в реакции двойного алкилирования первичных аминов различного строения. Показано, что этот подход может быть использован для получения производных бензо[*b*]пирролизидина и бенз[*e*]индолизидина, являющихся структурными аналогами биоактивных алкалоидов (+)-*кристина А* и (-)-*троллина*.
- 2) Разработана новая реакция расширения цикла ДАЦ, содержащих бромметильную группу в *орто*-положении донорного ароматического заместителя, в 1,2-дигидронафталины. Показана возможность их последующей модификации в 1,4-метанобенз[*c*]оксепины, являющиеся структурными аналогами *неоклейстантоксина*.
- 3) Разработан концептуально новый метод активации ДАЦ, основанный на их изомеризации в (*орто*-) или *пара*-(аза)хинонметиды. Исходные циклопропаны должны обладать (*орто*-) или *пара*-фенольным или *N*-тозиланилиновым активирующим заместителем. Данная стратегия применима для раскрытия малого цикла 1,3-дикарбонильными соединениями, а также для (4+1)-аннелирования 2-

гидроксиарилзамещенных ДАЦ с илидами серы с получением 2,3-дигидробензофуранов. Образование *орто*-хинонметида в качестве ключевого интермедиата подтверждено данными квантово-химических расчетов.

- 4) Найден уникальный процесс двойного метиленового переноса к активированным алкенам, открывающий путь к введению одновременно двух метиленовых групп в молекулярную структуру. Разработан метод синтеза труднодоступных другими способами бензилциклопропанов и их аналогов. Данный процесс протекает в мягких условиях, успешно масштабируется и открывает путь к синтезу нового неизученного класса ДАЦ. Механизм превращения был подробно изучен, используя соединения, содержащие изотопные метки, и квантово-химические расчеты. Показано, что нуклеофильность атома углерода в *пара*-положении к феноксигруппе играет определяющую роль в данном процессе.

Основное содержание работы изложено в публикациях в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ:

1. **Шорохов В.В.**, Лебедев Д.С., Бойченко М.А., Жохов С.С., Трушков И.В., Иванова О.А. Простой метод синтеза производных изоиндолина. // *Химия гетероциклических соединений*. – 2023. – Т. 59 (1/2). – С. 54–62. IF (WoS) 1.4, 1.056 п.л., 45%. [**Shorokhov V.V.**, Lebedev D.S., Boichenko M.A., Zhokhov S.S., Trushkov I.V., Ivanova O.A. A simple method for the synthesis of isoindoline derivatives. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2023. – V. 59 (1/2). – P. 54–62. IF (WoS) 1.4, 1.056 п.л., 45%.].
2. **Shorokhov V.V.**, Zhokhov S.S., Rybakov V.B., Boichenko M.A., Andreev I.A., Ratmanova N.K., Trushkov I.V., Ivanova O.A. Donor–Acceptor Cyclopropane Ring Expansion to 1,2-Dihydronaphthalenes. Access to Bridged Seven-Membered Lactones. // *Organic Letters*. – 2023. – V. 25.– P. 7963–7967. IF (WoS) 4.9, 0.5658 п.л., 50%.
3. **Shorokhov V.V.**, Chabuka B.K., Tikhonov T.P., Filippova A.V., Zhokhov S.S., Tafeenko V.A., Andreev I.A., Ratmanova N.K., Uchuskin M.G., Trushkov, I.V. Alabugin I.V., Ivanova O.A. Converting Strain Release into Aromaticity Loss for Activation of Donor–Acceptor Cyclopropanes: Generation of Quinone Methide Traps for C-Nucleophiles. // *Organic Letters*. – 2024. – V. 26.– P. 8177–8182. IF (WoS) 4.9, 0.6212 п.л., 55%.