

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. Ломоносова

На правах рукописи

Бойченко Максим Анатольевич

**Раскрытие донорно-акцепторных циклопропанов
азануклеофилами в синтезе гетероциклических соединений**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2024

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического факультета МГУ 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)

Феста Алексей Алексеевич – кандидат химических наук,
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов
им. Патриса Лумумбы», факультет физико-математических и
естественных наук, кафедра органической химии,
старший преподаватель

Защита диссертации состоится «10» апреля 2024 г. в 12 часов 30 минут на заседании Диссертационного совета МГУ.014.1 Московского государственного университета 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) и на портале «Диссовет» <https://dissovet.msu.ru/dissertation/2909>

Автореферат разослан « 5 » марта 2024 года.

Учёный секретарь
диссертационного совета МГУ.014.1
кандидат химических наук



Малошицкая О.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Донорно-акцепторные (ДА) циклопропаны являются важными субстратами в практической органической химии. В последние годы выполнено много исследований реакционной способности ДА циклопропанов по отношению к различным азотсодержащим нуклеофильным реагентам и возможности применения разработанных методов в синтезе гетероциклических соединений. Вицинальное расположение донорных и акцепторных заместителей в циклопропане обеспечивает высокую поляризацию соответствующей связи и, как следствие, легкость реакции с разнообразными реагентами с высокой региоселективностью. Благодаря 1,3-расположению функциональностей в образующихся интермедиатах открывается возможность использовать их в синтезе соединений, труднодоступных иными способами, в том числе для получения биоактивных молекул и их структурных аналогов. Кроме того, полифункциональность молекул ДА циклопропанов обеспечивает возможность их использования в синтезе полициклических гетероциклических молекул.

В данной работе представлены новые подходы получения различных циклических производных γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), занимающих привилегированное место в медицинской химии, основанные на нуклеофильном раскрытии ДА циклопропанов анилинами, бензиламинами и азид-ионом. Разработаны методы синтеза полизамещенных пирролидин-2-онов, тетрагидродибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепин-7-онов (структурных аналогов алкалоида аллоколхицина), тетрагидропирроло[1,2-*a*]хинолинонов. Также представлен подход к получению γ -цианоэфиров, которые могут быть использованы в качестве интермедиатов в синтезе ряда биоактивных молекул, при котором в качестве синтетического эквивалента цианид-иона для раскрытия ДА циклопропанов применяется триметилсилилцианид.

Степень разработанности темы. В последние годы была изучена реакционная способность ДА циклопропанов по отношению к аминам, азиду натрия, нитрометану, гидразинам и другим азот-содержащим нуклеофилам, а также использование этих реакций для получения разнообразных ациклических и циклических соединений. Тем не менее, разработке новых синтетических подходов на основе реакций нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов к различным азагетероциклам, в том числе к структурным аналогам соединений с доказанной биологической активностью, уделялось не столь пристальное внимание. Благодаря высокой реакционной способности ДА циклопропанов по отношению к нуклеофилам, высокой хемоселективности протекающих превращений, а также наличию нескольких электрофильных и нуклеофильных центров (в том числе латентных, в составе трехчленного цикла) данные соединения могут быть использованы в качестве исходных субстратов при разработке новых методов для

синтеза как простых, так и труднодоступных азаетероциклов. В данной работе для реализации этих превращений были доработаны некоторые известные или разработаны новые реакции нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов с целью последующей модификации первично образующихся соединений в разнообразные азотсодержащие гетероциклические продукты.

Цель и задачи исследования. Целью работы являлась разработка методов синтеза азаетероциклических соединений на основе реакций нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов азид- или цианид-ионом, анилинами и бензиламинами. Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи: 1) изучение раскрытия ДА циклопропанов азид-ионом, анилинами, бензиламинами, цианид-ионом с образованием полифункциональных соединений с необычным взаимным расположением функциональных групп, способных к дальнейшему взаимодействию друг с другом при активации; 2) циклизация первичных продуктов нуклеофильного раскрытия; 3) разработка методик модификации полученных 1,5-дизамещенных пирролидин-2-онов с целью формирования более сложных полициклических структур, таких как бенз[*g*]индолизидины и тетрагидродибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепины, представляющих интерес как потенциальные биоактивные молекулы.

Объект и предмет исследования. Объектом исследования являлись моно- и диэфиры, нитрилоэфиры и динитрилы 2-замещенных циклопропан-1,1-дикарбоновых кислот, а также эфир 2-замещенной 1-(диэтоксифосфорил)циклопропан-1-карбоновой кислоты. Предметом исследования являлось изучение реакционной способности широкого круга ДА циклопропанов различного строения по отношению к азотсодержащим нуклеофилам, в частности азид-иону, анилинам, бензиламинам и цианид-иону, и разработка на основе данных превращений методов синтеза азаетероциклических соединений.

Методология исследования. Методологическая часть работы заключалась в разработке методов синтеза азаетероциклических соединений из исходных ДА циклопропанов на основе реакций нуклеофильного раскрытия малого цикла азид-ионом, анилинами, бензиламинами и цианид-ионом. Циклизация полученных первичных продуктов раскрытия была проведена, используя реакции нуклеофильного замещения или комбинацию реакции Штаудингера и *aza*-реакции Виттига. Последующая модификация полученных соединений осуществлялась с помощью реакций: восстановления, электрофильного присоединения, окислительного ароматического сочетания, деалкоксикарбонилирования по методу Крапчо, Хорнера-Уодсворта-Эммонса. Большинство исходных ДА циклопропанов было синтезировано из альдегидов, используя реакции Кневенагеля и Кори-Чайковского. Очистка полученных соединений проводилась методами колоночной хроматографии и перекрис-

таллизации. Контроль за полнотой протекания реакции осуществлялся методом ТСХ. Структура, состав и чистота полученных соединений определялись методами ЯМР- и ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, рентгеноструктурного анализа, а также проведением элементного анализа.

Научная новизна. Разработан метод раскрытия ДА циклопропанов триметилсилилцианидом в присутствии трис(пентафторфенил)борана или трифторметансульфоной кислоты в качестве катализатора, позволяющий получать замещенные γ -цианоэфиры. Данный подход был использован также для раскрытия ДА циклопропанов *N*-силилированными вторичными аминами: морфолином и пирролидином. Полученные γ -цианоэфиры были далее преобразованы в производные 2-арилглутаровой и 5-амино-4-арилвалериановой кислот, включая 5-арилперидин-2-оны.

Разработан подход к синтезу 1,5-замещенных пирролидин-2-онов из ДА циклопропанов, в которых одним из акцепторных фрагментов выступает сложноэфирная группа. Показано, что данный подход может быть эффективно применен к ДА циклопропанам, содержащим в качестве донора широкий круг (гетеро)ароматических заместителей, и позволяет использовать разнообразные замещенные анилины и бензиламины. Полученные таким образом 1-арил-5-стирилпирролидоны при обработке кислотой были превращены в производные бенз[*g*]индолизидина в результате внутримолекулярной реакции Фриделя-Крафтса.

Разработан новый эффективный подход к полиоксигенированным 5-арил-1-бензилпирролидонам, которые были далее превращены в дибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепиноны с помощью реакции окислительного ароматического сочетания. Обнаружено, что окислительная реакция может приводить не только к продуктам ожидаемого *орто/орто*-сочетания, но и давать изомерные продукты *орто/инсо*-сочетания и последующей перегруппировки.

Теоретическая и практическая значимость. Новые подходы к синтезу биоактивных азагетероциклов расширяют как синтетические возможности органической химии при поиске новых лекарственных форм, так и теоретические основы медицинской химии благодаря дополнению скрининговых библиотек. Исследованные в данной работе новые реакции нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов позволили разработать удобные методы синтеза разнообразных азагетероциклов, как сравнительно простых (1,5-дизамещенные пирролидоны, 5-арилпиперидин-2-оны), так и труднодоступных полициклических соединений (дибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепины, бенз[*g*]индолизидины).

Использование ДА циклопропанов в качестве удобных строительных блоков значительно сокращает число синтетических стадий в синтезе ряда классов соединений, что позволяет рассматривать разработанные на их основе методики как весьма перспективные с точки зрения доступа к широкому кругу практически зна-

чимых соединений, в том числе при расширении скрининговых библиотек в рамках медицинской химии. Полученные в результате исследования данные также расширяют представления о реакционной способности ДА циклопропанов по отношению к нуклеофилам. Кроме этого, эти данные позволяют лучше понять зависимость хода реакции от природы и расположения заместителей в исходных субстратах. При изучении реакции окислительного сочетания для ряда субстратов обнаружена необычная перегруппировка, являющаяся результатом *инсо*-атаки электрофильного центра на второй ароматический фрагмент с последующим арильным сдвигом с формированием семичленного цикла.

Разработанная методика раскрытия ДА циклопропанов триметилсилилцианидом позволила в одну стадию получать замещенные 2-(гет)арил-2-цианоэтилмалонаты, которые далее были использованы для синтеза 5-амино-4-арилвалериановых кислот и 5-арилпиперидин-2-онов.

Для ряда полученных 5-арил-1-бензил-пирролидин-2-онов и тетрагидродибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепинов с помощью МТТ-теста была определена цитотоксичность по отношению к различным клеточным линиям (НЕК-293, МСF-7, А549, РС3, VА13). Обнаружено, что некоторые соединения проявляют умеренную цитотоксичность (*сa.* 13–43 μM) по отношению к исследованным клеточным линиям. Серия 1,5-замещенных пирролидин-2-онов и 5-арилзамещенных тетрагидропирроло[1,2-*a*]хинолинонов была протестирована на способность ингибирования процессов полимеризации/деполимеризации тубулина. Обнаружено, что несколько соединений способны связываться с тубулином по колхициновому сайту связывания и таким образом ингибировать синтез микротрубочек. Также в рамках данного исследования был выявлен новый тип фармакофора – 5-арилзамещенный тетрагидропирроло[1,2-*a*]хинолинон – связывающийся с колхициновым сайтом молекулы тубулина.

Положения, выносимые на защиту:

1) Нуклеофильное раскрытие ДА циклопропанов цианид-ионом может быть успешно реализовано при использовании синтетического эквивалента цианид-иона – триметилсилилцианида – в присутствии катализатора: трис(пентафторфенил)борана или трифторметансульфоновой кислоты. Разработанный метод позволяет получать (2-(гет)арил-2-цианоэтил)малонаты, из которых могут быть синтезированы производные 2-арилглутаровой и 5-амино-4-арилвалериановой кислот. Также продемонстрирована возможность использования данного подхода для раскрытия ДА циклопропанов другими *N*-силилированными нуклеофилами.

2) На основе использования азидоэфиров, полученных в результате раскрытия ДА циклопропанов азид-ионом, разработан метод синтеза 5-арил-1-бензилпирролидонов, содержащих различные заместители в ароматических фрагментах.

3) Реакция катализируемого кислотами Льюиса раскрытия ДА циклопропанов анилинами и бензиламинами позволяет получать 1,5-дизамещенные пирролидин-2-оны. Данный подход может быть использован для синтеза оптически активных соединений. Из циклопропанов, содержащих в качестве донора стирильный фрагмент, этим методом можно получить тетрагидропирроло[1,2-*a*]хинолиноны.

4) Из полиоксигенированных 5-арил-1-бензилпирролидонов реакцией окислительного сочетания могут быть получены тетрагидродибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепины. В ряде случаев это сочетание может протекать с необычной миграцией одного из ароматических фрагментов. Аналогичная миграция была продемонстрирована на примере дизамещенных 1,2,3-триазолов.

5) Ряд синтезированных гетероциклических соединений проявляет умеренную цитотоксичность по отношению к некоторым клеточным линиям. 1-Арил-5-стирилзамещенные пирролидоны и замещенные тетрагидропирроло[1,2-*a*]хинолиноны ингибируют рост микротрубочек тубулина в клетках.

Степень достоверности результатов. Состав и строение полученных в ходе работы соединений подтверждены с помощью физико-химических методов анализа (спектроскопия ЯМР и ИК, масс-спектрометрия высокого разрешения, РСА).

Личный вклад автора. Личный вклад автора состоит в синтезе описываемых в диссертации соединений, планировании и проведении эксперимента, участии в обсуждении результатов и написании научных статей, представлении полученных результатов работы на конференциях.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 20 печатных работ: 7 статей 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, и 13 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

Апробация работы. Результаты работы были представлены на следующих конференциях: XXVIII Менделеевской конференции молодых ученых (2018); конференциях «Ломоносов-2019, 2020, 2021, 2022» (секция «Органическая химия»); конференциях «Марковниковские чтения. WSOC-2019, 2020»; V и VI международных конференциях «Advances in Synthesis and Complexing» (2019 и 2022); IX и X Молодежных конференциях ИОХ РАН (2021 и 2023); XII Международной конференции молодых ученых Mendeleev 2021; симпозиуме по алкинам и малым циклам «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии» (2023).

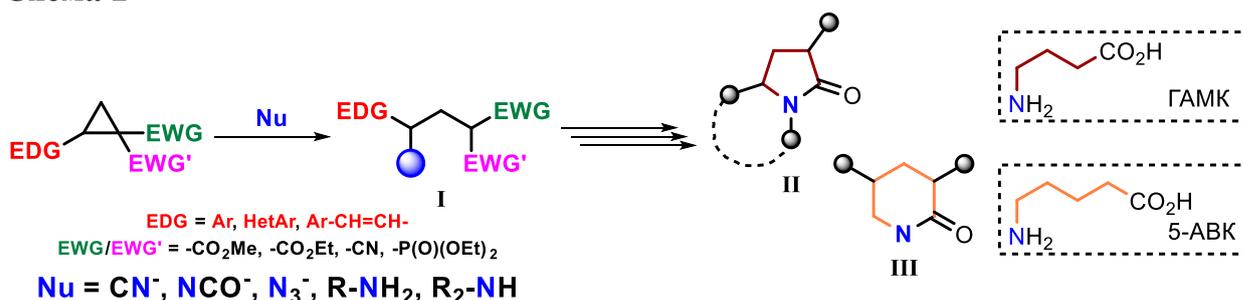
Структура и объем работы. Диссертация изложена на 169 страницах и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, основных результатов и выводов, а также списка литературы из 193 наименований. Работа содержит 101 схему, 14 рисунков и 5 таблиц.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты 18-03-00954, 20-33-70014) и РНФ (гранты 17-73-10404, 18-13-00449, 21-13-00395, 21-73-20095).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Наличие напряженного активированного цикла делает ДА циклопропаны крайне привлекательными субстратами в тонком органическом синтезе. Используя реакцию нуклеофильного раскрытия малого цикла, из них в одну стадию можно получить ациклические молекулы, содержащие несколько нуклеофильных и электрофильных центров, последующее попарное взаимодействие которых при определенной активации позволяет синтезировать разнообразные циклические молекулы, в том числе со сложной топологией аннелирования циклов. При использовании азотсодержащих нуклеофилов такие превращения позволяют превратить ДА циклопропаны в азагетероциклы, в том числе в структурные аналоги природных и синтетических биоактивных молекул, например, в циклические производные ГАМК (Схема 1). В данной диссертационной работе разработаны новые методы синтеза ряда азагетероциклических молекул, в основе которых лежат реакции раскрытия ДА циклопропанов азотсодержащими нуклеофилами (цианид-ионом, азид-ионом, анилинами и бензиламинами).

Схема 1



Результаты диссертационной работы изложены в пяти основных разделах. В первом разделе рассмотрена реакция раскрытия ДА циклопропанов цианид-ионом, описан метод получения 2-(гет)арил-2-цианоэтил-замещенных малонатов, а также изучены некоторые возможные превращения полученных γ -цианоэфиров и вариации применения разработанной методики. Второй раздел посвящен раскрытию ДА циклопропанов азид-ионом и описанию превращения полученных азидоэфиров в 5-арил-1-бензилпирролидоны. В третьем разделе рассмотрено раскрытие ДА циклопропанов анилинами и бензиламинами, обсуждена циклизация полученных

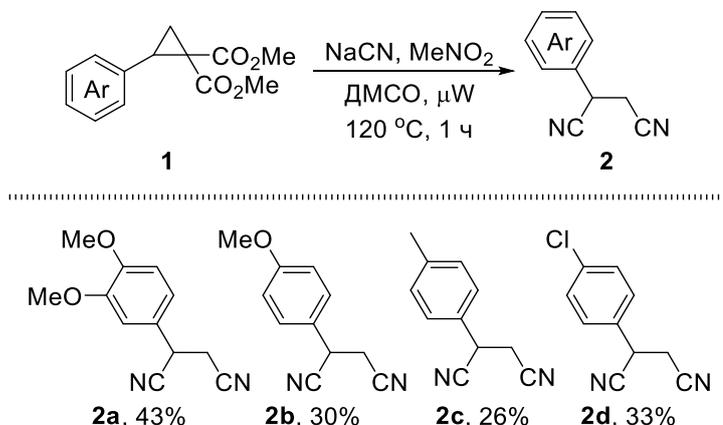
продуктов с образованием 1,5-замещенных пирролидин-2-онов, а также представлены способы модификации последних. В четвертом разделе описаны методы синтеза замещенных дибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепин-2-онов из 5-арил-1-бензилпирролидонов. В пятом разделе представлены результаты биологических испытаний ряда полученных соединений.

1. Цианид-анион и триметилсилилцианид в качестве нуклеофилов

1.1. Получение γ -цианоэфиров из донорно-акцепторных циклопропанов

Изучению реакционной способности электрофильных циклопропанов по отношению к цианид-иону посвящен целый ряд исследований. Напротив, ДА циклопропаны в реакциях раскрытия цианид-ионом практически не изучены. В данной работе нами впервые был разработан метод нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов синтетическим эквивалентом цианид-иона в результате чего были получены 2-(гет)арил-2-цианоэтилзамещенные малонаты, интерес к которым обусловлен в том числе тем, что фрагмент 2-арилацетонитрила присутствует во многих биоактивных соединениях и может быть использован для простого получения других. Для синтеза γ -цианоэфиров вначале предполагалось использовать цианид натрия в типичных для реакции S_N2 условиях. Однако мы обнаружили, что реакция раскрытия малого цикла в арилзамещенных ДА циклопропанах **1** цианид-ионом при нагревании в ДМФА или ДМСО является обратимой. Мы попытались сместить равновесие в сторону продуктов добавлением реагента, протонирующего анион, который возникает при раскрытии циклопропана отрицательно заряженным нуклеофилом. Для этого мы использовали гидрохлорид триэтиламмония, нитрометан, гексафторизопропанол. Однако ни использование этих добавок, ни варьирование других условий (температура, растворитель) не привело к образованию целевых γ -цианоэфиров. Вместо этого с невысокими выходами были получены 2-замещенные сукцинонитрилы **2** (Схема 2).

Схема 2

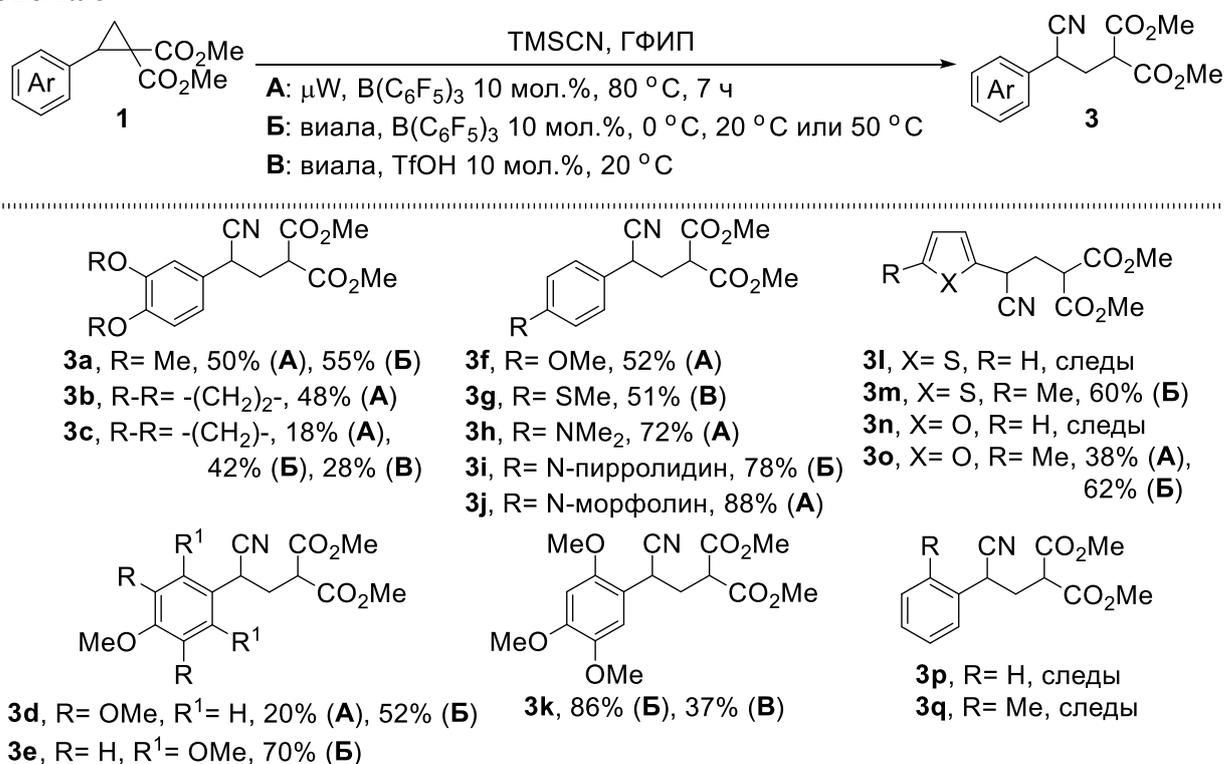


Попытки использовать цианид натрия и ацетонциангидрин в сочетании с активацией субстрата кислотами Льюиса также были неудачными. Напротив, такая активация оказалась эффективной при использовании триметилсилилцианида

(TMSCN) в качестве источника цианид-иона. В результате оптимизации условий реакции было найдено, что наилучшие выходы целевого продукта **3** наблюдались в присутствии каталитических количеств трис(пентафторфенил)борана или трифторметансульфоновой кислоты при нагревании или при комнатной температуре. В качестве растворителя в данном случае был использован гексафторизопропанол (ГФИП), который выступал также в качестве источника протонов, смещая равновесие в сторону образования целевых γ -цианоэфиров (Схема 3).

Далее мы изучили границы применимости открытой реакции в ряду ДА циклопропанов, в которых в качестве донора служили либо замещенные фенильные группы, либо пятичленные гетероциклы. В зависимости от природы субстрата мы использовали три различных метода для проведения реакции: 1) катализ $B(C_6F_5)_3$ при нагревании до 80 °С в микроволновом реакторе (метод **А**); 2) проведение реакции в закрытой виале с использованием той же кислоты Льюиса при 0 °С, комнатной температуре или умеренном нагревании (метод **Б**); 3) катализ с помощью TfOH при комнатной температуре (метод **В**). В целом, выход целевых нитрилов **3** был выше в более мягких условиях проведения реакции (метод **Б**); высокоактивные субстраты давали продукты раскрытия малого цикла **3h-k** с высокими выходами даже при использовании метода **А**. В случае циклопропанов, содержащих электронейтральные ароматические заместители (**3p,q**), образование соответствующих γ -цианоэфиров практически не наблюдалось (Схема 3).

Схема 3



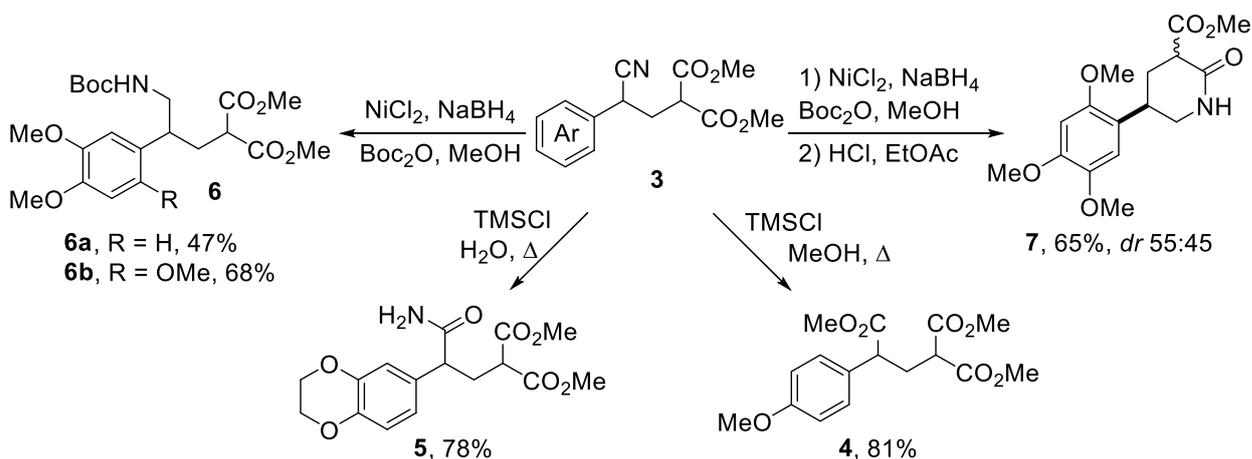
В реакциях, где целевые продукты были получены с умеренными выходами, основными побочными процессами являлись димеризация и/или олигомеризация

исходных ДА циклопропанов. Отметим, что раскрытие малого цикла TMSCN протекает с исключительной региоселективностью за счет атаки атомом углерода фрагмента цианида по бензильному атому исходного циклопропана без образования изомерных продуктов *N*-алкилирования.

1.2. Постмодификация γ -цианоэфиров

С целью демонстрации возможностей синтетического применения полученных γ -цианоэфиров **3** они были введены в ряд превращений. В частности, частичным и полным гидролизом нитрильной группы были получены соответствующие эфир **4** и амид **5**. Восстановлением цианогруппы боргидридом натрия в присутствии Boc_2O были получены Boc -защищенные амины **6**. Восстановление соединения **3a** и последующая обработка полученного амина соляной кислотой позволяет получить 3-арилпиперидин **7**, структурный фрагмент которого может быть обнаружен в ряде биологически активных соединений, например, в прекламоле и OSU-6162 (Схема 4).

Схема 4



1.3. Использование других силилированных нуклеофилов

Эффективность предложенного метода (TMS-нуклеофил/катализатор/ГФИП) была продемонстрирована и на раскрытии ДА циклопропанов триметилсилилированными производными других азотсодержащих нуклеофилов. Так, в случае фенилзамещенного циклопропана **1a** при катализе TfOH было проведено раскрытие трехчленного цикла триметилсилилизотиоцианатом. Однако из-за высокой реакционной способности образовавшегося изоцианата он немедленно вступал в реакцию с ГФИП с образованием карбамата **8**. При нагревании в микроволновом реакторе в присутствии TfOH были получены продукты раскрытия ДА циклопропанов *N*-силилированными производными пирролидина **9** и морфолина **10** (Схема 5).

Стоит отметить, что в отсутствие в реакционной смеси нуклеофила протекают процессы димеризации ДА циклопропанов. Например, для циклопропана **1b**

при нагревании в микроволновом реакторе в ГФИП в присутствии $B(C_6F_5)_3$ в качестве катализатора селективно был получен димер **11** с выходом 86% (Схема 6).

Схема 5

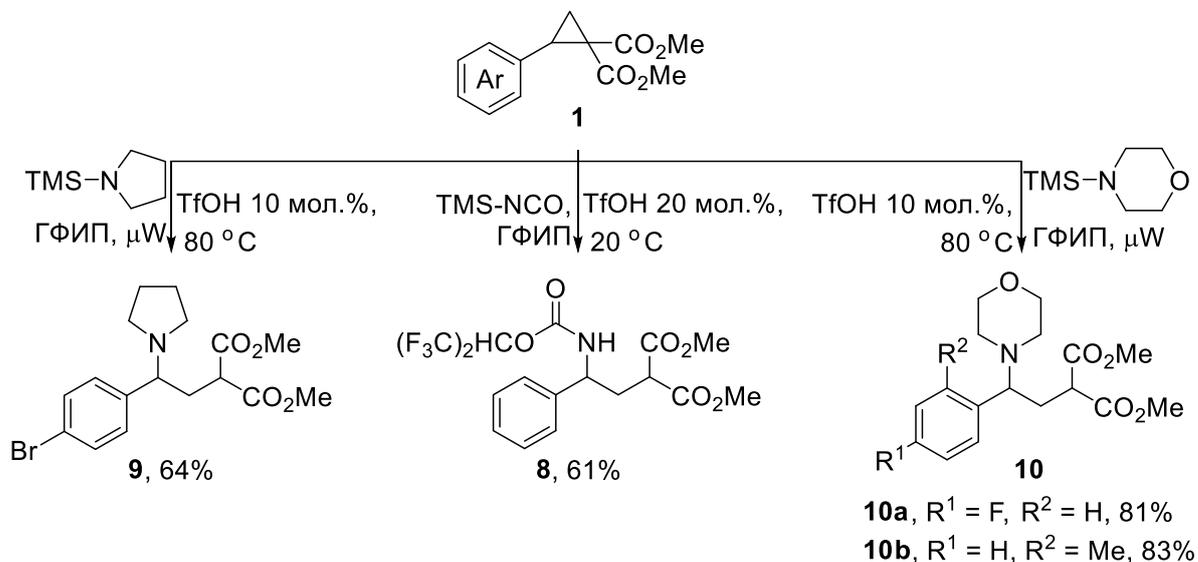
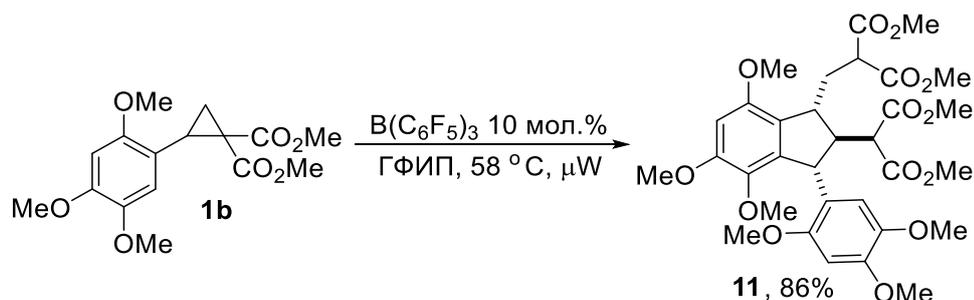


Схема 6



2. Азид-анион в качестве нуклеофила

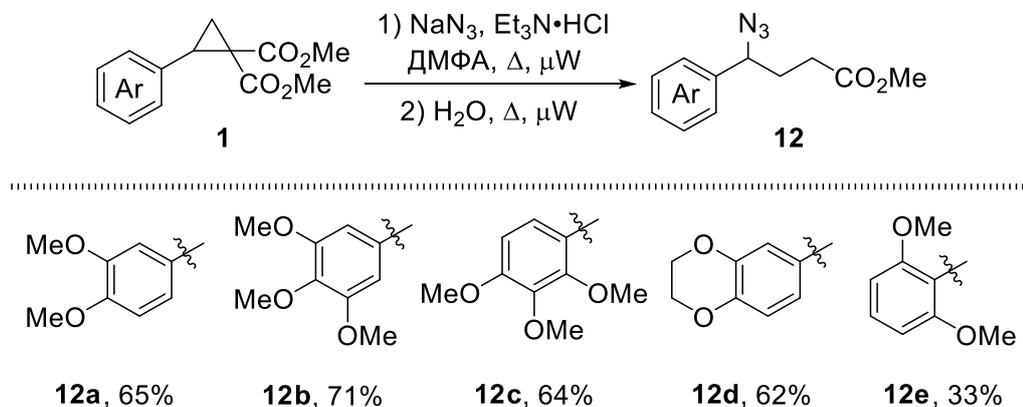
Использование для раскрытия ДА циклопропанов азид-аниона в качестве нуклеофила открывает путь к молекулам, которые легко можно превратить в различные биологически значимые соединения, содержащие в своем составе фрагмент ГАМК, что обеспечивает их привилегированное положение в медицинской и биоорганической химии при поиске новых лекарственных соединений.

2.1. Синтез γ -азидобутиратов из донорно-акцепторных циклопропанов

В рамках нашего исследования, направленного на разработку новых подходов к синтезу азагетероциклов, была разработана синтетическая последовательность, позволяющая получить полиоксигенированные тетрагидродибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепин-2-оны, структурные аналоги алкалоидов колхицинового ряда, из γ -азидобутиратов. В рамках данной работы нами был предложен модифицированный метод нуклеофильного раскрытия ДА циклопропанов азид-ионом, позволяющий значительно сократить время реакции по сравнению с ранее описанным вариантом за счет использования микроволнового реактора для нагрева реакционной смеси. Кроме того, мы показали, что раскрытие циклопропана и

деалкоксикарбонилирование по реакции Крапчо можно проводить в одну синтетическую стадию в результате добавления небольшого количества воды при микроволновом нагревании реакционной смеси (125 °С). В результате была получена серия метиловых эфиров 4-азидо-4-арилмасляной кислоты **12** с приемлемыми выходами (Схема 7).

Схема 7



2.2. Синтез 5-арил-1-бензилпирролидин-2-онов

1,5-Дизамещенные пирролидоны представляют большой интерес с точки зрения их биологической активности. Некоторые соединения этого класса являются антагонистами орексиновых рецепторов, другие ингибируют кальцитонин ген-связанный пептид I типа и т.д. (Рис. 1).

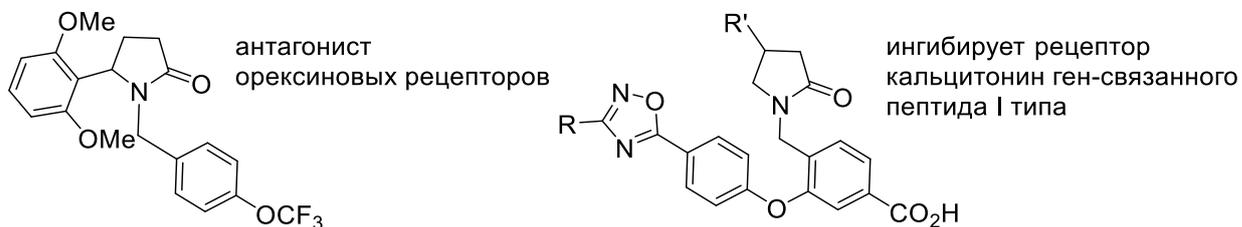


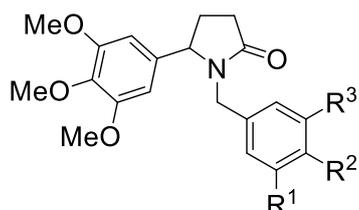
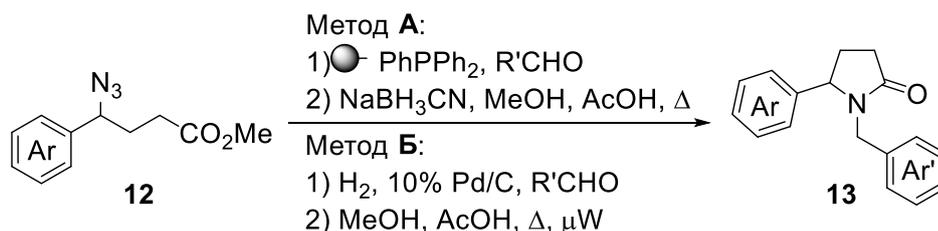
Рис. 1

В данной работе мы предложили два варианта синтеза 5-арил-1-бензилпирролидин-2-онов **13** из γ -азидобутиратов **12**. Первый метод (метод А) основан на генерации имида из азидо при действии трифенилфосфина и ароматического альдегида и его восстановительной циклизации в γ -пирролидон при обработке цианоборгидридом натрия и уксусной кислотой в метаноле. Второй путь синтеза пирролидонов (метод Б) включал восстановление γ -азидокарбонильных соединений **12** водородом в присутствии 10%-Pd/C и избытка ароматического альдегида с последующей 1,5-циклизацией γ -аминоэфиров при нагревании в метаноле в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты (Схема 8).

Стоит отметить, что в целом метод Б является более предпочтительным, так как он менее трудоемкий и позволяет получать целевые соединения за более короткое время. Структура соединения **13e** была однозначно доказана методом РСА.

Разработанный подход был применен нами для синтеза пирролидона **13n**, который является антагонистом орексиновых рецепторов (Схема 9).

Схема 8



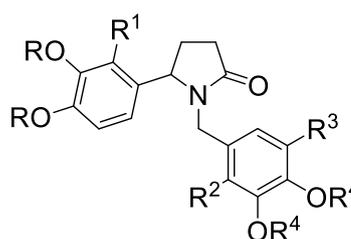
13a, $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{OMe}$, $\text{R}^3=\text{H}$, 64% (А)

13b, $\text{R}^1-\text{R}^2=-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$, $\text{R}^3=\text{H}$, 65% (А)

13c, $\text{R}^1=\text{R}^3=\text{OMe}$, $\text{R}^2=\text{H}$, 78% (Б)

13d, $\text{R}^1=\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{OMe}$, 65% (А)

13e, $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{OMe}$, 67% (А) *PCA*



13f, $\text{R}=\text{Me}$, $\text{R}^1=\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{OMe}$, $\text{R}^4=\text{Me}$, 67% (Б)

13g, $\text{R}=\text{Me}$, $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{OMe}$, $\text{R}^4=\text{Me}$, 62% (Б)

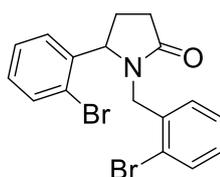
13h, $\text{R}=\text{Me}$, $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^4-\text{R}^4=-(\text{CH}_2)_2-$ 70% (Б)

13i, $\text{R}=\text{Me}$, $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^4-\text{R}^4=-(\text{CH}_2)-$ 70% (А)

13j, $\text{R}=\text{Me}$, $\text{R}^1=\text{OMe}$, $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^4-\text{R}^4=-(\text{CH}_2)_2-$ 70% (Б)

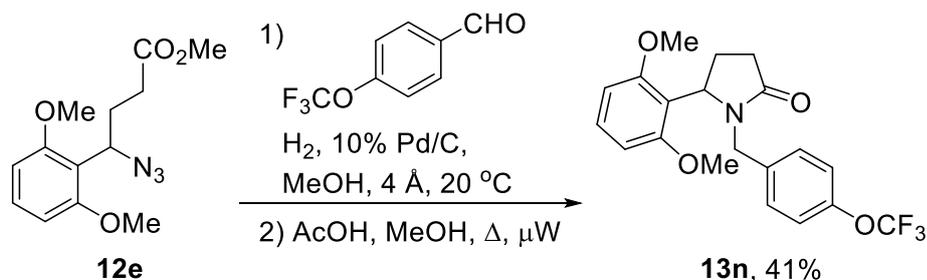
13k, $\text{R}=\text{Me}$, $\text{R}^1=\text{OMe}$, $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^4-\text{R}^4=-(\text{CH}_2)-$ 70% (Б)

13l, $\text{R}-\text{R}=-(\text{CH}_2)_2-$, $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^4=\text{Me}$, 68% (Б)



13m, 68% (А)

Схема 9



В данном случае разработанный четырехстадийный метод получения соединения **13n** из ДА циклопропана более удобен и позволяет получить целевой пирролидон с большим выходом, по сравнению с семистадийной последовательностью, представленной в оригинальной статье.

3. Синтез 1,5-дизамещенных пирролидонов на основе реакции раскрытия ДА циклопропанов анилинами и бензиламинами

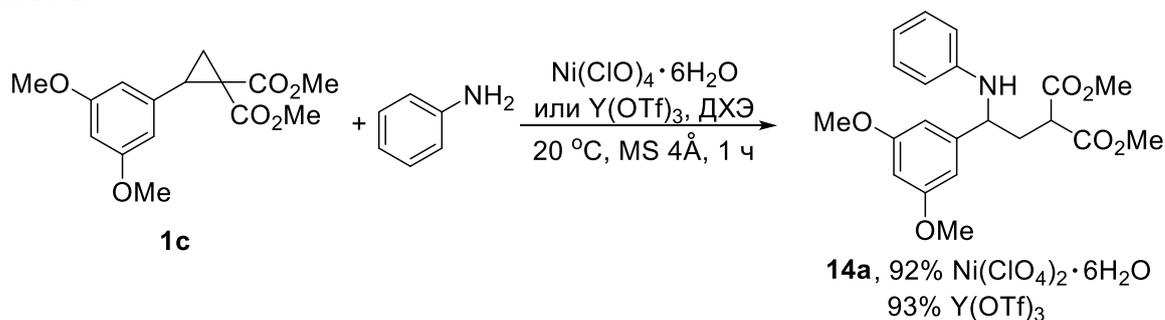
3.1. Синтез 1,5-диарилпирролидонов

Фрагмент γ -лактама встречается во многих биологически активных молекулах. В нашей работе был разработан простой и удобный метод синтеза данного

класса гетероциклов из ДА циклопропанов на основе реакции каталитического нуклеофильного раскрытия малого цикла анилинами и бензиламинами.

При использовании анилинов в качестве нуклеофилов для раскрытия ДА циклопропанов необходима активация кислотами Льюиса. Мы нашли, что лучшие выходы достигаются при использовании в качестве катализатора $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и $\text{Y}(\text{OTf})_3$; при этом побочные процессы не протекают, и выходы продуктов раскрытия малого цикла в большинстве случаев были более 90% (Схема 10).

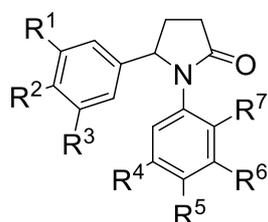
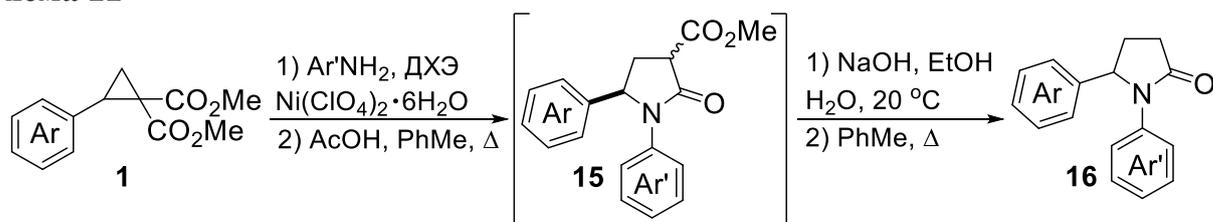
Схема 10



Далее мы показали, что модельный продукт раскрытия ДА циклопропана анилином – соединение **14a** – при кипячении в толуоле с уксусной кислотой легко превращается в соответствующий пирролидон **15**, который без выделения подвергался деалкоксихарбонилированию через омыление сложноэфирной группы в водно-спиртовом растворе щелочи и кипячение полученной кислоты в толуоле. Данный процесс является примером «телескопической» методики, когда выделение и очистка используются только на последней стадии. Разработанный процесс был использован для получения серии пирролидонов **16** (Схема 11). При этом были определены границы применимости метода. Данный подход оказался наиболее эффективным в случае циклопропанов, содержащих электронообогащенные ароматические заместители. Для циклопропанов, в которых в качестве доноров выступают фенильная и *n*-толильная группы (**16j,k**), а также при наличии в ароматическом фрагменте циклопропана или в анилине акцепторных заместителей (**16l,n,o**), этот метод позволяет получать целевые пирролидоны с хорошими выходами. При использовании циклопропанов, содержащих в качестве доноров стирильную или гетероарильную группу, пирролидоны **16** удалось получить с выходами от умеренных до хороших (**16r-u,w,x,y**).

Мы показали, что разработанный подход позволяет получать энантиомерно обогащенные 1,5-дизамещенные пирролидоны: при введении в реакцию циклопропана (**2S**)-**1d** (*ee* 95%) он превращался в соответствующий γ -лактам (**5R**)-**16g** (*ee* 95%), что было доказано методом ВЭЖХ на хиральной колонке (Схема 12).

Схема 11



16a, R¹=R²=R³=R⁴=R⁵= OMe, R⁶=R⁷= H, 74%

16b, R¹=R⁶=R⁷= H, R²=R³=R⁴=R⁵= OMe, 65%

16c, R¹=R³=R⁴=R⁵=R⁶= OMe, R²=R⁷= H, 70%

16d, R¹=R⁷= H, R²=R³=R⁴=R⁵=R⁶= OMe, 78%

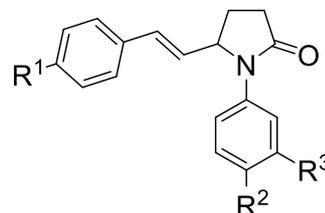
16e, R¹=R⁴=R⁶=R⁷= H, R²=R³=R⁵= OMe, 71%

16f, R¹=R²=R³= OMe, R⁴=R⁵=R⁶= H, R⁷= F, 79%

16g, R¹=R³=R⁴=R⁶= H, R²=R⁵=R⁷= OMe, 65%

16h, R¹=R³=R⁷= H, R²= Br, R⁴=R⁵=R⁶= OMe, 62%

16i, R¹=R³=R⁴=R⁵=R⁶= H, R²= Cl, R⁴= F, 68%

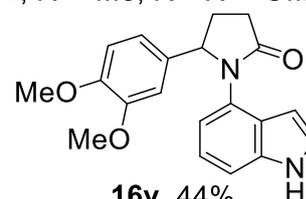


16r, R¹=R²=R³= H, 60%

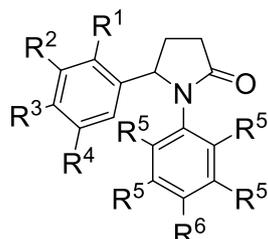
16s, R¹=R³= H, R²= *t*-Bu, 67%

16t, R¹= Me, R²=R³= H, 32%

16u, R¹= Me, R²=R³= OMe, 52%



16v, 44%



16j, R¹=R²=R³=R⁴=R⁵=R⁶= H, 47%, **PCA**

16k, R¹=R²=R⁴=R⁵= H, R³= Me, R⁶= OMe, 45%

16l, R¹= NO₂, R²=R³=R⁴=R⁵=R⁶= H, 41%

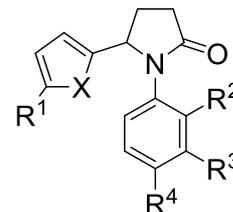
16m, R¹=R²=R⁴=R⁵= H, R³= CO₂H, R⁶= OMe, 38%

16n, R¹= Me, R²=R³=R⁴=R⁵= H, R⁶= NO₂, 64%

16o, R¹=R²=R³=R⁵= H, R⁴= Cl, R⁶= NO₂, 43%

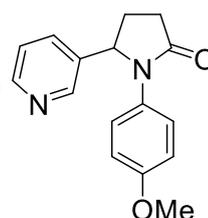
16p, R¹=R³=R⁵=R⁶= H, R²=R⁴= OMe, 70%

16q, R¹=R²= H, R³=R⁴= OMe, R⁵=R⁶= F, 56%

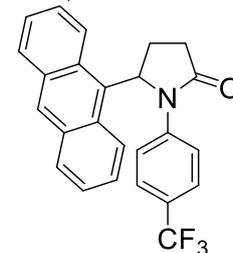


16w, X= S, R¹=R³= H, R²= Br, R⁴= Me, 58%

16x, X= O, R¹= Me, R²= H, R³=R⁴= OMe, 40%

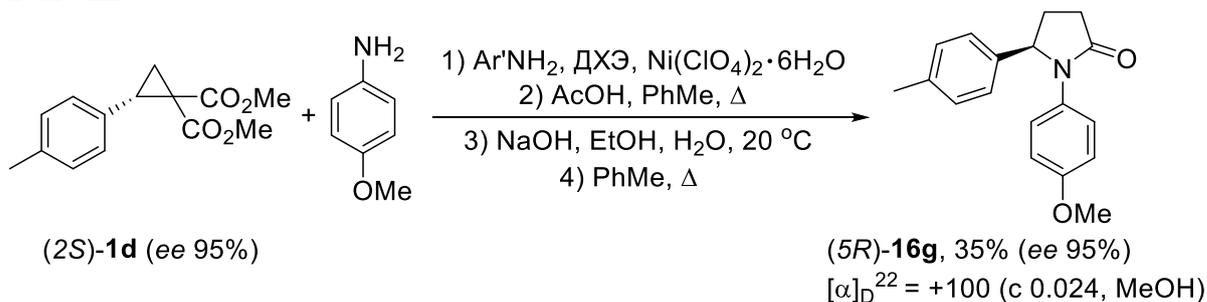


16y, 33%



16z, 15%

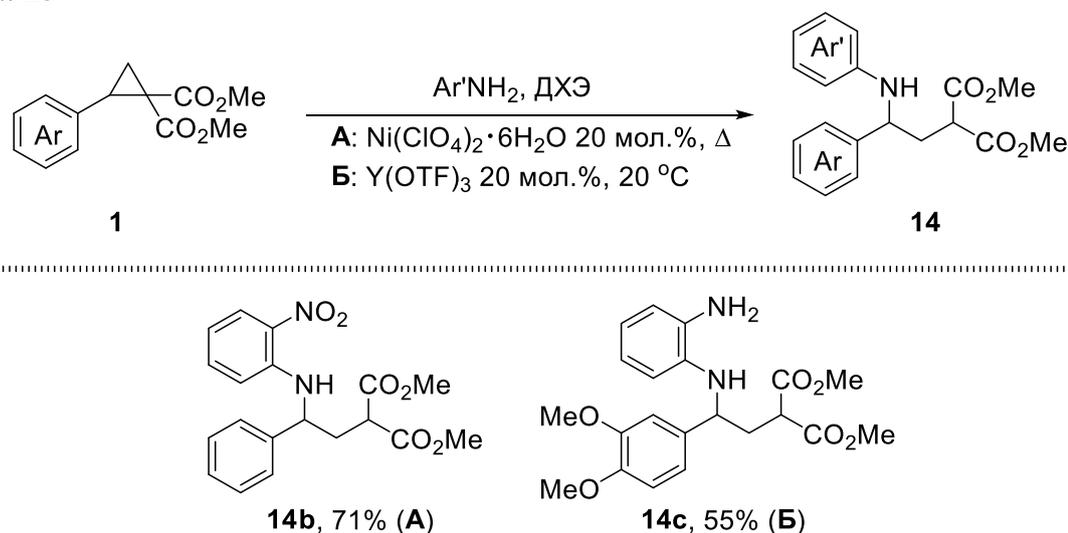
Схема 12



Данный результат служит аргументом в пользу S_N2 -подобного механизма раскрытия ДА циклопропанов анилинами в присутствии кислот Льюиса средней силы, в ходе последующих стадий (циклизации, омыления, декарбоксилирования) хиральный центр молекулы не затрагивается.

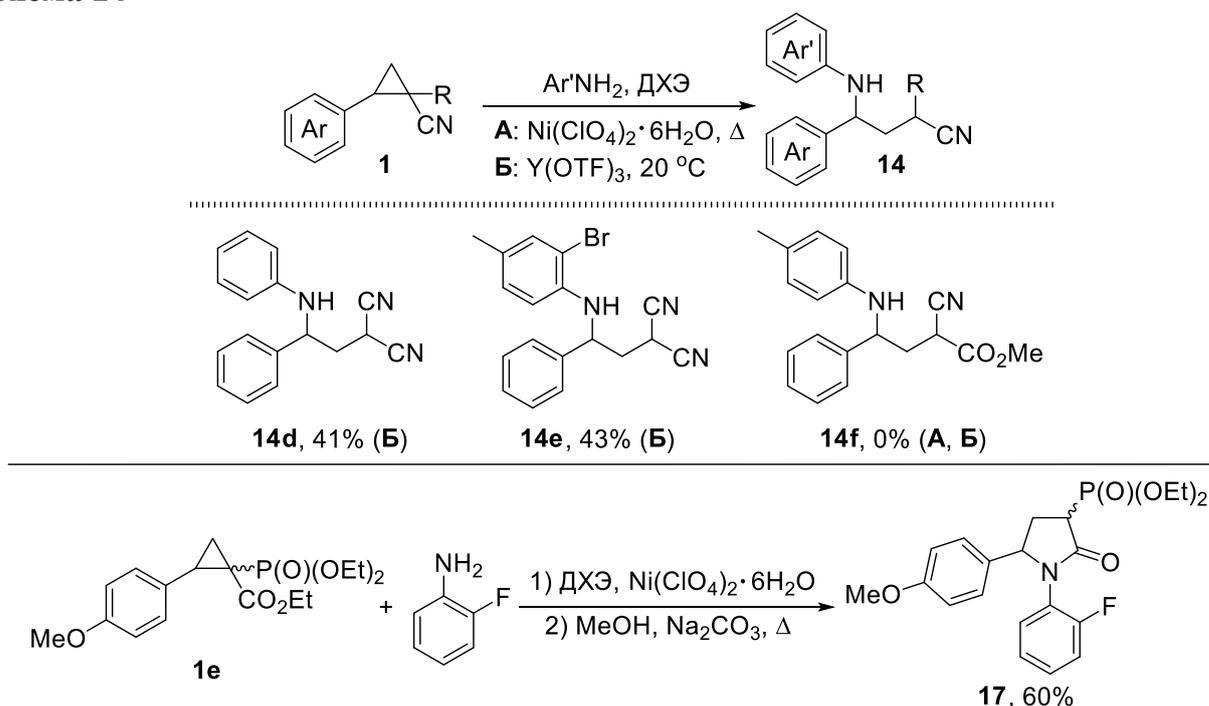
Нужно отметить, что при использовании *o*-нитроанилина раскрытие малого цикла происходит в присутствии $Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$, но в более жестких условиях, а именно – при кипячении в ДХЭ в течение двух часов. Напротив, в катализируемой $Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ реакции раскрытия ДА циклопропана 1,2-фенилендиамином при нагревании образуется неидентифицируемая смесь соединений, а при комнатной температуре она не доходит до конца. Однако *o*-фенилендиамин вступает в реакцию раскрытия при комнатной температуре при использовании в качестве катализатора $Y(OTf)_3$. В обоих случаях аддукты **14b**, **14c** в изученных условиях не удалось превратить в циклические продукты. По-видимому, реакции циклизации препятствует наличие *орто*-заместителей в исходных молекулах (Схема 13).

Схема 13



Для выявления общности разработанного подхода раскрытия ДА циклопропанов анилинами, в реакцию были введены субстраты, содержащие другие акцепторные группы (Схема 14). Взаимодействие циклопропана, содержащего в качестве акцепторов две нитрильные группы, с анилинами протекало при комнатной температуре в присутствии 25 мол.% $Y(OTf)_3$ в течение 4 дней. К сожалению, нам не удалось подобрать условия для раскрытия циклопропана, полученного из метилового эфира цианоуксусной кислоты: реакция не протекала ни при повышении температуры, ни при использовании других кислот Льюиса. В то же время, ДА циклопропан, содержащий в качестве одного из акцепторов диэтоксифосфорильную группу, реагирует с анилинами при комнатной температуре в присутствии $Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ в течение 18 часов; образующийся продукт первичного раскрытия циклизуется в γ -пирролидон **17** при кипячении в метаноле со свежепрокаленным карбонатом натрия.

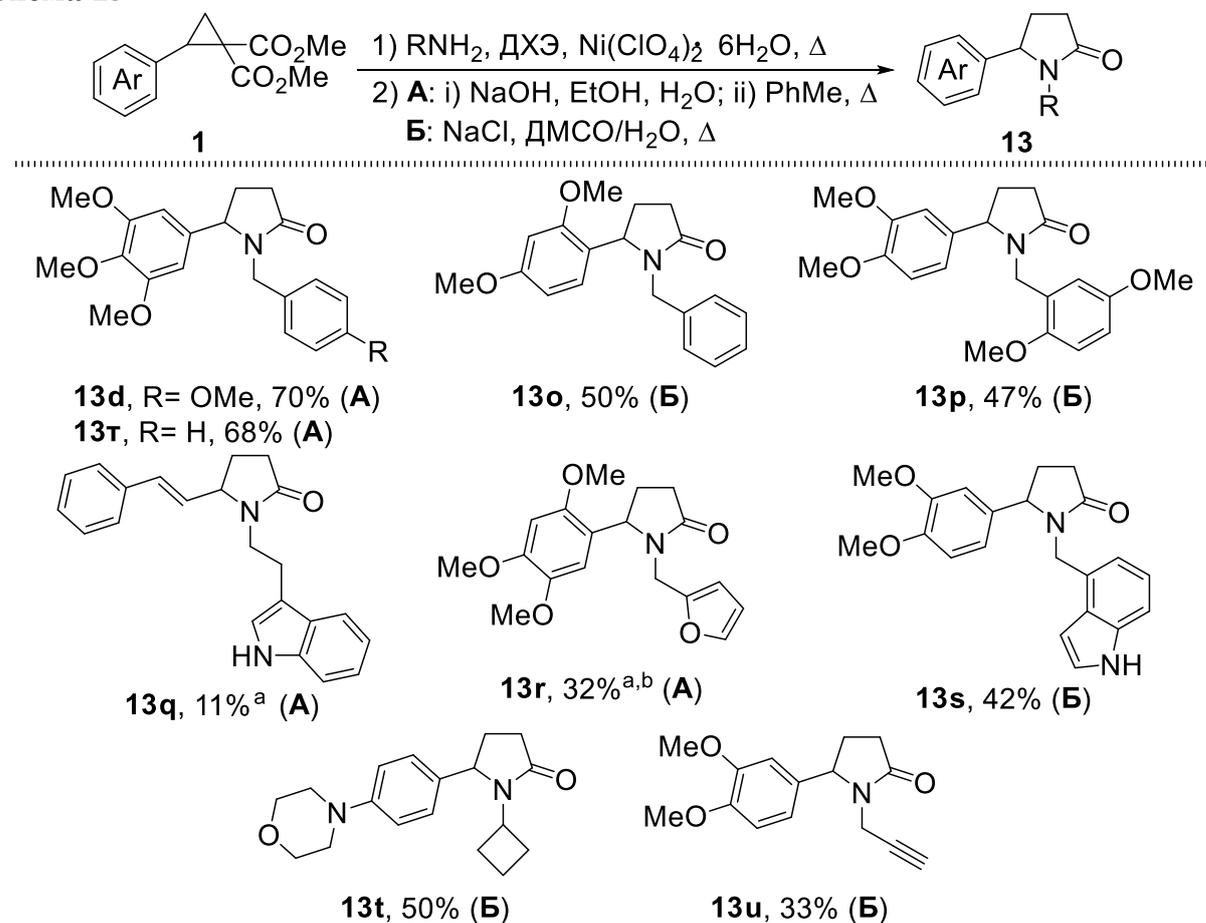
Схема 14



3.2. Раскрытие донорно-акцепторных циклопропанов бензиламинами

Описанный выше подход мы использовали также для раскрытия ДА циклопропанов бензиламинами с образованием 5-арил-1-бензилпирролидонов **13**.

Схема 15



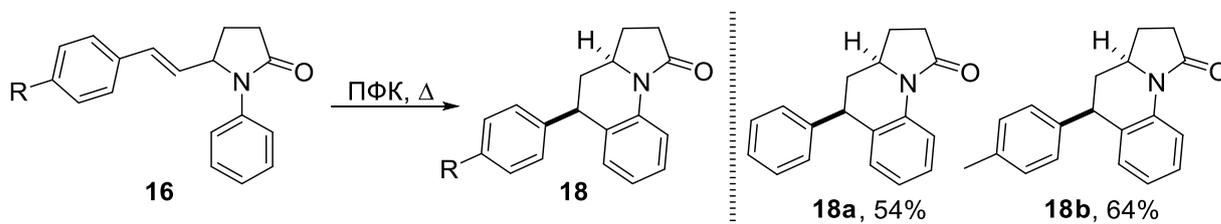
^a реакция включала лактамизацию продуктов раскрытия при кипячении в толуоле в присутствии уксусной кислоты; ^b первая стадия проводилась при комнатной температуре

Реакция эффективно протекает в присутствии $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ как катализатора. Последующие стадии – циклизация γ -аминоэфиров и деалкоксикарбонилирование – позволяют получить пирролидоны **13** с достаточно хорошими суммарными выходами (Схема 15). Фурфуриламмин и (4-индолил)метиламин также реагируют с ДА циклопропанами с приемлемыми выходами, давая продукты **13r,s**. Другие алифатические амины, такие как циклобутиламин, пропаргиламин, триптамин, также могут вступают в реакцию с образованием соответствующих пирролидонов, **13q,t,u**, хотя и с невысокими выходами. Этот метод комплементарен стратегии на основе раскрытия ДА циклопропанов азид-ионом с последующей восстановительной конденсацией с альдегидами и циклизацией, но намного проще в реализации.

3.3. Синтез бенз[g]индолизидинов

Мы показали, что 1,5-дизамещенные пирролидин-2-оны можно использовать для получения более сложных полициклических азаетероциклов. Так, 1-арил-5-стирилпирролидин-2-оны вступают в реакцию циклизации под действием полифосфорной кислоты при нагревании на масляной бане до $100\text{ }^\circ\text{C}$ с образованием производных бенз[g]индолизидина **18** (Схема 16). На основании данных спектров ^1H - ^1H NOESY и сравнения с литературными данными для схожих соединений, было установлено, что атомы водорода у стереогенных центров обладают *цис*-конфигурацией.

Схема 86

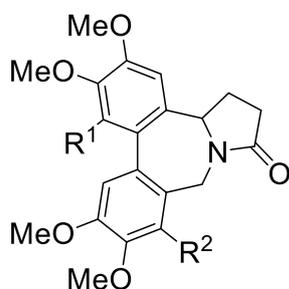
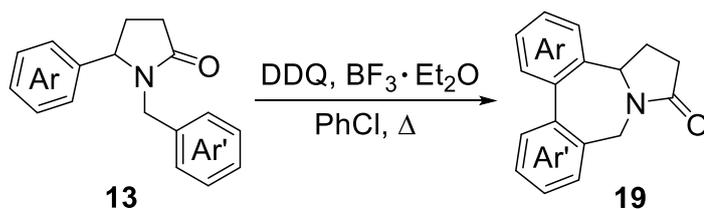


4. Синтез аллоколхициноидов

4.1. Синтез полизамещенных тетрагидродибензо[с,е]пирроло[1,2-а]азепинонов

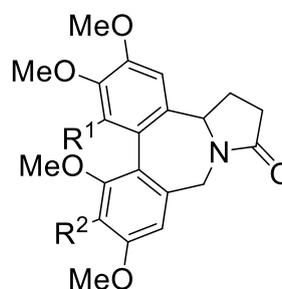
Полиоксигенированные 5-арил-1-бензилпирролидоны были введены нами в реакцию окислительного ароматического сочетания для формирования тетрациклического скелета тетрагидродибензо[с,е]пирроло[1,2-а]азепинона **19**, структурного аналога алкалоидов колхицинового ряда. Сочетание двух ароматических фрагментов осуществляли с использованием системы $\text{DDQ}/\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, хорошо зарекомендовавшей себя ранее в родственных процессах (Схема 17).

Схема 17



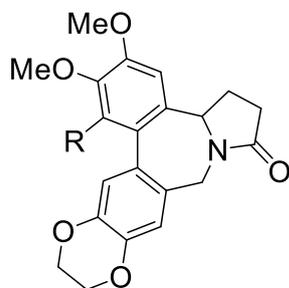
19a, R¹= OMe, R²= H, 74% *PCA*

19b, R¹= H, R²= OMe, 15%



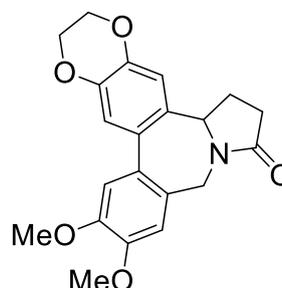
19c, R¹= OMe, R²= H, 8%

19d, R¹= H, R²= OMe, 71% *PCA*



19e, R = OMe, 60%

19f, R = H, 71%



19g, 67%

4.2. Перегруппировка, наблюдаемая в условиях окислительного ароматического сдвигания

Необычный результат был получен при проведении окислительного сочетания аренов в соединении **13f**: в реакционной смеси наблюдалось образование двух региоизомерных продуктов **19b** и **19d** (Схема 18). Анализ двумерных спектров ЯМР показал, что основным продуктом является не ожидаемый тетрацикл **19b**, а изомерный **19d**, что было подтверждено встречным синтезом **19d** из пирролидона **13g** (Схема 19).

Схема 18

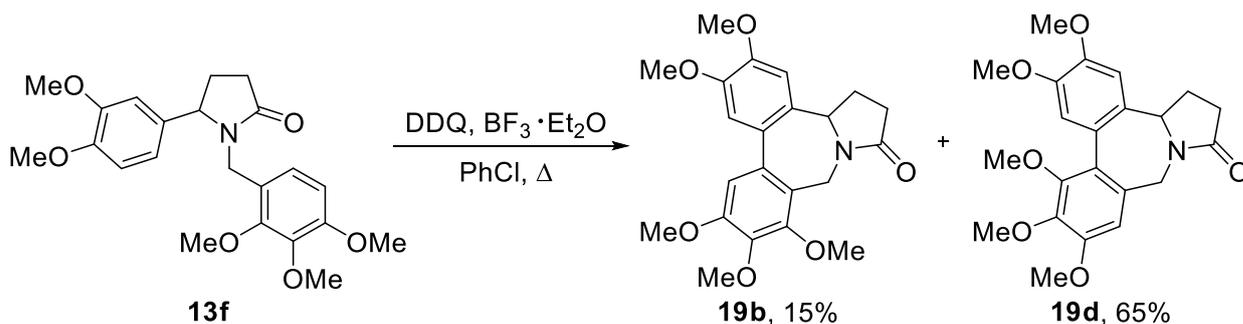
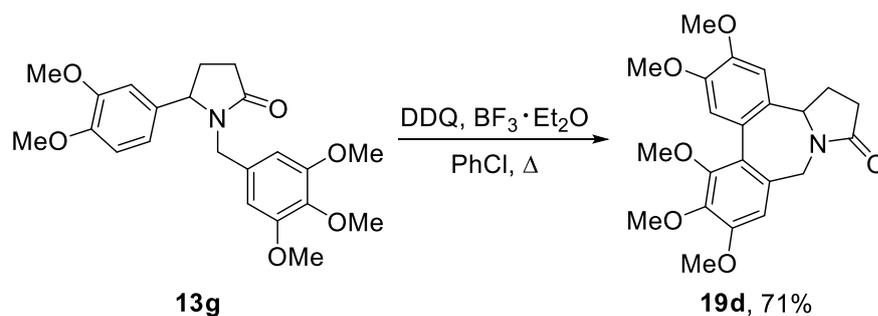
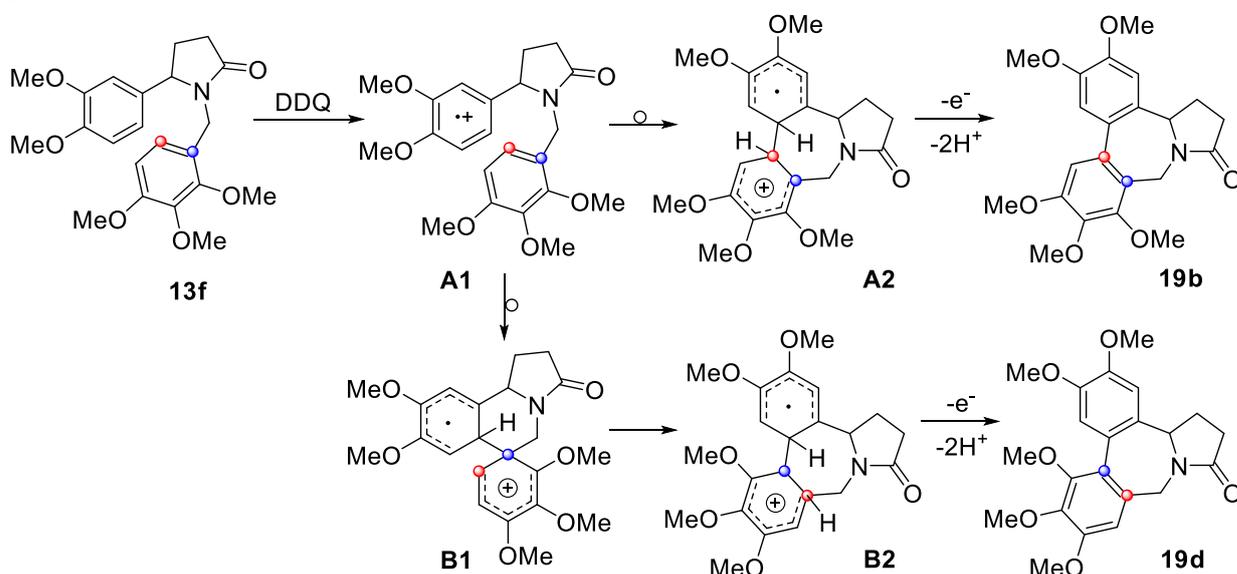


Схема 19



Для объяснения всех полученных данных мы предложили механизм реакции, приведенный на Схеме 20. Перенос электрона от одного из ароматических циклов к молекуле DDQ приводит к образованию катион-радикала **A1**, который атакует второй ароматический цикл либо по *орто*-положению с образованием дистонического катион-радикала **A2**, либо по *инсо*-положению с образованием **B1**. Интермедиат **B1** преобладает, поскольку он лучше стабилизирован за счет двух метокси-групп в 2,3,4-триметоксибензильном фрагменте по сравнению с **A2**, где стабилизацию обеспечивает лишь одна метокси-группа. Сдвиг алкильной группы в **B1** ведет к образованию нового дистонического катион-радикала **B2**, который превращается в **19d** за счет последовательных переноса электрона и переноса протонов. В свою очередь, схожим образом **A2** превращается в продукт **19b**.

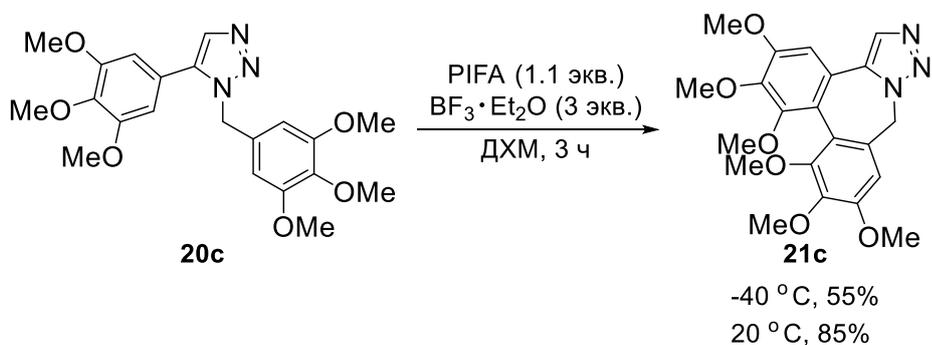
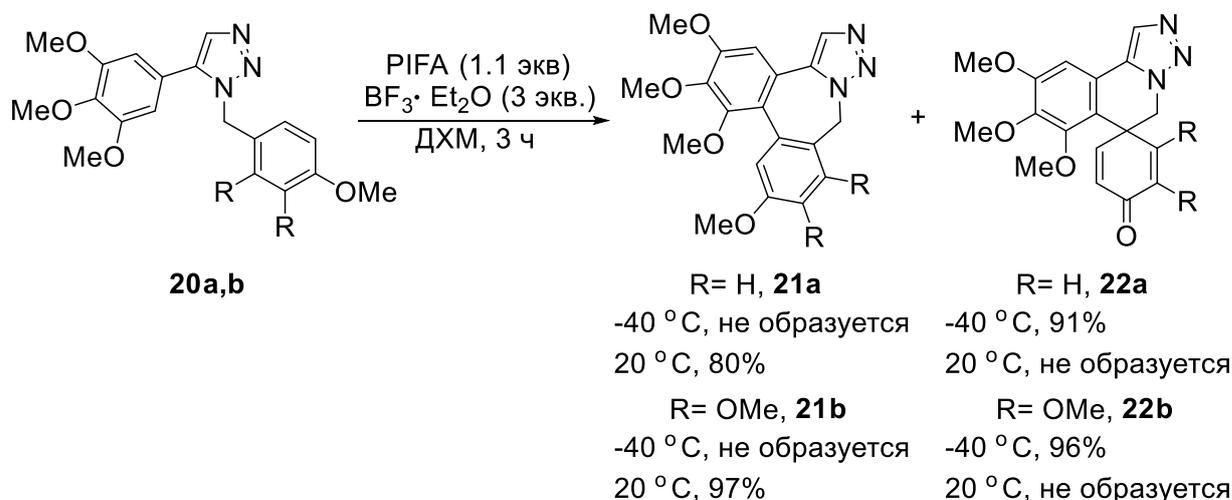
Схема 20



Для дальнейшего изучения синтетических возможностей реакции окислительного сочетания и найденной перегруппировки в качестве субстратов мы выбрали 5-арил-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазолы **20**, поскольку они схожи по строению с пирролидонами **13** и могут быть получены в одну синтетическую стадию. Однако для этих соединений ранее использованная окислительная система DDQ/BF₃·Et₂O оказалась неэффективна. В результате оптимизации мы нашли, что замена DDQ на

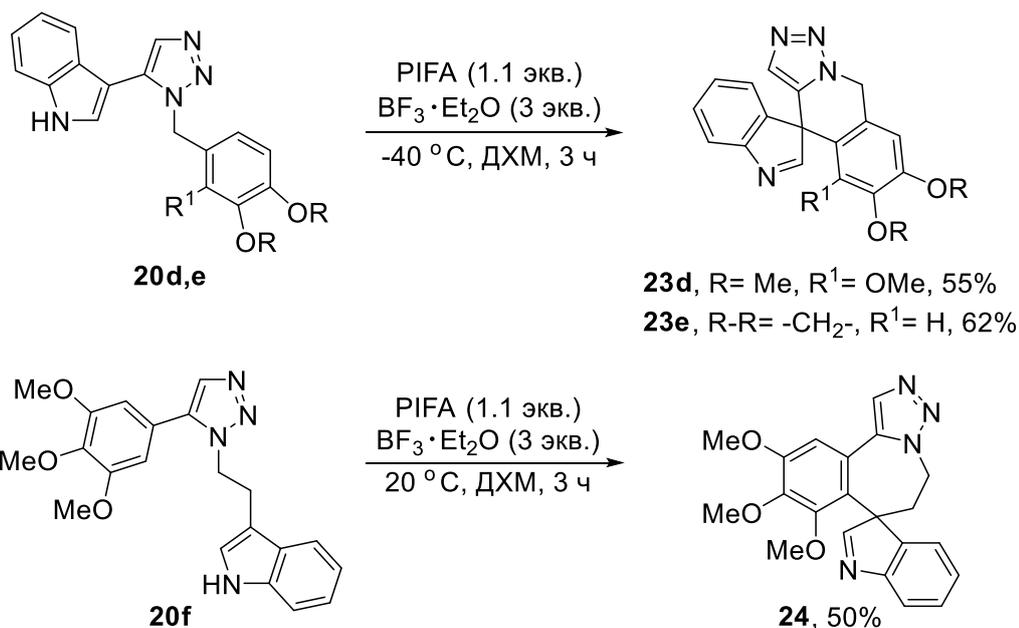
фенилиодозобис(трифторацетат) (PIFA) позволяет осуществить окислительное сочетание арильных групп в этих соединениях (Схема 21).

Схема 21



В результате окислительного сочетания триазолы **20** превращались в смесь продуктов *орто/орто*-сочетания **21** и спиросоединений **22**, образующихся при *инсо/орто*-сочетании. Для **20a,b** нам удалось добиться селективного образования одного из двух продуктов при варьировании температурного режима. Мы показали, что спиропродукты **22** образуются в условиях кинетического контроля, а дибензотриазолоазепины **21** – в условиях термодинамического контроля. Напротив, в случае триазола **20c**, в котором для обоих ароматических фрагментов заместители направляют электрофильную атаку в *орто*-положение, наблюдалось образование исключительно продукта *орто/орто*-сочетания **21c**. В то же время, производные индола, склонные реагировать с электрофилами по положению С(3), в результате окисления давали только спиросочлененные продукты **23** и **24** (Схема 22).

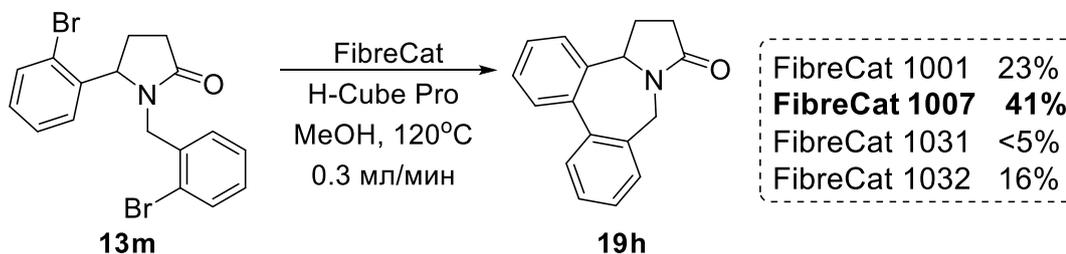
Схема 22



4.3. Синтез незамещенного тетрагидробензо[с,е]пирроло[1,2-а]азепина

Когда вместо полиоксигенированных ароматических заместителей исходный пирролидон содержал атомы брома в *орто*-положениях обеих арильных групп (**13m**), целевой тетрацикл был получен в результате палладий-катализируемого сочетания двух ароматических фрагментов (Схема 23).

Схема 23



Продукт кросс-сочетания **19h** был получен с невысокими выходами при проведении реакции в проточном реакторе с использованием коммерчески доступных картриджей, содержащих палладиевые катализаторы (FibreCat 1001, 1007, 1031, 1032). Лучший результат был достигнут в случае использования картриджа FibreCat 1007, содержащего в качестве катализатора комплекс ацетата палладия (II) с нанесенным на полимер фенилдициклогексилфосфином.

5. Тестирование биологической активности

Для демонстрации практической значимости полученных соединений некоторые из них были отправлены на скрининг биологической активности. Для ряда пирролидонов **13** и тетрагидробензо[с,е]пирроло[1,2-а]азепинов **19** с помощью МТТ-теста была оценена цитотоксичность по отношению к клеточным линиям НЕК-293, МСF-7, А549, РС3, VА13. Найдено, что ряд соединений демонстрируют

умеренную цитотоксичность (IC₅₀ 13–43 μM) по отношению к исследованным клеточным линиям (Таблица 1).

Таблица 1. Результаты исследования цитотоксичности для соединений **13** и **19**.

Соединение	IC ₅₀ , μM				
	HEK-293	MCF-7	A549	PC3	VA13
16a	>100	>100	>100	>100	>100
16б	59.2	83.9	89.2	>100	50.4
16е	>100	>100	>100	>100	>100
16з	12.9	18.7	21.2	25.8	16.9
16и	27.1	36.1	46.7	48.0	32.7
16к	44.3	52.0	75.2	54.3	62.4
16л	90	53.9	83.3	>>100	49.4
22a	31.1	100.1	>100	59.8	>100
22в	18.9	42.8	43.0	35.4	30.5

Для ряда соединений **16** и **18** была изучена способность ингибировать процесс образования микротрубочек тубулина. Обнаружено, что соединения **16г** и **18a** эффективнее остальных могут связываться с колхициновым сайтом тубулина и подавлять рост микротрубочек *in vitro*.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

1. Разработан метод раскрытия ДА циклопропанов триметилсилилцианидом, позволяющий в одну стадию получать 2-(гет)арил-2-цианоэтилзамещенные малонаты. Показана возможность применения разработанной методики для раскрытия ДА циклопропанов другими *N*-силилированными производными азануклеофилов.
2. Разработан метод синтеза 5-арил-1-бензилпирролидин-2-онов из γ-азидоэфиров, образующихся при раскрытии ДА циклопропанов азидом натрия. Предложены два подхода к синтезу данного типа пирролидонов.
3. Разработана четырехстадийная методика телескопического синтеза 1,5-дизамещенных пирролидонов из ДА циклопропанов без очистки промежуточных соединений, первой стадией в которой является каталитическое раскрытие малого цикла аминами. Осуществлен синтез замещенных тетрагидропирроло[1,2-*a*]хинолинов из 1-арил-5-стирилпирролидин-2-онов.
4. Разработан метод синтеза тетрагидродибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепинов из 5-арил-1-бензилпирролидин-2-онов по реакции окислительного ароматического сочетания. Обнаружено, что эта реакция может сопровождаться необычной перегруппировкой.
5. Исследование биологической активности ряда полученных соединений показало, что некоторые пирролидоны и дибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепины проявляют

умеренную цитотоксичность по отношению к клеточным линиям НЕК-293, MCF-7, A549, PC3, VA13. Также обнаружено, что 1-арил-5-стирилпирролидин-2-оны и замещенные тетрагидропирроло[1,2-*a*]хинолины могут выступать в качестве ингибиторов синтеза микротрубочек тубулина.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. **Boichenko M.A.**, Plodukhin A.Yu., Shorokhov V.V., Lebedev D.S., Filippova A.V., Zhokhov S.S., Tarasenko E.A., Rybakov V.B., Trushkov I.V., Ivanova O.A. Synthesis of 1,5-Substituted Pyrrolidin-2-ones from Donor-Acceptor Cyclopropanes and Anilines/Benzylamines // *Molecules*. – 2022. – V. 27. – P. 8468. IF (WoS) 4.673, 1.3125 п.л., 30%.
2. **Boichenko M.A.**, Anisovich K.V., Shad M.S., Zhokhov S.S., Rybakov V.B., Dehaen W., Trushkov I.V., Ivanova O.A. Oxidative cyclization of 5-aryl-1-benzyl-1,2,3-triazoles bearing electron-rich aromatic groups: *ortho/ortho* and *ortho/ipso* coupling // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2021. – V. 57. – P. 817–822. IF (WoS) 1.356, 0.375 п.л., 32%.
3. **Boichenko M.A.**, Andreev I.A., Chagarovskiy A.O., Levina I.I., Zhokhov S.S., Trushkov I.V., Ivanova O.A. Ring Opening of Donor–Acceptor Cyclopropanes with Cyanide Ion and Its Surrogates // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2020. – V. 85. – P. 1146–1157. IF (WoS) 4.277, 0.75 п.л., 33%.
4. **Boichenko M.A.**, Chagarovskiy A.O., Rybakov V.B., Trushkov I.V., Ivanova O.A. Dimethyl 2-{{[2-(2-methoxy-1-methoxycarbonyl-2-oxoethyl)-4,5,7-trimethoxy-3-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]methyl}malonate // *MolBank*. – 2020. – V. 2020. – M1107. SJR (Scopus) 0.148, 0.5 п.л., 30%.
5. **Boichenko M.A.**, Babkin I.Yu., Kobylskoy S.G., Chagarovskiy A.O., Ivanova O.A., Trushkov I.V. 4b,5,6,9-Tetrahydro-7*H*-dibenzo[*c,e*]pyrrolo[1,2-*a*]azepin-7-one // *MolBank*. – 2019. – V. 2019. – M1061. SJR (Scopus) 0.148, 0.4375 п.л., 30%.
6. **Boichenko M.A.**, Ivanova O.A., Andreev I.A., Chagarovskiy A.O., Levina I.I., Rybakov V.B., Skvortsov D.A., Trushkov I.V. Convenient approach to polyoxygenated dibenzo[*c,e*]pyrrolo[1,2-*a*]azepines from donor–acceptor cyclopropanes // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2018. – V. 5. – P. 2829–2834. IF (WoS) 5.233, 0.375 п.л., 32%.
7. **Boichenko M.A.**, Chagarovskiy A.O. Recent achievements in the synthesis of dibenz[*c,e*]azepines // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2017. – V. 53. – P. 1280–1282. IF (WoS) 1.356, 0.1875 п.л., 35%.