

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
имени М.В.ЛОМОНОСОВА

*На правах рукописи*

**Иванова Ольга Александровна**

**Донорно-акцепторные циклопропаны  
в синтезе карбо- и гетероциклических соединений**

1.4.3. Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора химических наук

Москва

2024

Диссертация подготовлена на кафедре органической химии  
химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова.

**Официальные  
оппоненты:**

**Федоров Алексей Юрьевич** – доктор химических наук, профессор,  
член-корреспондент РАН, Нижегородский государственный  
университет им. Н. И. Лобачевского, кафедра органической химии  
химического факультета, заведующий кафедрой

**Новиков Михаил Сергеевич** – доктор химических наук,  
доцент, Санкт-Петербургский государственный университет,  
кафедра органической химии Института химии, профессор

**Чусов Денис Александрович** – доктор химических наук,  
Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова  
Российской академии наук, заведующий лаб. эффективного  
катализа № 103

Защита диссертации состоится «18» декабря 2024 г. в 11 часов 00 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) и на портале «Диссовет»  
<https://dissovet.msu.ru/dissertation/3132>.

Автореферат разослан «     » октября 2024 года.

Учёный секретарь  
диссертационного совета МГУ.014.1  
кандидат химических наук



Малошицкая О. А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Современный органический синтез достиг значительных успехов в решении задач высокой степени сложности. И всё же, несмотря на заметные достижения, для удовлетворения прогрессирующих запросов медицины, био- и агрохимии, ветеринарии, химической технологии, материаловедения по-прежнему чрезвычайно востребованы высокоэффективные методы синтеза, обеспечивающие оптимальный выход к максимально вариативным библиотекам органических соединений. Ключевые достоинства, которыми должны обладать такие методологии, состоят в: хемо-, регио- и стереоселективности процесса; удобстве постановки и безопасности проведения эксперимента; соответствии концепциям экономии атомов (“atom economy”), ресурсов и энергии (“sustainable chemistry”); безопасности для экологии (“green chemistry”). Разработка таких новых превращений имеет важное практическое значение для получения различных продуктов тонкого органического синтеза, обуславливающих прогресс в создании веществ и материалов практического применения, в том числе лекарственных средств. В дизайне методологий синтеза за меньшее время с меньшими усилиями и расходами можно выделить один из способов решения этой задачи, основанный на применении полифункциональных соединений как перспективных строительных блоков.

В настоящее время активированные циклопропаны и в особенности донорно-акцепторные циклопропаны (ДАЦП), относятся к одним из многообещающих типов субстратов в органическом синтезе и находятся на пике своей популярности в формировании самых разнообразных скелетов органических молекул. К достоинствам таких пуш-пульных циклопропанов относятся: высокая реакционная способность в условиях каталитической активации, высокая хемо-, регио- и стереоселективность процессов с их участием, присутствие в структуре различных реакционных центров и функциональных групп, определяющих значительный потенциал для дальнейшей модификации, простые и удобные методы их синтеза, стабильность при хранении и др. Но в значительной мере востребованность ДАЦП в органическом синтезе определяется широким разнообразием типов реакционной способности, проявляемой ими.

Синергия различных типов реакционной способности напряженного малого цикла и разнообразных функциональных групп (донорной группы, акцепторных заместителей) предопределяет широкий спектр превращений ДАЦП. Легкая и селективная активация малого цикла в этих соединениях позволяет разрабатывать эффективные синтетические подходы для быстрого получения библиотек разнообразных по типам структур органических молекул. Поиск новых типов реакций циклоприсоединения, аннелирования, тандемных, домино-, *one pot* процессов с участием ДАЦП, в которых удастся добиваться значительного увеличения структурной сложности за одну стадию при высокой хемо-, регио- и стереоселективности, представляется особенно перспективным развитием этой области химии малых циклов.

**Степень разработанности темы.** На протяжении последних двух десятилетий химия ДАЦП бурно развивается, о чем свидетельствует ежегодный рост количества публикаций, посвященных реакциям этих соединений. Наибольшее внимание уделяется процессам формального  $(n+m)$ -циклоприсоединения и  $(3+m)$ -аннелирования. В этих процессах ДАЦП обычно выступают в качестве трехатомной компоненты ( $n=3$ ), но могут служить также двух-, четырех- или даже пятиатомной компонентой ( $n=2,4,5$ ), а реакционные партнеры могут предоставлять для образования нового цикла от одного до пяти атомов ( $m=1-5$ ). Кроме этого, интенсивно изучаемым направлением химии ДАЦП является синтез ациклических и гетероциклических соединений на основе меж- и внутримолекулярного нуклеофильного раскрытия малого цикла. В последние годы было описано раскрытие ДАЦП при использовании в качестве нуклеофилов как типичных неорганических анионов (азид-, цианат-, цианид-ионы и др.), так и органических соединений (аминов, нитрометана, электронобогатых (гет)аренов и т.д.). Полученные продукты были использованы в синтезе природных соединений, их аналогов, различных лекарственных препаратов, а также многих классов органических соединений. Кроме этого, для ДАЦП известны реакции 1,3-функционализации, приводящие к образованию продуктов 1,3-присоединения к малому циклу электрофильного и нуклеофильного агентов. Реже ДАЦП используются в направленном синтезе природных и синтетических биоактивных соединений. Кроме этого, пристальное внимание исследователей уделяется разработке методов асимметрического синтеза различных карбо- и гетероциклических соединений с участием ДАЦП.

**Цель работы** состояла в разработке методологий применения активированных циклопропанов в качестве диверсифицируемой  $n$ -атомной компоненты ( $n=2,3,4,5$ , чаще трех- и двухуглеродной, реже четырех- и пятиуглеродной) в синтезе разнообразных карбо- и гетероциклических соединений. Основные усилия были сфокусированы на достижении хемо-, регио- и стереоселективности изучаемых процессов. Для выполнения поставленной цели в рамках работы предполагалось решение следующих задач:

- 1) поиск и разработка новых типов реакций  $(3+n)$ -циклоприсоединения ДАЦП с неопределенными соединениями в качестве эффективного инструмента в построении пяти- и семичленных карбо- и гетероциклов;
- 2) изучение новых перегруппировок, реакций расширения цикла, димеризации ДАЦП – фундаментальных превращений, в ходе которых значительное увеличение молекулярной сложности происходит только за счет присутствующих в исходных полифункциональных циклопропанах реакционных центров и способности напряженного малого цикла к легкому раскрытию связи C(1)-C(2).
- 3) изучение реакций раскрытия ДАЦП азотсодержащими нуклеофилами, поведение которых по отношению к указанным субстратам ранее не было изучено (аммиак, гидразины, диазиридины и др.) и использование найденных реакций в качестве

ключевых стадий в синтезе азагетероциклов, содержащих фармакофорный фрагмент  $\gamma$ -аминомасляной кислоты;

4) разработка на основе открытых реакций с участием ДАЦП новых синтетических подходов к природным биологически активным соединениям и их синтетическим аналогам, таким как: *аноэризонин*, бис-индольным алкалоидам (*малассезиазолам А, В, С*, индольным терпеноидам, *ючукен*), *аллоколхицин*, *вигабатрин*.

**Объект и предмет исследования.** Объектом исследования являлись активированные малые циклы - донорно-акцепторно замещенные циклопропаны. Предметом исследования являлись: новые типы реакционной способности ДАЦП, сфера применимости найденных процессов, демонстрация возможного использования найденных превращений в синтезе соединений, перспективных с точки зрения изучения биоактивных свойств.

**Методология исследования** включает: а) анализ литературных данных; б) планирование экспериментальных работ, в) поиск и разработку новых реакций ДАЦП с использованием способности напряженного малого цикла подвергаться селективному раскрытию С(1)–С(2) связи в условиях катализа кислотами Льюиса; г) тщательный подбор условий для хемо-, регио- и стереоселективного протекания изучаемых процессов с акцентом на поиск эффективной каталитической системы; д) доказательство строения полученных новых соединений физико-химическими методами; е) изучение механизмических аспектов открытых реакций с целью лучшего их понимания и последующего расширения сферы их применимости; 4) поиск условий получения соединений, структурно близких биоактивным соединениям; б) скрининг биоактивных свойств библиотек полученных соединений.

**Научная новизна и практическая значимость работы.** Впервые изучено взаимодействие ДАЦП с сопряженными диенами и показано, что в зависимости от структуры реагентов и условий проведения реакции могут быть реализованы альтернативные направления взаимодействия: формальное (3+4)- и (3+2)-циклоприсоединение. При этом (3+4)-циклоприсоединение (*гомо*-версия классической реакции Дильса-Альдера) циклопропанов к 1,3-диенам представляет собой новую синтетическую стратегию, открывающую подход к труднодоступным полифункционализированным семичленным карбоциклам. В свою очередь, реакции (3+2)-циклоприсоединения ДАЦП к 1,3-диенам представляют собой простой путь к замещенным циклопентанам, в том числе полициклическим циклопентананнелированными структурам.

Показано, что взаимодействие 2-(гет)арилциклопропан-1,1-диэфиров с нитрилами протекает как формальное (3+2)-циклоприсоединение, приводя к 4,5-дигидропирролам через первоначальное раскрытие циклопропана в 1,3-цвиттер-ион.

Выявлен целый спектр иницируемых кислотами Льюиса превращений ДАЦП, протекающих *в отсутствие другого партнера*. Примеры таких атом-экономичных реакций включают различные типы изомеризаций в ациклические продукты, реакции

расширения цикла, циклоизомеризации, в том числе винилциклопропан-циклопентеновую перегруппировку, а также широкий ряд реакций циклодимеризации, в которых циклопропан выступает в виде трех- или четырехатомной компоненты, попарная комбинация которых приводит к образованию различных циклических систем. В результате этих исследований:

– разработан простой и селективный метод синтеза диэфиров стирилмалоновых кислот на основе циклопропан-пропеновой изомеризации ДАЦП в присутствии кислот Льюиса или в условиях вакуумного пиролиза. Полученные стирилмалонаты имеют практическое значение как мономеры для полимерных голографических пленок, а также как полифункциональные легко модифицируемые интермедиаты в органическом синтезе;

– разработан новый синтетический протокол винилциклопропан-циклопентеновой перегруппировки на основе мягкой изомеризации алкенил-замещенных ДАЦП в производные циклопентенов;

– инициируемые кислотами Льюиса превращения ДАЦП, содержащих гидрокси-, тиольную и бромметильную группы в составе ароматического (донорного) заместителя, положены в основу синтетических подходов к 2,3-дигидробензо[*b*]фуранам, 2,3-дигидробензо[*b*]тиофенам, дигидроизобензофуранам, циклопропа[*c*]кумарином, дигидронафталинам;

– показано, что ДАЦП как субстраты, обладающие множественными реакционными центрами, могут участвовать в таком новом типе их превращений как димеризация. Различные типы димеризаций ДАЦП, как эффективные методы заметного усложнения структуры в одну синтетическую стадию, открывают простые пути к получению сложных полициклических соединений. Было обнаружено несколько направлений циклодимеризации активированных циклопропанов, а именно:

1) (3+3)-циклодимеризация с образованием производных циклогексана, тетрагидронафталина, дигидроантрацена;

2) (3+2)-циклодимеризация в производные диарилциклопентанов и арилинданов;

3) несколько типов домино-циклодимеризаций ДАЦП, в которых донорным заместителем выступает индол (или его производное), и протекающих с образованием *бис*-индольных соединений различных классов: производных циклопентана, пенталено[1,6а-*b*]индола, индоло[3,2-*b*]карбазола, 1-индолил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола, 3-индолил-циклопента(*b*)индола. Отметим, что *бис*-индолы привлекают внимание химиков и фармакологов благодаря распространенности этого фрагмента в структурах многих природных и синтетических биологически активных соединений. При этом химия индолил-замещенных ДАЦП до наших работ была практически не изучена, хотя такие соединения, несомненно, являются перспективными субстратами в синтезе различных биоактивных соединений.

На основе взаимодействия ДАЦП с азотсодержащими нуклеофилами разработаны методы синтеза различных ациклических и гетероциклических

соединений:  $\gamma$ -производных ГАМК, замещенных  $\gamma$ -пирролидонов, тетрагидродибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепинов, изоиндолинов.

Найден первый пример «кросс-димеризации» – формального (3+3)-циклоприсоединения двух различных трехчленных циклов. Определены условия взаимодействия ДАЦП с диазиридинами с образованием производных гексагидропиридазинов. Этот подход может быть эффективным инструментом в синтезе различных шестичленных циклических систем из активированных малых циклов.

Для некоторых синтезированных соединений были проведены исследования физиологической активности. Для ряда *бис*-индольных соединений, полиоксигенированных инданов было найдено полное отсутствие цитотоксичности по отношению к здоровым клеткам (фибробластам), но существенная цитотоксичность ( $IC_{50}$  1-10 мкмоль/л) по отношению к раковым клеткам линий SiHa, MCF-7 и др. Полученные результаты открывают широкие перспективы для дальнейших медхимических экспериментов по разработке противораковых препаратов селективного действия.

**На защиту выносятся следующие положения:**

– ДАЦП способны выступать трехуглеродной компонентой в реакциях (3+4)-/(3+2)-циклоприсоединения к 1,3-диенам, алкенам и нитрилам. На этой основе разработан новый подход к формированию семи- и пятичленных карбо- и гетероциклов.

– ДАЦП, являясь полифункциональными субстратами, способны вступать в инициируемые кислотами Льюиса реакции изомеризации, расширения цикла и перегруппировки, приводящие к образованию циклических и полициклических соединений разных классов.

– (3+3)- и (3+2)-димеризации ДАЦП, в которых они служат *n*-атомным строительным блоком ( $n=2,3$ ), являются эффективным инструментом в формировании пяти- и шестичленных циклических систем.

– реакции димеризации циклопропилиндолов открывают новый путь к синтезу различных функционализированных полициклических производных индола, в том числе структурных аналогов индольных алкалоидов, таких как *малассезиазолы А, В, С, ючукен* и др.

– реакции раскрытия ДАЦП азотсодержащими нуклеофилами позволяют разрабатывать новые методы синтеза циклических производных ГАМК и других азогетероциклов ( $\gamma$ -пирролидонов, тетрагидродибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепинов, гексагидропиридазинов, 2,3-дигидроизоиндолов).

**Степень достоверности результатов.** Для полученных в работе соединений строение однозначно доказано современными методами физико-химических исследований, в том числе методами ЯМР-, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии, элементного анализа, РСА. Данные, представленные в публикациях, подвергались тщательной экспертизе специалистов в этой области химии.

**Личный вклад автора** заключается в подборе и анализе литературных данных, постановке задач и разработке методов их решения. Автор непосредственно участвовал в выполнении экспериментальной работы, систематизации, интерпретации и обобщении полученных экспериментальных данных. Все выводы базируются на данных, полученных автором лично или при его непосредственном участии. Все статьи, включённые в список публикаций автора по теме диссертации, подготовлены автором лично или при его активном участии. Экспериментальные исследования биоактивности проводились на медико-биологическом факультете РНИМУ им. Н. И. Пирогова, на кафедре химии природных соединений и кафедре биофизики МГУ им. Ломоносова, Department of Cancer Genetics, Roswell Park Cancer Institute. Квантово-химические расчеты выполнялись Трушковым И. В., Ратмановой Н. К., Алабугиным И. В.

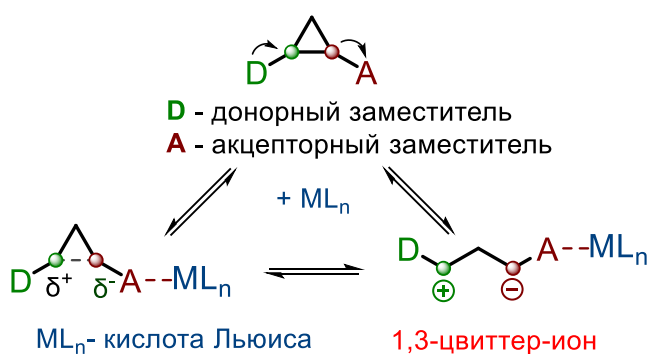
**Публикации и апробация работы.** По материалам полученных результатов опубликованы: 1 монография, 34 статьи в рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus, RSCI) и рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.4.3. Органическая химия, и 112 тезисов докладов на международных и всероссийских конференциях.

**Структура и объём работы.** Диссертация состоит из введения, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов и списка цитируемой литературы (626 наименований). Работа изложена на 355 страницах, содержит 39 рисунков, 131 схему и 31 таблицу. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 18-03-00954, 15-33-20442, 12-03-33182) и РНФ (гранты № 24-13-00255, 21-73-20095, 21-13-00395, 18-13-00449, 14-13-01178).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

ДАЦП, являясь архетипом активированных малых циклов, занимают важное место в современном органическом синтезе. Их многочисленные превращения открывают доступ к важным синтетическим продуктам с превосходной эффективностью и селективностью. Высокая реакционная способность ДАЦП по отношению к нуклеофилам, электрофилам и амбифильным реагентам обусловлена возможностью этих соединений претерпевать селективную каталитическую

**Рис. 1** Донорно-акцепторные циклопропаны



активацию С-С  $\sigma$ -связи в малом цикле. При этом такая активация  $\sigma$ -связи связана с “push-pull” эффектами заместителей противоположной электронной природы, находящихся в вицинальных положениях напряженного цикла, и со способностью таких циклопропанов к эффективной координации кислоты Льюиса по



акцепторному заместителю(ям), дополнительно увеличивающей поляризацию С–С связи, вплоть до ее полного разрыва с образованием 1,3-цвиттер-иона. При этом донорный и акцепторный заместители выполняют роль катион- и анион-стабилизирующих групп соответственно (Рис. 1).

В рамках данной диссертационной работы можно выделить три основных блока исследований реакций с участием ДАЦП, протекающих с образованием различных пяти-, шести-, семичленных и полициклических систем:

- **в первом блоке** основное внимание было уделено разработке реакций (3+n)-циклоприсоединения, а именно, поиску условий для реализации (3+4)- и (3+2)-циклоприсоединения ДАЦП к 1,3-диенам, (3+2)-циклоприсоединения к алкенам и нитрилам;

- **второй блок** исследований был связан с изучением катализируемых кислотами Льюиса реакций ДАЦП, протекающих в отсутствие дополнительных партнеров: изомеризаций, реакций расширения цикла и димеризаций. При этом в реакциях димеризации наиболее ярко проявляется способность ДАЦП выступать не только типичной трехатомной компонентой, но и демонстрировать другие типы своей реакционной способности, предоставляя для формирования циклических систем новые реакционные центры;

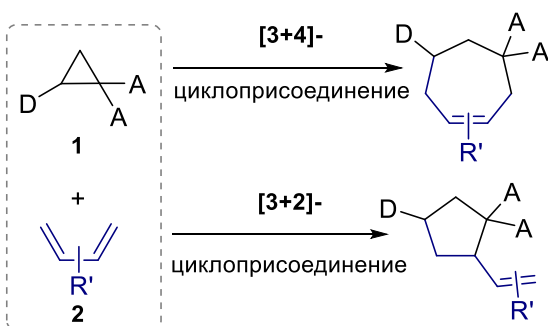
- **третий блок** связан с разработкой методов синтеза гетероциклов на основе раскрытия ДАЦП N-нуклеофилами.

На начальном этапе был выполнен синтез исходных ДАЦП, содержащих в качестве донора (гетеро)ароматические, алкенильные группы, а в качестве акцептора как часто используемые (в контексте химии ДАЦП) сложноэфирные группы, так и редко используемые и малоизученные функциональные группы: амидную, фосфонатную, индандионовую, 2-оксиндольную, циано-группу и др. В том числе были получены примеры оптически активных ДАЦП. Разнообразие сочетаний донорных и акцепторных заместителей в исходных циклопропанах определяет их широкие синтетические возможности, открывая перспективы для дальнейшей направленной модификации.

## 1. Реакции (3+n)-циклоприсоединения донорно-акцепторных циклопропанов с непредельными соединениями

### 1.1. Гомо-версия реакции Дильса-Альдера: циклопропаны как диенофилы

Схема 1 Реакции с 1,3-диенами



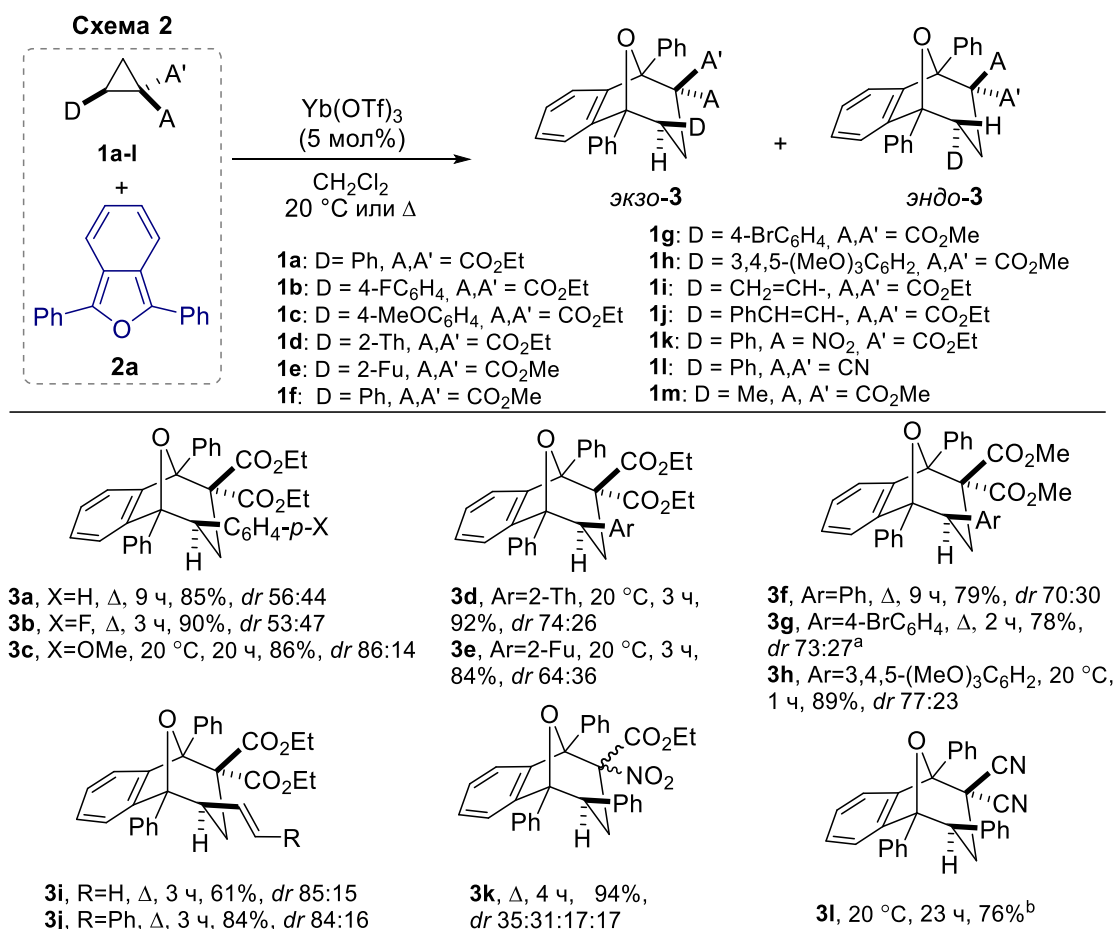
Поиск условий для реализации нового типа циклоприсоединения, а именно гомо-версии реакции Дильса-Альдера, в которой циклопропан служил бы уникальной трехуглеродной компонентой и выступал в роли диенофила, представлялся нам особенно перспективной задачей, поскольку подобное (3+4)-циклоприсоединение обеспечивало концептуально новый подход к формированию

труднодоступных полифункционализированных семичленных циклических систем. В литературе до наших работ данные о реакциях циклопропанов с диенами отсутствовали. При этом наиболее подходящим типом циклопропанов для решения поставленной задачи, на наш взгляд, являлись ДАЦП, хорошо зарекомендовавшие себя в реакциях (3+3)-циклоприсоединения с 1,3-диполями.

В то же время хорошо известная дихотомия сопряженных диенов **2**, способных выступать как 2 $\pi$ - или 4 $\pi$ -компонента, заведомо предопределяет интригу их взаимодействия с ДАЦП **1**. С формальных позиций, (3+2)-циклоприсоединение может приводить к синтезу функционализированных пятичленных циклов, а в том случае, если диены способны реагировать как 4 $\pi$ -компонента, (3+4)-циклоприсоединение открывает путь к получению производных циклогептена (Схема 1).

### 1.1.1. (3+4)-Циклоприсоединение донорно-акцепторных циклопропанов к 1,3-дифенилизобензофурану

В качестве модельного 1,3-диена для реализации нового типа циклоприсоединения мы выбрали 1,3-дифенилизобензофуран (ДФИБФ, **2a**). Это обусловлено двумя причинами: а) известно, что ДФИБФ **2a** является одним из наиболее реакционноспособных 1,3-диенов в реакции Дильса-Альдера; б) он способен реагировать исключительно как 4 $\pi$ -компонента, и это свойство сводит к минимуму возможные проблемы с достижением хемоселективности реакции (Схема 2).



<sup>a</sup> Реакцию проводили в присутствии Sn(OTf)<sub>2</sub>, 10 мол%. <sup>b</sup> Реакцию проводили в присутствии SnCl<sub>4</sub>, 180 мол%.

Действительно, нами было найдено, что в присутствии каталитических количеств кислот Льюиса средней силы (трифлатов лантанидов, CuOTf, Sn(OTf)<sub>2</sub>, SnCl<sub>2</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, GaCl<sub>3</sub>, MgI<sub>2</sub>) взаимодействие ДАЦП **1** с ДФИБФ **2a** протекает как (3+4)-циклоприсоединение.

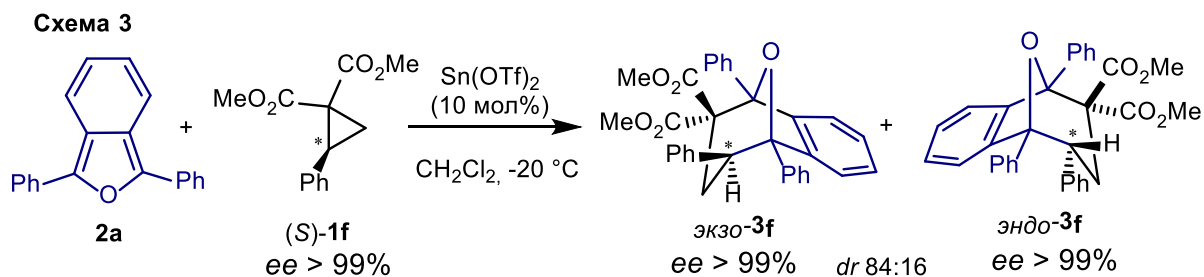
Согласно полученным экспериментальным данным относительная способность различных кислот Льюиса активировать циклопропаны в реакции с ДФИБФ **2a** может быть выражена следующим рядом их активности: Mg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> < SnCl<sub>2</sub> < Nd(OTf)<sub>3</sub>, Ce(OTf)<sub>3</sub> < Sm(OTf)<sub>3</sub> < Yb(OTf)<sub>3</sub> < In(OTf)<sub>3</sub> < MgI<sub>2</sub> < GaCl<sub>3</sub> < Sc(OTf)<sub>3</sub> < Sn(OTf)<sub>2</sub>. Во всех случаях продукты **3** образовывались в виде смеси двух диастереомеров с преимущественным или исключительным преобладанием изомера, в котором фенильная группа находится в *экзо*-положении.

Целевые (3+4)-циклоаддукты **3** были получены с хорошими выходами с использованием Yb(OTf)<sub>3</sub> в качестве катализатора и дихлорметана в качестве растворителя (Схема 2). Реакция эффективно протекала для широкого круга циклопропанов **1a-l** с различными арильными, гетарильными и алкенильными заместителями в качестве донорных групп. Было установлено, что оптимальное время и температура реакции зависят от природы заместителей в исходном циклопропане. Циклопропаны **1c-e,h**, имеющие электронобогатые ароматические заместители, взаимодействовали с **2a** уже при комнатной температуре, причем конверсия достигалась быстрее для субстратов с арильной группой, обладающей лучшей способностью стабилизировать карбокатион. Напротив, фенил-, 4-галогенфенил- и алкенилзамещенные циклопропаны **1a,b,f,i,j** реагировали только при кипячении в хлористом метиле (Схема 2).

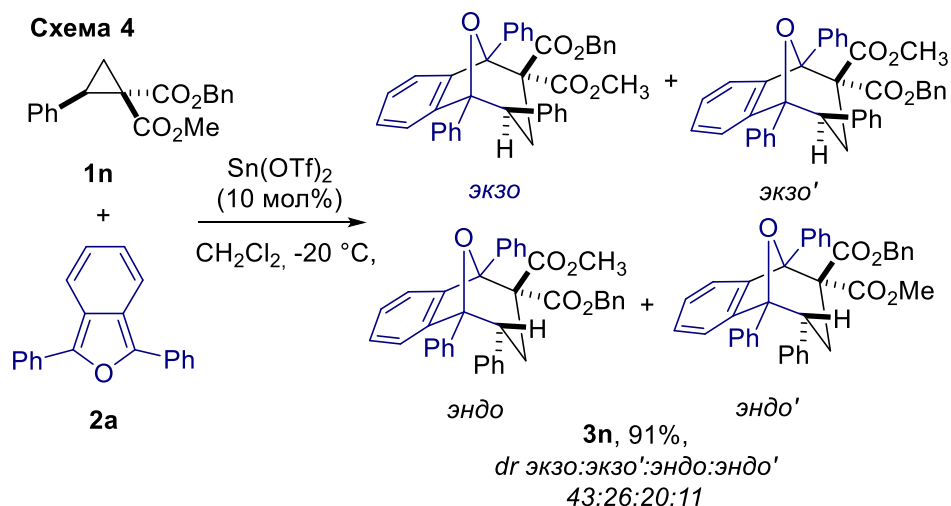
ДАЦП с различными комбинациями акцепторных групп разнообразной химической природы до наших работ оставались практически неизученными. Мы решили восполнить этот пробел и изучили различные процессы с участием не только часто используемых 2-(гетеро)арилциклопропанов, содержащих две одинаковые сложноэфирные группы, но и аналогичных циклопропанов с другими акцепторными группами (Схема 2). Мы показали, что этиловый эфир 1-нитро-2-фенилциклопропанкарбоновой кислоты **1k** проявляет более высокую реакционную способность в реакции (3+4)-циклоприсоединения к ДФИБФ **2a**, чем соответствующий диэфир **1a**. Для реализации взаимодействия с участием циклопропана **1o**, активированного двумя цианогруппами, потребовалось применение более сильной кислоты Льюиса, такой как SnCl<sub>4</sub>, взятой в эквимолярных количествах. (3+4)-Циклоприсоединение **11** с **2a** протекает с исключительной диастереоселективностью, приводя к продукту **3l** в виде единственного *экзо*-изомера.

Показано, что реакция **2a** с энантимерно обогащенным циклопропаном (*S*)-**1f** при -20 °C в присутствии 10 мол% Sn(OTf)<sub>2</sub> протекает с исключительной стереоселективностью (*ee* > 99%) и с выходом 88% приводит к диастереомерной паре *экзо*- и *эндо*-изомеров **3f** в соотношении 84:16 (Схема 3). Этот эксперимент исключает

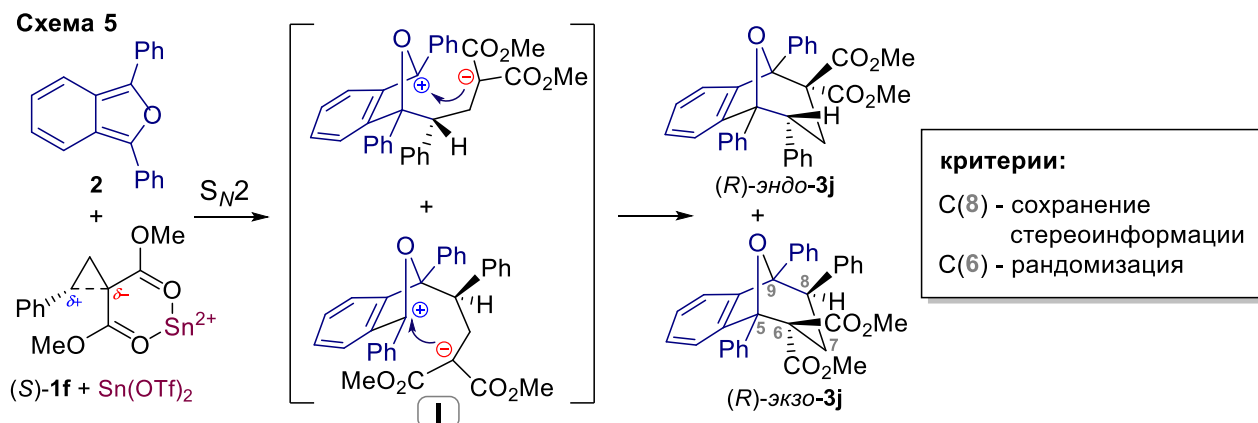
возможность постадийного процесса через раскрытый (ахиральный) 1,3-цивиттер-ионный интермедиат.



С другой стороны, при исследовании реакции **2a** с диастереомерно чистым циклопропаном (1*RS*,2*SR*)-**1n**, содержащим две разные сложноэфирные группы, мы нашли, что полная конверсия реагентов наблюдается примерно через 53 ч, причем продукт **3n** был получен в виде смеси четырех диастереомеров в соотношении 43:26:20:11 с преобладанием двух экзо-изомеров (Схема 4). Отбор проб через 1, 7 и 23 ч после начала реакции показал, что соотношение двух экзо-изомеров в течение реакции было постоянным в рамках точности эксперимента.

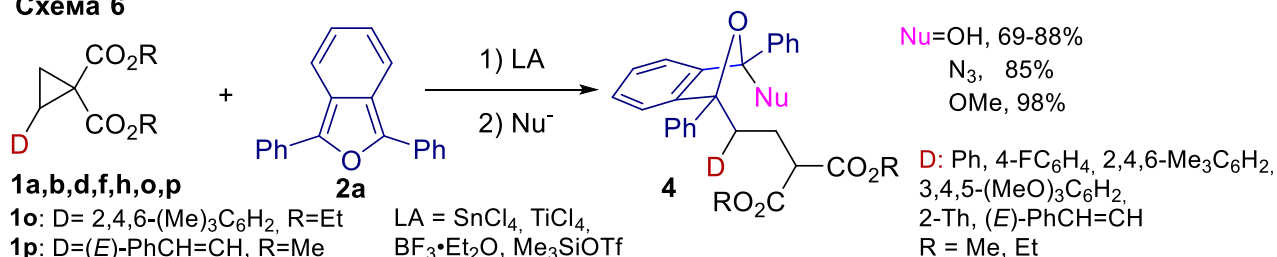


Совокупность этих данных позволила нам предположить, что образование циклоаддуктов **3** протекает через нуклеофильную атаку ДФИБФ на атом С(2) циклопропана **1** в его комплексе с кислотой Льюиса, приводящую к образованию цвиттер-иона **I**, который далее подвергается циклизации с формированием второй С-С связи (Схема 5).



В то же время при использовании в качестве катализаторов ряда сильных кислот Льюиса, таких как  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{TMSOTf}$ , в реакции 2-арилциклопропан-1,1-диэфиров **1a,b,d,f,h,o,p** с ДФИБФ **2a** вместо продуктов (3+4)-циклоприсоединения образуются циклические полуацетали **4**, являющиеся результатом формального сопряженного 1,4-присоединения к диену циклопропана и нуклеофила (Схема 6). В качестве нуклеофильного реагента использовали воду, азид натрия, метанол. Мы предполагаем, что такое взаимодействие протекает в соответствии со следующей последовательностью стадий: 1) раскрытие ДАЦП под действием сильной кислоты Льюиса в 1,3-цивтер-ионный интермедиат; 2) электрофильное присоединение 1,3-цивтер-иона к С(1)-атому 1,3-дифенилизобензофурана с образованием стабильного в условиях реакции диарил(окси)карбокатиона; 3) присоединение нуклеофильного аниона к карбокатиону.

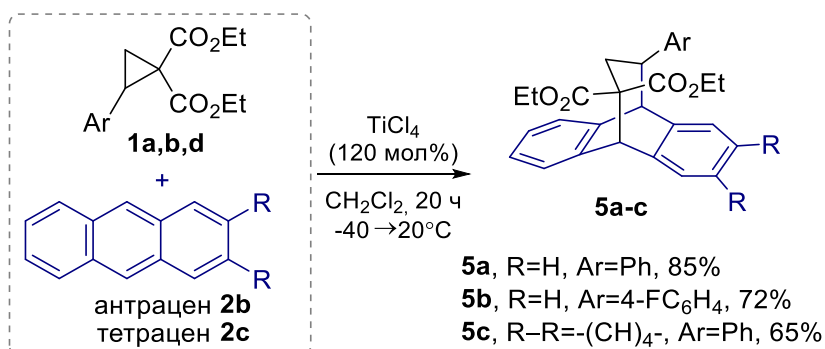
Схема 6



### 1.1.2. Взаимодействие с антраценом и его производными

Для расширения круга диенов в найденном (3+4)-циклоприсоединении с ДАЦП мы изучили ароматические диены, традиционно используемые при изучении реакций Дильса-Альдера, такие как антрацен и его производные. Отметим, что до наших работ взаимодействие ДАЦП с ароматическими соединениями было почти не исследовано и исчерпывалось, в основном, единичными примерами алкилирования индолов. Отметим, что выбор таких диенов для изучения взаимодействия с ДАЦП был также

Схема 7



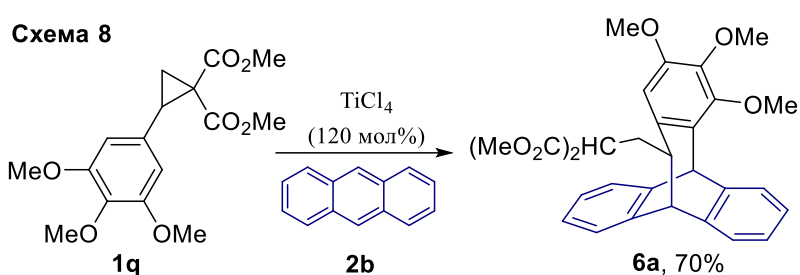
обусловлен особенностями их строения: в отличие от большинства 1,3-диенов, которые могут вступать в реакции как 1,4-, так и 1,2-присоединения, в случае антрацена и его производных, также как и для ДФИБФ образование

продуктов 1,2-присоединения исключено.

Нами было найдено, что в индуцируемых  $\text{TiCl}_4$  реакциях ДАЦП **1a,b,d** с антраценом и тетраценом образуются продукты (3+4)-циклоприсоединения **5** (Схема 7). С другой стороны, увеличение нуклеофильности ароматического заместителя в циклопропане, как например для 3,4,5-триметоксифенилзамещенного циклопропана **1q**, способствует взаимодействию таких ДАЦП с антраценом по пути образования

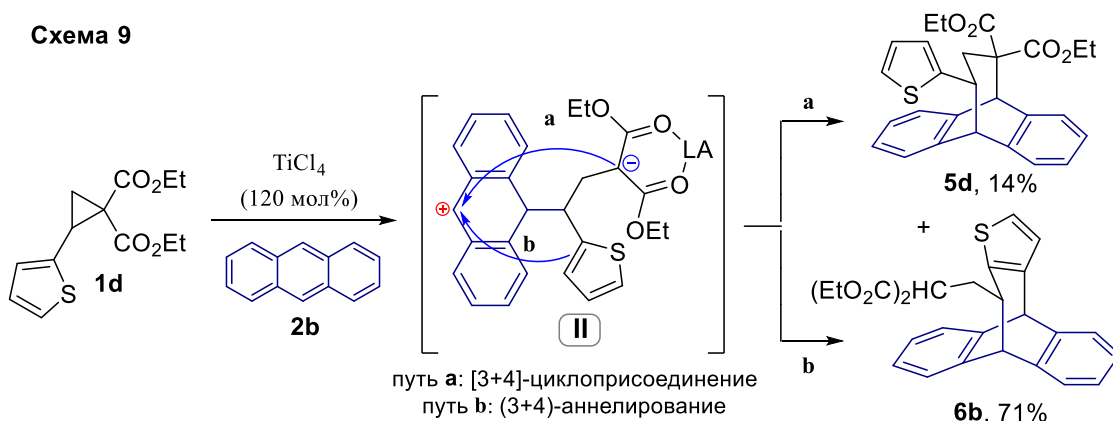
продукта (3+4)-аннелирования - трибензобикло(3.2.2)нонана **6a** (Схема 8). В случае 2-тиенилзамещенного циклопропана **1d** продукты (3+4)-циклоприсоединения **5d** и (3+4)-аннелирования **6b** образуются в соотношении 1:5 (Схема 9).

Взаимодействие ДАЦП с антраценом протекает как электрофильный домино-процесс, включающий раскрытие малого цикла под действием сильной кислоты Льюиса с образованием раскрытой формы циклопропана, которая атакует электрофильным центром антрацен с генерацией цвиттер-иона **II**. Далее взаимодействие малонильного аниона и образовавшегося карбкатиона в **II** ведет к получению (3+4)-циклоаддукта **5** (путь **a**), а внутримолекулярное алкилирование нуклеофильного ароматического кольца катионным центром в **II** дает продукт аннелирования **6** (Схема 9, путь **b**).

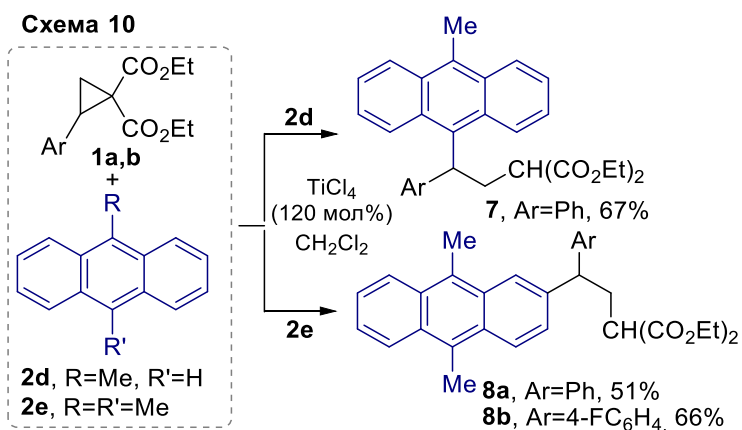


процесс, включающий раскрытие малого цикла под действием сильной кислоты Льюиса с образованием раскрытой формы циклопропана, которая атакует

**Схема 9**



При взаимодействии ДАЦП с 9-метил- и 9,10-диметилантраценами **2d,e** реализуется другое направление реакции. В этом случае циклопропаны выступают в качестве электрофильного агента, и процесс протекает как реакция Фриделя-Крафтса с образованием исключительно продуктов электрофильного ароматического замещения:

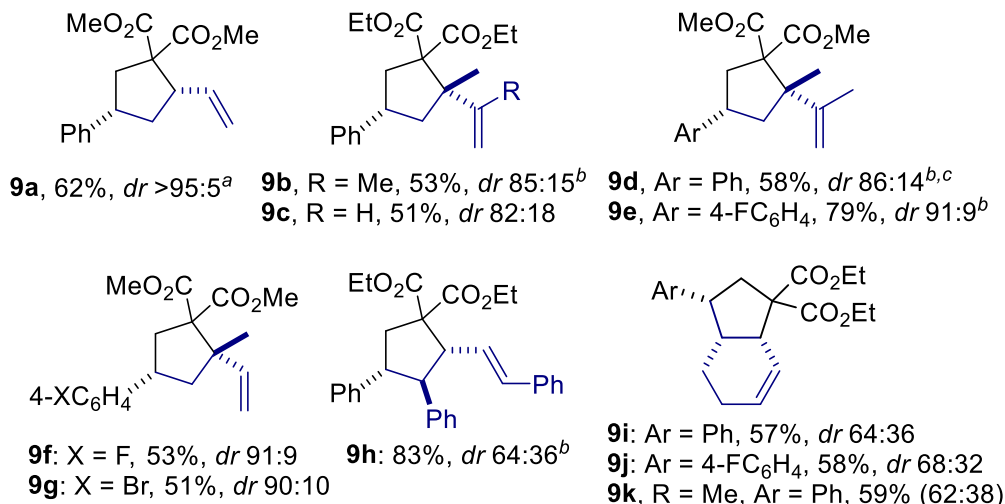
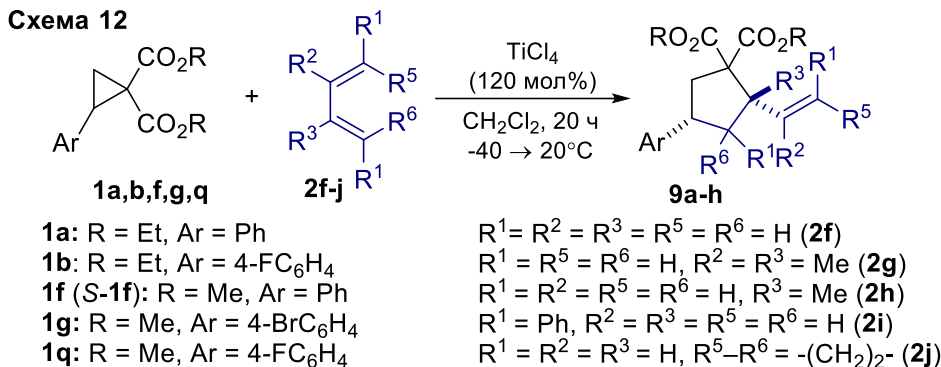


в случае взаимодействия с **2d** атака циклопропаном идет по атому С(10) антрацена с образованием продукта **7**; в реакции с субстратом **2e**, в котором положения С(9) и С(10) заняты, атака идет по атому С(2) с образованием продуктов **8a,b** (Схема 10).

## 1.2. (3+2)-Циклоприсоединение донорно-акцепторных циклопропанов к ациклическим 1,3-диенам и циклогексадиену

Нами были изучены реакции с участием ДАЦП с сопряженными 1,3-диенами: ациклическими диенами (бутадиеном, изопреном, 2,3-диметилбутадиеном, 1,4-дифенилбутадиеном) и циклогексадиеном (Схема 12). Было найдено, что такое взаимодействие во всех случаях приводит исключительно к образованию продуктов (3+2)-циклоприсоединения **9**, при этом аддукты (3+4)-циклоприсоединения не образуются даже в следовых количествах.

Схема 12



<sup>a</sup> Реакцию вели при -35 °С. <sup>b</sup> Реакцию вели при кипячении.

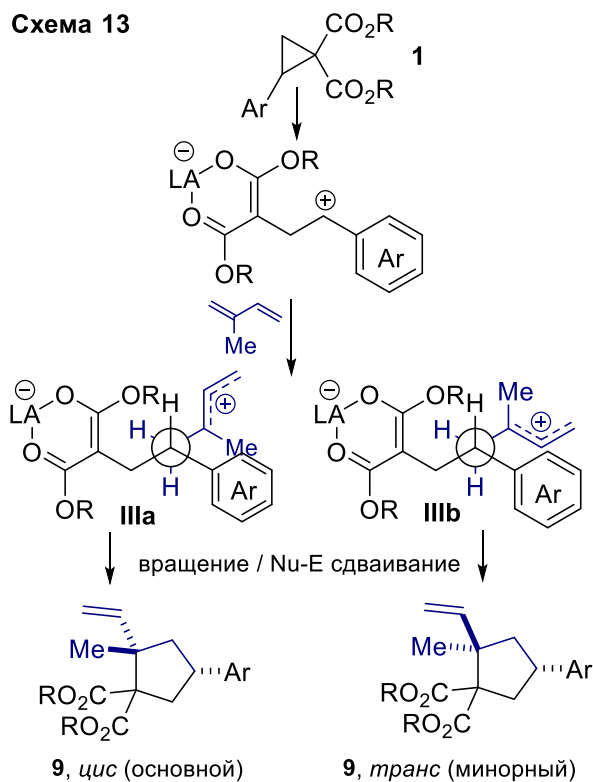
<sup>c</sup> Оптически активный (S)-**1f** использовали в качестве субстрата.

Вариации заместителей и их положения при С=С двойной связи не оказывают значительного влияния на эффективность (3+2)-циклоприсоединения: реакция гладко протекает как для незамещенного бутадиена **2f**, так и для диенов, содержащих терминальные (**2g, h**) или интернальные (**2i**) двойные связи. Невысокие выходы аддуктов **9a-g**, по-видимому, вызваны типичными для диенов и циклопропанов процессами олиго- и полимеризации. Продукты **9a-h** образуются в виде единственного региоизомера в соответствии с правилом Марковникова. (3+2)-Циклоприсоединение циклопропанов **1a, g, q** к изопрену (**2h**) селективно протекает по более замещенной С=С двойной связи с образованием циклопентанов **9c, f, g**. Отметим, что продукт реакции фенилзамещенного циклопропана **1f** с бутадиеном **2f** был получен в виде единственного *цис*-диастереомера **9a**. В то время как остальные продукты (3+2)-циклоприсоединения образовывались в виде смеси двух диастереомеров, в которой

значительно преобладал изомер с *цис*-расположением алкенильного и ароматического заместителей. При взаимодействии 2,3-диметилбутадиена **2g** с энантимерно чистым (*S*)-2-фенилциклопропан-1,1-диэфиром **1f** продукт **9b** был получен в рацемической форме.

Реакция 1,3-циклогексадиена **2e** с ДАЦП также протекает по пути (3+2)-циклоприсоединения и приводит к образованию гексагидроинденов **9i-k** (Схема 12).

Схема 13



Полученные продукты **9i-k** образуются в виде смеси двух диастереомеров, в которой преобладает изомер с *цис*-расположением арильного заместителя по отношению к циклогексеновому фрагменту.

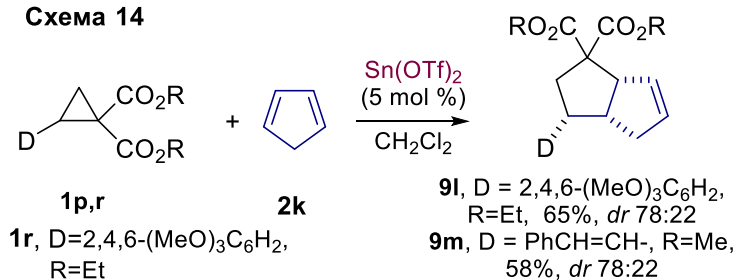
Высокая *цис*-диастереоселективность и исключительная хемоселективность (3+2)-циклоприсоединения по отношению к альтернативному (3+4)-циклоприсоединению могут быть объяснены тем, что реакция протекает в условиях кинетического контроля. Большой энергетический барьер для (3+4)-циклоприсоединения по сравнению с барьером для (3+2)-циклоприсоединения связан с требованием реорганизации всех трех связей сопряженной системы, а также

необходимостью *s-транс/s-цис*-изомеризации ациклических диенов.

Для объяснения наблюдаемой диастереоселективности были проведены расчеты модельных реакций методом теории функционала плотности (B3LYP/6-311G\*\*), которые показали, что преимущественное образование менее стабильного диастереомера может быть объяснено большей стабильностью интермедиата **IIIa**, ведущего к этому изомеру, по сравнению с диастереомерным интермедиатом **IIIb**, и, как следствие, меньшим барьером для образования этого интермедиата (Схема 13).

Мы обнаружили, что циклопропаны **1p,r** реагируют с цикlopentадиеном **2k** в присутствии 5 мол% Sn(OTf)<sub>2</sub> в мягких условиях в неполярном растворителе с

Схема 14



образованием (3+2)-циклоаддуктов **9l,m** в виде смеси двух диастереомеров с преобладанием изомера с *цис*-расположением донорной группы и фрагмента цикlopentена (Схема 14). Найдено, что ДАЦП, содержащие менее

донорные по сравнению с пятичленными гетероциклами заместители (фенил, *n*-фторфенил и др.), инертны в реакции с цикlopentадиеном, катализируемой кислотами

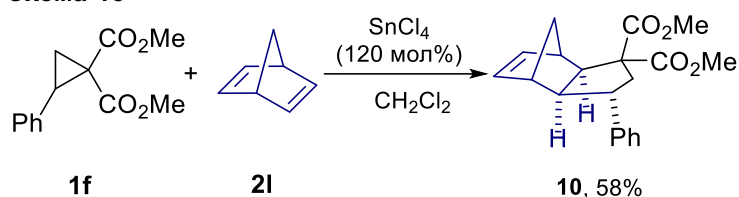


Льюиса средней силы. Использование более сильных кислот Льюиса (TMSOTf, TiCl<sub>4</sub> или SnCl<sub>4</sub>) приводило к полимеризации реагентов. Напротив, широкий спектр циклопропанов, где донором является электронобогатый (гетеро)ароматический заместитель, в реакции с циклопентадиеном дают продукты (3+n)-аннелирования\*. В этом процессе в качестве нуклеофильного центра выступает атом углерода, находящийся в *орто*-положении ароматического заместителя.

### 1.3. (3+2)-Циклоприсоединение к норборнадиену

Норборнадиен **2l**, хотя и не содержит системы сопряженных двойных связей, часто служит модельным субстратом для изучения реакций циклоприсоединения. Несмотря на то, что норборнадиен **2l** не имеет активирующих донорных групп, он эффективно взаимодействует с фенилциклопропаном **1f** в присутствии SnCl<sub>4</sub> с

Схема 15



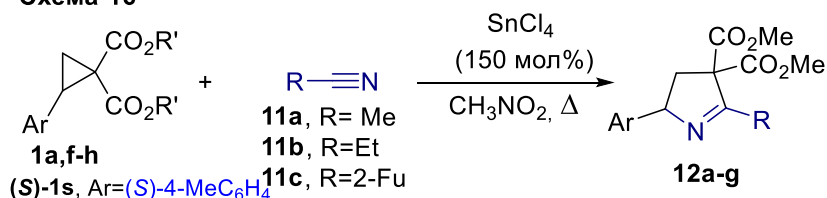
образованием продукта (3+2)-циклоприсоединения в виде единственного *экзо/транс*-диастереомера **10** (Схема 15). Это взаимодействие служит первым примером циклоприсоединения

ДАЦП к норборнадиену.

### 1.4. (3+2)-Циклоприсоединение к нитрилам

До нашей работы реакции с нитрилами были описаны исключительно для эфиров 2-алкоксициклопропанкарбоновых кислот; при этом утверждалось, что другие ДАЦП

Схема 16



с нитрилами не реагируют.

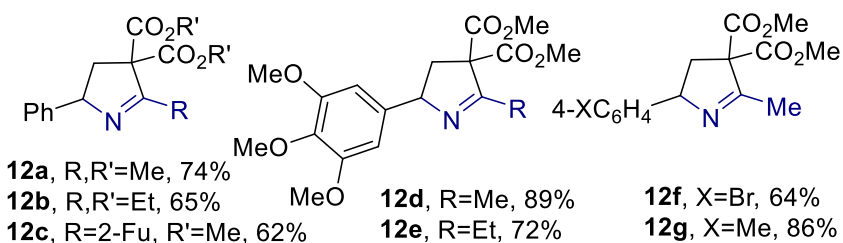
Напротив, мы установили, что взаимодействие 2-

(гет)арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов **1a,f-h,s** с

нитрилами **11a-c** легко протекает при

инициировании SnCl<sub>4</sub> с образованием продуктов

(3+2)-циклоприсоединения - 3,4-дигидро-2H-пирролов



**12a-g** (Схема 16). При взаимодействии циклопропана (*S*)-**1s** с ацетонитрилом реакция протекает с полной потерей стереоинформации, приводя к пирролину (**12g**) в виде рацемической смеси. Причиной рацемизации, по-видимому, является протекание реакции через ахиральный цвиттер-ионный интермедиат **II**, который образуется в

\* Этот тип реакций также был изучен в нашей группе, но не является предметом исследований в данной диссертационной работе.

результате гетеролиза связи C(1)–C(2) циклопропана при координации SnCl<sub>4</sub> по сложноэфирным группам.

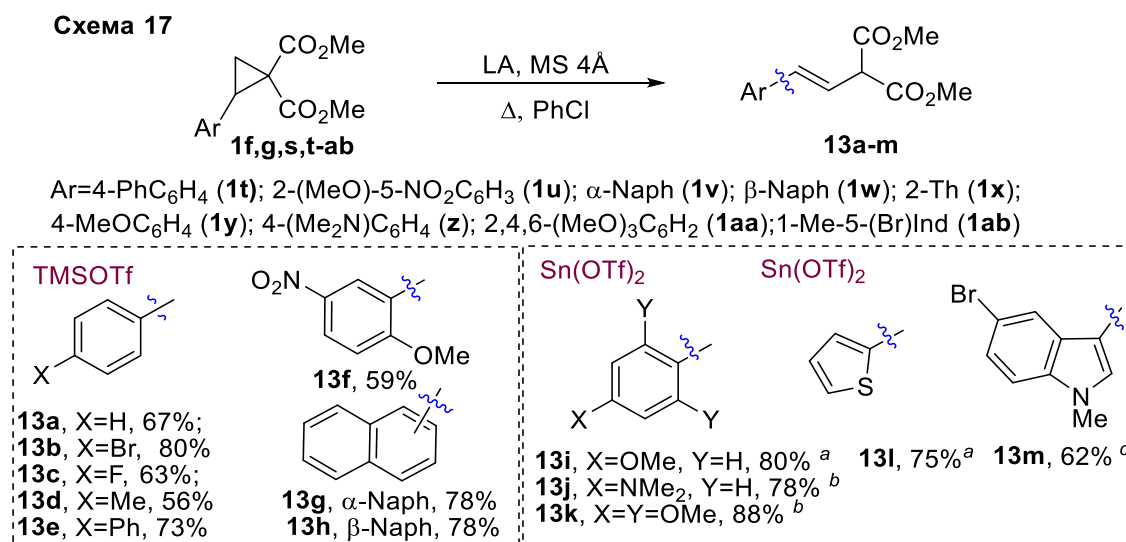
## 2. Иницируемые кислотами Льюиса превращения донорно-акцепторных циклопропанов в отсутствие других партнеров

ДАЦП – уникальный класс соединений, которые под действием кислот Льюиса способны вступать в целый спектр превращений даже *в отсутствие другого партнера*. Примеры таких атом-экономичных реакций, выявленных нами, включают различные типы изомеризаций в ациклические продукты, реакции расширения цикла и другие циклоизомеризации, а также широкий ряд реакций циклодимеризации, в которых циклопропан выступает в виде двух-, трех- или четырехатомной компоненты, попарная комбинация которых приводит к образованию различных циклических систем.

### 2.1. Реакции изомеризации донорно-акцепторных циклопропанов

#### 2.1.1. Циклопропан-пропеновая изомеризация

Хотя традиционно циклопропаны получают из алкенов различными методами, в том случае, когда исходные циклопропаны являются более доступными соединениями, чем изомерные пропены, эта концепция может быть инвертирована. Вследствие значительной энергии напряжения циклопропаны являются обычно менее стабильными соединениями, чем соответствующие ациклические изомеры. Эта особенность малого цикла открывает простой и удобный подход к синтезу различных производных алкенов через изомеризацию циклопропана в пропены. Но при этом для циклопропан–пропеновой изомеризации в общем случае существует проблема контроля хемо-, регио-, и стереоселективности. Эта проблема может быть решена при использовании ДАЦП, содержащих при вицинальных атомах углерода донорные и акцепторные заместители, которые селективно активируют связь C–C между ними.



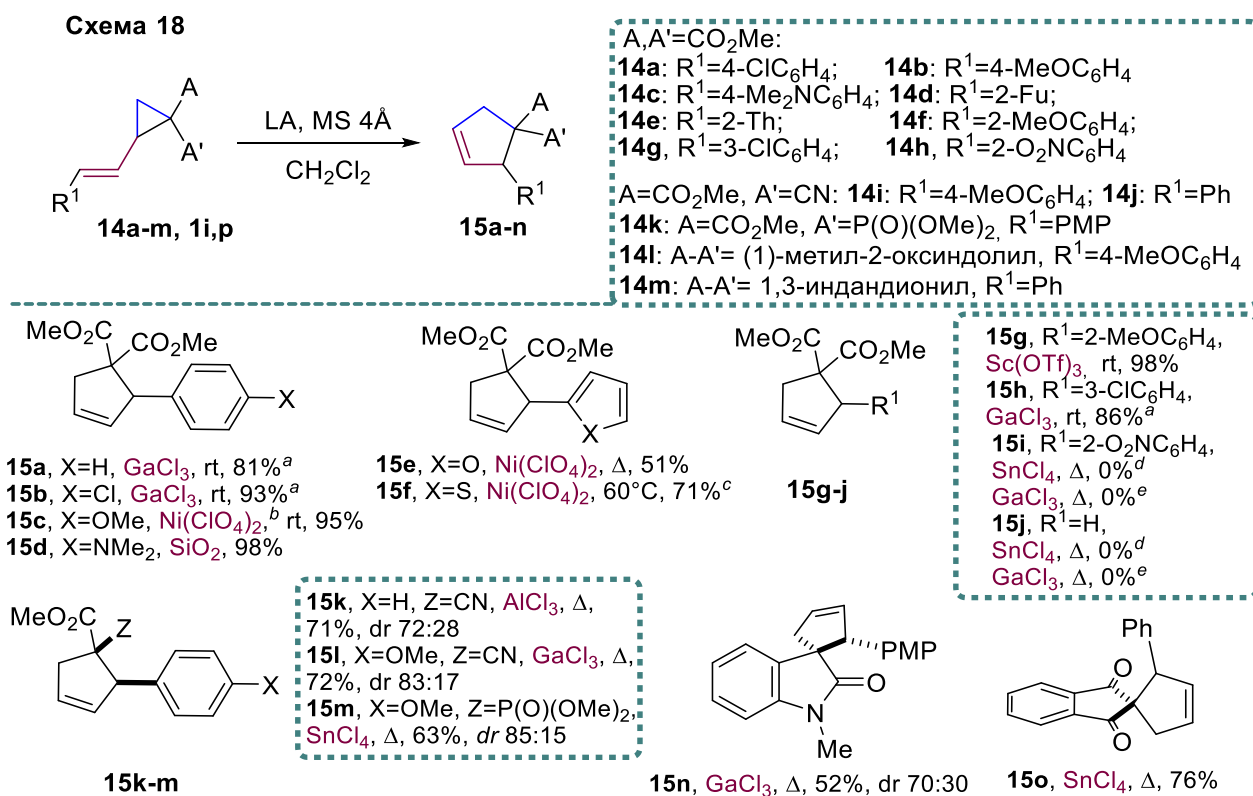
<sup>a</sup>Реакцию проводили в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. <sup>b</sup>Реакцию проводили в CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> при комнатной температуре. <sup>c</sup>Реакцию проводили при 30 мм рт. ст. без растворителя и кислоты Льюиса.

Действительно, нам удалось осуществить хемо-, регио- и стереоселективную изомеризацию широкого круга (гетеро)арилзамещенных ДАЦП **1**, приводящую к труднодоступным стирилмалонатам **13** (Схема 17). Установлено, что изомеризация

циклопропанов, обладающих электронобогатенными ароматическими заместителями, эффективно протекает при иницировании кислотами Льюиса средней силы. Напротив, для изомеризации циклопропанов с менее донорными ароматическими заместителями необходимо использовать в качестве активаторов сильные кислоты Льюиса, такие как  $\text{Me}_3\text{SiOTf}$ .

### 2.1.2. Винилциклопропан-циклопентеновая изомеризация с участием алкенилзамещенных донорно-акцепторных циклопропанов

Продолжая изучение реакций изомеризации ДАЦП, мы использовали ту же самую методологию в отношении другого типа изомеризации – винилциклопропан-циклопентеновой (ВЦП–ЦП) перегруппировки. Мы изучили иницируемую кислотами Льюиса перегруппировку ДАЦП **14a-m**, **1i,p**, содержащих разнообразные электроноакцепторные группы и различные алкенильные заместители, в циклопентены **15** (Схема 18). Было найдено, что ДАЦП **1p**, **14a,g** с такими заместителями, как стирил-, 4- и 3-хлорстирил-, дают циклопентены **15a,b,h** при иницировании такими сильными кислотами Льюиса, как  $\text{GaCl}_3$  или  $\text{SnCl}_4$ .



<sup>a</sup> Реакцию проводили в 1,2-ДХЭ. <sup>b</sup> Во всех экспериментах  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$  использовали как гексагидрат. <sup>c</sup> Реакцию проводили в  $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтортолуоле. <sup>d</sup> Хлориды **16a,b** были получены в качестве единственного продукта. <sup>e</sup> Образуются гекс-2,4-диеноаты **17a,b**. <sup>f</sup> Реакцию проводили в нитрометане.

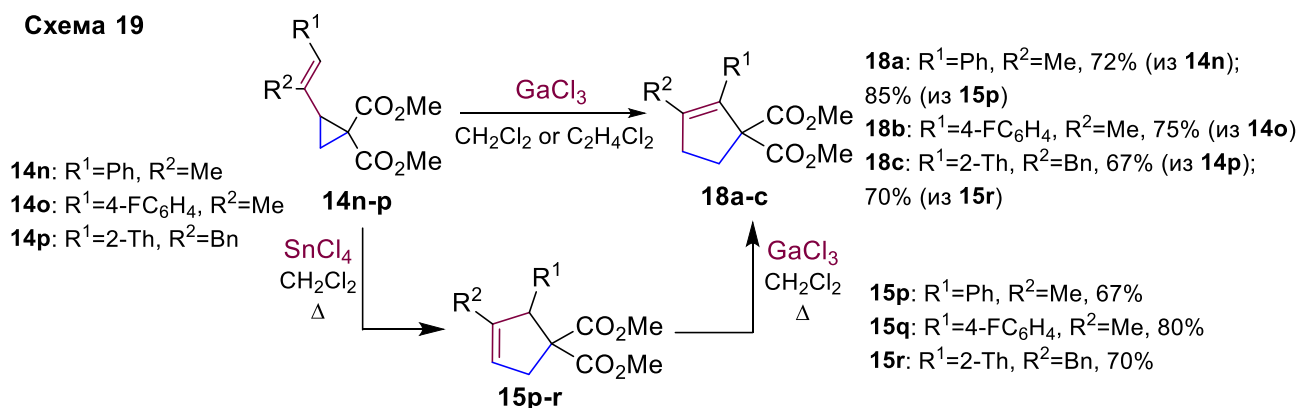
Напротив, изомеризация циклопропанов **14b-e**, содержащих электронобогатенные стирильные заместители, протекает с высокими выходами в более мягких условиях - при иницировании такими кислотами Льюиса, как  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  или  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Более того, *p*-(диметиламино)стирилциклопропан **14c** превращается в циклопентен **15d** уже во время очистки на силикагеле. Другими словами, кислотности силикагеля достаточно, чтобы вызывать изомеризацию такого

субстрата. Очевидно, что электронодонорные ароматические группы значительно увеличивают поляризацию и облегчают разрыв связи связи C(1)–C(2) в трехчленном цикле, что облегчает её разрыв и обеспечивает лёгкое формирование цвиттер-ионного интермедиата, необходимого для протекания ВЦП–ЦП перегруппировки.

Кроме того, нами была изучена инициируемая кислотами Льюиса ВЦП–ЦП перегруппировка для субстратов, имеющих разнообразные акцепторные группы. Было показано, что изомеризация носит общий характер и протекает с одной и той же эффективностью для циклопропанов, имеющих сложноэфирные, кето-, циано- и фосфорильные группы (Схема 18). Кроме того, 1'-метил-2-(4-метоксистирил)-спиро(циклопропан-1,3'-оксидол) **14l** – циклопропан, обладающий одной акцепторной группой – изомеризуется в соответствующий спиро(циклопент-3-ен-1,3'-оксидол) **15n** с приемлемым выходом и диастереоселективностью. Точно так же спироактивированный циклопропан **14m**, полученный из индан-1,3-диона, гладко превращается в соответствующий спиро(циклопентен-3,2'-индан-1,3-дион) **15o**.

Мы нашли, что инициируемая кислотой Льюиса изомеризация циклопропанов **14n-p**, содержащих тризамещенную двойную связь, может приводить не только к соответствующим циклопентенам **15p-r**, но также и к изомерным продуктам **18a-c** (Схема 19). При этом хемоселективность изомеризации регулируется простой модификацией условий реакции. Кипячение раствора циклопропанов **14n-p** в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в присутствии GaCl<sub>3</sub> приводит к синтезу циклопентенов **18a-c** вместо изомерных продуктов **15**, полученных в индуцируемых с помощью SnCl<sub>4</sub> реакциях. Контрольными экспериментами было показано, что циклопентены **15p,r** изомеризуются в циклопентены **18a,c** в мягких условиях в присутствии GaCl<sub>3</sub>.

Схема 19



## 2.2. Внутримолекулярные реакции донорно-акцепторных циклопропанов

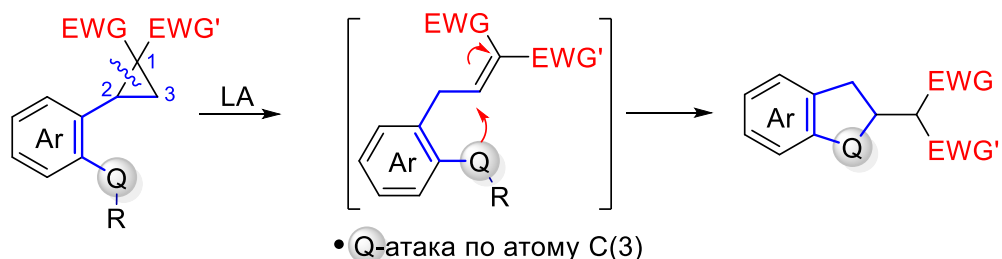
В данной части работы основное внимание было уделено возможности использования не изученных ранее полифункциональных ДАЦП в качестве удобных строительных блоков в получении гетероциклов различных классов. В структуру таких циклопропанов в состав донорного или акцепторного заместителя включены *дополнительные функциональные группы*, способные при определённых условиях выступать в качестве новых реакционных центров. Присутствие дополнительных функциональных групп в активированных циклопропанах позволило нам осуществить

ранее неизвестные реакции рециклизации, протекающие с формированием нового цикла, аннелированного к (гетеро)ароматическому заместителю.

### 2.2.1. Метод синтеза производных 2,3-дигидробензо[*b*]фуранов и 2,3-дигидробензо[*b*]тиофенов

ДАЦП, обладающие ароматическим заместителем, в *орто*-положении которого находятся спиртовая или тиольная группы, являются перспективными полифункциональными субстратами. Используя такие исходные, нами был разработан внутримолекулярный вариант нового направления нуклеофильного раскрытия ДАЦП. В этом процессе в качестве нуклеофила выступает функциональная группа, находящаяся в *орто*-положении ароматического заместителя исходного циклопропана, которая атакует третье положение малого цикла с разрывом C(1)–C(2) связи. Традиционный путь взаимодействия ДАЦП с нуклеофилами связан с атакой по 2-ому положению малого цикла. Нетипичное поведение становится возможным благодаря иницируемой кислотой Льюиса изомеризации циклопропана в соответствующий алкен, в котором двойная связь сопряжена с акцепторным заместителем, и последующему внутримолекулярному нуклеофильному присоединению по типу реакции Михаэля (Схема 20).

**Схема 20** Домино-последовательность "изомеризация-внутримолекулярная нуклеофильная атака"; Q = O,S

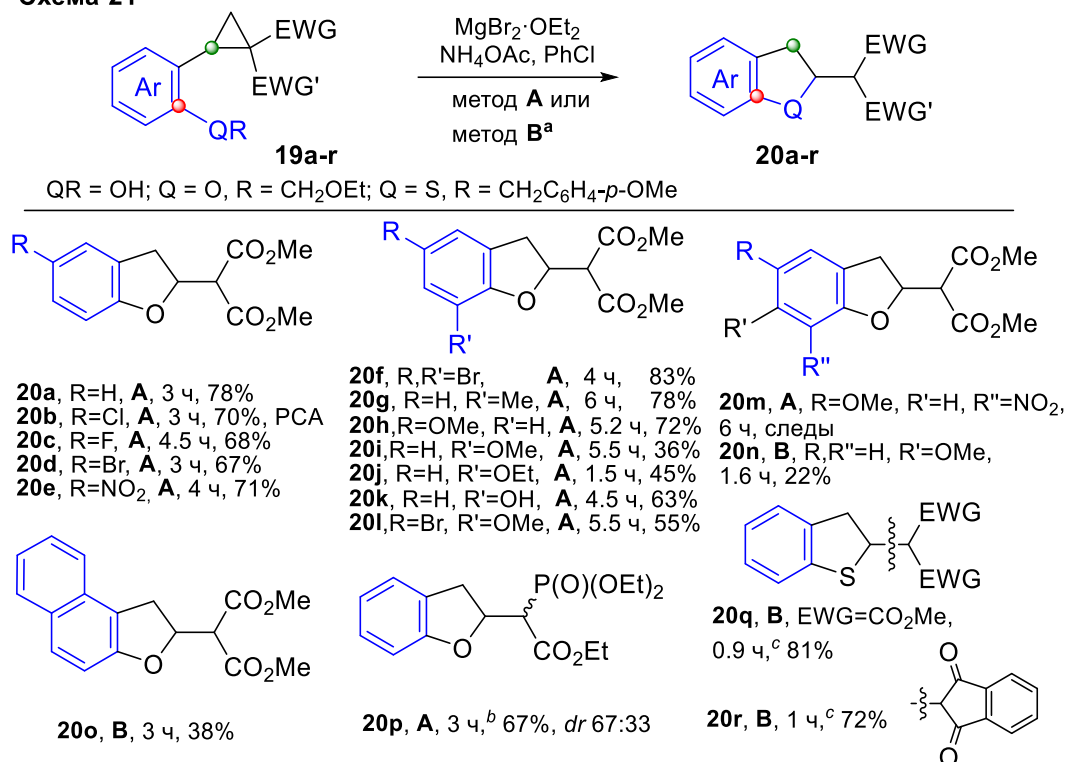


Найдено, что иницируемые кислотами Льюиса реакции изомеризации ДАЦП, обладающих дополнительным нуклеофильным центром (спиртовой и тиольной группами) в составе донорного заместителя, открывают простой путь синтеза функционализированных 2,3-дигидробензо[*b*]фуранов и 2,3-дигидробензо[*b*]тиофенов. В результате поиска оптимальных условий было выявлено, что максимальная конверсия модельного 2-(*орто*-гидроксифенил)циклопропан-1,1-диэфира **19a** и лучшие выходы дигидробензофуранового продукта **20a** достигаются при проведении реакции в присутствии  $MgBr_2 \cdot OEt_2$  в хлорбензоле при 100 °C при добавлении в качестве источника протона ацетата аммония (Схема 21).

Был показан общий характер найденной реакции: широкая серия 2-гидроксиарильных производных циклопропанов, обладающих различными заместителями (галоген-, алкил-, алкокси-, нитрогруппы) в ароматическом кольце, в условиях иницирования  $MgBr_2 \cdot OEt_2$  претерпевает рециклизацию с образованием дигидробензофуранов **20a-r**. Для циклопропанов, имеющих алкокси- или нитрогруппы при C(3) атоме фенильной группы, наблюдалось значительное снижение выходов продуктов. Мы показали, что ЕОМ- (МОМ)-замещенные циклопропаны также дают

дигидробензофураны **20**. Кроме того, мы исследовали тиофенольные производные в качестве исходных соединений и показали, что они могут быть превращены в соответствующие дигидробензо[*b*]тиофены **20q,r** с хорошими выходами.

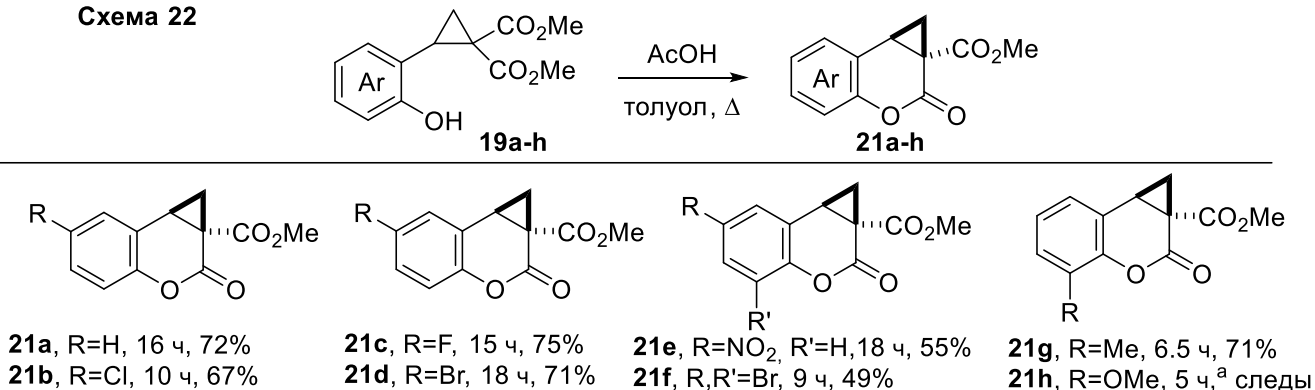
Схема 21



<sup>a</sup> Реакционные условия: метод **A**: 0.03 М раствор циклопропана (1 экв.), MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub> (120 мол%), NH<sub>4</sub>OAc (120 мол%), 100 °С; метод **B**: 0.04 М раствор ЕОМ(МОМ)-защищенного циклопропана (1 экв.), MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub> (220 мол%), NH<sub>4</sub>OAc (200 мол%), 1,1,1,3,3,3-Гексафторизопропанол (200 мол%), 118 °С. <sup>b</sup> Реакцию проводили при 75 °С. <sup>c</sup> Реакцию проводили при 100 °С.

Используя те же самые исходные – циклопропаны **19**, содержащие *орто*-гидроксифенильные заместители – в реакции внутримолекулярной переэтерификации нами был разработан новый общий подход к циклопропа[*c*]кумаринам **21**. При кипячении циклопропанов **19a-h** в толуоле в присутствии 2 экв. уксусной кислоты была получена серия циклопропа[*c*]кумаринов **21a-g**, содержащих различные заместители в бензольном кольце (галоген, алкильную или нитрогруппы). Напротив,

Схема 22



<sup>a</sup> Реакцию проводили в хлорбензоле.

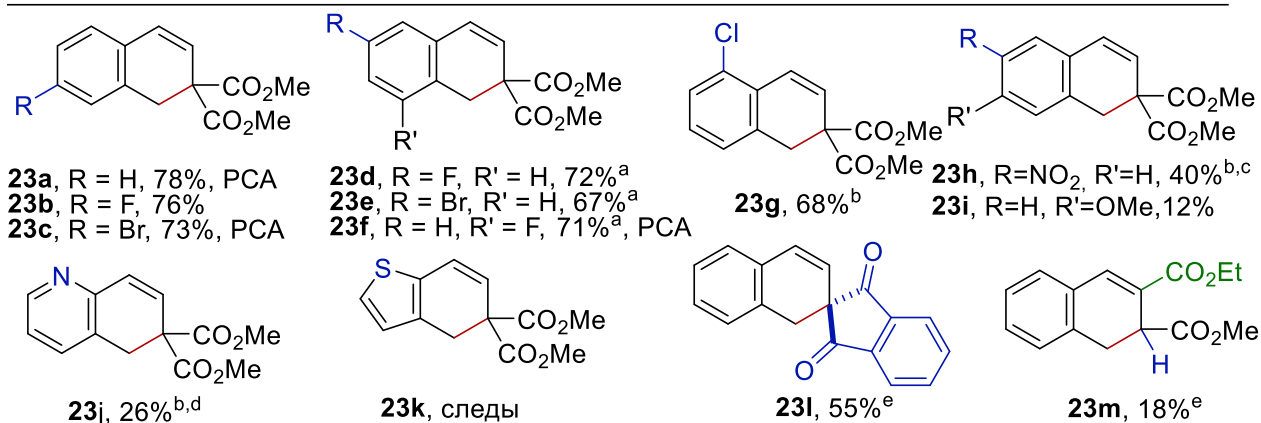
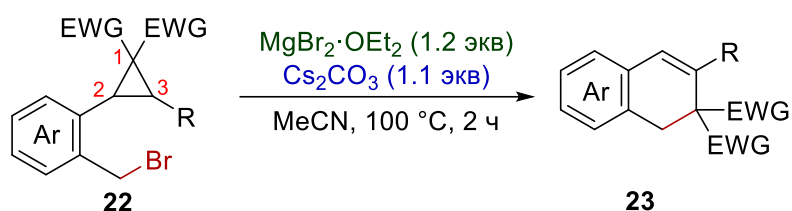
реакция 2-гидрокси-3-метоксифенилзамещенного циклопропана **19h** даже при кипячении с уксусной кислотой в хлорбензоле протекает с образованием лишь следовых количеств соответствующего циклопропа[с]кумарина **21h** (Схема 22).

## 2.2.2. Реакции расширения цикла донорно-акцепторных циклопропанов

### 2.2.2.1. Изучение рециклизации циклопропанов, содержащих в качестве донора ароматический фрагмент с бромометильной группой в *орто*-положении

Субстраты, в составе донорной группы которых присутствуют заместители, содержащие дополнительный электрофильный центр, достаточно редко используются в химии ДАЦП. Это связано с тем, что в первую очередь донор исполняет роль катион-стабилизирующей группы, т.е. обогащен электронами. Нами был разработан оригинальный внутримолекулярный домино-процесс с участием электрофильного центра в *орто*-положении донорного ароматического заместителя, который реагирует с нуклеофильным центром, появляющимся в ходе раскрытия малого цикла при атоме C(1) (Схема 23).

Схема 23

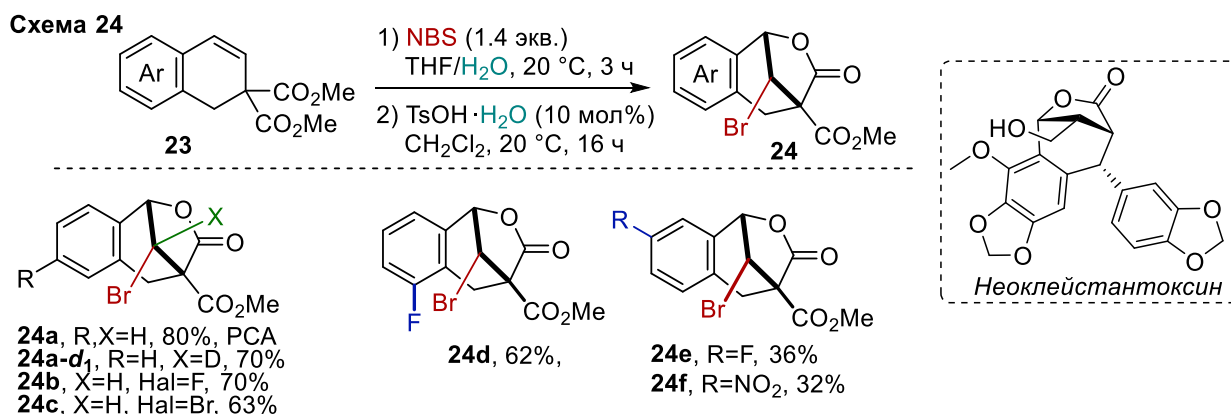


<sup>a</sup>дополнительно грели в ДМФА, 100 °С, 2 ч; <sup>b</sup> добавляли Et<sub>3</sub>N<sup>c</sup> или ДБУ<sup>d</sup>, ДМФА, 1.5 ч, 90°С; <sup>e</sup> 110 °С, 30 ч.

В качестве субстратов были использованы синтетически доступные ДАЦП **22**, содержащие ароматический фрагмент с бромометильной группой в *орто*-положении. Эта реакция является первым примером реакций расширения цикла ДАЦП, в котором экзоциклической группой, задействованной в ключевой стадии образования нового цикла, является электрофильный sp<sup>3</sup>-атом углерода. Показано, что рециклизация таких бромметилзамещенных циклопропанов **22** эффективно протекает в присутствии эфирата бромид магния и карбоната цезия в ацетонитриле, приводя к образованию 1,2-дигидронафталинов **23**. Общий характер разработанного метода был показан на серии различных циклопропанов **22**, полученных из доступных *орто*-метилзамещенных бензальдегидов. Ряд циклопропанов необычной структуры, а именно циклопропан **22l** с индандионовым фрагментом в качестве акцептора, а также

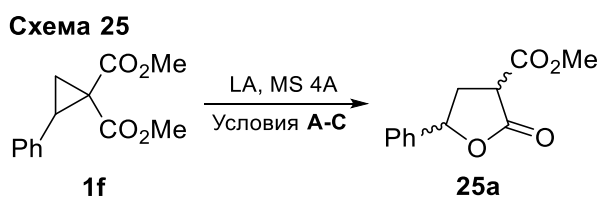
циклопропан **22m**, содержащий дополнительную сложноэфирную группу в положении 3 малого цикла, также успешно были введены в реакцию рециклизации. В последнем случае, в условиях реакции протекает dealкоксикарбонилирование Крапчо с образованием продукта **23m**.

Для демонстрации синтетического потенциала полученных 1,2-дигидронафталинов нами были проведены различные их пост-модификации, в том числе был реализован синтез 1,4-метанобензо[с]оксепинов **24**. Отметим, что этот структурный фрагмент встречается у широкого круга биологически активных соединений. Найдено, что при обработке соединений **23** NBS и H<sub>2</sub>O, а затем каталитическими количествами *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O образуются трициклические лактоны **24** в виде единственного диастереомера с выходами 32–80% (Схема 24). *Транс*-расположение атомов брома и кислорода в шестичленном цикле, возникающее в результате *анти*-присоединения молекулы воды на промежуточный ион бромония, однозначно установлено методом PCA продукта **24a**.



### 2.2.2.2. Синтез $\gamma$ -бутиролактонов

Реакции расширения цикла активированных циклопропанов являются эффективным инструментом в разработке новых методов синтеза карбо- и гетероциклов. В процессе оптимизации условий различных реакций ДАЦП в тех



- A** BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (120 мол%), PhCl,  $\Delta$ , 3 ч, 78%  
**B** SnCl<sub>4</sub> (120 мол%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78  $\rightarrow$  20 °C, 3 ч, 81%  
**C** Sn(OTf)<sub>2</sub> (10 мол%), CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 40 °C, 77%

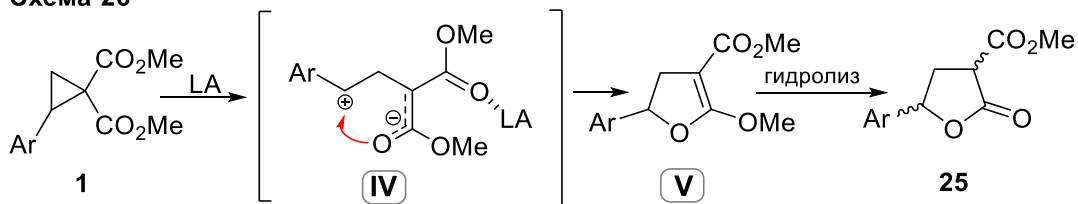
случаях, когда партнер был неактивен, чаще всего при анализе спектров ЯМР реакционных смесей мы фиксировали конверсию исходного циклопропана в диастереомерную смесь  $\gamma$ -арил- $\gamma$ -бутиролактонов **25** в соотношении примерно 1:1. Нами был описан модельный пример такого превращения с участием циклопропана **1f**.  $\gamma$ -Фенил- $\gamma$ -бутиролактон **25a** был получен с высокими выходами при действии на **1f** BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O в хлорбензоле, SnCl<sub>4</sub> в хлористом метиле или Sn(OTf)<sub>2</sub> в нитрометане (Схема 25).

Предполагается следующий механизм образования лактона **25** (Схема 26): в результате координации кислоты Льюиса по сложноэфирной группе генерируется цвиттер-ион **IV**, внутримолекулярная атака карбонильного атома кислорода по



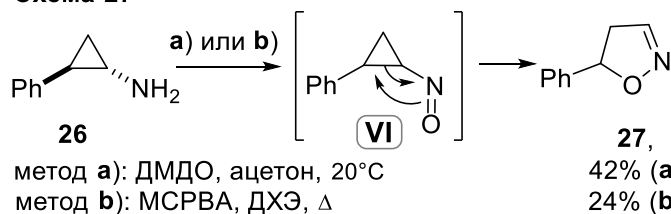
бензильному карбокатиону приводит к дигидрофурану **V**, последующий гидролиз которого дает  $\gamma$ -бутиролактон **25**. В этом процессе атом кислорода малонильного аниона выступает в роли нуклеофильного центра.

Схема 26



Еще один интересный пример реакции расширения цикла для циклопропанов, обладающих донорным и акцепторным заместителем в вицинальных положениях, был найден нами в рамках разработки метода синтеза нитроциклопропанов на основе окисления доступных аминциклопропанов с помощью различных окислительных агентов – *мета*-хлорпербензойной кислотой (МСПВА), озоном, диметилдиоксираном

Схема 27



(ДМДО). Оказалось, что при окислении 1-амино-2-фенилциклопропана **26** промежуточный продукт окисления – нитрозоциклопропан **VI** – будучи ДАЦП, претерпевает

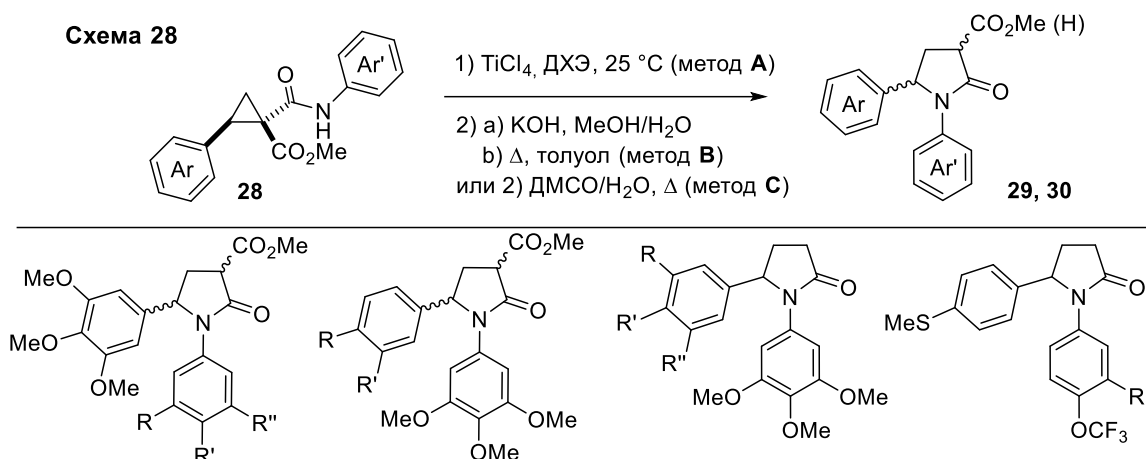
самопроизвольную рециклизацию в условиях реакции в 5-фенил-4,5-дигидроизоксазол **27** (Схема 27). Свидетельством промежуточного образования нитрозоциклопропана служит появление характерного синего цвета в ходе реакции окисления. Эта реакция служит первым примером легкости изомеризации 1-арил-2-нитрозоциклопропанов, и предложенный подход может быть положен в основу удобного метода синтеза 5-арил-4,5-дигидроизоксазолов.

### 2.2.2.3. Синтез $\gamma$ -пирролидонов на основе рециклизации циклопропанов, содержащих в качестве акцептора карбоксамидную группу

Развивая области применения реакций расширения цикла ДАЦП, в которых акцепторная группа не только исполняет роль анион-стабилизирующей функции, но и содержит латентные реакционные центры, мы изучили иницируемую кислотами Льюиса рециклизацию циклопропанов **28**, содержащих карбоксамидную группу CONHR. На примере модельной реакции с участием 3,4,5-триметоксифенилзамещенного циклопропана **28a** была проведена оптимизация условий такой рециклизации. В качестве инициаторов процесса были протестированы различные кислоты Льюиса ( $MgBr_2 \cdot Et_2O$ ,  $Sn(OTf)_2$ ,  $BF_3 \cdot Et_2O$ ,  $GaCl_3$ ,  $TiCl_4$ ) и показано, что наилучший выход достигается при проведении реакции в присутствии 120 мол%  $TiCl_4$  в дихлорэтане при комнатной температуре. При этом *N*,5-диарилзамещенный пирролидон **29a** образуется в виде смеси двух диастереомеров. В оптимизированных условиях была получена серия пирролидонов **29**, **30**, содержащих полиоксигенированные ароматические заместители (Схема 28). В полученных

продуктах сложноэфирная группа легко может быть удалена по методу Крапчо или посредством щелочного гидролиза и термического декарбоксилирования.

Схема 28

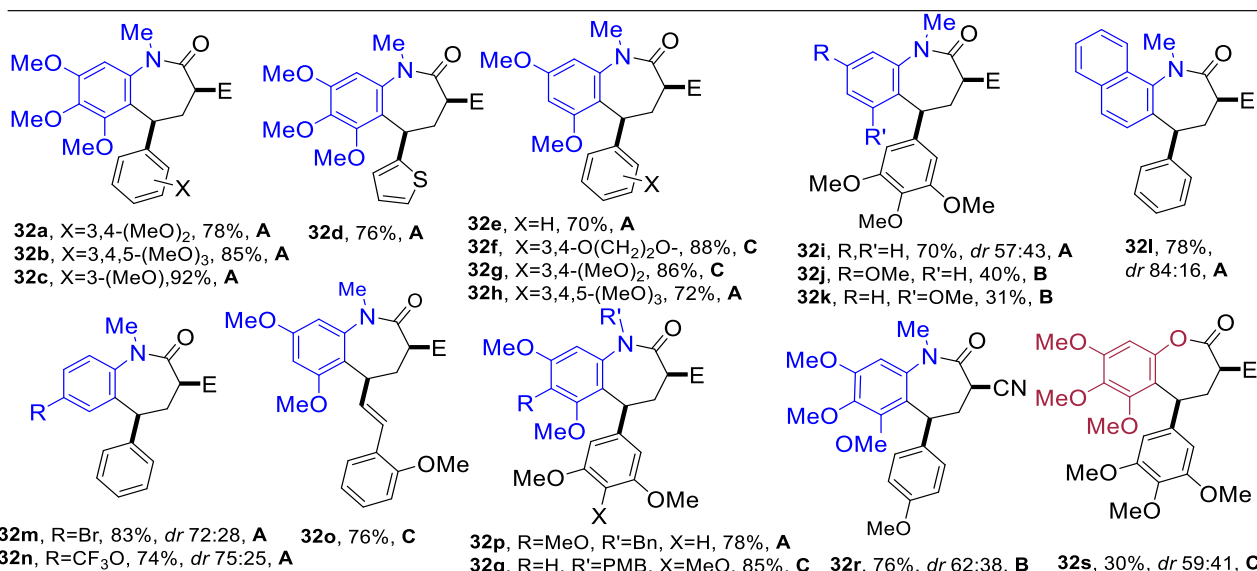
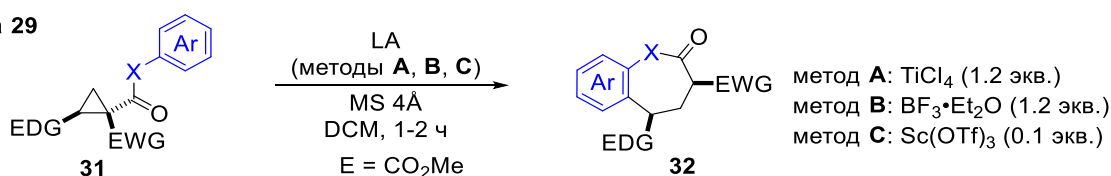


**29a**, R,R',R''=H, 79% (57:43, А)    **29e**, R,R'=OMe, 76% (56:44, А)    **30a**, R,R',R''=OMe, 84% (А,В)    **30c**, R=H, 52% (А,С)  
**29b**, R=OMe, R',R''=H, 75% (58:42, А)    **29f**, R=NO<sub>2</sub>, R'=H, 0% (А)  
**29c**, R,R'=OMe, R''=H, 89% (62:38, А)    **29d**, R,R''=H, R'=OMe, 74% (57:43, А)  
**30b**, R=H, R',R''=OMe, 81% (А,В)    **30d**, R=Br, 51% (А,С)

#### 2.2.2.4. Синтез тетрагидробенз[*b*]азепинов

Принципиально иное направление рециклизации может быть реализовано для ДАЦП **31**, содержащих в качестве одного из акцепторов *N*-алкил-*N*-арилкарбамоильную группу. Нами было показано, что инициируемая кислотами Льюиса ( $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  или  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ) реакция расширения цикла таких циклопропанов отрывает путь к синтезу разнообразных производных бенз[*b*]азепина

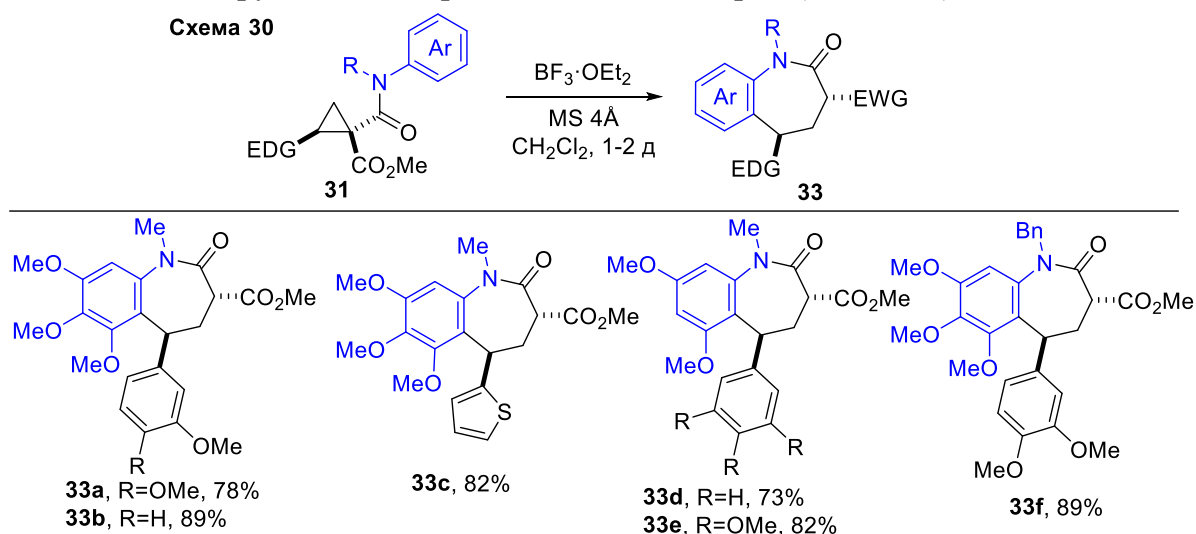
Схема 29



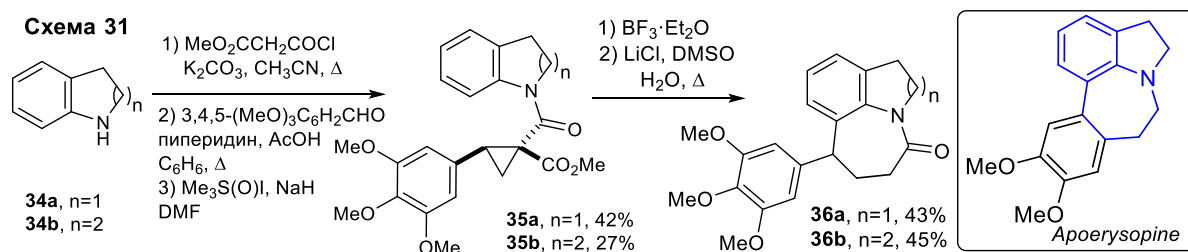
**32**, содержащих различные заместители при атомах N(1), C(3) и C(5) азепинового цикла, а также разнообразные заместители в бензольном цикле бензазепинов. Реакция протекает в мягких условиях с высокой стереоселективностью и приводит к образованию изомеров с *цис*-расположением заместителей при C(3) и C(5) (Схема 29).

Эти продукты являются привлекательными целями для синтеза, поскольку их скелет входит в состав большого числа природных и синтетических биологически активных соединений, например, в состав *беназеприла*, агониста  $\beta$ 2-адренорецепторов *зилпате́рола*, а также антагонистов рецепторов *вазопрессина* и *толвантана*. Разработанную синтетическую стратегию мы применили также для получения бензоксепина **32s** на примере иницируемой  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  рециклизации циклопропана, содержащего сложноэфирную группу.

При этом стереоселективный результат реакции может быть инвертирован: при увеличении времени реакции до 24–48 часов продуктами реакции становятся соответствующие *транс*-изомеры **33**, которые также были независимо получены кислотнокатализируемой изомеризацией *цис*-изомеров (Схема 30).

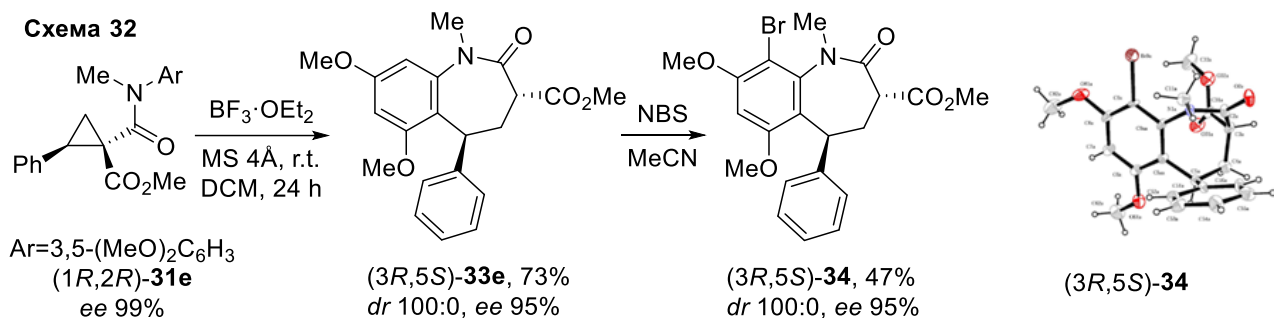


ДАЦП **35a,b**, содержащие фрагмент *N*-ацилиндolina или *N*-ацилтетрагидрохинолина, были получены по другой схеме, в которой вторичный амин вводился уже в состав метиленовой компоненты для реакции Кневенагеля (Схема 31). Предложенная стратегия открывает доступ к сложнодоступным трициклическим системам – тетрагидроазепино[3,2,1-*hi*]индол-4(1*H*)-онам и тетрагидро-1*H*-азепино[3,2,1-*ij*]хинолин-5(6*H*)-онам **36a,b**, входящим как структурная единица в состав ряда природных и синтетических биоактивных веществ, таких как *апоэризопин*.

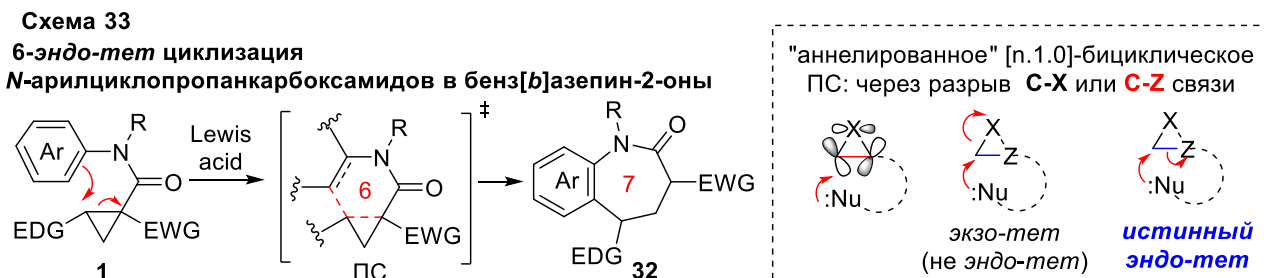


Для изучения механизма реакции мы изучили рециклизацию энантимерно обогащенного модельного циклопропана **31e**. Целевой азепин был получен в виде *транс*-диастереомера с *ee* 95% (Схема 32). Реакция протекает с обращением абсолютной конфигурации реагирующего атома, что было однозначно определено методом РСА для бромпроизводного бензазепина **34**, используя параметр Флэка. Этот

результат свидетельствует о том, что реакция протекает как внутримолекулярное нуклеофильное замещение по  $S_N2$ -подобному механизму.



Результаты квантово-химических расчетов<sup>1</sup> методом теории функционала плотности на уровне B3LYP-D3/6-311++G\*\*/SMD(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) и учетом растворителя подтверждают экспериментальные заключения о механизме реакции. Таким образом, найденный процесс в терминах правил Болдуина является запрещенной *б-эндо-тет*-циклизацией. Отметим, что переходное состояние формально включает шесть атомов, а продукт образуется 7-членный. Угловые и геометрические особенности связей, свойства НСМО циклопропана обеспечивают эффективность взаимодействия с нуклеофильным агентом при угле атаки, намного меньшем, чем 180°. Согласно литературным данным для межмолекулярных реакций с нуклеофилами угол атаки оценивается между 131° и 148°, то есть промежуточным между углом атаки на тетраэдрический и на тригональный атом углерода. В результате становится возможной внутримолекулярная циклизация при меньшем числе атомов, чем 8 в циклическом переходном состоянии.



Эти данные показывают, что правила Болдуина не догма и могут быть в некоторых случаях пересмотрены, а найденный процесс можно рассматривать как первый пример истинной *б-эндо-тет*-циклизации (Схема 33). Результаты данного исследования были представлены проф. П. Ричардсоном как синтетический факт месяца в журнале *SYNFACTS* **2021**, 17, 1317. DOI: [10.1055/s-0041-1737106](https://doi.org/10.1055/s-0041-1737106) в разделе «гетероциклы».

### 2.3. Реакции димеризации донорно-акцепторных циклопропанов

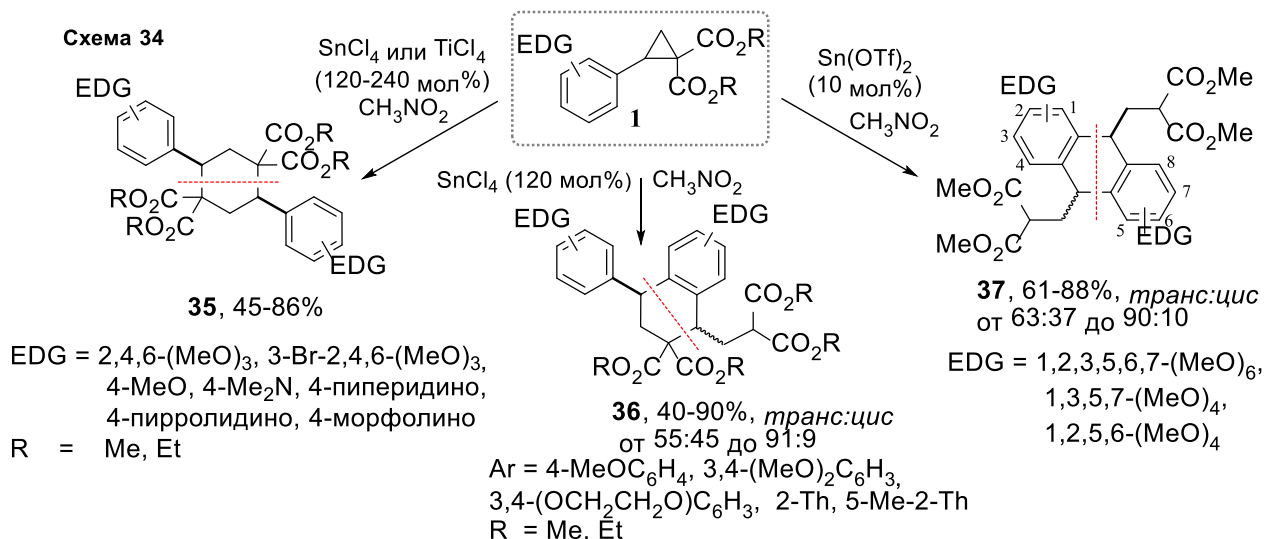
Циклодимеризация является одним из самых сложных и интригующих типов реакций, обеспечивающих значительное увеличение структурной сложности в одну операцию стереоселективным способом. В природе в изобилии встречаются примеры

<sup>1</sup> Квантово-химические расчеты были выполнены с.н.с., к.х.н. Ратмановой Н.К. и проф. Алабугином И.В.

димерных молекул, отличающихся большим структурным разнообразием, включая лигнаны, неолигнаны, терпеноиды и др. В органическом синтезе типичными соединениями, которые подвергаются циклодимеризации, являются алкены, диены, 1,3-диполи и трехчленные циклы. Реакции циклодимеризации трехчленных карбоциклов оставались малоисследованными, несмотря на их высокий потенциал для формирования различных циклических молекул. Нами была выявлена способность ДАЦП вступать в целый ряд реакций циклодимеризации и проведено систематическое исследование таких реакций, открывающих новые пути к синтезу различных классов органических соединений.

### 2.3.1. Три пути циклодимеризации донорно-акцепторных циклопропанов, ведущие к формированию шестичленных циклов

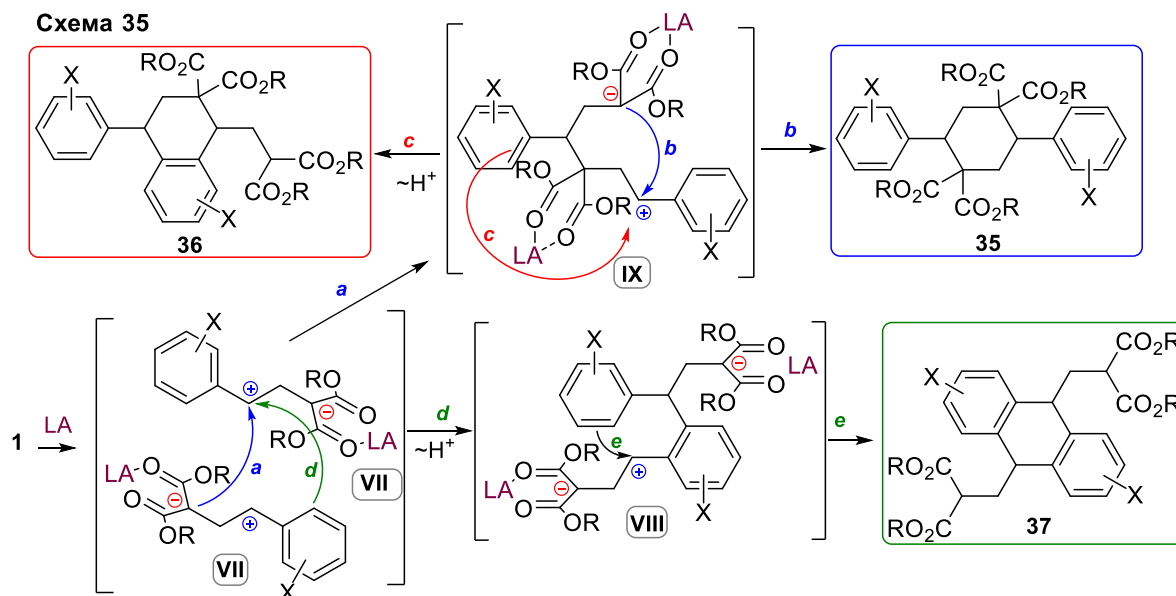
В ходе нашего исследования реакционной способности ДАЦП найдено, что циклопропан-1,1-диэфиры **1**, обладающие электронобогатыми (гетеро)ароматическими группами, способны участвовать в реакциях (3+3)-циклодимеризации, приводящих к различным шестичленным циклическим системам (Схема 34).



В зависимости от условий реакции и заместителей в исходном циклопропане, циклодимеризация может протекать по трем различным направлениям, которые обеспечивают новые одностадийные синтетические подходы к производным *цис*-1,4-диарилциклогексана **35**, 1-арилзамещенным 1,2,3,4-тетрагидронафталинам **36** или 9,10-дигидроантраценам **37**. При этом направление (3+3)-циклодимеризации ДАЦП кардинальным образом зависит от природы ароматического заместителя, кислоты Льюиса и условий проведения реакции.

Обработка 4-(диалкиламино)фенил- или 2,4,6-триметоксифенилзамещенных циклопропанов **1r,z,aa,ac-af** такими сильными кислотами Льюиса, как SnCl<sub>4</sub> или TiCl<sub>4</sub>, в нитрометане приводит к получению производных циклогексана **35**. По-видимому, реакция протекает через первоначальное раскрытие циклопропана в 1,3-цвиттер-ион **VII** и последующее взаимодействие катионного центра одной частицы **VII** с анионным центром другой (пути **a**, **b**, Схема 35). Косвенным подтверждением промежуточного

формирования 1,6-цвиттер-иона типа **IX** было выделение в индивидуальном виде ациклических димерных алкенов в неоптимизированных условиях реакции.



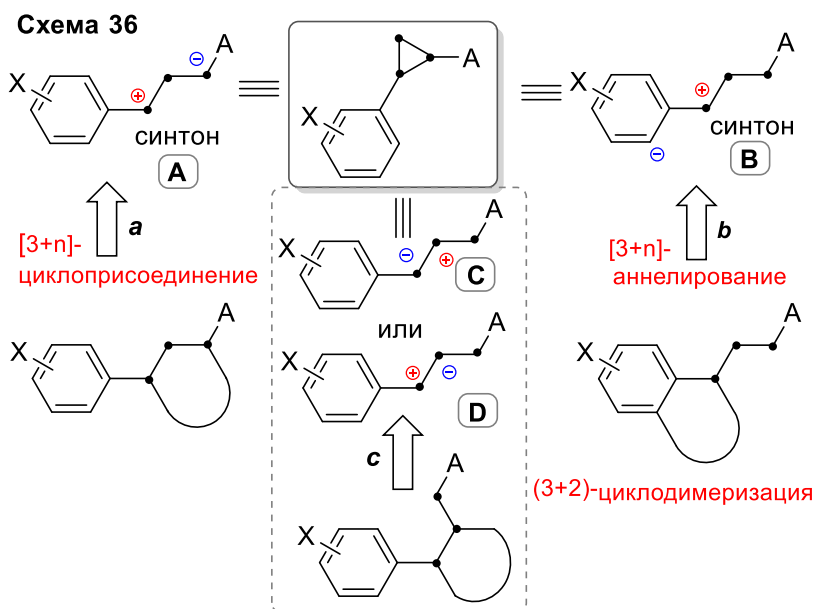
Циклодимерные продукты другого типа – тетрагидронафталины **36** были получены из ДАЦП **1c,x,y,ag-ai**, содержащих 4-метокси- и 3,4-диалкоксифенильные и тиенильные группы в качестве донорного заместителя (Схема 34). Интермедиатом в этой реакции может служить тот же самый цвиттер-ион **IX**, который далее вступает в реакцию внутримолекулярного алкилирования ароматического цикла из второй молекулы ДАЦП (реакцию Фриделя-Крафтса). Эффективность последней стадии в этом домино-процессе увеличивается с ростом нуклеофильности ароматического заместителя (пути **a,c**, Схема 35).

Дальнейшее увеличение нуклеофильности ароматического заместителя в ДАЦП, как, например в 2,3- и 3,5-диметокси- или в 3,4,5-триметоксифенилзамещенных циклопропанах **1h,aj,ak**, приводит к новому изменению хемоселективности (3+3)-циклодимеризации и образованию 9,10-дигидроантраценов **37**. Если для селективного образования циклогексанов **35** лучшими субстратами являются циклопропаны, донорный заместитель в которых максимально эффективно стабилизирует катионный центр при атоме углерода бензильного типа, а *орто*-положения в арильном фрагменте заблокированы или не склонны вступать в реакции с электрофилами, то для образования продуктов **37** требования обратные. Реакция протекает наиболее эффективно, если ароматический фрагмент содержит донорные заместители, облегчающие атаку электрофила по незамещённому *орто*-атому углерода. Такой процесс (3+3)-циклодимеризации инициируется не только достаточно сильными кислотами Льюиса (например,  $\text{SnCl}_4$ ), но и кислотами Льюиса средней силы (например,  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ ). С точки зрения механизма этот тип циклодимеризации представляет собой домино-процесс, включающий атаку электрофильного центра в цвиттер-ионе **VII** по *орто*-положению электронобогатого ароматического заместителя во второй молекуле **1** с последующей генерацией цвиттер-иона **VIII** (путь **d**, Схема 35). И на последней

стадии циклодимеризация завершается внутримолекулярным алкилированием Фриделя-Крафтса, приводящим к дигидроантрацену **37** (путь **e**, Схема 35).

### 2.3.2. Два пути (3+2)-циклодимеризации циклопропанов: малый цикл – источник двухуглеродной компоненты в формировании пятичленного цикла

Разнообразная и часто неожиданная реакционная способность ДАЦП привлекает значительное внимание химиков-органиков и вдохновляет на поиск новых путей синтетического применения этих активированных систем. До недавнего времени для наиболее исследованного типа ДАЦП – 2-арилциклопропан-1,1-диэфиров – реакции (3+n)-циклоприсоединения оставались одним из самых изученных типов реакций, в котором они участвуют как синтетический эквивалент 1,3-цвиттер-ионного синтона **A** (путь **a**, Схема 36). В этих реакциях все три атома углерода циклопропана входят в состав образующегося цикла. Альтернативное, выявленное нами направление реакционной способности ДАЦП, содержащих электронобогатый (гетеро)ароматический заместитель, при котором они выступают в качестве



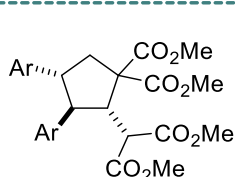
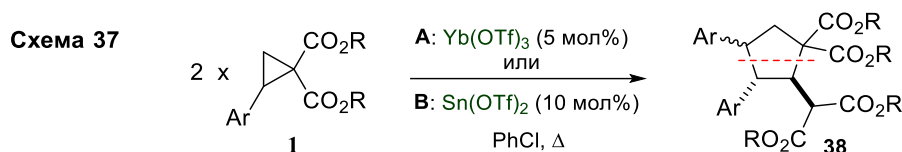
синтетического эквивалента синтона **B** (путь **b**) было описано выше в разделах 1.1.2 и 2.3.1. В этом случае только один атом углерода циклопропана входит в состав нового цикла. Примеры реакций, в которых ДАЦП были бы источником двух атомов углерода для образования нового цикла (путь **c**), практически отсутствуют. В процессах **a** и **b** ДАЦП ведут себя как 1,3-

цвиттер-ионы; что часто описывают термином «umrolung». Напротив, в процессе **c**, циклопропаны проявляют «нормальную» реакционную способность с альтернированием электрофильного и нуклеофильного центров (синтоны **C**, **D**).

Отметим, что инициируемая кислотами Льюиса циклопропан–пропенная изомеризация ДАЦП послужила своего рода фундаментом в разработке процессов (3+2)-циклодимеризации. В ходе этого исследования мы нашли, что при более жестких условиях и с использованием более высоких молярных концентраций наблюдается протекание необычной циклодимеризации циклопропанов **1** в циклопентаны **38**. В этом процессе одна молекула ДАЦП участвовала как эквивалент обычного синтона **A** (umrolung), в то время как другая молекула реагировала как эквивалент синтона **C** или **D** («нормальная» реакционная способность).

#### 2.3.2.1 Синтез полифункциональных циклопентанов

В противоположность вышеизложенным (3+3)-циклодимеризациям, (3+2)-циклодимеризация ДАЦП **1** предоставляет общий удобный подход к высокофункционализированным циклопентанам **38**. Лучших выходов удается достичь при катализе умеренно или слабоактивирующими кислотами Льюиса ( $\text{Sn}(\text{OTf})_2$  или  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ) при кипячении в хлорбензоле.

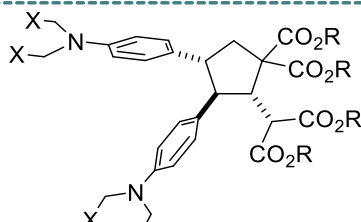


**38a**, R=Ph, **A**, PhCl, 70%, *dr* 56:44

**38b**, R=4-Tol, **A**, PhCl, 75%, *dr* 51:49

**38c**, R=4-PMP, **A**, PhCl, 79% (77:23)

**38d**, R=2-Th, **A**, PhCl, 70% (56:44)

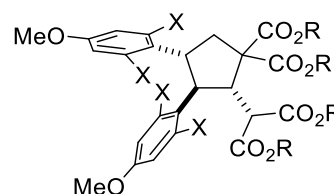


**38e**, R=Me, X=H, PhCl, 80%, *dr* 67:33

**38f**, R=Et, X=H,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 75%, *dr* 78:22

**38g**, R=Me, X=X= $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 50%, *dr* 72:28<sup>a</sup>

**38h**, R=Me, X=X= $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -,  $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ , 73%, *dr* 76:24<sup>b</sup>

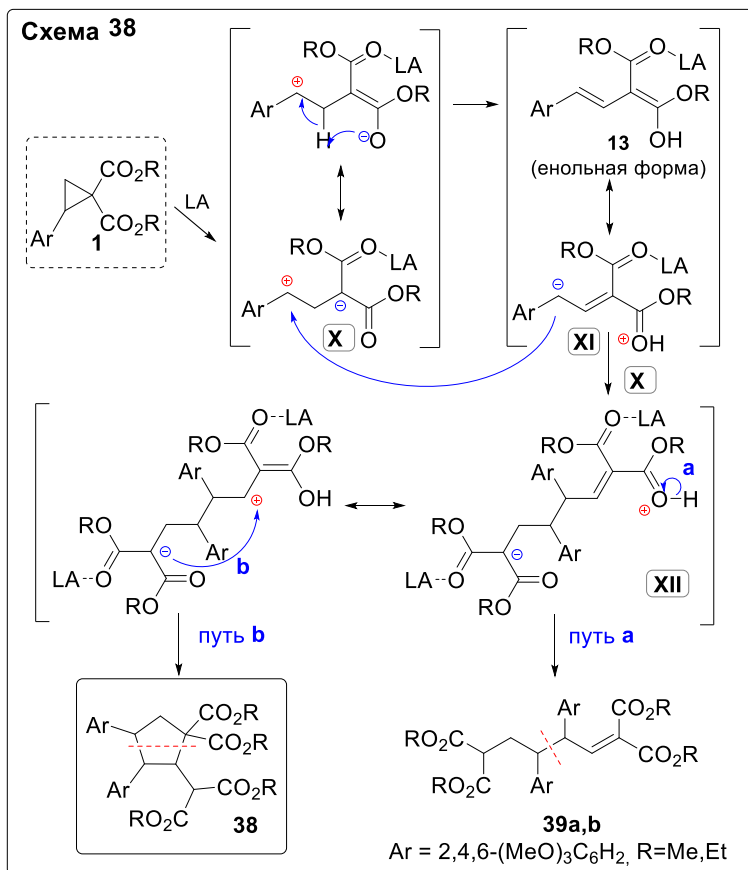


**38i**, R=Et, X=OMe, **B**, PhCl, 75%<sup>a</sup>

**38j**, R=Me, X=OMe, **A**, PhCl, 80%

<sup>a</sup> Реакцию проводили при кипячении в ДХМ. <sup>b</sup> Реакцию проводили при кипячении в ДХЭ.

В найденных условиях широкий круг ДАЦП, содержащих различные



(гетеро)ароматические заместители, образует циклопентаны **35** в виде смеси двух диастереомеров с преимущественным образованием *транс-транс*-изомера (Схема 37). Отметим, что в неоптимизированных условиях при изучении реакций циклопропанов **1h,q** мы фиксировали в реакционных смесях пропены **13l,n** и димерные продукты ациклического строения **39a,b**.

Уникальной особенностью этой циклодимеризации является то, что бензильный атом одной молекулы реагирует с бензильным атомом другой. Необычный тип поляризации, по-видимому, может

реализоваться в диеноле **13**, который образуется как интермедиат при изомеризации цвиттер-иона **X** в стирилмалонаты (Схема 38). Подобно обычным диенам, этот диенол реагирует с электрофильным центром **X** и в результате реакции электрофильного присоединения (**AdE**) формируется новый димерный цвиттер-ион **XII**. Далее перенос



протона к малонильному аниону в интермедиате **XII** приводит к ациклическому димеру **39** (путь **a** на Схеме 38), в то время как внутримолекулярная реакция Михаэля завершает образование циклопентана **38** (путь **b**).

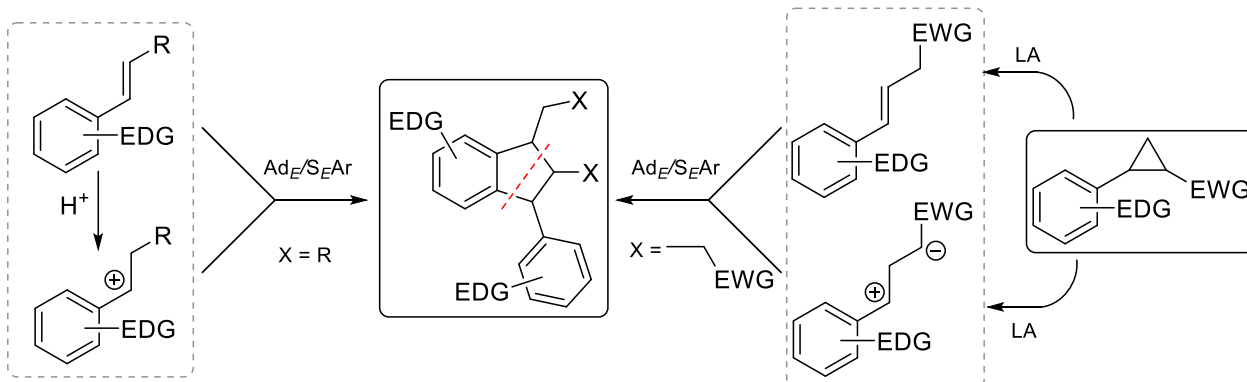
### 2.3.2.2 Биомиметический синтез инданов: (3+2)-циклодимеризация донорно-акцепторных циклопропанов

В дизайне синтетических путей к сложным структурам химии часто вдохновляются встречающимися в природе реакциями, которые отличаются прекрасной эффективностью, исключительной селективностью и «экономией» атомов. Среди многочисленных биомиметических реакций один из важных процессов – кислотнo-катализируемая циклодимеризация стиролов, стильбенов и их гетероциклических аналогов, которая обеспечивает удобный подход к инданам и родственным циклопентаннелированным гетероаренам. В природе циклодимеризация оксигенированных стиролов является ключевой стадией в биосинтезе индансодержащих структур, например, *гриффинавексанта*, *диизоэвгенола*, *квадрангуларина А*, *летевиренола А*, *паллидола*, *парвифолола*, *партеноциссина А*, проявляющих цитостатическую, антиоксидантную и другие типы биоактивности. Эта циклодимеризация протекает через генерацию бензильного катиона, который атакует двойную связь другой молекулы стирола, с последующей циклизацией по типу реакции Фриделя-Крафтса (Схема 39).

**Схема 39**

(3+2)-Циклодимеризация арилалкенов  
(лит. данные):

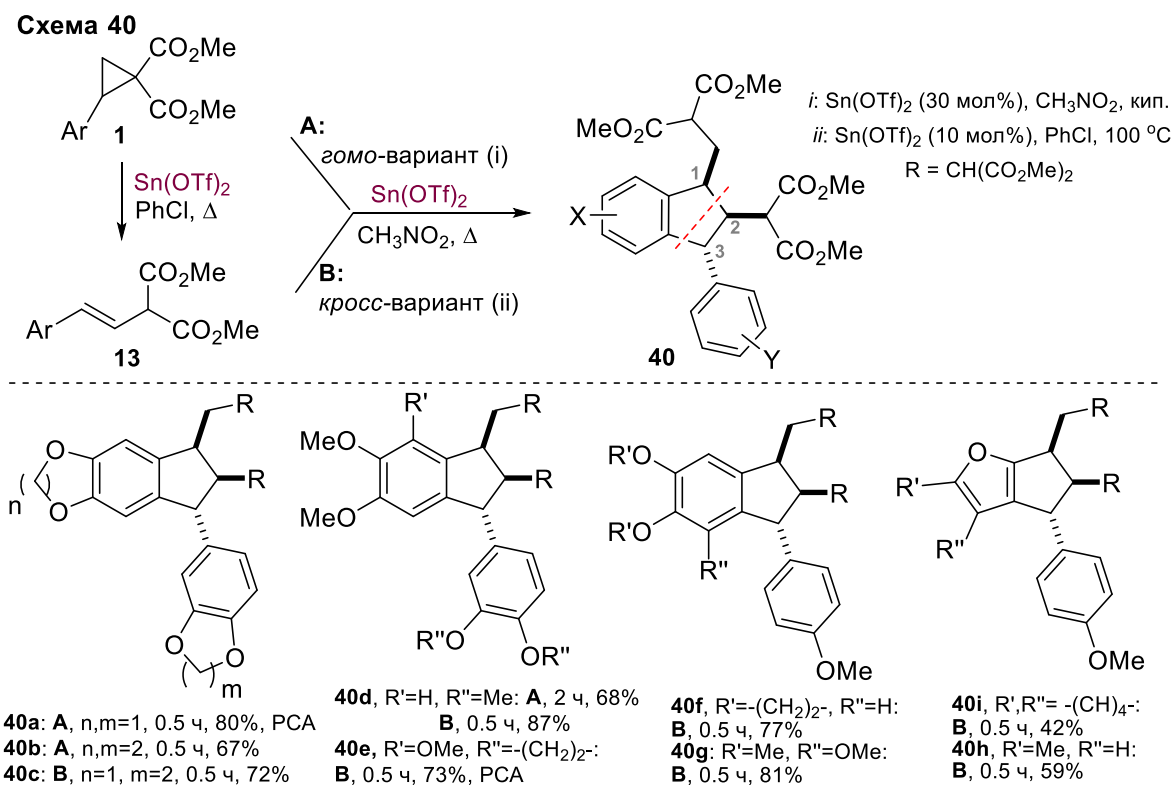
(3+2)-Циклодимеризация арилциклопропанов  
(в этой работе):



Основываясь на способности (гетеро)ароматических производных ДАЦП служить источником бензильного катиона и в то же время подвергаться изомеризации в производные стирола **13** мы предположили возможность циклодимеризации ДАЦП в инданы (Схема 34), подобной процессу димеризации стиролов в природе. Действительно, нам удалось реализовать этот тип (3+2)-циклодимеризации для циклопропан-1,1-диэфиров **1**, содержащих электронобогатые ароматические заместители.

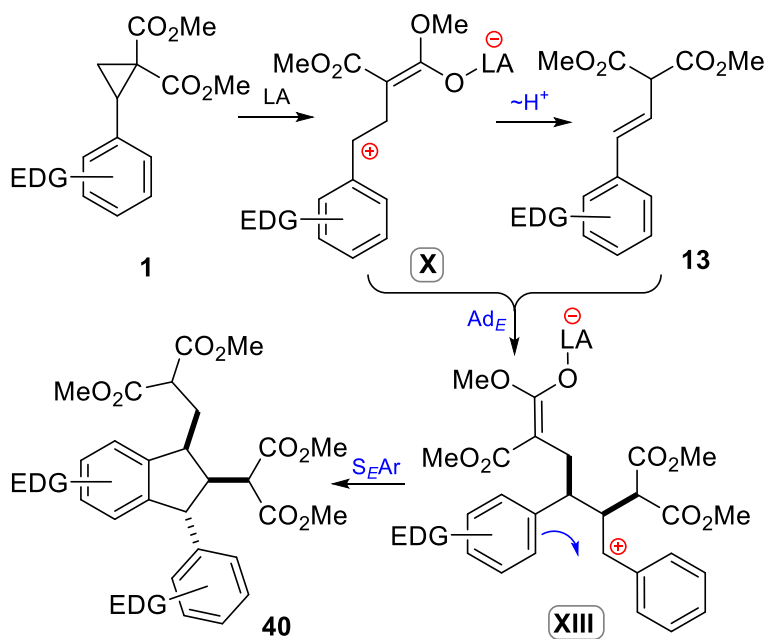
На примере модельного циклопропана **1ah** с бензодиоксановым заместителем было найдено, что оптимальными условиями для синтеза инданов **40** из **1** являются кипячение в нитрометане при катализе  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ . В оптимизированных условиях мы изучили реакционную способность других циклопропанов и обнаружили, что все

изученные 3,4-диалкоксифенилзамещенные циклопропаны **1ah,ai,al** образуют продукты (3+2)-циклодимеризации – инданы **40** (Схема 40). Реакция протекает с высокой диастереоселективностью, продукты **40** образуются в виде единственного диастереомера, который характеризуется *цис*-расположением алкильных заместителей при атомах C(1) и C(2) и *транс*-расположением арильной группы при атоме C(3). Этот процесс открывает широкие возможности синтеза как продуктов формальной димеризации ДАЦП, так и соответствующих кросс-димеров.



Синтетические возможности кросс-димеризации были продемонстрированы нами на нескольких примерах (Схема 40). Метод получения «гетеро-димерных» продуктов **40c,e-h** основан на реакции (3+2)-аннелирования ДАЦП к стирилмалонатам, которые получают изомеризацией соответствующих циклопропанов по методике, разработанной нами ранее (см. раздел 2.11). Синтетические возможности кросс-димеризации были продемонстрированы на нескольких примерах, для чего алкен **13i** вводили в реакции с циклопропанами **1h,ag,ah,al**, а алкен **13n**, полученный из **1ah**, в реакции с **1am,an**. Целевые полизамещенные инданы **40** образуются с высокими выходами и диастереоселективностью при проведении реакции в нитрометане в присутствии каталитических количеств Sn(OTf)<sub>2</sub>. Такое взаимодействие можно рассматривать как первый пример “гетеродимеризации” ДАЦП.

Схема 41



электрофильной атаки **X** на пропен **13** с формированием нового цвиттер-иона **XIII**, подвергающегося хемоселективной циклизации по типу реакции Фриделя-Крафтса в инданы, в то время как взаимодействие бензильного катиона с малонат-анионом не протекает вовсе. Таким образом, реакция димеризации с образованием инданов **40** представляет собой пример разветвленного домино-процесса.

Из литературных данных известны примеры 3-арилзамещенных инданов, обладающих различными видами физиологической активности, в том числе антираковой, противовирусной, антибактериальной. В связи с этим мы исследовали цитотоксичность синтезированных инданов **40** по отношению к нормальным клеткам (фибробласты, полученные из теменной кости крысят) и к раковым клеткам линий HeLa, MCF-7, HEK-293, SiHa. Согласно результатам испытаний, достоверной токсичности изученных инданов **40** по отношению к фибробластам не выявлено. В то же время по отношению к клеткам рака молочной железы (MCF-7) эти соединения показали умеренную цитотоксическую активность. Инданы, синтезированные димеризацией (3,4-диалкоксифенил)циклопропанов **1**, показали значительную цитотоксичность в отношении клеточных линий HEK-293 и SiHa. Для соединений-лидеров значения  $IC_{50}$  составили  $8.7 \mu M$  (HEK-293) и  $59 \cdot \mu M$  (SiHa).

### 2.3.3. Циклодимеризация индолилциклопропанов

Основной идеей данной части работы является разработка синтетических стратегий с использованием в качестве субстратов таких соединений, в структурах которых объединяется индольное ядро и фрагмент активированного циклопропана. Огромный синтетический потенциал этого типа ДАЦП, содержащих индол в качестве донорной группы, связан с уникальным сочетанием многогранной реакционной способности, присущей ДАЦП, и свойствами легко модифицируемой индольной системы. Наличие множественных реакционных центров в этих соединениях позволяет

Координация кислоты Льюиса по сложноэфирным группам приводит к гетеролизу связи C–C с образованием 1,3-цвиттер-иона **X**, который далее превращается в стирилмалонат **13** (Схема 41). В используемых условиях (достаточно высокая концентрация ДАЦП, высокополярный растворитель и значительное (30 мол%) количество кислоты Льюиса) частицы **X** и **13** сосуществуют в растворе. Это обеспечивает возможность протекания

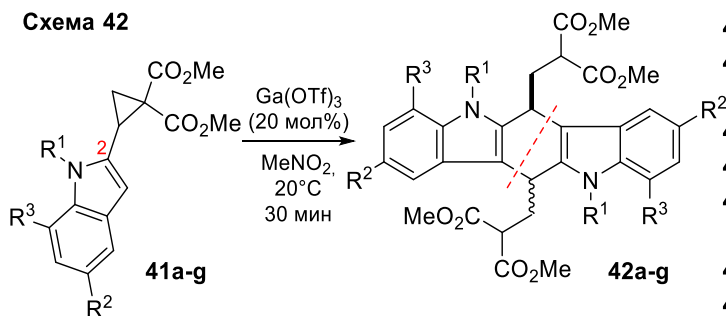
им участвовать в различных реакциях, приводящих к формированию новых циклов. Так, один из самых интригующих среди изученных нами процессов с участием индолилциклопропанов - циклодимеризации, открывающие путь к синтезу сложных бис-индольных структур. Бис-индолы, как природные, так и синтетические, привлекают внимание химиков, биохимиков, медиков благодаря распространенности этого фрагмента в структурах молекул многих физиологически активных соединений и десятков лекарств. В данной части работы мы предлагаем удобную стратегию синтеза различных по структуре циклических производных бис-индолов, содержащих циклопента(*b*)индольный, карбазольный, индоло[3,2-*b*]карбазольный и другие мотивы, на основе циклодимеризации индолил-замещенных ДАЦП.

В этой части работы нами была использована та же методология, что и при изучении реакций циклодимеризации арилзамещенных ДАЦП: варьирование природы кислоты Льюиса и других условий реакции по отношению к индолилсодержащим циклопропанам различного строения. Было найдено, что 2- и 3-индолил-замещенные ДАЦП могут участвовать во всех найденных для арилциклопропанов типов реакций циклодимеризации. Более того, удалось найти оригинальные типы их циклодимеризации. Направление реакций циклодимеризации с участием индолилциклопропанов, содержащих сразу несколько нуклеофильных и электрофильных реакционных центров, зависит от совокупности факторов, среди которых природа заместителей в индольном цикле, активирующая способность кислоты Льюиса, сольватирующая способность растворителя, концентрация раствора, температура и время реакции. Для каждого типа димеризации индолилциклопропанов были определены условия хемоселективного протекания реакции и границы ее применимости.

### 2.3.3.1. Синтез индоло(3,2-*b*)карбазолов

Было показано, что инициируемая кислотами Льюиса (3+3)-циклодимеризация диэфиров 2-(индол-2-ил)циклопропан-1,1-дикарбоновых кислот **41a-g** приводит к производным индоло[3,2-*b*]карбазола **42a-g** (Схема 42). Значительный интерес, проявляемый к таким соединениям связан с присутствием индоло(3,2-*b*)карбазольного фрагмента в структурах молекул ряда бис-индольных алкалоидов, таких как *малассезиазолы А, В, С*. Кроме того, данные соединения могут проявлять высокое сродство по отношению к рецептору ароматических углеводов (АНР), то есть являются перспективными соединениями для лечения ряда разновидностей рака.

Схема 42



**42a:** R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=H, 76% (*транс:цис* 90:10)

**42b:** R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=F, R<sup>3</sup>=H, 79% (*транс:цис* 80:20),

PCA (*транс*)

**42c:** R<sup>1</sup>=Bn, R<sup>2</sup>=F, R<sup>3</sup>=H, 75% (*транс:цис* 85:15)

**42d:** R<sup>1</sup>=PMB, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=H, 70% (*транс:цис* >95:5)

**42e:** R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=Cl, R<sup>3</sup>=H, 75% (*транс:цис* 69:31),

PCA (*транс*)

**42f:** R<sup>1</sup>=CH<sub>2</sub>OMe, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=H, следы

**42g:** R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=Et, 72% (*транс:цис* 95:5)

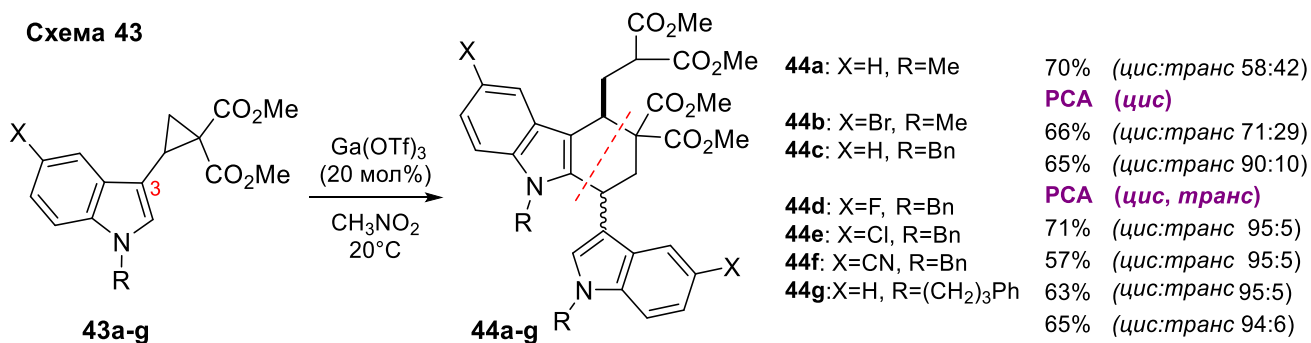
Этому направлению димеризации способствует наличие в исходных соединениях незамещенного С(3) положения индола, наиболее активированного к электрофильной атаке. Общий характер реакции был продемонстрирован на серии циклопропанов **41a-g**, содержащих в положениях N(1), С(5) и С(7) индольного кольца различные заместители.

### 2.3.3.2. Циклодимеризация 3-индолилзамещенных циклопропанов

Циклодимеризация 3-индолилзамещенных циклопропанов **43** может протекать по четырем различным направлениям: **путь а)** (3+3)-циклодимеризация, приводящая к высокофункционализированным 1-индолил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазолам; **путь б)** сложный домино-процесс с формированием спиросочлененной тетрациклической системы пенталено[1,6a-b]индола и **два типа (3+2)-циклодимеризации** с образованием **в)** 1,3-бис(индолил)циклопентана и **г)** индолилзамещенных циклопента(*b*)индолов.

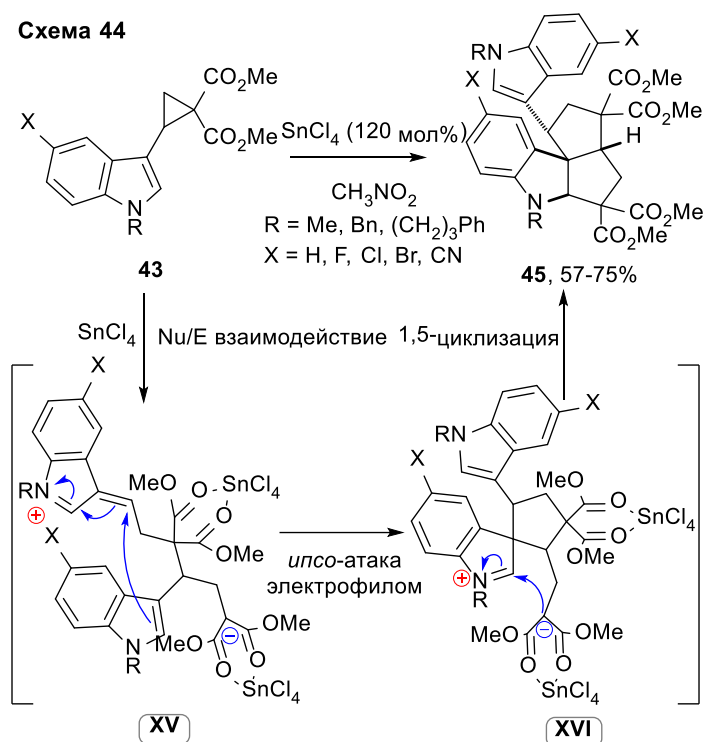
#### 2.3.3.2.1. Синтез 1-индолил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазолов

Изучение реакций димеризации (индол-3-ил)-замещенных циклопропанов **43** показало, что в присутствии каталитических количеств Ga(OTf)<sub>3</sub>, Sn(OTf)<sub>2</sub> или эквимольных количеств VF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O образуются продукты (3+3)-циклодимеризации – индолил-замещенные 1,2,3,4-тетрагидрокарбазолы **44** (Схема 43). Лучшие выходы достигаются при катализе Ga(OTf)<sub>3</sub>. При этом циклодимеризация протекает с высокой диастереоселективностью: тетрагидрокарбазолы **44** образуются преимущественно в виде *цис*-изомера. Некоторые структуры *цис*- и *транс*-изомеров циклодимеров **44** были однозначно установлены методом РСА. Показано, что в эту реакцию могут быть успешно вовлечены циклопропандиэфиры, содержащие в индольном фрагменте различные заместители. Отметим, что соединения, содержащие 1-(индолил)тетрагидрокарбазольный фрагмент, проявляют антиангиогенную активность и являются ингибиторами ряда протеинкиназ.



**2.3.3.2.2. Индуцируемая SnCl<sub>4</sub> домино-циклодимеризация индол-3-илциклопропанов: синтез производных пенталено[1,6a-b]индола** В противоположность другим нуклеофильным аренам, 3-замещенные индолы могут подвергаться электрофильной атаке не только по *орто*-, но и по *инсо*-положению. Такая особенность обеспечивает возможность реализации нового направления циклодимеризации для индол-3-илпроизводных ДАЦП. Так, было показано, что циклопропаны **43** подвергаются SnCl<sub>4</sub>-индуцируемой циклодимеризации с

Схема 44

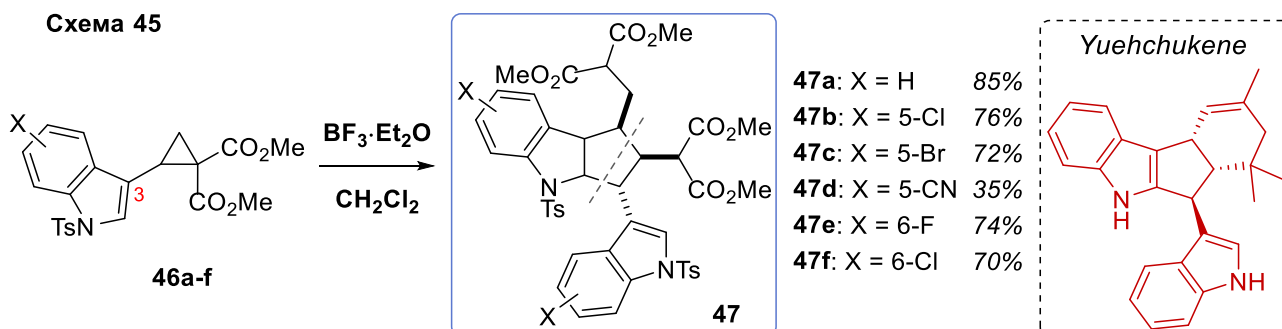


тетрагидрокарбазолам **44**) и антраценам **37** (или индолокарбазололам **42**), соответственно. Формирование пенталено[1,6a-b]индольного скелета **45** завершается в результате 1,5-циклизации в интермедиате **XVI**.

### 2.3.3.2.3. Синтез индолилзамещенных циклопента(b)индолов

В отличие от *N*-алкилпроизводных *N*-тозилпроизводные 2-(индол-3-ил)циклопропан-1,1-диэфиров **46** в присутствии  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  или  $\text{SnCl}_4$  как инициаторов циклодимеризации в различных условиях образуют сложные смеси продуктов. Высокой хемоселективности процесса удалось добиться при использовании  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , однако в этом случае протекает (3+2)-циклодимеризация, приводящая к образованию в мягких условиях при комнатной температуре индолилзамещенных циклопента(b)индолов **47** (Схема 45).

Схема 45



Подобная циклодимеризация, приводящая к полиоксигенированным инданам, была открыта нами ранее для алкоксизамещенных 2-арилциклопропан-1,1-диэфиров (см. раздел 2.3.2.1). (3+2)-Циклодимеризация индолилциклопропанов **46** протекает с исключительной хемо-, регио- и диастереоселективностью: продукты образуются с выходами 35-85% исключительно в виде 1,2-*цис*-2,3-*транс*-диастереомеров **47** (Схема 45). Такая относительная конфигурация соответствует конфигурации природных

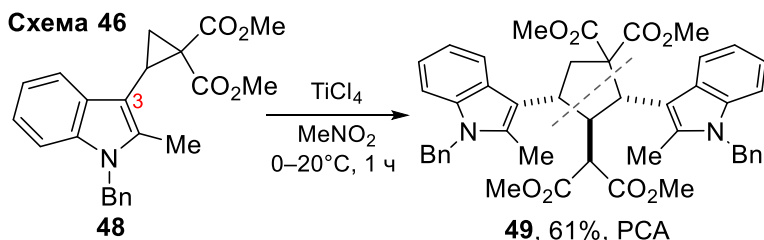
формированием соединений **45**, обладающих сложным спироаннелированным тетрациклическим скелетом пенталено[1,6a-b]индола (Схема 44).

Первая стадия реакции, на которой генерируется димерный цвиттер-ион **XV**, аналогична пути **a** (Схема 35), тогда как последующая электрофильная атака в интермедиате **XVI** идет по *ипсо*-позиции индольного заместителя, в отличие от вышеупомянутой *орто*-атаки в интермедиатах типа **VIII** и **IX** (Схема 35), ведущей к тетрагидронафталинам **36** (или

индольных терпеноидов: паспалинов, афлатреманов, пенитреманов, жанитреманов, лолитреманов и нодулиспоранов. Кроме того, 3-индолил-циклопента(*b*)индол является основным мотивом бис-индольного алкалоида ючукен, обладающего широким спектром биологической активности.

#### 2.3.3.2.4. Синтез 1,3-бис(индолил)циклопентанов

В присутствии хлорида титана(IV) индол-3-илциклопропан **48**, имеющий метильный заместитель во 2-ом положении индола, участвует в домино-процессе с



образованием необычного (3+2)-циклодимера – 1,3-бис(индолил)циклопентана **49** (Схема 46). Этот продукт образуется в виде единственного *транс,транс*-изомера,

относительное расположение заместителей в котором было однозначно установлено методом PCA.

\*\*\*

Была изучена цитотоксичность серий синтезированных индолил-замещенных 1,2,3,4-тетрагидрокарбазолов, индоло[3,2-*b*]карбазолов и пенталено[1,6а-*b*]индолов по отношению к клеточным линиям HeLa, MCF-7, A549, SiHa и фибробластам крыс. Несмотря на очень низкую растворимость, некоторые изученные соединения демонстрируют умеренную цитотоксичность, при этом наблюдается отсутствие токсичности по отношению к здоровым клеткам (фибробластам).

### 3. Реакции раскрытия донорно-акцепторных циклопропанов

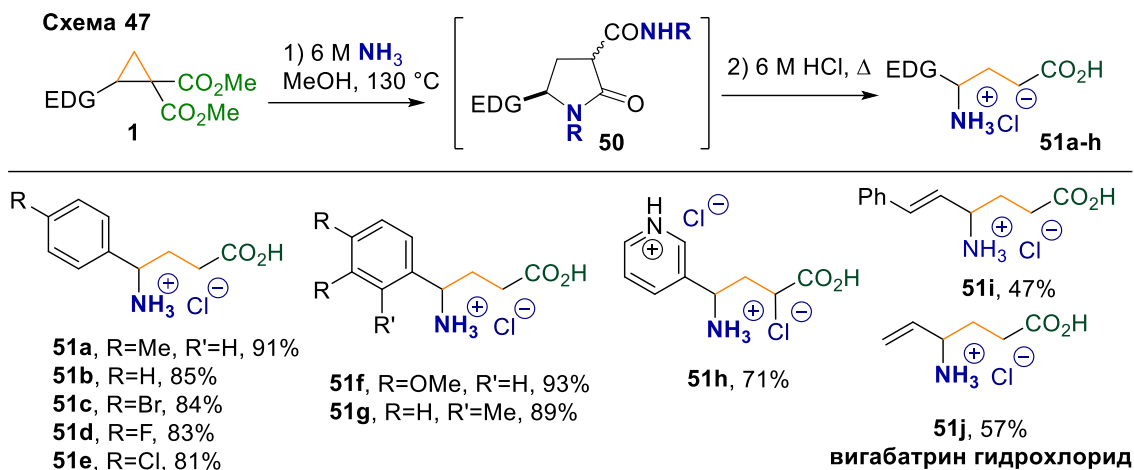
#### N-нуклеофилами

Одним из наиболее интенсивно развиваемых направлений химии ДАЦП является их раскрытие азотсодержащими нуклеофилами с последующим образованием гетероциклов. Несмотря на это, взаимодействие ДАЦП с рядом таких нуклеофилов, как аммиак, первичные алифатические амины, гидразины, цианид-ион остается малоисследованной темой. В рамках данной работы мы пытались восполнить эти пробелы и предложить на основе реакций с их участием эффективные методы синтеза различных азотсодержащих гетероциклических систем, перспективных с точки зрения изучения биоактивных свойств.

#### 3.1. Метод синтеза $\gamma$ -производных $\gamma$ -аминомасляной кислоты

На основе взаимодействия ДАЦП **1** с аммиаком разработан простой одностадийный метод их превращения в  $\gamma$ -арил- и  $\gamma$ -алкенил-замещенные производные  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК), ключевого нейромедиатора в организме млекопитающих, в том числе человека. Производные ГАМК **51** получали нагреванием циклопропанов **1** в метанольном растворе аммиака в закрытой виале при 130 °С с последующим гидролизом промежуточных пирролидонов **50** 6М соляной кислотой

(Схема 47). Разработанный метод был использован для получения противоэпилептического лекарства – *вигабатрина*.



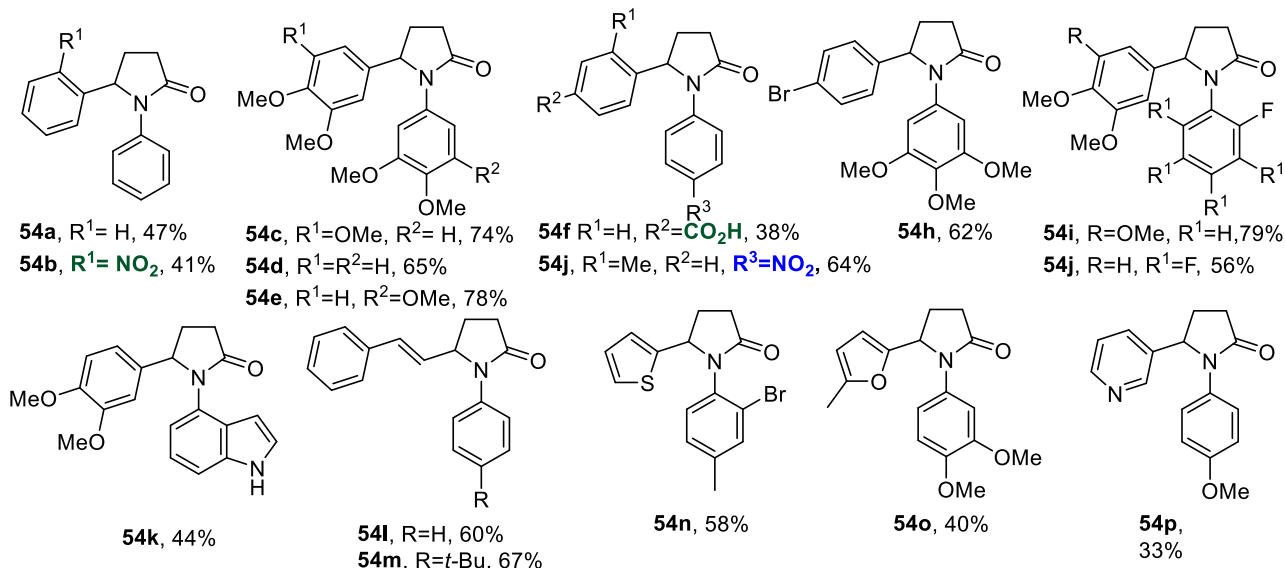
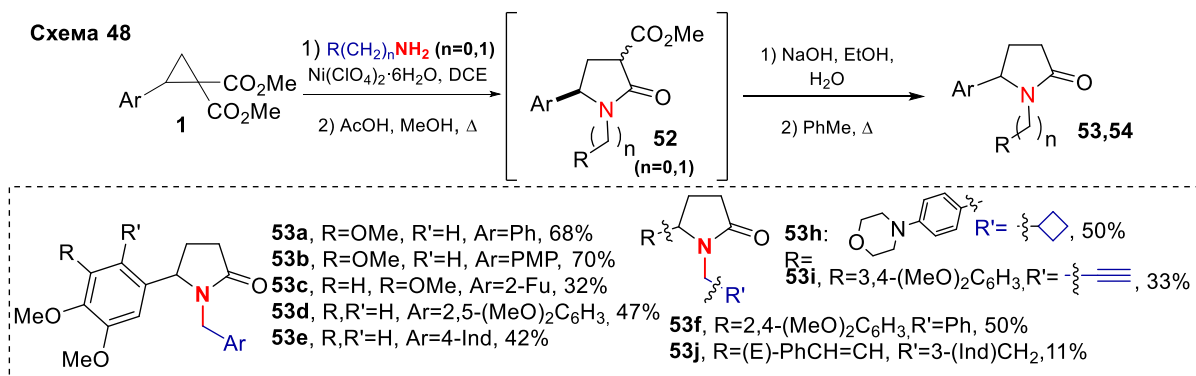
### 3.2. Метод синтеза функционально замещенных $\gamma$ -лактамов и полиоксигенированных тетрагидробензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепинов

Нами был разработан короткий и эффективный одностадийный подход к фармакологически важным функционально замещенным пирролидин-2-онам **52-54** из синтетически доступных ДАЦП, обладающих сложноэфирной группой в качестве одного из акцепторных заместителей и анилинов или бензиламинов (Схема 48). Показано, что это взаимодействие протекает эффективно в присутствии 20 мол%  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  в дихлорэтане и приводит к образованию ациклических продуктов раскрытия циклопропанов аминами с высокими выходами. Ациклические продукты легко превращаются в пирролидоны **52** при кипячении с уксусной кислотой в метаноле. Удаление сложноэфирной группы в пирролидонах **52** выполняли, используя в большинстве случаев стадию щелочного гидролиза и последующего термолиза. Данная методология, включающая четыре синтетических шага, была реализована в *one pot* варианте, без выделения полупродуктов. Реакция имеет широкую область применения, было показано, что не только разнообразные замещенные анилины, бензиламины, но и другие первичные амины, такие как: триптамин, циклобутиламин, пропаргиламин, – также могут быть использованы в разработанном подходе к синтезу пирролидонов **53, 54**. Полученные ди- и тризамещенные пирролидин-2-оны могут быть также использованы в последующих превращениях для получения различных азотсодержащих полициклических соединений, представляющих интерес для медицинской химии и фармакологии.

Разработка новых простых и эффективных подходов к получению биоактивных азагетероциклов со сложной топологией аннелирования циклов является одной из ключевых проблем органической химии. Используя полученные N-бензилзамещенные пирролидоны **53** в качестве исходных, нами предложен метод синтеза производных ранее не изученной системы тетрагидробензо-*[c,e]*пирроло[1,2-*a*]азепина **55**. Ключевой стадией этого подхода явилось окислительное кросс-сочетание пирролидонов **53**, обладающих двумя электрон -

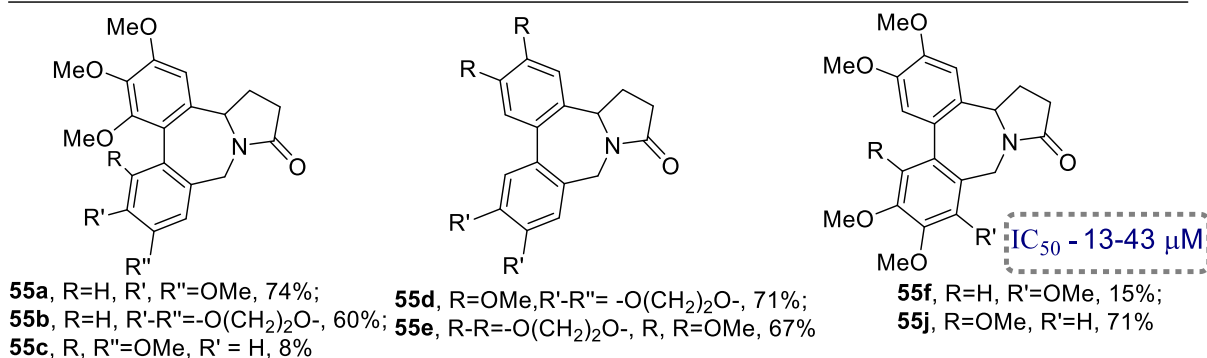
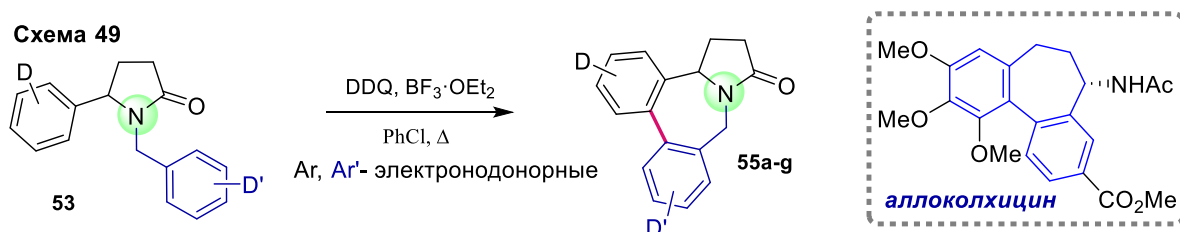


Схема 48



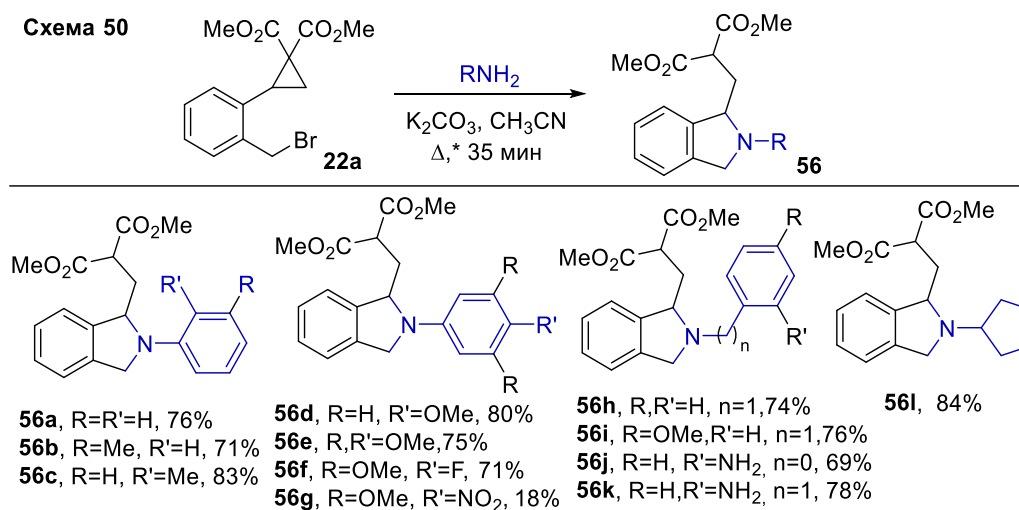
обогащенными арильными заместителями, под действием системы DDQ/BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O. В результате образуется связь C(Ar)–C(Ar') и формируется азепиновый фрагмент тетрациклической орто-конденсированной системы **55** (Схема 49). Особое внимание уделено синтезу аналогов колхициновых алкалоидов, используемых как антираковые агенты, а также для лечения подагры и ряда других болезней благодаря способности ингибировать полимеризацию/деполимеризацию тубулина. Показано, что полученные соединения **55** демонстрируют умеренную цитотоксичность по отношению к клеточным линиям HEK-293, MCF-7, A549, PC3 и VA13.

Схема 49



### 3.3. Простой метод синтеза производных изоиндолина

В ходе работ по изучению взаимодействия циклопропана **22a**, содержащего в *орто*-положении ароматического заместителя бромметильную группу, с первичными аминами (анилинами, бензиламинами и циклоалкиламинами) был разработан тандемный процесс, открывающий путь к синтезу производных изоиндолина **56** (Схема 50).



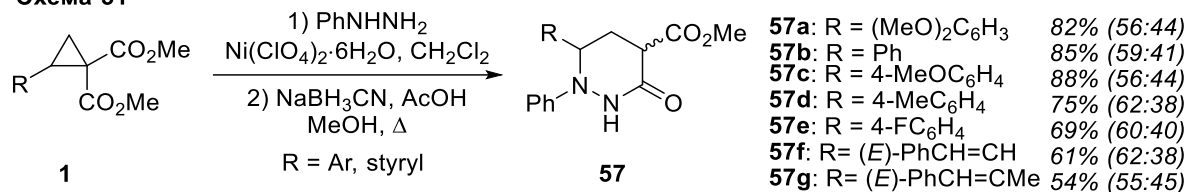
\* Реакции проводили при 150 °С для анилинов, при 90 °С для бензил(алкил)аминов.

### 3.4. (3+3)-Циклоприсоединение донорно-акцепторных циклопропанов с диазиридинами. Синтез производным пергидропиридазина

Используя амбифильную природу ДАЦП, нам удалось реализовать семь различных путей их циклодимеризации (см. раздел 2.3). В данной части работы нами было показано, что этот прием можно использовать и для поисков *кросс*-циклодимеризации с участием двух разных малых циклов. А именно, нами найдена катализируемая кислотами Льюиса реакция формального (3+3)-циклоприсоединения ДАЦП с 1,2,3-замещенными диазиридинами. Данное взаимодействие является примером нового типа реакционной способности насыщенных трехчленных циклов, поскольку ранее реакции (3+3)-циклоприсоединения с участием двух различных трехчленных циклов с образованием шестичленных циклических систем описаны не были.

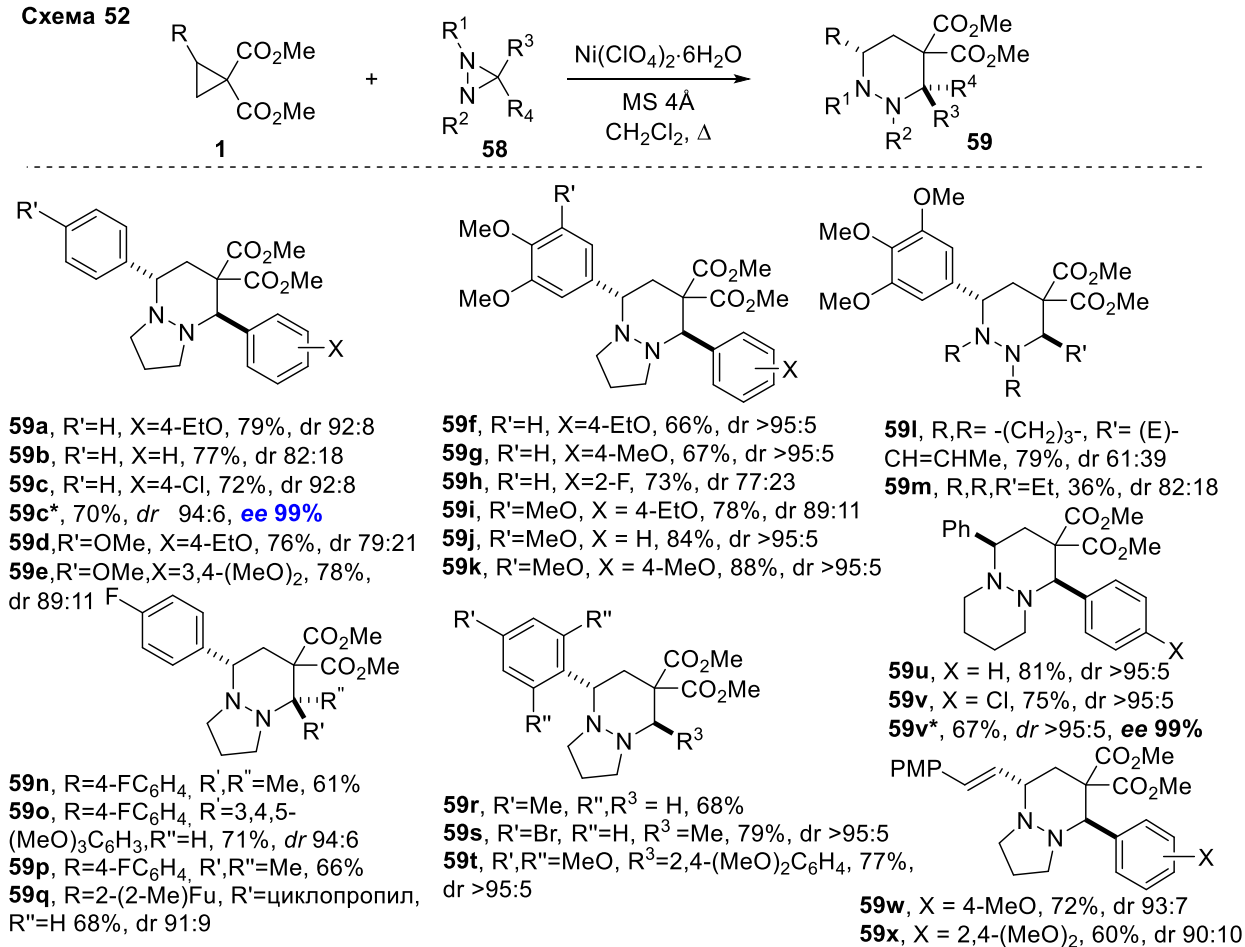
Моно- и бициклические 1,2,3-замещенные диазиридины можно рассматривать как производные гидразина, в которых два атома азота включены в трехчленный цикл. Отметим, что предварительно нами было изучено взаимодействие ДАЦП с гидразинами. Так, на примере реакции фенилгидразина и 2-арил- или 2-стирилзамещенных циклопропан-1,1-диэфиров **1** показано, что инициируемое  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  взаимодействие протекает с раскрытием малого цикла и образованием смеси ациклического и циклического продуктов: [2-(1-фенилгидразино)алкил]малонатов и 1-фенилгексагидропиридазин-3-онов **57**. Выявлены условия препаративного получения полифункциональных гексагидропиридазин-3-онов **54a-f** на основе последовательной обработки смеси исходных соединений  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  и  $\text{AcOH}$  в метаноле (Схема 51).

Схема 51



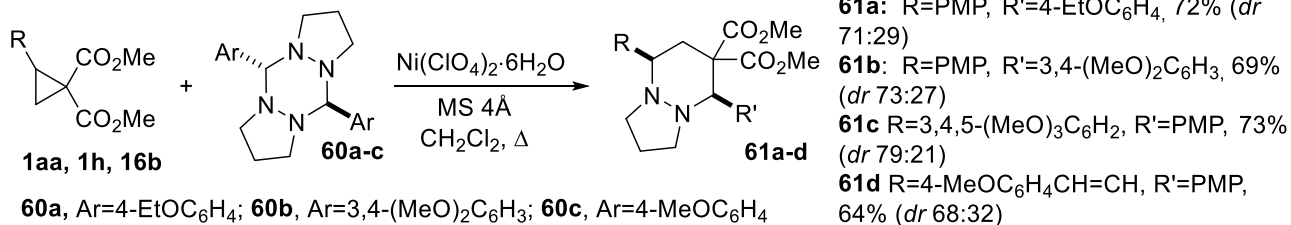
В тоже время, для селективной активации желаемого процесса несимметричного (3+3)-циклоприсоединения ДАЦП с диазиридинами **58** и получения целевых производных пергидропиридазина **59** с высокими выходами и диастереоселективностью, также как и в реакции с гидразинами, можно использовать в качестве катализатора Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O. Хорошо себя зарекомендовал в иницировании данного процесса и Sc(OTf)<sub>3</sub>. Варьирование заместителей в циклопропане и диазиридине позволило показать общий характер открытой реакции и получить обширную библиотеку продуктов **59a-x** (Схема 52).

Схема 52



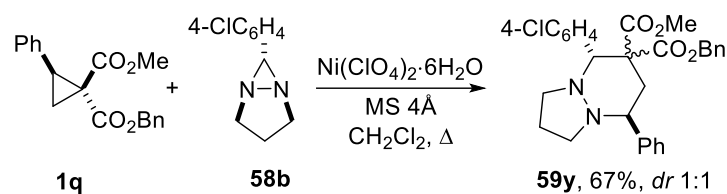
В ходе исследований было обнаружено, что природа субстрата оказывает ключевое влияние на диастереоселективность процесса. При введении в реакцию 1,5-диазабицикло(3.1.0)гексанов преимущественно образовывались аддукты с *транс*-расположением заместителей в шестичленном цикле **59a-o,q-t,w-x**, в то время как 1,6-диазабицикло(4.1.0)гептаны и производные дипиразоло(1,2-*a*,1',2'-*d*)(1,2,4,5)тетразина **60a-b**, которые являются продуктами димеризации 1,5-диазабицикло(3.1.0)гексанов, в ходе превращения преимущественно образовывали *цис*-аддукты **56u,v**, **61a-d** (Схема 53).

Схема 53



Реакция оптически чистого циклопропана (*R*)-**1n** с диазиридинами **58** протекает

Схема 54



с полной инверсией стереоцентра при C(2) атоме. С другой стороны, реакция диастереомерно чистого циклопропана **1q** с двумя различными акцепторными группами с диазиридином **58**

приводит к эквимольной смеси диастереомеров **59y** (Схема 53,54).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Реакции формального (3+n)-циклоприсоединения ненасыщенных соединений к ДАЦП, в которых циклопропан выступает в качестве трехуглеродной компоненты, представляют собой эффективный инструмент в разработке синтетических подходов к различным карбо- и гетероциклическим соединениям. В работе изучены новые примеры реакций (3+n)-циклоприсоединения с участием ДАЦП и таких ненасыщенных соединений, как диены, алкены и алкилнитрилы. Найденные реакции положены в основу простых селективных методов синтеза высокофункционализированных пяти-, семичленных и сложных конденсированных циклических систем:

а) открыта реакция (3+4)-циклоприсоединения ДАЦП к 1,3-диенам. Было обнаружено, что эфиры 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот в присутствии кислот Льюиса реагируют с 1,3-дифенилизобензофураном, антраценом и его производными с формированием семичленных циклов. В этом процессе, который является аналогом классической реакции Дильса-Альдера, циклопропаны выступают в качестве диенофилов.

Найдено, что реакции ДАЦП с 1,3-дифенилизобензофураном в присутствии трифлатов лантанидов, CuOTf, Sn(OTf)<sub>2</sub>, SnCl<sub>2</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, GaCl<sub>3</sub> и MgI<sub>2</sub> протекают как формальное (3+4)-циклоприсоединение, приводящее к формированию нового семичленного цикла. Показано, что в эту реакцию вступают циклопропан-1,1-диэфиры, циклопропан-1,1-динитрилы и 1-нитроциклопропанкарбоксилаты, содержащие при атоме C2 малого цикла ароматические, гетероароматические и винильные заместители. Напротив, при использовании в этом взаимодействии в качестве инициаторов Me<sub>3</sub>SiOTf, TiCl<sub>4</sub>, SnCl<sub>4</sub> или BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> образуются необычные циклические полуацетали, являющиеся результатом сопряженного 1,4-присоединения к диену циклопропана и нуклеофила.

б) обнаружено, что взаимодействие ДАЦП с ациклическими 1,3-диенами, а также 1,3-циклогексадиеном и 1,5-норборнадиеном протекает с образованием исключительно продуктов (3+2)-циклоприсоединения в результате электрофильной атаки 1,3-цвиттер-иона, генерируемого из циклопропана, по более замещенной С=С связи 1,3-диена. Эта реакция открывает новый простой путь к полизамещенным циклопентанам, в том числе полициклическим циклопентансодержащим структурам с выходами от средних до высоких. Высокая *цис*-диастереоселективность и исключительная хемоселективность (3+2)-циклоприсоединения объяснена тем, что реакция протекает в условиях кинетического контроля. Проведенные квантово-химические расчеты экстремумов на поверхности потенциальной энергии для модельных реакций подтверждают этот вывод.

в) на основе формального (3+2)-циклоприсоединения 2-(гет)арилциклопропан-1,1-диэфиров к нитрилам и алкенам разработан простой метод синтеза функциональнозамещенных  $\Delta^1$ -пирролинов и циклопентанов. Показано, что взаимодействие протекает через первоначальное раскрытие циклопропана в 1,3-цвиттер-ионный интермедиат.

2. Разработаны новые внутримолекулярные реакции (изомеризации, перегруппировки и процессы расширения цикла) ДАЦП, протекающие в присутствии кислот Льюиса:

а) установлено, что ДАЦП в присутствии кислот Льюиса претерпевают изомеризацию в алкены с исключительной хемо-, регио- и стереоселективностью. Разработан препаративный метод синтеза стирилмалонатов – полезных реагентов в органическом синтезе.

б) предложен простой метод синтеза полифункциональных циклопентенов на основе инициируемой кислотами Льюиса изомеризации алкенил-замещенных ДАЦП.

в) инициируемые кислотами Льюиса превращения ДАЦП, содержащих гидроксильную, бромметильную группы в составе ароматического (донорного) заместителя, положены в основу синтетических подходов к 2,3-дигидробензо[*b*]фуранам, 2,3-дигидробензо[*b*]тиофенам, дигидроизобензофуранов, циклопропа[*c*]кумаринов, дигидронафталинов, 1,4-метанобензо[*c*]оксепинов.

г) найден первый пример истинной 6-эндо-тет-циклизации циклопропанов, содержащих *N*-алкил-*N*-арилкарбамоильную группу, в тетрагидро[*b*]бензазепины.

3. Открыты различные типы инициируемых кислотами Льюиса реакций (n+m)-циклодимеризации ДАЦП, а именно:

а) (3+3)-циклодимеризация, в результате которой формируется один из трех типов циклических димерных аддуктов, содержащий в качестве центрального фрагмента: 1) циклогексан, 2) тетрагидронафталин или 3) дигидроантрацен.

б) (3+2)-циклодимеризация ДАЦП. Найденные два направления (3+2)-циклодимеризации положены в основу селективных методов синтеза высокозамещенных циклопентанов, полиоксигенированных инданов и циклопентаннелированных гетероароматических систем.

4. Систематически изучены несколько путей циклодимеризации индолилсодержащих ДАЦП, открывающей путь к синтезу *бис*-индольных молекулярных архитектур:

а) Показано, что диэфиры 2-(индол-2-ил)циклопропан-1,1-дикарбоновых кислот при активации  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  претерпевают (3+3)-циклодимеризацию с образованием производных индоло[3,2-*b*]карбазола. Эта реакция протекает как два последовательных процесса алкилирования индольного цикла по положению С(3) циклопропаном, активированным кислотой Льюиса, что доказано выделением промежуточного ациклического димерного продукта – алкилированного индолилциклопропана.

б) Циклодимеризация диэфиров 2-(индол-3-ил)циклопропан-1,1-дикарбоновых кислот может протекать по различным направлениям: в присутствии  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  происходит (3+3)-циклодимеризация, приводящая к высокофункционализированным 1-индолил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазолам; а в присутствии хлорида титана(IV) диэфир 2-(1-бензил-2-метилиндол-3-ил)циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты вступает в домино-реакцию с образованием (3+2)-циклодимера – 1,3-бис(индолил)циклопентана.

в) (3+2)-Циклодимеризация *N*-тозилзамещенных индолилциклопропанов при иницировании  $\text{VF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  приводит к индолилзамещенным циклопента(*b*)индолам, структурный фрагмент которых присутствует в индолмоно- и дитерпеновых алкалоидах, таких как ючукен, паксиллин, паспалин, и других физиологически активных соединениях.

г) Найдена домино-циклодимеризация индолилзамещенных ДАЦП, приводящая к производным пенталено(1,6а-*b*)индола. В ходе этого сложного домино-процесса сразу четыре реакционных центра исходного субстрата участвуют во взаимодействии, а в ходе реакции образуются два новых цикла, три С-С связи и четыре стереоцентра с исключительным уровнем контроля хемо-, регио- и стереоселективности.

3. Используя в качестве ключевых стадий взаимодействие ДАЦП с азотсодержащими нуклеофилами, разработаны подходы к синтезу различных ациклических и гетероциклических соединений:  $\gamma$ -производных ГАМК, производных  $\gamma$ -пирролидонов, тетрагидродибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепинов, изоиндолинов.

Найден первый пример «кросс-димеризации» двух различных трехчленных циклов - диазиридинов с ДАЦП – с образованием производных гексагидропиридазинов. Такая стратегия может быть эффективной в синтезе разнообразных шестичленных циклических систем. Кроме того, впервые изучена реакция раскрытия ДАЦП амбидентными азотсодержащими нуклеофилами – арилгидразинами. Показано, что реакция 2-арилциклопропан-1,1-диэфиров с фенилгидразином в условиях «телескопического синтеза» - при последовательной обработке смеси исходных соединений перхлоратом никеля и цианоборгидридом натрия - приводит к производным пергидропиридазина.

4. Изучена цитотоксичность серий синтезированных индолилзамещенных тетрагидрокарбазолов, индоло[3,2-*b*]карбазолов, пенталено[1,6а-*b*]индолов, полиоксигенированных инданов и дибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепинов. Некоторые

соединения демонстрируют умеренную цитотоксичность, при этом наблюдается отсутствие токсичности по отношению к здоровым клеткам (фибробластам).

Разработанные нами стратегии на основе реакций формального циклоприсоединения, изомеризации, димеризации, расширения цикла ДАЦП, в качестве плюрипотентных субстратов, открывают пути к синтезу десятков классов органических соединений, в том числе биологически активных. При этом открытыми реакциями синтетический потенциал ДАЦП далеко не исчерпывается. В рамках дальнейших перспектив предполагается развивать новые варианты активации малого цикла к раскрытию, асимметрические методы синтеза на основе реакций ДАЦП, которые послужат надежным инструментарием для медицинской химии и фармации.

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

*Обзоры:*

1. **Ivanova O.A.**, Trushkov I.V. Donor-Acceptor Cyclopropanes in the Synthesis of Carbocycles. // *The Chemical Record*. – 2019. – V. 19. – № 11. – P. 2189–2208. IF (WoS) 7.0, 1.4 п.л., 35%.

2. Томилов Ю.В., Менчиков Л.Г., Новиков Р.А., **Иванова О.А.**, Трушков И.В. Методы синтеза донорно-акцепторных циклопропанов. // *Успехи химии*. – 2018. – т. 87. – № 3. – С. 201–250. IF (WoS) 7.0, 6.7 п.л., 20%. [Tomilov Yu.V., Menchikov L.G., Novikov R.A., Ivanova O.A., Trushkov I.V. Methods for the synthesis of donor-acceptor cyclopropanes. *Russian Chemical Reviews* // 2018. – V. 87. – № 3. – P. 201–250. IF (WoS) 7.0].

3. Melnikov M.Ya., Budynina E.M., **Ivanova O.A.**, Trushkov I.V. Recent advances in ring-forming reactions of donor-acceptor cyclopropanes. // *Mendeleev Communications*. – 2011. – V. 21. – № 6. – P. 293–301. IF (WoS) 1.8, 1.7 п.л., 30%.

*Статьи в рецензируемых журналах:*

4. Plodukhin A.Yu., Boichenko M.A., Andreev I.A., Tarasenko E.A., Anisovich K.V., Ratmanova N.K., Zhokhov S.S., Trushkov I.V., **Ivanova O.A.** Concise approach to  $\gamma$ -(het)aryl- and  $\gamma$ -alkenyl- $\gamma$ -aminobutyric acids. Synthesis of vigabatrin. // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2024. – V. 22. – № 5. – P. 1027–1033. IF (WoS) 2.9, 0.8 п.л., 35%.

5. Волкова Ю.А., Бойченко М.А., Шорохов В.В., Жохов С.С., Андреев И.А., Ратманова Н.К., Трушков И.В., **Иванова О.А.** (3+2)-Аннелирование и (3+2)-циклоприсоединение алкенов к донорно-акцепторным циклопропанам. // *Известия Академии Наук - Серия химическая*. – 2024. – Т. 73 – № 5. – С. 1237–1252. IF (РИНЦ) 2.1, 1.8 п.л., 35%. [Volkova Y.A., Boichenko M.A., Shorokhov V.V., Zhokhov S.S., Andreev I.A., Ratmanova N.K., Trushkov I.V., **Ivanova O. A.** Competition of (3+2) annulation and (3+2) cycloaddition in the reaction of alkenes with donor-acceptor cyclopropanes. // *Russian Chemical Bulletin*. – 2024. – V. 73. – P. 1237–1252. IF (WoS) 1.7].

6. 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. – № 44. – P. 7963–7967. IF (WoS) 4.9, 0.6 п.л., 30%.

7. **Ivanova O.A.**, Shorokhov V.V., Andreev I.A., Ratmanova N.K., Rybakov V.B., Strel'tsova E.D., Trushkov I.V. Synthesis of 2-[2-(Ethoxymethoxy)phenyl]spiro[cyclopropane-1,2'-indene]-1',3'-dione. // *Molbank*. – 2023. – V. 2023. – N 1. – M1604. IF SJR (Scopus) 0.15, 0.6 п.л., 50%.

8. 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., 35%. [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].
9. Вартанова А.Е., Плодукхин А.Ю., Бойченко М.А., Шорохов В.В., Жохов С.С., Трушков И.В., **Иванова О.А.** Рециклизация донорно-акцепторных циклопропанов, содержащих арилкарбамоильную группу, в 1,5-диарилпирролидин-2-оны. // *Известия Академии Наук - Серия химическая*. – 2022. – № 11. – С. 2431–2440. IF (РИНЦ) = 2.0, 1.2 п.л., 30%. [Vartanova A. E., Plodukhin A.Yu., Boichenko M.A., Shorokhov V.V., Zhokhov S.S., Trushkov I.V., Ivanova O.A. Ring expansion of donor—acceptor cyclopropanes bearing arylcarbamoyl group into 1,5-diarylpyrrolidin-2-ones. // *Russian Chemical Bulletin*. – 2022. – V 71. – № 11. – P. 2431–2440. IF (WoS) 1.7].
10. 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. – № 23. – 8468. IF (WoS) 4.2, 1.3 п.л., 25%.
11. Vartanova A.E., Plodukhin A.Yu., Ratmanova N.K., Andreev I.A., Anisimov M.N., Gudimchuk N.B., Rybakov V.B., Levina I.I., Ivanova O.A., Trushkov I.V., Alabugin I.V. Expanding Stereoelectronic Limits of endo-tet Cyclizations: Synthesis of Benz[*b*]azepines from Donor–Acceptor Cyclopropanes. // *Journal of the American Chemical Society*. – 2021. – V. 143. – № 34. – P. 13952–13961. IF (WoS) 14.4, 1.1 п.л., 25%.
12. Chagarovskiy A.O., **Ivanova O.A.**, Trushkov I.V. Donor-Acceptor Cyclopropanes with Nucleophilic Group at *ortho*-Position of Donor Aromatic Substituent. *AIP Conference Proceedings*. – 2020. – V. 2280. – 050011. IF SJR (Scopus) 0.15, 0.6 п.л., 25%.
13. 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. – № 1. – M1107. SJR (Scopus) 0.15, 0.5 п.л., 30%.
14. **Ivanova O.A.**, Andronov V.A., Levina I.I., Chagarovskiy A.O., Voskressensky L.G., Trushkov I.V. Convenient Synthesis of Functionalized Cyclopropa[*c*]coumarin-1*a*-carboxylates. // *Molecules*. – 2019. – V. 24. – № 1. – 57. IF (WoS) 4.2, 1.3 п.л., 50%.
15. **Ivanova O.A.**, Andronov V.A., Vasin V.S., Shumsky A.N., Rybakov V.B., Voskressensky L.G., Trushkov I.V. Expanding the Reactivity of Donor-Acceptor Cyclopropanes: Synthesis of Benzannulated Five-Membered Heterocycles *via* Intramolecular Attack of a Pendant Nucleophilic Group. // *Organic Letters*. – 2018. – V. 20. – № 24. – P. 7947–7952. IF (WoS) 4.9, 0.76 п.л., 32%.
16. 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. – № 19. – P. 2829–2834. IF (WoS) 4.6, 0.4 п.л., 35%.
17. Chagarovskiy A.O., Vasin V.S., Kuznetsov V.V., **Ivanova O.A.**, Rybakov V.B., Shumsky A.N., Makhova N.N., Trushkov I.V. (3+3)-Annulation of Two Different Three-Membered Rings: the



Combination of Donor-Acceptor Cyclopropanes with Diaziridines. // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2018. – V. 57. – № 32. – P. 10338–10342. IF (WoS) 16.2, 0.8 п.л., 35%.

18. **Ivanova O.A.**, Chagarovskiy A.O., Shumskiy A.N., Krasnobrov V.D., Levina I.I., Trushkov I.V. Lewis Acid-Triggered Vinylcyclopropane-Cyclopentene Rearrangement. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – V. 85. – № 2. – P. 543–560. IF (WoS) 3.3, 0.75 п.л., 50%.

19. Чагаровский А.О., Иванова О.А., Шумский А.Н., Трушков И.В. Реакция донорно-акцепторных циклопропанов с фенилгидразином: синтез гексагидропиридазин-3-онов. // *Химия гетероциклических соединений*. – 2017. – Т. 53 (11). – С. 1220–1227. IF (WoS) 1.4, 1.3 п.л., 35%. [Chagarovskiy A.O., **Ivanova O.A.**, Shumsky A.N., Trushkov I.V. Synthesis of hexahydropyridazin-3-ones by reactions between donor-acceptor cyclopropanes and phenylhydrazine. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2017. – V. 53. – № 11. – P. 1220–1227. IF (WoS) 1.4.].

20. **Ivanova, O.A.**, Budynina E.M., Khrustalev V.N., Skvortsov D.A., Trushkov I.V., Melnikov M.Ya. Straightforward Approach to Tetrahydroindolo(3,2-b)carbazoles and 1-Indolyltetrahydrocarbazoles via (3+3)-Cyclodimerization of Indole-Derived Cyclopropanes. // *Chemistry – A European Journal*. – 2016. – V. 22. – № 4. – P. 1223–1227. IF (WoS) 4.1, 0.7 п.л., 50%.

21. **Иванова О.А.**, Будынина Е.М., Хрусталеv В.Н., Трушков И.В., Мельников М.Я. Новая домино-димеризация циклопропилиндолов: синтез 1,3-бис(индолил)циклопентанов. // *Химия гетероциклических соединений*. – 2015. – Т. 51 (10). – С. 936–939. IF (WoS) 1.5, 0.3 п.л., 50%. [Ivanova O.A., Budynina E.M., Khrustalev V.N., Trushkov I.V., Melnikov M.Ya. New domino dimerization of cyclopropylindoles: synthesis of 1,3-bis(indolyl)cyclopentanes. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2015. – V. 51. – № 10. – P. 936–939. IF (WoS) 1.5].

22. Budynina E.M., **Ivanova O.A.**, Chagarovskiy A.O., Grishin Yu.K., Trushkov I.V., Melnikov M.Ya. Formal (3+2)-Cycloaddition of Donor-Acceptor Cyclopropanes to 1,3-Dienes: Cyclopentane Assembly. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – V. 80. – № 24. – P. 12212–12223. IF (WoS) 3.3, 0.8 п.л., 50%.

23. **Ivanova O.A.**, Budynina E.M., Skvortsov D.A., Trushkov I.V., Melnikov M.Ya. Shortcut Approach to Cyclopenta(b)indoles via (3+2) Cyclodimerization of Indole-Derived Cyclopropanes. // *Synlett*. – 2014. – V. 25. – № 16. – P. 2289–2292. IF (WoS) 1.7, 0.6 п.л., 50%.

24. **Ivanova O.A.**, Budynina E.M., Skvortsov D.A., Limoge M., Bakin A.V., Chagarovskiy A.O., Trushkov I.V., Melnikov M.Ya. Bioinspired Route to Indanes and Cyclopentannulated Hetarenes via (3+2)-Cyclodimerization of Donor-Acceptor Cyclopropanes. // *Chemical Communications*. – 2013. – V. 49. – № 98. – P. 11482–11484. IF (WoS) 4.3, 0.6 п.л., 50%.

25. Чагаровский А.О., **Иванова О.А.**, Будынина Е.М., Колычев Е.Л., Нечаев М.С., Трушков И.В., Мельников М.Я. Взаимодействие донорно-акцепторных циклопропанов с 1,3-дифенилизобензофураном. Влияние кислоты Льюиса на направление реакции. // *Известия Академии Наук - Серия химическая* – 2013. – № 11. – С. 2407–2423. IF (РИНЦ) 2.1, 2.4 п.л., 30%. [Chagarovskiy A.O., Ivanova O.A., Budynina E.M., Kolychev E.L., Nechaev M.S., Trushkov I.V., Mel'nikov M.Ya. Reaction of donor-acceptor cyclopropanes with 1,3-diphenylisobenzofuran. Lewis acid effect on the reaction pathway. // *Russian Chemical Bulletin*. – 2013. – V. 62. – P. 2407–2423. IF (WoS) 1.7].

26. Чагаровский А.О., Иванов К.Л., Будынина Е.М., **Иванова О.А.**, Трушков И.В. Реакция диметилового эфира (S)-2-(n-толил)циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты с ацетонитрилом. // *Химия гетероциклических соединений*. – 2012. – № 5. – С. 886–888. IF (WoS)

1.5, 0.3 п.л., 25%. [Chagarovskiy A.O., Ivanov K.L., Budynina E.M., **Ivanova O.A.**, Trushkov I.V. Reaction of dimethyl (*S*)-2-(*p*-tolyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate with acetonitrile. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2012. – V. 48. – № 5. – P. 825–827. IF (WoS) 1.5].

27. Chagarovskiy A.O., **Ivanova O.A.**, Budynina E.M., Trushkov I.V., Melnikov M.Ya. (3+2)-Cyclodimerization of 2-arylcyclopropane-1,1-diesters. Lewis acid induced reversion of cyclopropane umpolung. // *Tetrahedron Letters*. – 2011. – V. 52. – № 34. – P. 4421–4425. IF (WoS) 1.5, 0.4 п.л., 45%.

28. **Ivanova O.A.**, Budynina E.M., Chagarovskiy A.O., Rakhmankulov E.R., Trushkov I.V., Semeykin A.V., Shimanovskii N.L., Melnikov M.Ya. Domino cyclodimerization of indole-derived donor–acceptor cyclopropanes: one-step construction of the pentaleno(1,6-*a,b*)indole skeleton. // *Chemistry – A European Journal*. – 2011. – V. 17. – № 42. – P. 11738–11742. IF (WoS) 4.1, 0.5 п.л., 50%.

29. **Ivanova O.A.**, Budynina E.M., Chagarovskiy A.O., Trushkov I.V., Melnikov M.Ya. (3+3)-Cyclodimerization of Donor-Acceptor Cyclopropanes. Three Routes to Six-Membered Rings. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2011. – V. 76. – № 21. – P. 8852–8868. IF (WoS) 3.3, 0.8 п.л., 45%.

30. Чагаровский А. О., Будынина Е.М., **Иванова О.А.**, Трушков И.В. Первый синтез 2-алкил-5-арил-3,3-бис(метоксикарбонил)-4,5-дигидропирролов. // *Химия гетероциклических соединений*. – 2010. – № 1. – С. 139–141. IF (WoS) 1.4, 0.3 п.л., 25%. [Chagarovskiy A.O., Budynina E.M., **Ivanova O.A.**, Trushkov I.V. First synthesis of 2-alkyl-5-aryl-3,3-bis(methoxycarbonyl)-4,5-dihydropyrroles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2010. – V. 46. – P. 120–122. IF (WoS) 1.5].

31. Chagarovskiy A.O., **Ivanova O.A.**, Rakhmankulov E.R., Budynina E.M., Trushkov I.V., Melnikov M.Ya. Lewis Acid-Catalyzed Isomerization of 2-Arylcyclopropane-1,1-dicarboxylates: A New Efficient Route to 2-Styrylmalonates. // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2010. – V. 352. – № 18. – P. 3179–3184. IF (WoS) 4.4, 0.8 п.л., 45%.

32. Volkova Yu.A., **Ivanova O.A.**, Budynina E.M., Revunov E.V., Averina E.B. The first synthesis of nitro-substituted cyclopropanes and spiropentanes via oxidation of the corresponding amino derivatives. // *Tetrahedron Letters*. – 2009. – V. 50. – № 23. – P. 2793–2796. IF (WoS) 1.5, 0.4 п.л., 25%.

33. **Ivanova O.A.**, Budynina E.M., Grishin Yu.K., Trushkov I.V., Verteletskii P.V. Donor-acceptor cyclopropanes as three-carbon components in a (4+3)-cycloaddition reaction with 1,3-diphenylisobenzofuran. // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2008. – V. 47. – № 6. – P. 1223–1227. IF (WoS) 16.2, 0.8 п.л., 45%.

34. **Ivanova O.A.**, Budynina E.M., Grishin Yu.K., Trushkov I.V., Verteletskii P.V. Lewis Acid-Catalyzed Reactions of Donor-Acceptor Cyclopropanes with Anthracenes. // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2008. – № 31. – P. 5329–5335. IF (WoS) 2.5, 0.7 п.л., 45%.

**Иные публикации:** глава в монографии:

35. **Ivanova O.A.**, Trushkov I.V. Molecular Rearrangements in Donor–Acceptor Cyclopropanes. // *Donor-Acceptor Cyclopropanes in Organic Synthesis*. – Eds.: P. Banerjee, A. T. Biju. – Wiley-VCH. – Weinheim. – 2024. – Ch. 6. – P. 191–225. 3.4 п.л., 35%.