

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

имени М. В. ЛОМОНОСОВА
ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи

Иванова Ольга Александровна

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

1.4.3. Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора химических наук

Москва

2024

ВВЕДЕНИЕ	6
Актуальность темы исследования	7
Степень разработанности темы	7
Цель работы	7
Объект и предмет исследования	8
Методология исследования	8
Научная новизна и практическая значимость работы	8
Положения, выносимые на защиту	10
Степень достоверности результатов	11
Личный вклад автора	11
Публикации и апробация работы	11
Структура и объём работы	12
1. Донорно-акцепторные циклопропаны в синтезе карбо- и гетероциклических соединений: реакции (3+n)-циклоприсоединения, изомеризации, димеризации и раскрытия аза-нуклеофилами (введение)	13
1.1. Реакции (3+n)-циклоприсоединения донорно-акцепторных циклопропанов с непредельными соединениями	16
1.2 Гомо-версия реакции Дильса-Альдера: донорно-акцепторные циклопропаны как диенофилы	16
А) (3+4)-Циклоприсоединение донорно-акцепторных циклопропанов к 1,3-дифенилизобензофурану	18
В) Механизм образования (3+4)-циклоаддуктов 3	24
С) Взаимодействие донорно-акцепторных циклопропанов с дифенилизобензофураном в присутствии внешнего нуклеофила: сопряженное присоединение	30
Д) Механизм образования полуацеталей 4	31
Е) Взаимодействие донорно-акцепторных циклопропанов с антраценом и его производными	34
1.3. (3+2)-Циклоприсоединение донорно-акцепторных циклопропанов к ациклическим 1,3-диенам и циклогексадиену	39
1.4. (3+2)-Циклоприсоединение донорно-акцепторных циклопропанов к циклопентадиену	44
1.5 (3+2)-Циклоприсоединение донорно-акцепторных циклопропанов к	47

норборнадиену

1.6. (3+2)-Циклоприсоединение при взаимодействии алкенов с донорно-акцепторными циклопропанами	50
1.7. (3+2)-Циклоприсоединение донорно-акцепторных циклопропанов с нитрилами	56
2. Иницируемые кислотами Льюиса превращения донорно-акцепторных циклопропанов в отсутствие других партнеров	59
2.1. Реакции изомеризации донорно-акцепторных циклопропанов	60
А) Циклопропан-пропенная изомеризация	60
В) Винилциклопропан-циклопентеновая изомеризация с участием алкенилзамещенных донорно-акцепторных циклопропанов	65
2.2. Реакции рециклизации донорно-акцепторных циклопропанов, содержащих в своей структуре дополнительную функциональную группу	78
А) Метод синтеза производных 2,3-дигидробензо[<i>b</i>]фуранов и 2,3-дигидробензо[<i>b</i>]тиофенов	79
В) Синтез <i>орто</i> -гидроксифенилзамещенных циклопропанов	81
С) Синтез циклопропанов 38, содержащих в <i>орто</i> -положении ароматического заместителя тиольную группу	83
Д) Синтез донорно-акцепторных циклопропанов, содержащих в <i>орто</i> -положении ароматического заместителя –СН ₂ ОН-группу	84
Е) Новый метод получения производных 2,3-дигидробензо[<i>b</i>]фуранов, 2,3-дигидробензо[<i>b</i>]тиофенов на основе внутримолекулярного нуклеофильного раскрытия донорно-акцепторных циклопропанов	85
F) Изучение механизма домино-рециклизации 2-(<i>орто</i> -гидроксифенил)циклопропан-1,1-диэфиров	88
G) Новый метод получения производных циклопропа[<i>c</i>]кумаринов на основе внутримолекулярной переэтерификации донорно-акцепторных циклопропанов	90
2.3. Реакции расширения цикла донорно-акцепторных циклопропанов	96
А) Изучение рециклизации донорно-акцепторных циклопропанов, содержащих в качестве донора ароматический фрагмент с бромметильной группой в <i>орто</i> -положении	96

В) Реакции расширения цикла, в которых задействованы функциональные группы из акцепторных заместителей донорно-акцепторных циклопропанов	104
С) Синтез γ -бутиролактонов и 5-арил-4,5-дигидроизоксазолов	105
D) Синтез γ -пирролидонов	107
E) Синтез тетрагидробенз[<i>b</i>]азепинов	111
F) Пост-модификации синтезированных бенз[<i>b</i>]азепин-2-онов 68	118
G) К вопросу о механизме рециклизации циклопропанов, содержащих в качестве акцептора N-арилкарбоксамидную группу, в бензо[<i>b</i>]азепин-2-оны	118
2.4. Реакции димеризации дононо-акцепторных циклопропанов	125
2.4.1. Три пути циклодимеризации донорно-акцепторных циклопропанов, ведущие к формированию шестичленных циклов	127
A) (3+3)-Циклодимеризация донорно-акцепторных циклопропанов в замещенные циклогексаны (путь I+I)	129
B) (3+3)-Циклодимеризация 2-(4-метоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилатов (пути I+I и I+II)	134
C) (3+3)-Циклодимеризация циклопропанов в тетрагидронафталины (путь I+II)	138
D) (3+3)-Циклодимеризация циклопропанов в дигидроантрацены (путь II+II)	141
E) Общая механистическая схема (3+3)-циклодимеризации донорно-акцепторных циклопропанов	143
2.4.2. Два пути (3+2)-циклодимеризации донорно-акцепторных циклопропанов: малый цикл – источник двухуглеродной компоненты в формировании пятичленного цикла	146
A) Синтез полифункциональных циклопентанов	147
B) Биомиметический синтез инданов: (3+2)-циклодимеризация донорно-акцепторных циклопропанов	153
2.4.3. Циклодимеризация индолилциклопропанов	158
A) Синтез 1-индолил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазолов и индоло(3,2- <i>b</i>)карбазолов	160

В) Индуцируемая SnCl ₄ домино-циклодимеризация индол-3-илциклопропанов: синтез производных пенталено(1,6a- <i>b</i>)индола	167
С) Синтез индолилзамещенных циклопента(<i>b</i>)индолов	173
Д) Синтез 1,3-бис(индолил)циклопентанов	177
3. Реакции раскрытия донорно-акцепторных циклопропанов азануклеофилами в синтезе полифункциональных ациклических, алициклических и гетероциклических соединений	181
3.1. Разработка простого метода синтеза γ -производных γ -аминомасляной кислоты	183
3.2. Метод синтеза функционально замещенных γ -лактамов	193
3.3. Метод синтеза функционально замещенных полиоксигенированных тетрагидродибензо[<i>c,e</i>]пирроло[1,2- <i>a</i>]азепинов	202
3.4 Метод синтеза функционально замещенных бенз[<i>g</i>]индолизидинов	207
3.5. Простой метод синтеза производных изоиндолина	208
3.6. Реакция донорно-акцепторных циклопропанов с фенилгидразином: синтез гексагидропиридазин-3-онов	214
3.7. Реакция (3+3)-циклоприсоединения донорно-акцепторных циклопропанов с диазиридинами. Разработка синтетических подходов к производным гексагидропиридазина	220
4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	231
4.1. Эксперимент к разделам 2.1.1-2.1.5	233
4.2. Эксперимент к разделам 2.2.1-2.2.3	248
4.3. Эксперимент к разделам 2.4.1-2.4.3	262
4.4. 4.4 Эксперимент к разделу 2.4.3	269
4.5. Эксперимент к разделам 3.1-3.7	279
Глава 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	296
Список литературы	300

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 непредельными 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 γ -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: *апоэризонин*, 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; ж) поиск условий получения соединений, структурно близких биоактивным соединениям; з) 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 инициируемых 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 алкенилзамещенных ДАЦП в производные циклопентенов;

– инициируемые кислотами Льюиса превращения ДАЦП, содержащих гидроксильную 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-индоллил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола, 3-индоллил-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 индоллизамещенных 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: γ -производных ГАМК, замещенных γ -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 (IC₅₀ 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 иницилируемые 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 азагетероциклов (γ -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 физиологической активности 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. Результаты работы были представлены на международных и всероссийских конференциях.

Основные результаты работы были представлены на следующих международных и всероссийских конференциях: Всероссийской конференции с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии» (Санкт-Петербург, 2023); VI Северо-Кавказской конференции по органической химии (Ставрополь, 2022); VI, V, IV International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing» (Москва, RUDN University, 2022, 2019, 2017); открытом конкурсе-конференции научно-исследовательских работ по химии элементоорганических соединений и полимеров «ИНЭОС OPEN CUP» (Москва, 2021); Всероссийском конгрессе по химии гетероциклических соединений «KOST 2021» (Сочи, 2021); V Всероссийской с международным участием конференции по органической химии (Владикавказ, 2018); научной конференции грантодержателей РФ «Фундаментальные химические исследования XXI-го века» (Москва, 2016), Международном конгрессе по гетероциклической химии «Kost-2015», посвященном 100-летию юбилею профессора Алексея Кост (Москва, 2013); 15th Belgian Organic Synthesis Symposium (Антверпен, Бельгия, 2016), 23, 24, 25 Европейском коллоквиуме по гетероциклической

химии (Антверпен, Бельгия, 2008, Вена, Австрия, 2010, Реддинг, Великобритания, 2012), XI и XII Молодежной конференции по органической химии (Екатеринбург, 2008, Суздаль, 2009), Первой, Второй и Третьей Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Кисловодск, 2009, Железноводск, 2011, Пятигорск, 2013), V Международной конференции по органической химии для молодых ученых YCOS-09 (Санкт-Петербург, 2009), XIII Симпозиуме по гетероциклической химии «Голубой Дунай» (Блед, Словения, 2009), Международном симпозиуме по органической химии (Мисхор, 2010), Всероссийской конференции по органической химии, посвященной 75-летию со дня основания Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН (2009, Москва).

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). В каждом разделе приводятся актуальные литературные данные, что способствует лучшему пониманию результатов в текущем срезе этой области химии малых циклов. Для того чтобы выделить среди массива ссылок непосредственно работы автора в тексте Диссертации они выделены полужирным шрифтом.

1. Донорно-акцепторные циклопропаны¹

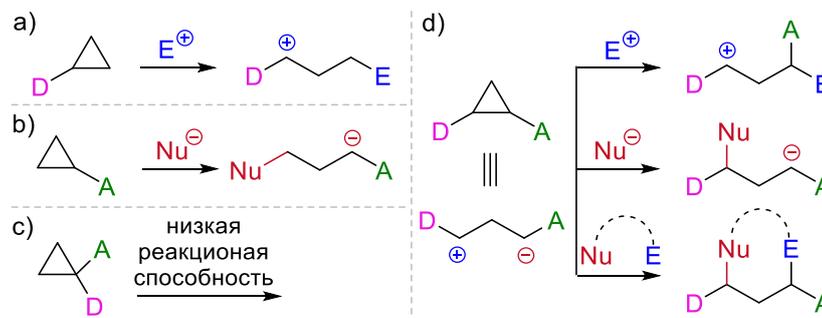
Циклопропаны — это необычные молекулы, которые демонстрируют свойства как насыщенных, так и ненасыщенных углеводородов в зависимости от партнера (ов) реакции и применяемых условий. Известно, что циклопропаны, будучи представителями семейства циклоалканов, участвуют в реакциях радикального замещения, таких как нитрование или хлорирование. Между тем циклопропаны присоединяют водород, галогеноводороды, бром и некоторые другие электрофильные реагенты, т. е. ведут себя аналогично алкенам. Эта способность участвовать в разнообразных реакциях присоединения является результатом высокой энергии напряжения, оцениваемой в $116 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ для незамещенного циклопропана; высвобождение этой энергии обеспечивает движущую силу для раскрытия цикла. Однако поляризация С–С связей в самом циклопропане и многих его производных либо незначительна, либо вообще отсутствует. Поэтому реакции раскрытия циклопропанов требуют значительной реорганизации молекулы, как с точки зрения геометрии, так и с точки зрения распределения электронной плотности, то есть имеют значительный энергетический барьер.

Универсальным методом активации циклопропанов является введение заместителей, облегчающих желаемый процесс. Донорные группы снижают барьер для электрофильного раскрытия цикла как за счет поляризации С–С связей, так и за счет стабилизации положительного заряда интермедиата (Схема 1, а). С другой стороны, акцепторные группы поляризуют С–С связи циклопропана в противоположном направлении, способствуя раскрытию цикла нуклеофилами (Схема 1, б). Наличие как донорных, так и акцепторных заместителей по-разному влияет на реакцию

¹При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором лично, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 1) **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. (степень участия 35%). 2) **Ivanova O.A.**, Trushkov I.V. Donor-Acceptor Cyclopropanes in the Synthesis of Carbocycles // *Chem. Record*. – 2019. – V. 19. – № 11. – P. 2189–2208. (степень участия 35%). 3) Melnikov M.Ya., Budynina E.M., **Ivanova O.A.**, Trushkov I.V. Recent advances in ring-forming reactions of donor-acceptor cyclopropanes // *Mendeleev Commun.* – 2011. – V. 21– № 6. – P. 293–301. (степень участия 30%). 4) 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) 7.5, 6.7 п.л., 20%.

способность циклопропана в зависимости от их взаимного расположения. Когда донорная и акцепторная группы соединены с одним и тем же атомом углерода, они гасят электронные эффекты друг друга. В результате такие субстраты обладают низкой реакционной способностью в различных процессах, в том числе в реакциях раскрытия трехчленного цикла (Схема 1, с). Напротив, когда донорная и акцепторная группы расположены у вицинальных атомов углерода, их согласованное действие вызывает значительную поляризацию С–С связи между ними, и циклопропаны эффективно реагируют как с нуклеофилами, так и с электрофилами, а также с разнообразными амбифильными реагентами (Схема 1, d). Определяя необычную реакционную способность таких циклопропанов, Райссиг в 1980 г. предложил называть их «донорно-акцепторно-замещенными циклопропанами» [1], это название позже было сокращено до «донорно-акцепторных» циклопропанов (ДАЦП) [2-48].

Схема 1



Исторически сложилось, что в 80-ые, 90-ые годы XX века исследования ДАЦП были связаны с изучением в качестве типичных субстратов циклопропанов с донорными гетероатомными (R₂N-, RO-, RS-) и карбонильными (кетоновыми, сложноэфирными, амидными и др.) или нитрильными акцепторными группами. Исследования их реакционной способности обобщены в нескольких обзорах [24, 37-38, 40-42]. Кроме того, силилметильные группы оказались хорошим донором в ДАЦП [36]. В XXI веке акцент сместился на исследования субстратов, содержащих два акцепторных заместителя (обычно два сложноэфирных фрагмента) и (гет)арильную или алкенильную группу в качестве донора, преимущественно из-за легкости их синтеза [37, 38, 43]. Эти соединения год от года набирают все большую популярность в органическом синтезе. Благодаря синергетическому «пуш-пульному» эффекту вицинальных электронодонорных и электроноакцепторных групп ДАЦП признаны одним из самых перспективных строительных блоков в тонком органическом синтезе. Использование ДАЦП позволяет разрабатывать инновационные превращения, приводящие к формированию сложных циклических и ациклических соединений,

трудно получаемых другими способами. ДАЦП были задействованы в различных типах превращений, таких как раскрытие малого цикла нуклеофилами, разнообразные типы (3+n)-циклоприсоединения, (3+n)-аннелирования, *гомо*-циклизация Назарова [26, 44], 1,3-функционализация и др. Кроме того, ДАЦП были успешно вовлечены в динамические кинетические асимметрические превращения (DYKAT), что позволило разрабатывать эффективные методы асимметрического синтеза различных соединений [27, 45]. Было также обнаружено, что ДАЦП могут реагировать как синтетические эквиваленты алкилиденмалонатов [46]. Кроме того, на основе этих достижений были разработаны методы полного синтеза различных природных соединений [19, 29, 30, 35, 47].

Принимая во внимание успехи и вклад ДАЦП в современный органический синтез, Верц и соавторы охарактеризовали этот период химии малых циклов как «Новый золотой век донорно-акцепторных циклопропанов» [25]. Большой интерес к химии ДАЦП и значительный вклад в различные области их реакционной способности были продемонстрированы многочисленными обзорами, опубликованными в последнее десятилетие [3-28], среди них и обзоры, написанные нашей группой [13, 15]. Кроме этого, в 2024 г была опубликована монография [2] под редакцией П. Банерджи, А. Т. Биджу, в которой одна из глав «Молекулярные перегруппировки донорно-акцепторных циклопропанов» [48] была написана автором данной диссертационной работы и Трушковым И. В.

В рамках данной диссертационной работы можно выделить три основных блока исследований реакций с участием ДАЦП, протекающих с образованием различных циклических 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.

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

1.1.1. Гомо-версия реакции Дильса-Альдера: донорно-акцепторные циклопропаны как диенофилы²

Активированные циклопропаны находят широкое применение в современном органическом синтезе благодаря уникальному поведению циклопропанового фрагмента [1-50]. При этом циклопропаны в соответствии с их реакционной способностью часто рассматривают как трехуглеродные аналоги двойной связи C=C [49, 50]. Реакционная способность циклопропанов, имеющих электроноакцепторные группы, аналогична реакционной способности электронодефицитных алкенов [51-53]. Однако реакции циклоприсоединения алкенов и циклопропанов весьма различны. В частности, термические реакции алкенов в основном представлены процессами (1+2)-, (3+2)- и (4+2)-циклоприсоединения; термическое (2+2)-циклоприсоединение реализуется только в очень специфических случаях. Напротив, реакция $[\pi 2 + \sigma 2]$ алкенов с циклопропанами является наиболее известным типом циклоприсоединения [54]. Эта реакция приводит к циклопентанам, и как таковая, она также может рассматриваться как формальное (3+2)-циклоприсоединение.³ Синтетическое применение этих (3+2)-циклоприсоединений было значительно расширено именно за счет использования ДА циклопропанов [37-39]. К моменту начала наших исследований были известны примеры с участием ДА циклопропанов в роли трехатомной компоненты в реакциях

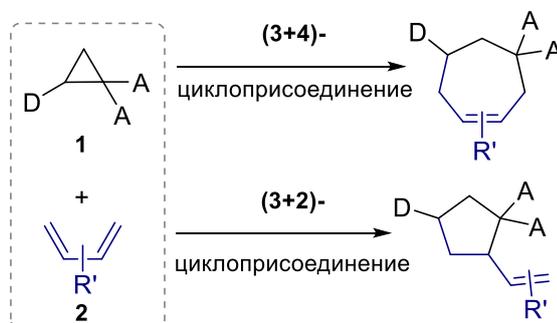
² При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором лично, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 1) **Ivanova O.A.**, Budynina E.M., Grishin Yu.K., Trushkov I.V., Verteletskii P.V. Donor-acceptor cyclopropanes as three-carbon components in a (4+3)-cycloaddition reaction with 1,3-diphenylisobenzofuran // *Ang. Chem. Int. Ed.* 2008. V. 47. – № 6. – P. 1223–1227 (степень участия 45%). 2) 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. // *Изв. АН, сер. хим.* – 2013. – № 11. – С. 2407–2423 (степень участия 30%).

³ Термин «формальное циклоприсоединение» широко используется для описания реакций, в которой две или более непредельных молекулы (или частей одной и той же молекулы) объединяются с образованием циклического аддукта, включающего образование как минимум двух новых σ -связей и разрыв хотя бы одной π -связи, но не связанный с элиминированием малых молекул или изменением связанности атомов, за исключением образования цикла. Термин «аннелирование» используют для реакций образования циклических аддуктов, в процессе которых происходит элиминирование атома или группы атомов.

циклоприсоединения к различным кратным связям, таким как C=C [55-60], C=O [61-64], C=N [65-67], C≡N [68], а также некоторым другим [37-39]. Такие реакции (3+2)-циклоприсоединения к непредельным соединениям ведут к формированию пятичленных карбо- и гетероциклов. С другой стороны, были реализованы реакции (3+3)-циклоприсоединения ДА циклопропанов с 1,3-диполями - нитронами и нитрилимонами, приводящие к шестичленным гетероциклам (оксазинам и пиридазинам) [69, 70].

Однако (3+4)-циклоприсоединение между циклопропанами и диенами (Схема 2) до начала наших работ не было изучено, хотя этот процесс $[\pi 4 + \sigma 2]$ является формальным аналогом известной реакции Дильса-Альдера. Сообщалось о формировании семичленных циклов в аналогичных реакциях между диенами и циклопропанами [71, 72]. Однако диметилацеталь циклопропанона не дает продуктов циклоприсоединения при тех же условиях [73]. Это указывает на то, что для протекания этого процесса необходимо превращение циклопропанона в оксиаллильный катион. Тем не менее, реакции циклоприсоединения между диенами и циклопропанами не являются «запрещенными» процессами: в литературе было описано несколько примеров реакций винилциклопропанов с двойными связями C=C или C=X с образованием производных циклогептана [74-77]. Трехчленный цикл участвует в этих процессах вместе с одной из двойных связей диена, а сами субстраты служат пятиатомной компонентой. Принимая во внимание важность реакций циклоприсоединения как методологии в формировании циклических фрагментов в современном органическом синтезе, мы решили исследовать возможность (3+4)-циклоприсоединения между производными циклопропана и диенами, основываясь на литературных данных, упомянутых выше.

Схема 2 Реакции с 1,3-диенами



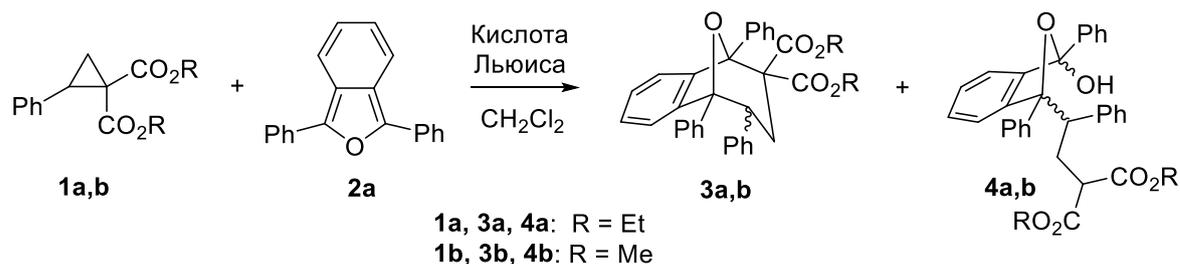
Поиск условий для реализации нового типа циклоприсоединения, а именно, *гомо*-версии реакции Дильса-Альдера, в которой циклопропан служил бы уникальной трехуглеродной компонентой и выступал в роли диенофила, представлялся нам

особенно перспективной задачей, поскольку подобное (3+4)-циклоприсоединение обеспечивало концептуально новый подход к формированию труднодоступных полифункционализированных семичленных циклических систем. 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 2π - или 4π -компонента, заведомо предопределяет интригу их взаимодействия с ДАЦП **1**. С формальных позиций, (3+2)-циклоприсоединение может приводить к синтезу высокофункционализированных пятичленных циклов, а в том случае, если диены способны реагировать как 4π -компонента, (3+4)-циклоприсоединение открывает путь к получению производных циклогептена (Схема 2).

А). (3+4)-Циклоприсоединение ДА циклопропанов к 1,3-дифенилизобензофурану

В качестве модельного 1,3-диена для реализации этого нового типа циклоприсоединения мы выбрали 1,3-дифенилизобензофуран (ДФИБФ, **2a**). Этот выбор был обусловлен 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 4π -компонента, и это его свойство сводит к минимуму возможные проблемы с достижением высокой хемоселективности реакции.

Было показано, что без дополнительной активации циклопропана кислотами Льюиса реакция не протекает даже при кипячении в хлорбензоле. Такие кислоты Льюиса как CdI_2 , $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$, $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$, PdCl_2 , AuCl_3 не инициируют процесс. В то же время взаимодействие ДФИБФ **2a** с ДАЦП **1a,b** эффективно инициируется трифлатами различных переходных металлов, а также MgI_2 , GaCl_3 и SnCl_2 . Во всех случаях продукты **3** образовывались в виде смеси двух диастереомеров с преобладанием изомера, в котором фенильная группа находится в *экзо*-положении. Действительно, нами было найдено, что в присутствии каталитических количеств кислот Льюиса средней силы (трифлатов лантанидов, CuOTf , $\text{Sn}(\text{OTf})_2$, SnCl_2 , ZnCl_2 , GaCl_3 , MgI_2) взаимодействие ДАЦП **1a,b** с ДФИБФ **2a** протекает как (3+4)-циклоприсоединение (Таблица 1).

Таблица 1. Варьирование условий проведения реакции **2a** с циклопропанами **1a,b**

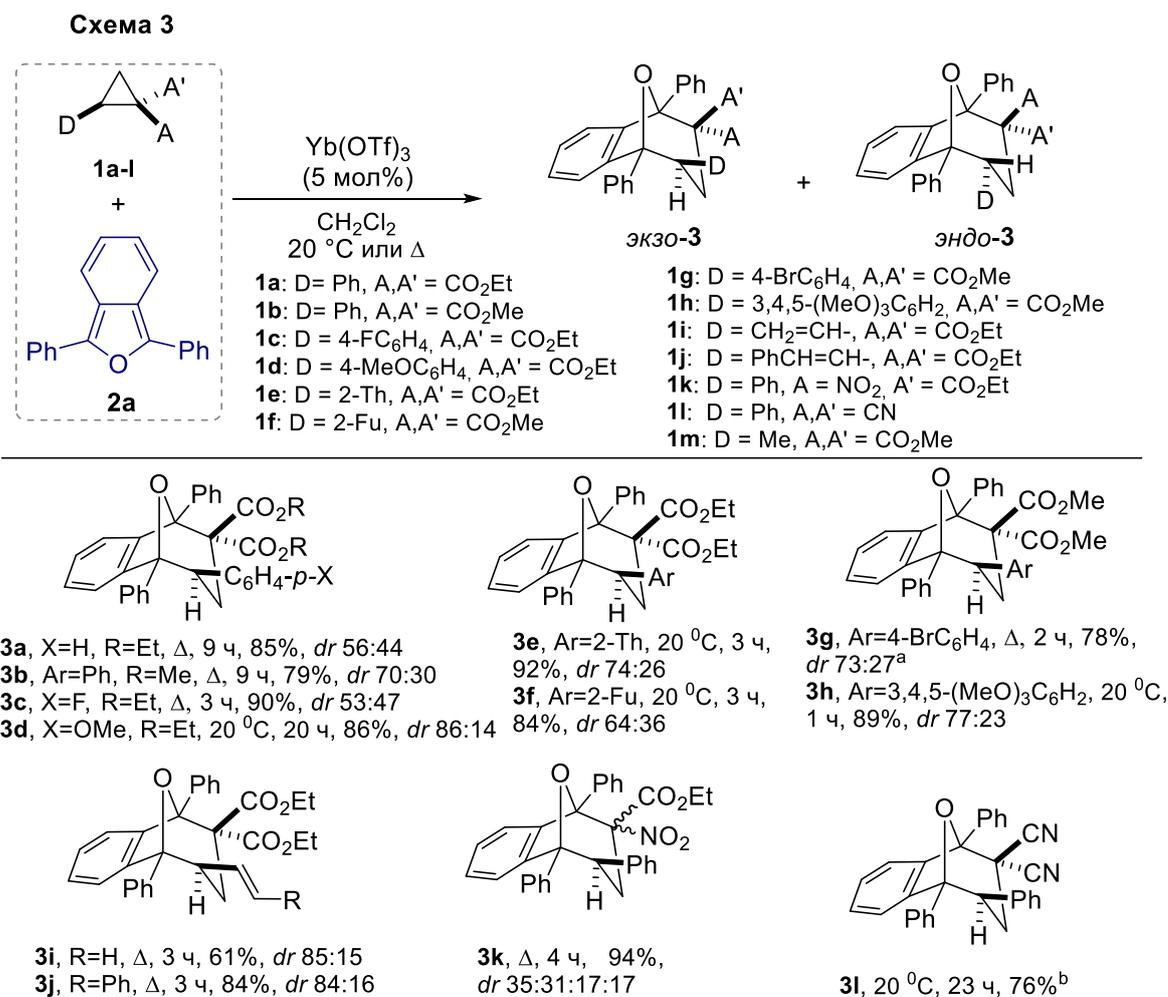
R	Инициатор (мол%)	Растворитель	Время, ч	Т, °C	Выход, % ^a	
					3 (экзо/эндо) ^b	4
Et	-	PhCl	12	131	20	-
Et	Mg(ClO ₄) ₂ (20)	ТГФ	8	66	-	-
Et	Yb(OTf) ₃ (5)	CH ₂ Cl ₂	9	40	85 (56:44) ²⁰	-
Me	Yb(OTf) ₃ (5)	CH ₂ Cl ₂	9	40	79 (70:30)	-
Me	Sc(OTf) ₃ (10)	CH ₂ Cl ₂	1	20	86 (66:34)	-
Me	Sn(OTf) ₂ (10)	CH ₂ Cl ₂	1	0	88 (71:29)	-
Me	In(OTf) ₃ (10)	CH ₂ Cl ₂	6	40	84 (61:39)	-
Me	Sm(OTf) ₃ (5)	CH ₂ Cl ₂	15	40	81 (65:35)	-
Me	Ce(OTf) ₃ (5)	CH ₂ Cl ₂	25	40	62 (69:31)	-
Me	CuOTf (10)	CH ₂ Cl ₂	48	20	59 (76:24) ^c	-
Me	Nd(OTf) ₃ (5)	CH ₂ Cl ₂	6	40	20 ^d	-
Me	AuLX ^e (5)	CH ₂ Cl ₂	20	48	62 (74:26)	-
Me	MgI ₂ (10)	CH ₂ Cl ₂	3	40	79 (65:35)	-
Me	GaCl ₃ (20)	CH ₂ Cl ₂	3	20	75 (54:46)	-
Me	SnCl ₂ (120)	C ₂ H ₄ Cl ₂	2.5	84	71 (55:45)	-
Me	ZnCl ₂ (120)	CH ₂ Cl ₂	9	40	69 (59:41)	13
Et	SnCl ₄ (130)	CH ₂ Cl ₂	18	-50→20	~5 ^d	78
Et	TiCl ₄ (130)	CH ₂ Cl ₂	20	-30→20	-	71
Et	BF ₃ ·OEt ₂ (120)	C ₂ H ₄ Cl ₂	8	84	-	68
Et	Me ₃ SiOTf (110)	CH ₂ Cl ₂	20	20	-	86

^a Указаны выходы изолированных продуктов после выделения методом препаративной колоночной хроматографии. ^b Соотношение диастереомеров определено на основании данных ЯМР спектроскопии. ^c 83% конверсия исходных реагентов (определена на основании данных ЯМР спектроскопии). ^d Выход определен на основании данных ЯМР спектроскопии (внутренний стандарт – нитрометан).

Согласно полученным экспериментальным данным относительная способность различных кислот Льюиса активировать циклопропаны в реакции с ДФИБФ **2a** может быть выражена следующим рядом их активности: $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2 < \text{SnCl}_2 < \text{Nd}(\text{OTf})_3$, $\text{Ce}(\text{OTf})_3 < \text{Sm}(\text{OTf})_3 < \text{Yb}(\text{OTf})_3 < \text{In}(\text{OTf})_3$

$< \text{MgI}_2 < \text{GaCl}_3 < \text{Sc}(\text{OTf})_3 < \text{Sn}(\text{OTf})_2$. Во всех случаях продукты **3a,b** образовывались в виде смеси двух диастереомеров с преимущественным или исключительным преобладанием изомера, в котором фенильная группа находится в экзо-положении.

Одновременно с этим было найдено, что при использовании более сильных кислот Льюиса (SnCl_4 , TiCl_4 , Me_3SiOTf , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) направление модельной реакции с участием циклопропана **1b** и ДФИБФ **2a** изменяется, и основным продуктом становится циклический полуацеталь **4** (Таблица 1). Аддукт (3+4)-циклоприсоединения **3** в этих условиях или не образуется совсем, или образуется в следовых количествах (см. раздел 2.1.1.2).



^a Реакцию проводили в присутствии 10 мол% $\text{Sn}(\text{OTf})_2$. ^b Реакцию проводили в присутствии 180 мол% SnCl_4 .

Было найдено, что (3+4)-циклоприсоединение эффективно протекает для широкого круга циклопропанов **1a-l** с различными арильными, гетарильными и алкенильными заместителями в качестве донорных групп (Схема 2.2). При этом целевые (3+4)-циклоаддукты **3** были получены с хорошими выходами при использовании $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ в качестве катализатора и дихлорметана в качестве растворителя (Схема 3). Было установлено, что оптимальное время и температура реакции зависят от природы заместителей в исходном циклопропане. Циклопропаны **1d-f,h**, имеющие электронобогатые ароматические заместители, эффективно взаимодействовали с ДФИБФ **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,c,i,j** реагировали только при кипячении в растворе хлористого метилена (Схема 3). Продукты **3a-j** были выделены в виде смеси двух диастереомеров с преобладанием *экзо*-изомера.

ДАЦП с различными комбинациями акцепторных групп разнообразной химической природы в реакциях (3+n)-циклоприсоединения до наших работ оставались практически неизученными. Мы решили восполнить этот пробел и изучили различные процессы с участием не только широко используемых 2-(гетеро)арилциклопропанов, содержащих две одинаковые сложноэфирные группы, но и аналогичных циклопропанов с другими акцепторными группами (Схема 3).

Нами были изучены реакции ДФИБФ **2a** с 2-фенил-1-нитроциклопропанкарбоксилатом **1k** и 2-фенилциклопропан-1,1-динитрилом **1l**. Мы показали, что нитрозамещенный циклопропан **1k** проявляет более высокую реакционную способность в реакции (3+4)-циклоприсоединения к **2a**, чем соответствующий диэфир **1a**. Для реализации взаимодействия с участием циклопропана **1o**, активированного двумя цианогруппами, потребовалось применение более сильной кислоты Льюиса, такой как SnCl_4 , взятой в эквимолярных количествах. (3+4)-Циклоприсоединение **1l** с **2a** протекает с исключительной диастереоселективностью, приводя к продукту **3l** в виде единственного *экзо*-изомера. Наконец, мы нашли, что ДФИБФ **2a** не взаимодействует с менее активным диметилловым эфиром 2-метилциклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты (**1m**) при катализе как трифлатами переходных металлов, так и хлоридами титана или олова(IV).

Строение всех аддуктов типа **3** было определено на основании анализа спектров ЯМР ^1H и ^{13}C . Вицинальные константы спин-спинового взаимодействия $^3J_{3,4}$ для

фрагмента $-\text{CH}(\text{Ar})-\text{CH}_2-$ шестичленного цикла для основного и минорного изомеров значительно отличаются и составляют для основного изомера $^3J = 6-8$ и $0-1.5$ Гц, для минорного изомера $^3J = 12$ и 4 Гц соответственно. К сожалению, на основании ЯМР-данных невозможно сделать отнесения изомеров к *экзо*- или *эндо*-продуктам с различной ориентацией арильной группы по отношению к циклической системе. В связи с этим, мы выполнили квантово-химические расчеты геометрии методом HF/6-31G для *экзо*- и *эндо*-изомеров **3a** и после оптимизации получили значения двугранных углов $\text{HC}^3\text{C}^4\text{H}$ 37° , 80° и 169° , 53° соответственно. Согласно уравнению Карплуса, этим значениям углов соответствуют величины констант $^3J_{3,4} = 6.7$, 1.1 и 12.0 , 4.3 Гц, что действительно согласуется с измеренными значениями $^3J_{3,4}$ в основных и минорных изомерах. Это же заключение подтверждается и данными РСА для основного изомера соединений **3b,c,l** (CCDC⁴ 943079, CCDC-654178, CCDC 942240).

Согласно данным РСА для соединений **3b,f,l** шестичленный пирановый цикл находится в конформации «кресла», а пятичленный цикл имеет конформацию «конверт» с выходом атома O(1) из плоскости, образованной атомами C(1), C(7), C(6) и C(5). Следует также особо отметить значительное удлинение связи C(1)–C(2) ($1.601(2)$ Å) для продукта **3l** (Рис. 1), что, по-видимому, обусловлено как стерическим отталкиванием между цианогруппой и фенильным заместителем, так и поляризацией этой связи, один из атомов которой связан с тремя электронодонорными заместителями, а другой – с двумя акцепторными цианогруппами (пуш-пульный эффект, аналогичный ослаблению связи C–C в исходном циклопропане). Согласно литературным данным сходное удлинение (до 1.608 Å) наблюдается для связи C(2)–C(3) в (1*R*,3*R*,4*S*)-2,2-дициано-3-метил-3,4-дифенил-циклопентиловом эфире толуол-4-сульфокислоты [78].

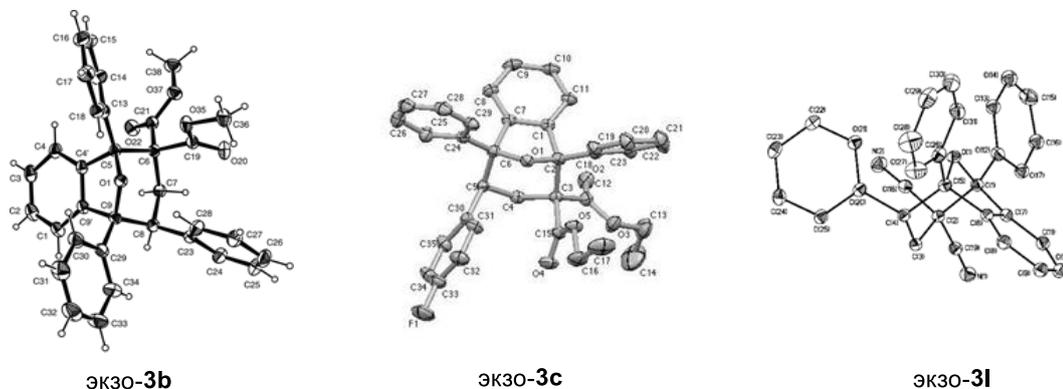
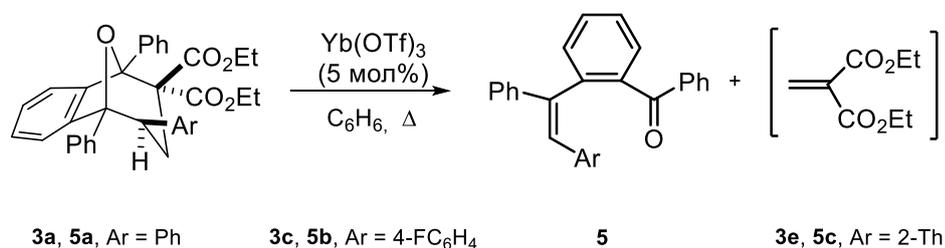


Рис. 1 Структуры (3+4)-циклоаддуктов *экзо*-**3b,c,l**, определенные методом РСА.

⁴ Идентификационный номер для соединения в Кембриджской базе кристаллографических структур.

Мы обнаружили, что при длительном нагревании в присутствии каталитических количеств $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ основной экзо-изомер **3a** разлагается с потерей диэтилметиленмалоната и образованием 1-(2-бензоилфенил)-1,2-дифенилэтилена (**5a**). Напротив, минорный изомер (эндо-**3a**) был стабильным в этих же условиях. Такие же результаты были получены при длительном нагревании реакционных смесей для других циклопропанов в тех же самых условиях (Таблица 2). Эти наблюдения указывают на то, что экзо-изомер **3** является термодинамически менее стабильным, чем минорный эндо-изомер **3**. Данные неэмпирических квантово-химических расчетов подтвердили этот вывод.

Таблица .2. Катализируемое $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ разложение циклоаддуктов **3**



№	Соединение 3	Время, ч	Продукт 5	Выход, % ^a
1	3a	10	5a	85
2	3b	10	5b	81
3	3e	4	5c	86

^a Указаны выходы изолированных продуктов после выделения методом препаративной колоночной хроматографии.

Формально продукт разложения **5** может существовать в виде (*E*) - или (*Z*) – изомеров, но образуется в виде единственного изомера, строение которого было определено с помощью РСА (CCDC-654179, Рис. 2). Полученные данные однозначно показывают, что продукты цикloreверсии **5** имеют *Z*-геометрию двойной связи.

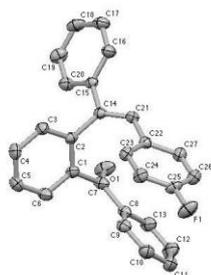


Рис. 2 Структура **5b**, определенная методом РСА.

Образование продукта **5** в виде *Z*-изомера кажется достаточно необычным. Однако результаты квантово-химических расчетов (HF/6-31G) двух изомеров показали, что *Z*-изомер на 2.2 ккал/моль более стабилен, чем *E*-алкен. Кроме того, *Z*-геометрия продукта предсказывается для согласованного процесса по правилам орбитальной симметрии (Рис. 3).

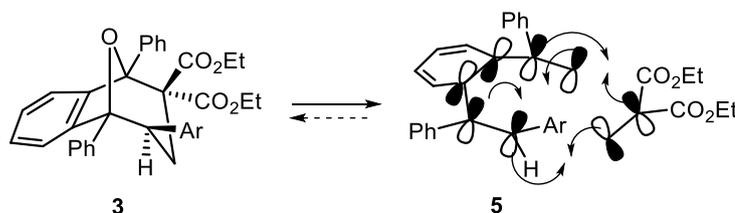


Рис. 3 Дисротаторный механизм раскрытия цикла (закрытия) для превращения **3** в **5** (и *vice versa* трансформации).

В) Механизм образования (3+4)-циклоаддуктов **3**

На основании полученных нами и литературных данных [32, 70, 79-81], описывающих механистические аспекты реакций (3+n)-циклоприсоединения ДАЦП к различным непредельным соединениям, можно предложить три гипотетических механизма протекания (3+4)-циклоприсоединения циклопропанов **1** к диену **2a** (Схема 4): **А)** синхронный с одновременным разрывом С-С связи в циклопропане **1** и образованием двух новых С-С связей в продукте **3** ($[4\pi+2\sigma]$ -циклоприсоединение); **В)** постадийный, включающий нуклеофильную атаку диеном **2a** поляризованной формы циклопропана **1** с образованием цвиттер-ионного интермедиата **I-1** и последующим формированием второй С-С связи в **3**; **С)** постадийный, когда последовательному формированию двух С-С связей в продукте **3** предшествует инициируемое кислотой Льюиса раскрытие циклопропана **1** в цвиттер-ионный интермедиат **I-2**.

Поскольку ДФИБФ **2a** известен как один из наиболее активных диенов в реакции Дильса-Альдера, а электрофильное присоединение к **2a** до настоящей работы описано не было, можно было предположить протекание его реакции с **1** по пути **А**. В то же время в большинстве исследований, выполненных к моменту наших исследований, по реакциям (3+n)-циклоприсоединения ДАЦП предполагается постадийный механизм [32, 70, 79-80], включающий электрофильную атаку активированного кислотой Льюиса ДАЦП на соответствующее ненасыщенное соединение. Мы проверили принципиальную возможность реализации подобного процесса, изучив взаимодействие

2a с таким электрофильным агентом, как бензилбромид, в присутствии SnCl_4 . После обработки реакционной смеси водным раствором NaHCO_3 соответствующий полуацеталь **6** был выделен нами с выходом 82% в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 57:43 (Схема 5). Полученный результат позволяет предполагать, что и взаимодействие **2a** с циклопропанами **1** может протекать по пути прямого алкилирования **2a** (Схема 4, пути **B** и **C**).

Схема 4

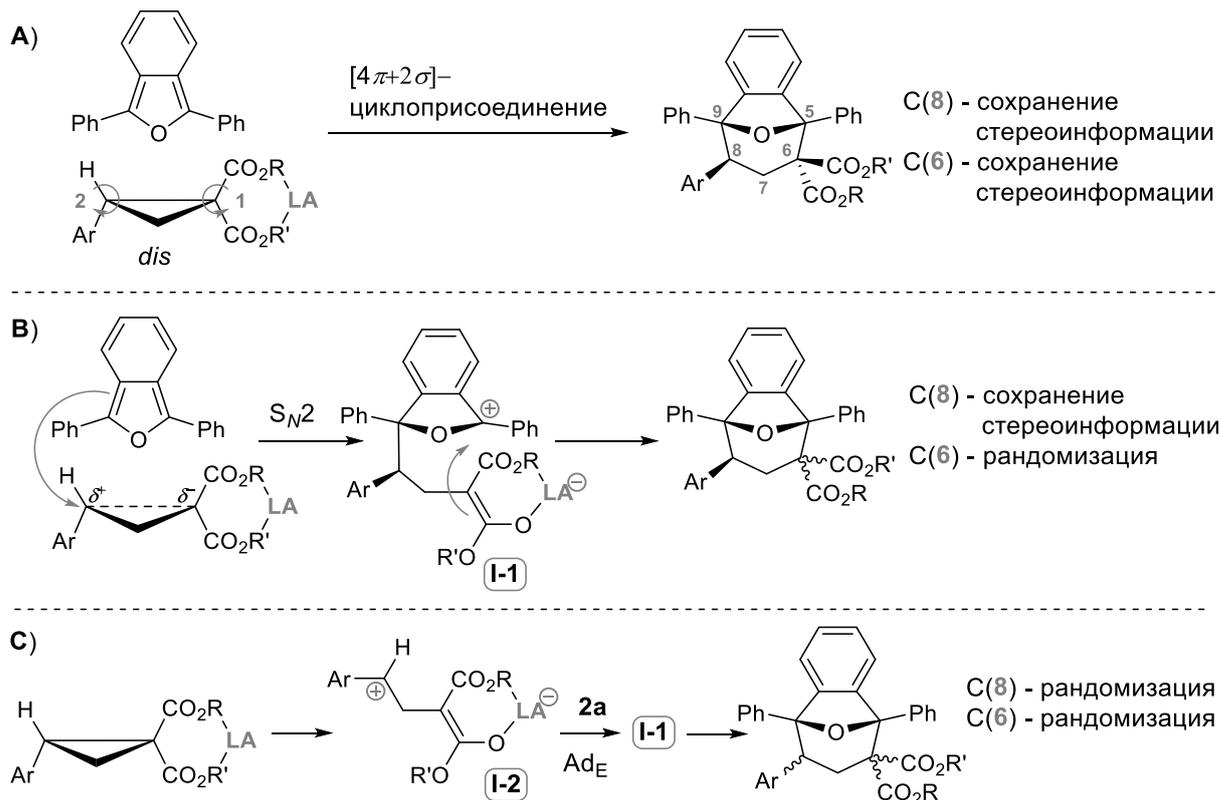
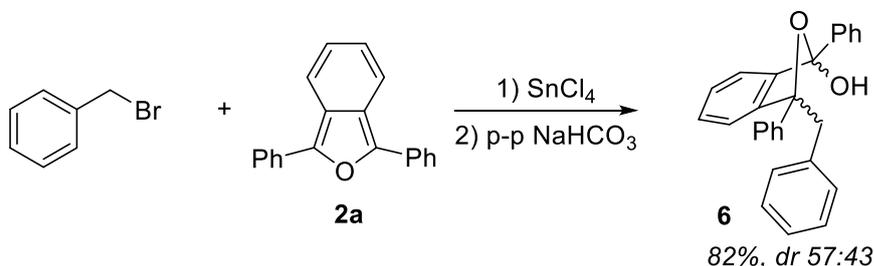


Схема 5

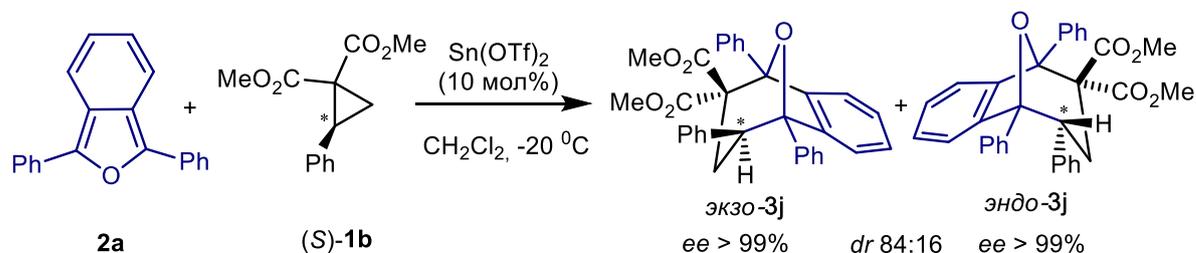


Дальнейшее изучение механизма образования (3+4)-циклоаддуктов **3** было связано с вовлечением в реакцию с диеном **2a** диастереомерно и энантиомерно чистых ДАЦП **1**, поскольку стереоинформация в продуктах **3** может служить важным критерием одного из предложенных механизмов. Так, в случае механизма **A**

стереоинформация при атомах C(1) и C(2) циклопропана **1** не должна теряться в процессе реакции. При протекании реакции по механизму **B** происходит обращение конфигурации при C(2) атоме и рандомизация при C(1) атоме в результате образования плоского фрагмента енолят-иона, тогда как для механизма **C** должна наблюдаться потеря информации при обоих стереоцентрах.

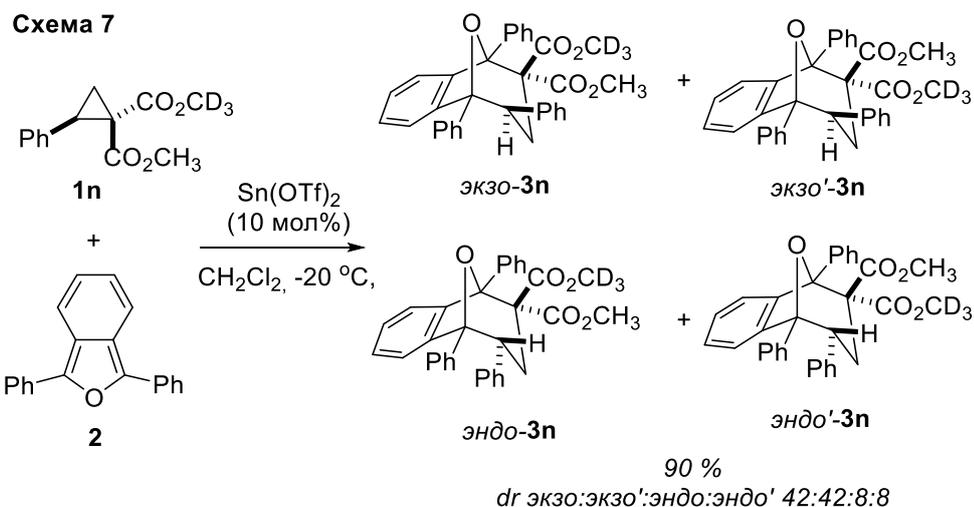
Ранее было показано, что выдерживание оптически активного циклопропана (*S*)-**1b** в присутствии 20 мол% Sn(OTf)₂ в CH₂Cl₂ при комнатной температуре приводит к его полной рацемизации в течение 16 ч [32], что доказывает образование интермедиата **I-2**. Однако уменьшение количества используемой кислоты Льюиса либо понижение температуры реакции позволяют подавить процесс рацемизации. Нами было найдено на примере взаимодействия рацемического **1b** с **2a** в присутствии Sn(OTf)₂, что проведение реакции при более низких температурах способствует, как и ожидалось, заметному увеличению диастереоселективности процесса. Поэтому мы провели реакцию **2a** с (*S*)-**1b** при -20 °C в присутствии 10 мол% Sn(OTf)₂ и нашли, что в этих условиях -с выходом 88% образуется диастереомерная пара оптически чистых *экзо*- и *эндо*-изомеров **3a** в соотношении 84:16 (Схема 6). Этот результат исключает возможность протекания изучаемой реакции как постадийного процесса **C** через раскрытый цвиттерионный интермедиат **I-2**.

Схема 6



Далее мы изучили в тех же условиях реакцию диена **2a** с диастереомерно чистым ДА циклопропаном (*1RS,2SR*)-**1n**, содержащим в *цис*-положении по отношению к фенильному заместителю группу CO₂CH₃, а в *транс*-положении – группу CO₂CD₃ (Схема 7). Замена атомов водорода на дейтерий в метильном фрагменте позволяет создать в молекуле **1n** второй стереоцентр, не изменяя стерических и электронных свойств этого заместителя. В этой реакции циклоаддукт **3n** образуется в виде смеси четырех диастереомеров в соотношении 42:42:8:8, при этом основными являются два *экзо*-изомера **3n**, отличающиеся относительным расположением групп CO₂CH₃ и CO₂CD₃, а минорными два соответствующих *эндо*-изомера. Таким образом,

формирование центра при С(8) происходит с высокой диастереоселективностью, тогда как никакой диастереоселективности при образовании связи С(5)-С(6) не достигается.



В спектрах ЯМР, зарегистрированных для пары экзо-изомеров **3n**, резонансные линии, отвечающие протонам неэквивалентных CO₂Me групп, наблюдаются при δ 2.90 и 3.77 м.д. Столь существенную разницу в химических сдвигах можно объяснить специфическим экранированием CO₂Me группы в одном из экзо-изомеров арильным заместителем. Данные NOESY позволили нам отнести сигнал при δ 3.77 м.д. к экзо-изомеру **3n**, а сигнал при δ 2.90 м.д. к экзо'-изомеру **3n** (Рис. 4).

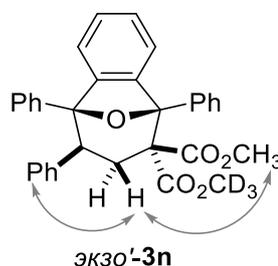


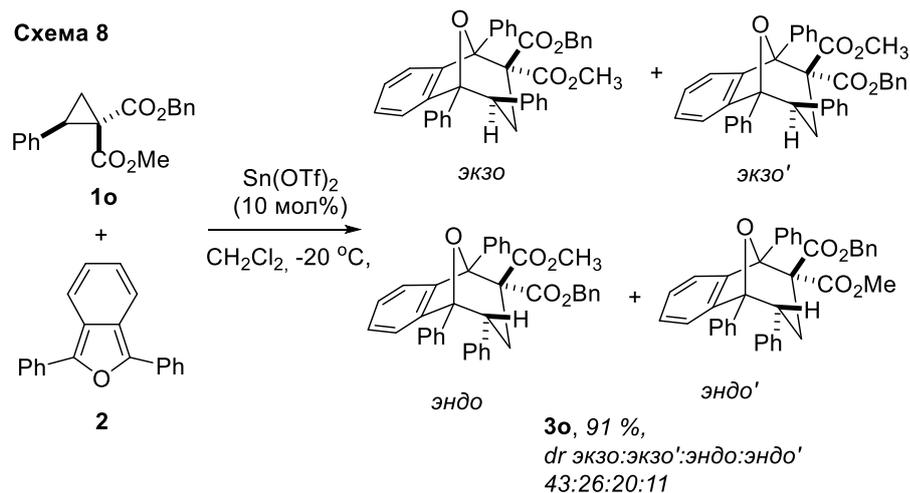
Рис. 4 Характеристичные NOE-отклики для экзо'-**3n**.

Полученные данные хорошо согласуются с постадийным механизмом образования циклоаддуктов **3** через нуклеофильную атаку ДФИБФ на атом С(2) циклопропана **1** в его комплексе с кислотой Льюиса с образованием цвиттер-иона **I-1**, который далее подвергается циклизации (путь **B**, Схема 4).

В то же время, можно предложить и альтернативное объяснение образования **3n** в виде смеси двух экзо- и двух эндо-изомеров – катализируемую кислотой Льюиса эпимеризацию **3n** при атоме С(6) в результате обратимого гетеролиза связи С(5)-С(6). Действительно, недавно нами (см. разделы 2.1.2-2.1.4) и другими было показано, что (3+2)-циклоаддукты, образующиеся при взаимодействии ДАЦП типа **1** с

нуклеофильными алкенами, могут подвергаться гетеролизу связи С-С, выступая таким образом в качестве своеобразных «донорно-акцепторных циклопентанов» [82, 83, 84]. К сожалению, для циклоаддукта **3n** затруднительно выделить *экзо*- и *экзо'*-диастереомеры (или *эндо*- и *эндо'*-диастереомеры) в индивидуальном виде, что не позволяет изучить возможность и эффективность такой эпимеризации для **3n**.

Поэтому в реакции с диеном **2** был изучен другой диастереомерно чистый циклопропан (*1RS,2SR*)-**1o**, содержащий две разные сложноэфирные группы (Схема 8).



Мы нашли, что полная конверсия реагентов наблюдается примерно через 53 ч. Полученная реакционная смесь так же, как и для **1n**, содержала четыре диастереомера, однако заметная диастереоселективность наблюдалась уже не только при формировании стереоцентра при С(8), но и для С(6). Соотношение диастереомеров по данным спектров ЯМР составило 43:26:20:11 с преобладанием двух *экзо*-изомеров (Схема 8). 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. Стереохимические отнесения в парах *экзо*-*экзо'*- и *эндо*-*эндо'*-диастереомеров **3o** были выполнены на основании анализа данных спектров ЯМР ^1H и критерия экранирующего 1,3-эффекта фенильной группы, выявленного для **3n**.

Далее, мы показали, что при действии каталитических количеств $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ на индивидуальные диастереомеры **3o** они действительно претерпевают эпимеризацию при атоме С(6), но не при атоме С(8) (Схема 9). Основной *эндо*-изомер **3o** при обработке 10 мол% катализатора при $-20\text{ }^\circ\text{C}$ превращается в равновесную смесь *эндо*/*эндо'*-**3o** состава 1:0.6 менее чем за 6 ч. Аналогично, минорный изомер *экзо'*-**3o** в указанных условиях через 1 ч превращается в смесь *экзо*-изомеров состава $\approx 1:0.09$.

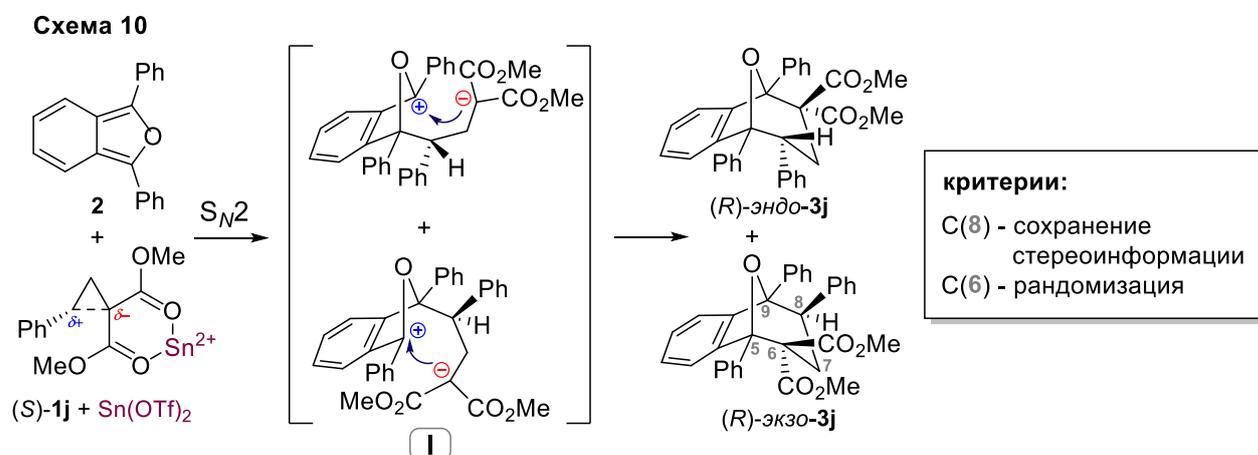
Схема 9

3o $\xrightarrow[\text{-20}^\circ\text{C}]{\text{Sn(OTf)}_2 \text{ (10 мол\%)}, \text{CH}_2\text{Cl}_2}$

	t, ч	экзо, %	экзо', %	эндо, %	эндо', %
экзо	1	95	5	-	-
	53	63	37	-	-
экзо'	1	8	92	-	-
	53	63	37	-	-
эндо	1	-	-	75	25
	6	-	-	63	37

Полученные результаты показывают, что эпимеризация индивидуальных изомеров **3o** приводит к равновесному соотношению двух экзо- или двух эндо-изомеров медленнее, чем оно реально наблюдается в реакции (3+4)-циклоприсоединения **1o** к **2**. Это позволяет исключить возможность протекания данной реакции по механизму **A** с последующей быстрой эпимеризацией продукта **3** (Схема 4). На основании всей совокупности имеющихся данных образование четырех диастереомерных продуктов **3** при взаимодействии **2a** с (1*RS*,2*SR*)-**1n,o** может быть объяснено только постадийным механизмом **B**, включающим генерацию 1,5-цвиттер-ионного интермедиата **I-1** (Схема 4).

Таким образом, полученные данные позволяют 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 10).

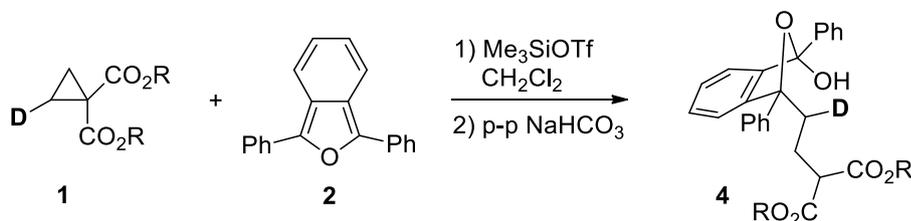


С) Взаимодействие ДА циклопропанов с дифенилизобензофураном в присутствии внешнего нуклеофила: сопряженное присоединение

ДФИБФ **2a** – один из наиболее широко используемых сопряженных диенов в различных процессах. Однако согласно литературным данным до нашей работы не было известно примеров присоединения к ДФИБФ электрофильных реагентов. Мы обнаружили, что в присутствии сильных кислот Льюиса, таких как SnCl_4 , TiCl_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, TMSOTf взаимодействие ДАЦП и ДФИБФ приводит к образованию полуацеталей **4**, являющихся продуктами сопряженного присоединения с участием воды как внешнего нуклеофила. Лучшие выходы **4** достигались при использовании как инициатора TMSOTf (1.1 экв.) и проведении реакции при комнатной температуре в хлористом метиле с последующей нейтрализацией реакционной смеси водным раствором гидрокарбоната натрия.

Был показан общий характер этого процесса для широкой серии ДАЦП. Циклопропаны, обладающие арильными, гетарильными или алкенильными заместителями (Таблица 3), при иницировании TMSOTf в реакции с ДФИБФ дают полуацетали **4b-g** в виде диастереомерной смеси с выходами 69–88 %.

Таблица 3. Иницируемое Me_3SiOTf образование полуацеталей **4** в реакции циклопропанов **1** с ДФИБФ **2a**



1	D	R	Время, ч	T, °C	4	Выход, % ^a (dr) ^b
1a	C ₆ H ₅	Et	20	20	4a	86 (57:26:11:6)
1e	2-Th	Et	3	20	4b	72 (36:28:26:10)
1h	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	Me	3	-60→20	4c	69 (51:18:17:14)
1b	C ₆ H ₅	Me	20	20	4d	88 (40:36:15:9)
1p	4-FC ₆ H ₄	Me	3	40	4e	87 (33:31:19:17)
1q	2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂	Et	24	20	4f	73 (58:35:4:3)
1r	(E)-PhCH=CH	Me	24	20	4g	82 (38:26:23:13)

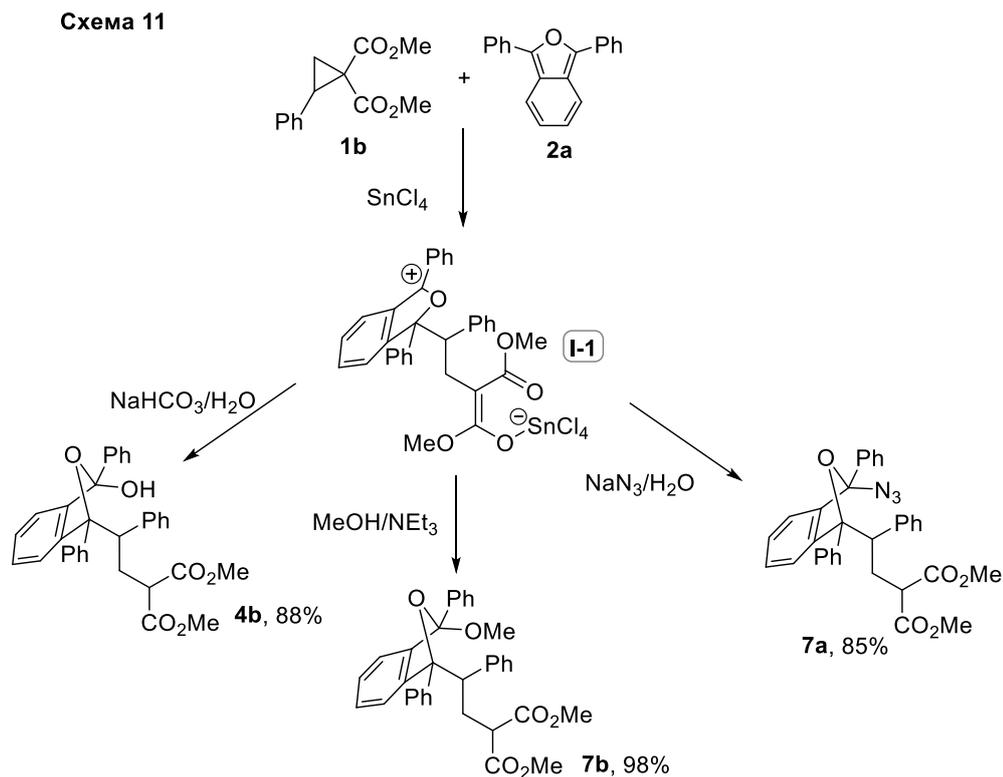
^a Указаны выходы изолированных продуктов после выделения методом препаративной колоночной хроматографии. ^b Соотношение диастереомеров определено на основе данных ЯМР ¹H спектроскопии реакционных смесей.

Анализ спектров ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **4a-g**, а также сравнение со спектрами продуктов (3+4)-циклоприсоединения **3** показывает присутствие в **4** фрагмента $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}$ вместо фрагмента $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}$, характерного для (3+4)-циклоаддуктов **3**. В спектрах ЯМР ^{13}C продуктов **4** характеристичными являются сигналы четвертичных атомов углерода фрагментов $\text{C}-\text{O}$ и $\text{O}-\text{C}-\text{OH}$ дигидрофуранового цикла при δ_{C} 92–94 и 106–108 м.д. соответственно. Присутствие гидроксильной группы в **4** подтверждается характеристичной широкой полосой поглощения в ИК-спектре при 3400–3500 cm^{-1} .

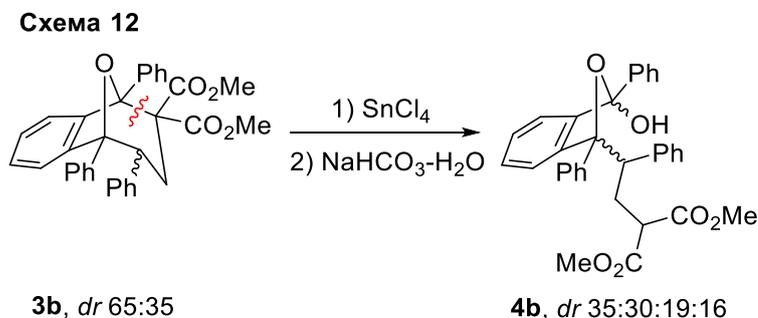
Д) Механизм образования полуацеталей **4**

С формальной точки зрения, полуацетали **4** являются продуктами сопряженного присоединения ДАЦП **1** как электрофильного агента и воды как внешнего нуклеофила к диену **2a**. В связи с этим, логично предположить, что ключевым интермедиатом взаимодействия **1** и **2a**, инициируемого сильными кислотами Льюиса, такими как SnCl_4 , TiCl_4 , Me_3SiOTf и $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, является тот же цвиттер-ион **I-1**, что и при образовании (3+4)-циклоаддуктов. Для проверки этой гипотезы мы провели реакции **2a** с **1b** в присутствии SnCl_4 с последующей обработкой реакционной смеси различными нуклеофильными реагентами. В частности, при добавлении раствора NaN_3 к реакционной смеси, полученной после выдерживания **1b** и **2a** с SnCl_4 в течение 20 ч, нами был выделен соответствующий азид **7a** в виде смеси четырех диастереомеров (схема 2.10). Параметры спектров ЯМР соединения **7a**, в целом, находятся в хорошем соответствии со спектральными параметрами полуацетала **4b**, при этом характеристичными для **7a** являются сигналы четвертичных атомов углерода фрагмента $\text{O}-\text{C}-\text{N}_3$, смещенные в более сильное поле (δ_{C} 103–104 м.д.) по сравнению с сигналами фрагмента $\text{O}-\text{C}-\text{OH}$ в молекуле **4b**. Дополнительным подтверждением наличия азидо-группы в **7a** является характеристичная полоса поглощения $\nu_{\text{max}} = 2110 \text{ cm}^{-1}$ в ИК-спектре этого соединения. При обработке той же реакционной смеси метанольным раствором триэтиламина нами был выделен циклический ацеталь **7b**. В спектрах ЯМР соединения **7b** появляются дополнительные сигналы атомов водорода и углерода метоксигруппы, а характеристичные сигналы четвертичного атома углерода фрагмента $\text{O}-\text{C}-\text{OMe}$ оказываются смещенными в более слабое поле (δ_{C} 110–111 м.д.) по сравнению с аналогичными сигналами для полуацетала **4b** и азиды **7a**.

Мы показали, что источником полуацетала может служить и (3+4)-циклоаддукт **3**. Выше обсуждалась конверсия индивидуальных *экзо*- и *эндо*-изомеров (3+4)-циклоаддуктов **3** через промежуточное образование цвиттер-иона **I-1** в равновесные



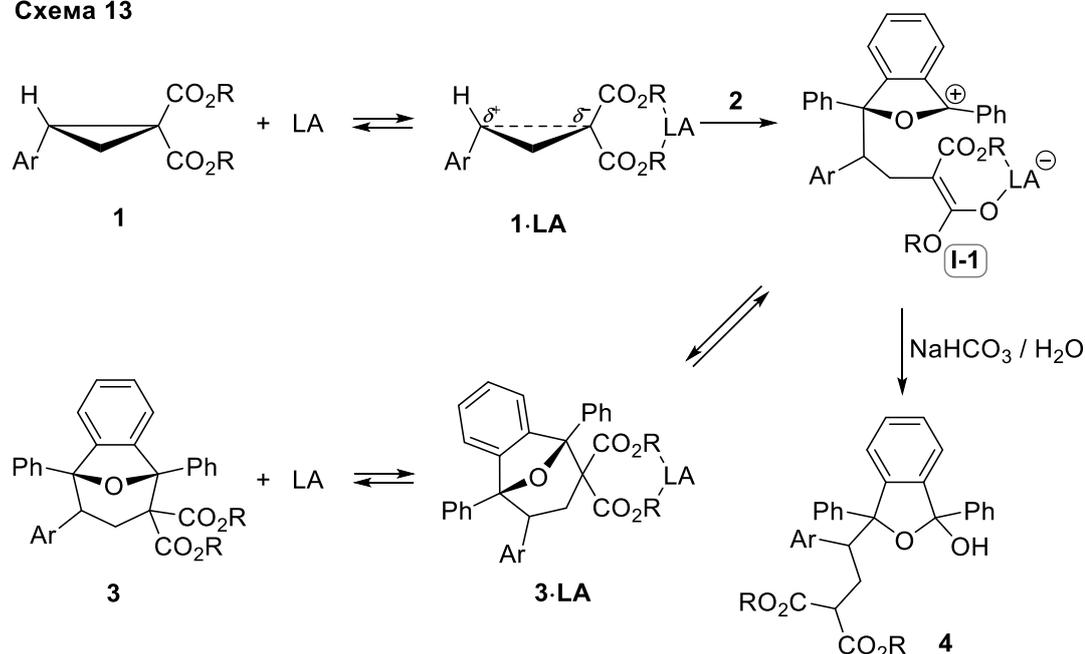
смеси этих же изомеров (Схема 11). В этом процессе, катализируемом кислотами Льюиса средней силы, не наблюдалось образования полуацеталей **4**. Оказалось, что действие сильных кислот Льюиса на циклоаддукты **3** с последующим гидролизом вызывают полную конверсию **3** в полуацеталь **4**. Так, последовательная обработка соединения **3b**, выделенного ранее в виде смеси двух диастереомеров состава 65:35, SnCl_4 при комнатной температуре в течение 5 ч и водным раствором NaHCO_3 дают соединение **4b** в виде смеси четырех диастереомеров в соотношении 35:30:19:16 (Схема 12). При этом суммарное содержание двух основных и двух минорных диастереомеров **4b** в смеси равно соотношению изомеров в исходном соединении **3b**.



Из совокупности полученных результатов можно сделать следующие выводы. Во-первых, при использовании кислот Льюиса, образующих слабые комплексы с

электроноакцепторными заместителями ($\text{Yb}(\text{OTf})_3$, $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ и т.п.), кислота Льюиса может выступать в качестве катализатора. В то же время при использовании кислот Льюиса, образующих прочные комплексы с акцепторными заместителями ДАЦП (SnCl_4 , TiCl_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{EtO}_2$ и т.п.) или ковалентно-связанные интермедиаты, как в случае Me_3SiOTf , требуется применение эквимольных количеств кислот Льюиса. Во-вторых, образование либо циклоаддукта **3**, либо полуацетала **4** зависит в первую очередь от положения равновесия между интермедиатом **I-1** и комплексом **3·LA** (Схема 13). При использовании кислот Льюиса средней силы нуклеофильность малонильного фрагмента в **I-1** достаточна, чтобы он прореагировал со стабильным и, как следствие, обладающим низкой реакционной способностью диарил(окси)алкильным катионным центром с образованием **3**. При этом равновесие в паре циклоаддукт **3·LA** – цвиттер-ион **I-1** смещено в сторону циклоаддукта, о чем свидетельствует отсутствие полуацеталей **4** в реакционной смеси в любой момент времени. Координация сильных кислот Льюиса снижает нуклеофильность малонильного аниона, делая его нереакционноспособным по отношению к катионному центру в **I-1** и смещая равновесие в сторону раскрытого цвиттер-иона **I-1**.

Схема 13



Нужно отметить, что продукты алкилирования интермедиатом **I-1** как электрофилом электронобогатых ароматических групп, аналогичные образующимся в реакциях этих циклопропанов с антраценом [85], циклопентадиеном

[86] или стиролами [82], в данном случае обнаружены не были. Это также можно объяснить высокой стабильностью диарил(окси)алкильного катиона в **I-1**.

Таким образом, мы показали, что катализ реакции ДАЦП **1** с ДФИБФ **2a** умеренно активирующими кислотами Льюиса (трифлаты иттербия, скандия, олова(II) и т.п.) приводит к продуктам (3+4)-циклоприсоединения **3**. При активации этой реакции сильными кислотами Льюиса, такими как $TiCl_4$, $SnCl_4$, $BF_3 \cdot OEt_2$, Me_3SiOTf , продуктами являются полуацетали **4**, образующиеся в результате сопряженного присоединения к диену **2a** циклопропана **1** и воды. Кроме того, мы установили, что селективная активация σ связи С-С между электронодонорными и электроноакцепторными заместителями наблюдается не только для напряженных малых циклов, но и для «нормальных» карбо- и гетероциклов, что открывает новые широкие перспективы для их функционализации и вовлечения в реакции циклоприсоединения.

Е) Взаимодействие донорно-акцепторных циклопропанов с антраценом и его производными⁵

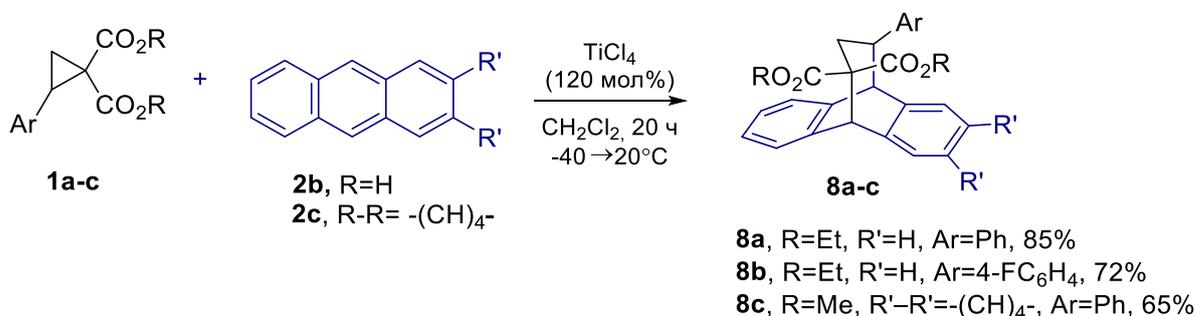
Для расширения круга диенов в найденном (3+4)-циклоприсоединении с ДАЦП мы изучили такие ароматические диены, традиционно используемые в реакциях Дильса-Альдера, как антрацен и его производные. Отметим, что до наших работ взаимодействие ДАЦП с ароматическими соединениями было почти не исследовано и исчерпывалось единичными примерами межмолекулярных реакций [87-92] с индолами [88-92] и внутримолекулярного алкилирования [93-94]. Отметим, что выбор производных антраценов в качестве диенов был также 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.

На примере модельной реакции с участием диэтилового эфира 2-фенилциклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты (**1a**) и антрацена (**2b**) мы обнаружили, что условия, хорошо себя зарекомендовавшие в (3+4)-циклоприсоединении ДАЦП к ДФИБФ **2a** – проведение реакций в хлористом метиле с использованием $Yb(OTf)_3$ в

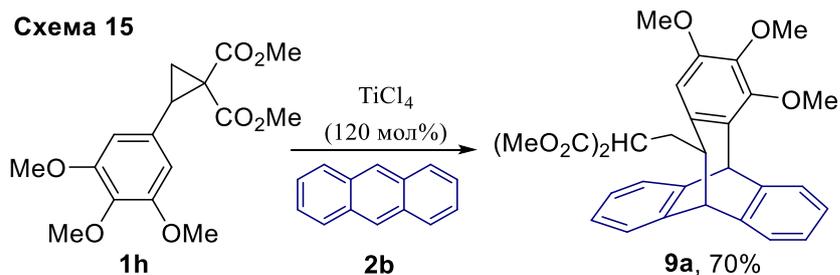
⁵ При подготовке данного раздела диссертации использованы следующая публикация, выполненная автором лично, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: **Ivanova O.A.**, Budynina E.M., Grishin Yu.K., Trushkov I.V., Verteletskii P.V. Lewis Acid-Catalyzed Reactions of Donor-Acceptor Cyclopropanes with Anthracenes // *Eur. J. Org. Chem.* – 2008. – № 31. – P. 5329–5335. (степень участия 45%).

качестве катализатора – дают желаемый продукт циклоприсоединения **8a** только в небольшом количестве. При комнатной температуре конверсия была низкой, а повышение температуры реакции приводило к значительной полимеризации циклопропана **1a**. Мы протестировали некоторые другие кислоты Льюиса и обнаружили, что наилучшие результаты были получены в том случае, когда циклопропан **1a** добавляли к антрацену (**2b**) при температуре $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ в молярном соотношении 1:1.2 в присутствии 1.2 экв. TiCl_4 с последующим отогреванием реакционной смеси до комнатной температуры и перемешиванием в течение 4 ч. В этих условиях продукт (3+4)-циклоприсоединения **8a** был получен в виде единственного продукта с выходом 85% (Схема 14). Структура циклоаддукта **8a** была доказана на основании данных спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , которые подтверждают образование бициклического скелета. Для протонов СН-групп в основании мостика циклической системы наблюдаются характеристичные уширенные синглеты при δ_{H} 4.06 и 5.02 м.д. (см. раздел 4.1). Ожидаемое значение 3J для протона метиновой группы, связанной с СНАг-ным фрагментом, должно быть небольшими, поскольку двугранный угол Н-С-С-Н близок к 90° . Другие алициклические протоны дают спектр типа системы АМХ.

Схема 14

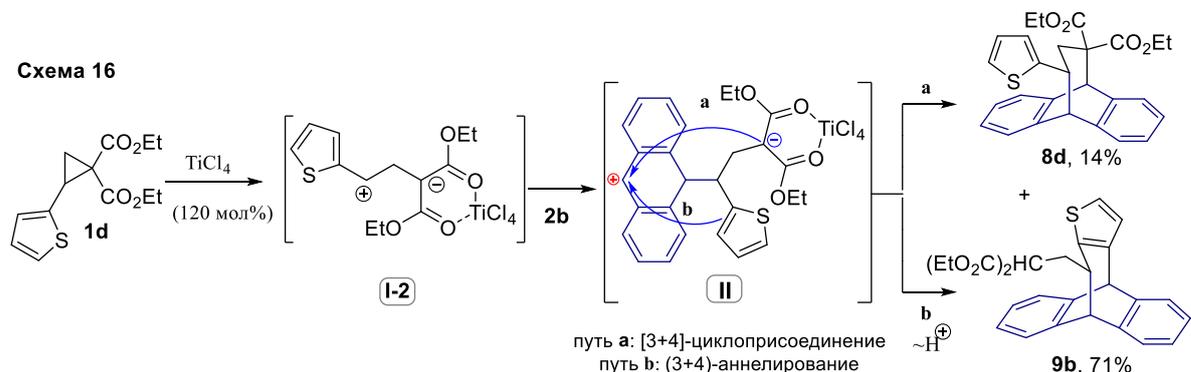


Нами было найдено, что в индуцируемых TiCl_4 реакциях ДАЦП **1b,c** с антраценом и тетраценом образуются продукты (3+4)-циклоприсоединения **8** (Схема 14). С другой стороны, увеличение нуклеофильности ароматического заместителя в циклопропане, как например для 3,4,5-триметоксифенилзамещенного циклопропана **1h**, способствует реализации альтернативного взаимодействия таких ДАЦП с антраценом: в этом случае образуется продукт (3+4)-аннелирования - трибензобицикло(3.2.2)нонан **9a** (Схема 15).



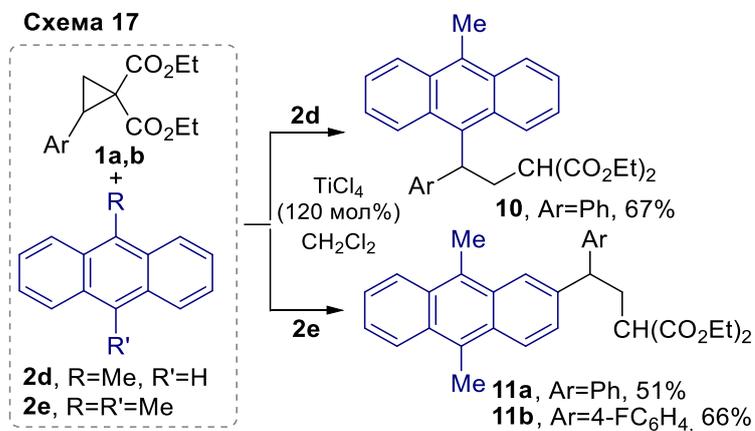
При взаимодействии антрацена с диэтиловым эфиром 2-(2-тиенил)циклопропана-1,1-дикарбоновой кислоты (**11**) продукты (3+4)-циклоприсоединения **8d** и (3+4)-аннелирования **9b** образуются в соотношении 1:5 (Схема 16). Строение продуктов типа **9** было определено на основании тщательного анализа данных спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C . Согласно этим данным продукты **9a,b** содержат трибензобикло[3.2.2]нонановый каркас с двумя мостиковыми метиновыми группами, алифатической боковой цепью $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$ и алициклической группой CH .

Мы предполагаем, что взаимодействие ДАЦП с антраценом протекает как электрофильный домино-процесс, включающий раскрытие малого цикла под действием сильной кислоты Льюиса с образованием раскрытой формы циклопропана **I-2**, которая атакует своим электрофильным центром антрацен с генерацией цвиттер-иона **II**. Далее взаимодействие малонильного аниона и образовавшегося карбкатиона в **II** ведет к получению (3+4)-циклоаддукта **8** (путь **a**, Схема 16), а внутримолекулярное алкилирование нуклеофильного ароматического кольца катионным центром в **II** приводит к продукту аннелирования **9** (путь **b**, Схема 16).

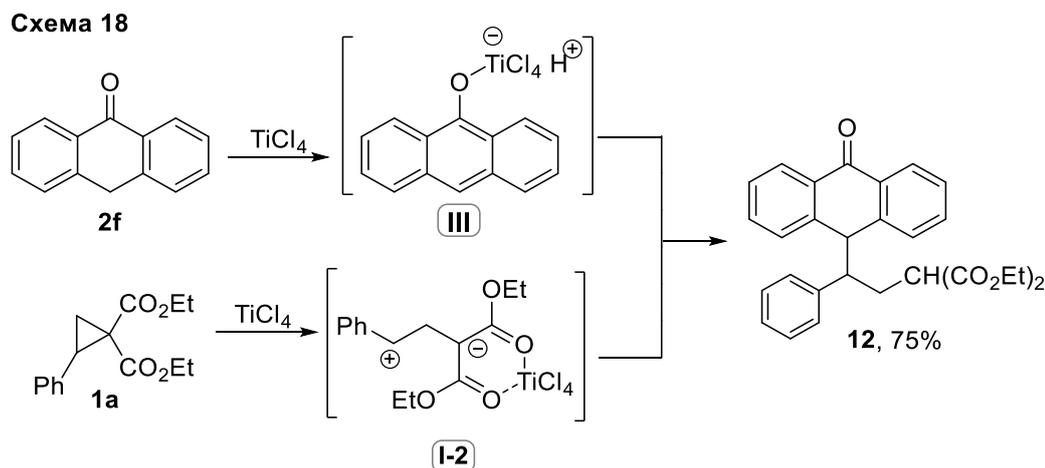


При взаимодействии ДАЦП с 9-метил- и 9,10-диметилантраценами **2d,e** реализуется другое направление реакции. В этом случае циклопропаны выступают в качестве электрофильного агента, и процесс протекает по типу реакции Фриделя-Крафтса с образованием исключительно продуктов электрофильного ароматического

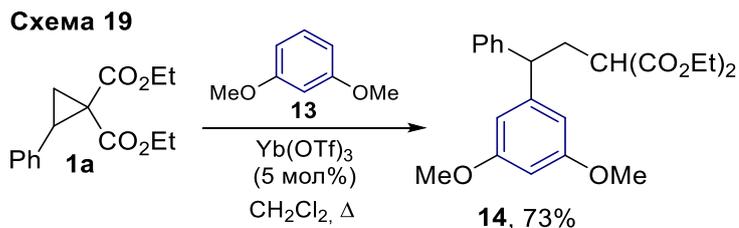
замещения: в случае взаимодействия с **2d** атака циклопропаном идет по 10-му положению антрацена с образованием продукта **10**, в случае взаимодействия с **2e**, в котором положения C(9) и C(10) заняты, атака идет по положению C(2) с образованием продукта **11a,b** (Схема 17).



Продукт алкилирования **12** был получен и в реакции с участием антрона (**2f**) и циклопропана **1a** (Схема 18) в присутствии избытка TiCl_4 (1.5 экв.). Мы предполагаем, что в этом случае кислота Льюиса может играть две роли: во-первых, способствует генерации из антрона антраценового интермедиата типа **III**; во-вторых, индуцирует раскрытие циклопропана **1a** в высоко реакционноспособный цвиттер-ионный интермедиат типа **I-2**. Взаимодействие между **III** и **I-2** приводит к образованию замещенного по 10-ому положению антрона **12** с высоким выходом.



Общий характер реакционной способности ДАЦП как электрофильных агентов в реакциях ароматического замещения был продемонстрирован нами на модельном субстрате – диметилрезорцине **13**. Алкилирование этого высоконуклеофильного субстрата циклопропаном **1a** легко протекает уже при катализе $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ при кипячении в хлористом метиле с образованием продукта **14** с высоким выходом (Схема 19).



Отметим, что за последние годы появилось множество исследований различных научных коллективов, связанных с использованием ДАЦП в качестве электрофильных агентов в реакциях Фриделя-Крафтса по отношению к разным электронно-обогащенным ароматическим соединениям [95-111]. Эти реакции – прекрасный инструмент введения С-электрофила в ароматические соединения: индолы, бензофураны, N,N-диалкиланилины и др. Среди различных межмолекулярных реакций алкилирования Фриделя-Крафтса между ДАЦП и ароматическими соединениями, важно упомянуть разработанный недавно энантиоселективный вариант алкилирования между арилциклопропанами и индолами, а также β -нафтолами с использованием комплексов кислот Льюиса с хиральными лигандами [98,104].

Таким образом, реакции диэфиров 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот с производными антрацена в зависимости от природы арильной группы и заместителей в антрацене приводят к трем типам продуктов. Первый тип продуктов образуется в результате (3+4)-циклоприсоединения циклопропана к антраценам, которые выступают как диеновая четырехатомная компонента. Второй тип продуктов также содержит семичленный цикл, но образуется в результате (3+4)-аннелирования ДАЦП к диену. Этот домино-процесс включает индуцируемую кислотой Льюиса электрофильную атаку циклопропана по атому С(9) антрацена с последующей внутримолекулярной атакой образующегося арениум-иона по высокодонорной арильной группе исходного циклопропана. И наконец, третий тип продуктов – это продукты алкилирования ДАЦП антраценов по типу реакции Фриделя-Крафтса.

Резюмируя эту часть, следует отметить, что вслед за нашими работами по поиску вариантов реализации (3+4)-циклоприсоединения с участием циклопропанов как диенофилов появились работы различных групп, посвященные расширению этого подхода на новые типы диенов, способных быть четырехатомными компонентами при взаимодействии с ДАЦП. Так было показано, что в реакциях с диенолсилиловыми эфирами [112], *орто*-бистиохиноном [113], с антракилином и его производными [114-115], с тиохалконами [116], с азадиенами [117], 3-бензилидениндолин-2-тионами [118]

продукты (3+4)-циклоприсоединения образуются с высокими выходами и прекрасной диастереоселективностью. Это свидетельствует в пользу того, что (3+4)-циклоприсоединение ДАЦП к сопряженным (гетеро)диеновым системам является эффективной и жизнеспособной стратегией для конструирования семичленных циклических соединений.

1.3. (3+2)-Циклоприсоединение донорно-акцепторных циклопропанов к ациклическим 1,3-диенам и циклогексадиену⁶

Продолжая изучение реакционной способности ДАЦП по отношению к диенам, мы изучили ряд сопряженных 1,3-диенов ациклического (не имеющих закрепленной псисидной конфигурации двойных связей) и циклического строения. Нами были изучены реакции с участием бутадиена, изопрена, 2,3-диметилбутадиена, 1,4-дифенилбутадиена и циклогексадиена (Схема 2.19).

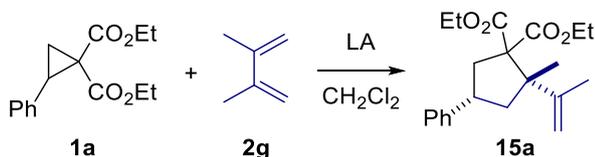
На начальном этапе этого исследования диэтиловый эфир 2-фенилциклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты (**1a**) был выбран в качестве модельного субстрата в реакции с 2,3-диметилбутадиеном (**2g**), который является одним из наиболее активных диенов в реакции Дильса-Альдера. Первоначальный скрининг в качестве инициаторов ряда распространенных кислот Льюиса ($\text{Yb}(\text{OTf})_3$, TiCl_4 , SnCl_4 , TMSOTf , *etc.*) показал, что $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, будучи наиболее эффективным катализатором для формального (3+4)-циклоприсоединения ДАЦП к ДФИБФ **2a**, не катализирует реакцию между **1a** и **2g** даже при длительном нагревании (Таблица 2.4). Между тем, в случае активации такими сильными кислотами Льюиса как TiCl_4 и SnCl_4 , реакция протекает в мягких условиях, приводя к (3+2)-циклоаддукту **15a**. Наибольший выход **15a** был достигнут при использовании TiCl_4 (1.2 экв.) в качестве инициатора (Таблица 4).

Затем, используя оптимизированные условия, мы исследовали реакционную способность арилзамещенных циклопропан-1,1-диэфиров **1a,c,g-r** по отношению к ряду замещенных бутадиенов **2g-j** и циклогексадиену **2k** (Схема 2.19). Для этого исследования были выбраны ДАЦП с электронейтральными арильными заместителями

⁶ При подготовке данного раздела, а также разделов 2.1.3-2.1.4 диссертации использована следующая публикация, выполненная автором лично, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 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. // *J. Org. Chem.* – 2015. – V. 80. – № 24. – P. 12212–12223. (степень участия 50%).

в качестве доноров, поскольку ранее мы обнаружили, что ДАЦП, обладающие высоконуклеофильной ароматической группой, склонны вступать в различные домино-процессы с участием аренового фрагмента в качестве нуклеофила⁷ [82, 85, 119-122].

Таблица 4 Оптимизация реакционных условий для модельной реакции (3+2)-циклоприсоединения циклопропана **1a** к 2,3-диметилбутадиену (**2g**)^{a,b}



№	Кислота Льюиса (мол%)	Время реакции, ч	T, °C	Выход [%] ^c (dr) ^d
1	Yb(OTf) ₃ (5)	5	20	- ^e
2	Yb(OTf) ₃ (5)	5	40	- ^e
3	EtAlCl ₂ (110)	20	20	- ^f
4	TiCl ₄ (50)	3	0 → 20	- ^g
5	TiCl₄ (120)	3	-40 → 20	53 (85:15)
6	SnCl ₄ (120)	3	-40 → 20	42 (82:18)

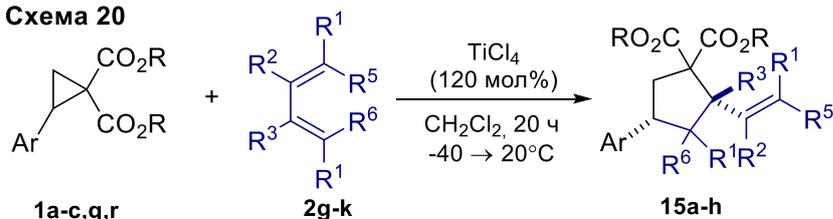
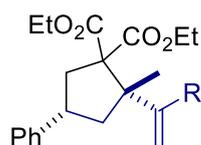
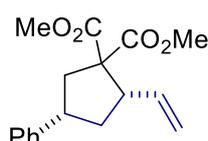
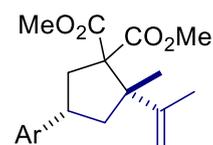
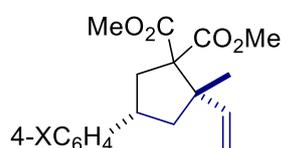
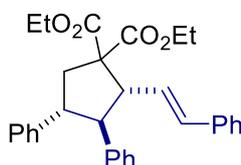
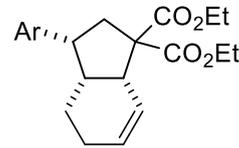
^a Реакционные условия: 0.09 М раствор of **1a** (1 экв.) в CH₂Cl₂, **2g** (3 экв.). ^b Структура основного изомера приведена. ^c Указаны выходы изолированных продуктов после выделения методом препаративной колоночной хроматографии. ^d Соотношение диастереомеров определено на основе данных ЯМР ¹H спектроскопии реакционных смесей. ^e Конверсии не наблюдалось. ^f Олигомерные и полимерные продукты образуются. ^g Образуется диэтиловый эфир (2-хлор-2-фенилэтил)малоновой кислоты в результате нуклеофильного раскрытия малого цикла **1a** хлорид-ионом.

Было найдено, что взаимодействие ациклических диенов и циклогексадиена **2g-k** всех случаях приводит исключительно к образованию продуктов (3+2)-циклоприсоединения **15**, при этом аддукты (3+4)-циклоприсоединения не образуются даже в следовых количествах (Схема 20). Вариации заместителей и их положения при двойной связи C=C не оказывают значительного влияния на эффективность (3+2)-циклоприсоединения: реакция гладко протекает как для незамещенного бутадиена **2h**,

⁷Подобные процессы также были изучены в нашей группе, но не входят в круг исследований, представленных в данной диссертационной работе.

так и для диенов, содержащих терминальные **2g,i** или интернальные **2j** двойные связи. Средние значения выходов **15a-g**, по-видимому, вызваны типичными для диенов и циклопропанов процессами олиго- и полимеризации. Продукты **15a-h** образуются в виде единственного региоизомера в соответствии с правилом Марковникова. В случае изопрена **2i** (3+2)-циклоприсоединение циклопропанов **1a,g,r** протекает селективно по более замещенной C–C двойной связи диена **2i**, с образованием циклопентанов **15b,f,g**.

Схема 20

**1a-c,g,r****1a:** R = Et, Ar = Ph**1b:** (*S*-**1b**): R = Me, Ar = Ph**1c:** R = Et, Ar = 4-FC₆H₄**1g:** R = Me, Ar = 4-BrC₆H₄**1r:** R = Me, Ar = 4-FC₆H₄**2g-k****R**¹, **R**⁵, **R**⁶=H, **R**², **R**³=Me (**2g**)**R**¹, **R**², **R**³, **R**⁵, **R**⁶=H (**2h**)**R**¹, **R**², **R**⁵, **R**⁶=H, **R**³=Me (**2i**)**R**¹=Ph, **R**², **R**³, **R**⁵, **R**⁶=H (**2j**)**R**¹, **R**², **R**³=H, **R**⁵-**R**⁶=-(CH₂)₂- (**2k**)**15a**, R=Me, 53%, *dr* 85:15^a**15b**, R=H, 51%, *dr* 82:18^b**15c**, 62%, *dr* >95:5^d**15d**, Ar=Ph, 58%, *dr* 86:14^{a,c}**15e**, Ar=4-FC₆H₄, 79%, *dr* 91:9^a**15f**: X=F, 53%, *dr* 91:9^b**15g**: X=Br, 51%, *dr* 90:10^b**15h**: 83%, *dr* 64:36**15i**: Ar=Ph, 57%, *dr* 64:36^{b,e}**15j**: Ar=4-FC₆H₄, 58%, *dr* 68:32^b**15k**, R=Me, Ar=Ph, 59% (62:38)^a Реакцию вели при -35°C . ^b Реакцию вели при кипячении.^c Оптически активный (*S*)-**1f** использовали в качестве субстрата.

Отметим, что продукт реакции фенилзамещенного циклопропана **1b** с бутадиеном **2h** был получен в виде единственного *цис*-диастереомера **15c**. 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 **1b** продукт **15d** был получен в рацемической форме.

К сожалению, диен Данишевского оказался чрезвычайно нестабильным в условиях реакции: циклоаддукты не образовывались даже при -60°C . Необходимо

отметить, что оставшаяся С–С двойная связь в циклопентанах **15** не дает продукта двойного (3+2)-циклоприсоединения с избытком циклопропана **1** даже в существенно более жестких условиях.

Определение относительной конфигурации стереоцентров для основных изомеров соединений **15e,h** было выполнено на основе анализа данных спектров NOESY (Рис. 5).

Соединение **15h**, обладающее тремя стереоцентрами, образуется в виде двух диастереомеров. Мы полагаем, что минорный изомер соединения **15h** является эписмером для основного по атому С-4. Такое предположение сделано на основании следующих критериев: 1) наблюдается сдвиг в слабое поле⁸ сигналов для Н-3 и Н-4 по сравнению с сигналами для основного изомера [123], и 2) большое значение КССВ ${}^3J_{2-3}$ 11.7 Гц согласуется со значением КССВ ${}^3J_{2-3}$, рассчитанной по уравнению Карплуса [124].⁹

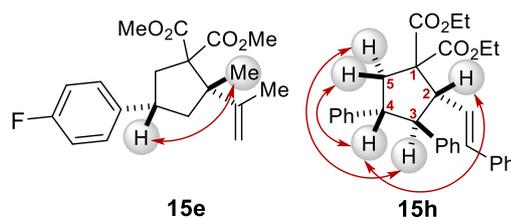
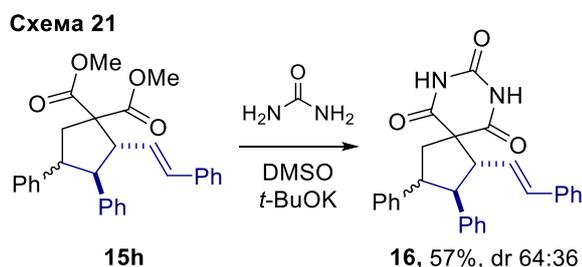


Рис. 5 Характеристичные NOE-отклики для **15e,h**

Для полифункциональных соединений **15** была показана возможность простой пост-модификации с участием двух сложноэфирных групп: при действии на циклопентан **15h** мочевины в присутствии *tert*-бутилата калия в абс. ДМСО с выходом 57% образуется производное барбитуровой кислоты **16** в виде смеси двух диастереомеров (Схема 21).



⁸ В спектрах ЯМР ${}^1\text{H}$ сдвиг в сильное поле сигналов Н3- и Н-4 основного изомера **15h** по сравнению с минорным обусловлен экранированием этих протонов за счет магнитной анизотропии вицинально расположенных фенилов. Аналогичный пример экранирования, см. в работе [123].

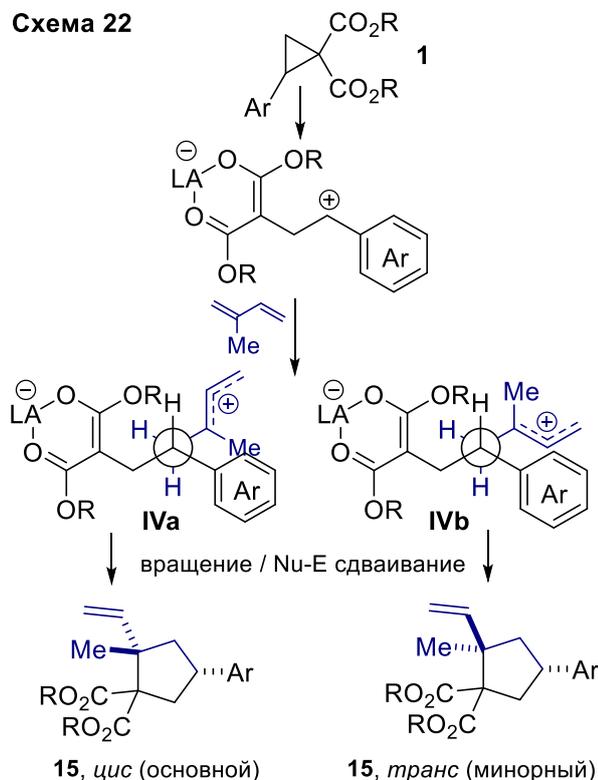
⁹ DFT расчеты проводились дхн Трушковым И.В. на уровне B3LYP/6-311G** с использованием пакета Gaussian 98.

Реакция 1,3-циклогексадиена **2k** с ДАЦП протекает по пути (3+2)-циклоприсоединения и приводит к синтезу гексагидроинденов **15i-k** (Схема 20). Полученные продукты **15i-k** образуются в виде смеси двух диастереомеров, в которой преобладает изомер с *цис*-расположением арильного заместителя по отношению к циклогексеновому фрагменту.

В отличие от циклогексадиена циклические диены, содержащие электроноакцепторные группы, такие как 2,3,4,5-тетрафенилциклопентадиенон и пиран-2-он не реагируют с ДАЦП ни в присутствии кислот Льюиса средней силы ($\text{Yb}(\text{OTf})_3$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$), ни в присутствии более сильных кислот Льюиса (TiCl_4 , SnCl_4).

Высокая *цис*-диастереоселективность и исключительная хемоселективность (3+2)-циклоприсоединения по отношению к альтернативному (3+4)-циклоприсоединению может быть объяснена 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 в случае ациклических диенов.

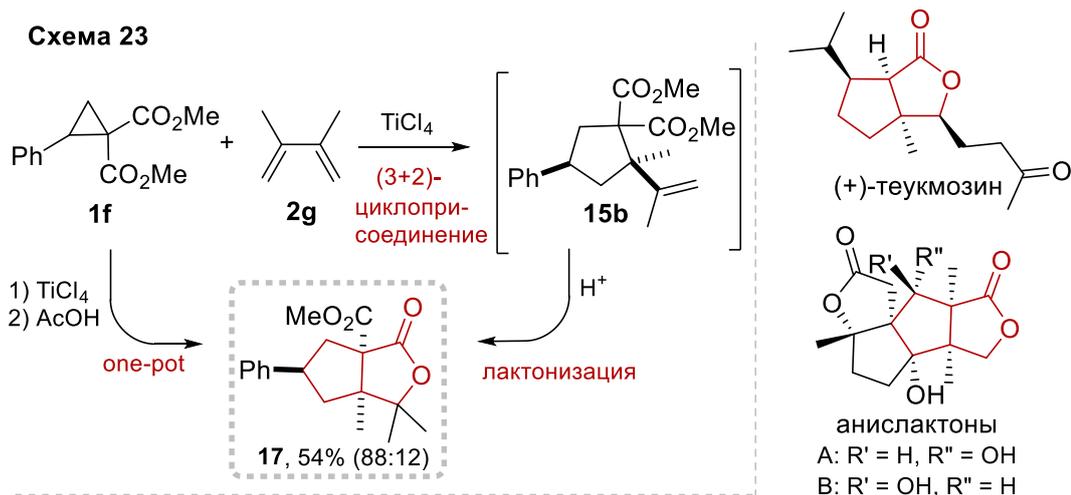
Схема 22



Расчеты методом теории функционала плотности (B3LYP/6-311G**) показали, что стереоселективность реакции определяется кинетическим контролем. 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 **IVa**, ведущего к этому изомеру, по сравнению с диастереомерным интермедиатом **IVb**, и, как следствие, меньшим барьером для образования этого интермедиата (Схема 22).

Мы предложили простой подход к γ -бутиролактон-аннелированным циклопентадиенам **17** на основе *one-pot* процедуры, включающей; а) (3+2)-циклоприсоединение циклопропана к диену и б) кислотно-катализируемую внутримолекулярную переэтерификацию (Схема 23). Соединения этого типа (**17**) представляют значительный интерес в связи с широким распространением цикlopентафуранонового структурного фрагмента в биологически активных природных и синтетических соединениях (например, (+)-теукмозин, анислактоны A, B).



1.4. (3+2)-Циклоприсоединение донорно-акцепторных циклопропанов к циклопентадиену

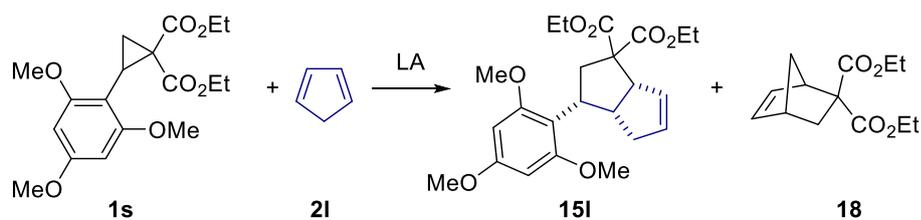
Хемоселективность взаимодействия между 1,3-диенами и ДАЦП часто зависит от природы донорного заместителя в циклопропане. Некоторые примеры этого влияния приведены выше (Схемы 2.14, 2.15). Наиболее драматический эффект влияния донорной группы был обнаружен в реакциях ДАЦП с циклопентадиеном **21**.

Циклопентадиен **21** – один из самых активных диенов, используемых при изучении реакций (4+2)-циклоприсоединения – представлялся нам перспективным для изучения реакций формального (3+n)-циклоприсоединения к ДАЦП. Найдено, что ДАЦП, содержащие менее нуклеофильные по сравнению с пятичленными

гетероциклами заместители (фенил, *n*-фторфенил и др.), инертны в реакции с цикlopентадиеном, катализируемой кислотами Льюиса средней силы. Использование более сильных кислот Льюиса (TMSOTf, TiCl₄ или SnCl₄) приводит к полимеризации реагентов. Напротив, широкий спектр циклопропанов, где донором является электронобогатый (гетеро)ароматический заместитель, в реакции с цикlopентадиеном дают продукты (3+n)-аннелирования.⁷ В этом процессе оказывается задействованным в качестве нуклеофильного центра атом углерода, локализованный в *орто*-положении ароматического заместителя.

Мы обнаружили, что использование более сильных кислот Льюиса (TMSOTf, TiCl₄ или SnCl₄) приводит к полимеризации реагентов. Поэтому ряд умеренно активирующих кислот Льюиса был изучен в качестве инициаторов взаимодействия между циклопропаном **1s** и цикlopентадиеном (**2l**) (Таблица 5).

Таблица 5 Оптимизация условий реакции циклопропана **1f** с цикlopентадиеном^a



Строка	Кислота Льюиса (мол%)	Растворитель	Время, ч	Т [°C]	Выход [%] ^b (дг)	
					15l	18
1	Yb(OTf) ₃ (5)	CH ₂ Cl ₂	20	20	8 ^c	<5 ^c
2	Yb(OTf) ₃ (5)	CH ₂ Cl ₂	1	0	12 ^c	<5 ^c
3	Yb(OTf) ₃ (5)	CH ₃ NO ₂	20	20	18 ^c	<5 ^c
4	Nd(OTf) ₃	CH ₂ Cl ₂	3	20 ^d	- ^e	- ^e
(10)						
5	Sn(OTf) ₂ (5)	CH ₃ NO ₂	1	-10	25	<5
6	Sn(OTf)₂ (5)	CH₂Cl₂	2	-50 → 5	65 (78:22)^f	15^f

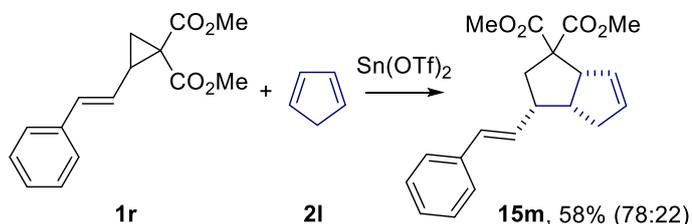
^aУсловия реакции: 0.09 М раствор **1f** (1 экв.), **2f** (4 экв.). ^bВыход определен на основании данных спектров ЯМР ¹H. ^cОбразуется сложная смесь продуктов. ^dИдентичный результат был получен, когда реакцию проводили при 0 °C. ^eВ основном образуются олигомерные и полимерные продукты. ^fВыход определен для изолированного продукта. Диастереомерное соотношение определяли по данным спектра ЯМР ¹H для реакционной смеси.

В тех случаях, когда Yb(OTf)₃ использовался в качестве катализатора как в неполярных, так и в полярных растворителях, взаимодействие протекало с

образованием сложной смеси продуктов, среди которых (3+2)-циклоаддукт **15l** образуется с низким выходом (строки 1–3, Таблица 5). В присутствии менее активирующего $\text{Nd}(\text{OTf})_3$ в основном образуются продукты олиго- и полимеризации (строка 4). Использование более активирующего $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ позволило нам получить продукт **15l** с низким или хорошим выходом (строки 5,6). Наилучший результат был получен, когда реакцию проводили в очень мягких условиях в неполярном растворителе при $-50\text{ }^\circ\text{C}$ с последующим нагреванием реакционной смеси до $5\text{ }^\circ\text{C}$ (строка 6, Таблица 5). В этом случае тетрагидропентален **15l** был получен с выходом 65% в виде смеси двух диастереомеров (78:22) с преобладанием изомера с *цис*-расположением арильной группы и циклопентенового фрагмента. К нашему удивлению, кроме того в изученных условиях в качестве побочного продукта образуется бицикло[2.2.1]гептен **18** [125]. В настоящее время механизм его образования остается неясным.

Аналогично, реакция производного стирола циклопропана **1r** с циклопентадиеном (**2l**) приводит к тетрагидропенталену **15m** с выходом 58% (Схема 24).

Схема 24



Относительная конфигурация основных изомеров **15l,m** была определена путем тщательного анализа данных ЯМР, включая NOE-эксперименты (Рис. 6). Кроме того, характеристичные экспериментальные значения $^3J_{2,3}$ для основного изомера **15l** (12.0 и 7.6 Гц) соответствуют значениям, рассчитанным для *цис*, *цис-15l'* (диметилловый аналог **15l**, 12.3 и 3.9 Гц) и отличаются от соответствующих значений для *транс*, *цис-15l'* (6.9 и 1.0 Гц).¹⁰

Таким образом, на основе изучения реакционной способности ДАЦП по отношению к 1,3-сопряженным диенам, нами предложен новый подход к циклопентансодержащим скелетам за счет формального (3+2)-циклоприсоединения

¹⁰ DFT расчеты проводились дхн Трушковым И.В. на уровне B3LYP/6-311G** с использованием пакета Gaussian 98.

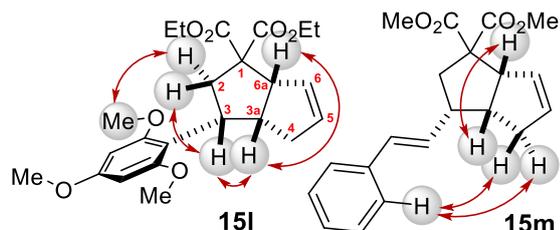


Рис. 6 Характеристичные NOE-отклики для основных изомеров **15l,m**

2-арилзамещенных циклопропан-1,1-диэфиров **1** и тривиальных коммерчески доступных ациклических и циклических диенов **2g-j, k,l**. Отметим, что эта реакция протекает с исключительной хемоселективностью: среди двух возможных направлений реализуется только (3+2)-циклоприсоединение, тогда как (3+4)-циклоприсоединение не протекает. Разработанный метод позволяет синтезировать алкенилциклопентаны **15** и циклопентананнелированные бициклические системы с несколькими смежными стереоцентрами с высокой регио- и стереоселективностью. Синтетическая полезность полученных полизамещенных циклопентанов **15** обусловлена наличием в их молекулах нескольких функциональных групп (двойной связи C=C, донорных и акцепторных групп). Это открывает множество возможностей для постмодификации синтезированных соединений в биоактивные циклопентансодержащие полициклические соединения. Так, например, мы разработали, исходя из соединений **15**, *one-pot* процедуру получения бициклических лактонов **17**, открывающую простой путь к новым представителям семейства циклопентафуранонов, к которым относятся такие биологически активные соединения, как сесквитерпены *меррилактон А*, *анислактоны А* и *В*, *теукмозин*, *гинкголиды*, *синенсилактам А*.

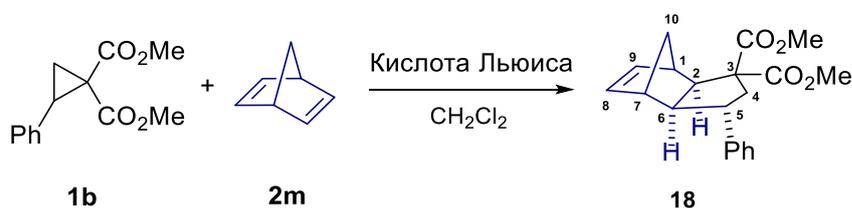
1.5. (3+2)-Циклоприсоединение донорно-акцепторных циклопропанов к норборнадиену

Норборнадиен **2m**, хотя и не содержит системы сопряженных двойных связей, часто служит модельным субстратом для изучения реакций циклоприсоединения. Однако реакции **2m** с ДАЦП не были изучены. Мы предположили, что он способен вступать в реакции с участием ДАЦП как по одной из двойных связей C=C, так и с участием обеих кратных связей, образуя, соответственно, продукты (n+2)- или (n+2+2)-циклоприсоединения [126, 127].

В данной работе исследовано взаимодействие диметилового эфира 2-фенилциклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты (**2**) с норборнадиеном (**2m**), определены хемо- и стереоселективность реакции. Мы нашли, что, в отсутствие кислот Льюиса или

в присутствии кислот Льюиса средней силы (например, Yb(OTf)₃, Sn(OTf)₂, Sc(OTf)₃) **1b** не реагирует с **2m**. Однако при использовании более сильных кислот Льюиса наблюдается образование (наряду с продуктами полимеризации) циклоаддукта **3**. Наилучшие результаты были получены при добавлении 1.2 экв. SnCl₄ к охлажденному до –60 °С раствору реагирующих веществ в CH₂Cl₂ с последующим отогреванием реакционной смеси до комнатной температуры (Таблица 6). Реакция протекает с высокой хемо- и диастереоселективностью; аддукт **18** был выделен с выходом 58% в виде единственного *экзо-транс*-изомера.

Таблица 6 Оптимизация условий реакции **2m** с циклопропаном **1b**



Кислота Льюиса (мол%)	Растворитель	Время, ч	T, °C	Выход 18 (%) ^a
-	CH ₂ Cl ₂	25	40	- ^b
Yb(OTf) ₃ (5)	CH ₂ Cl ₂	10	40	- ^b
TiCl ₄ (120)	CH ₂ Cl ₂	20	20	<10 ^c
SnCl ₄ (120)	CH ₂ Cl ₂	2	20	<10 ^c
SnCl ₄ (120)	CH ₂ Cl ₂	4	-60→40	37
SnCl₄ (120)	CH₂Cl₂	20	-60→20	58

^a Выходы определены после хроматографической очистки. ^b Выделены исходные соединения. ^c Выход определен по данным спектроскопии ЯМР ¹H (внутренний стандарт – нитрометан). Преимущественно образуются продукты полимеризации и диметиловый эфир 2-(2-фенил-2-хлорэтил)малоновой кислоты.

Строение соединения **18** было установлено на основании анализа спектров ЯМР ¹H, ¹³C, COSY-¹H,¹H, HETCOR и экспериментов по ядерному эффекту Оверхаузера (ЯЭО) (Рис. 7). Образование продукта *экзо*-присоединения ДАЦП **1b** к норборнадиену **2m** следует из данных экспериментов по ЯЭО (наличие сильных откликов между *н-5* and *син*-H-10 и отсутствие откликов между *син*-H-10 и H-2 или *син*-H-10 и H-6) и анализа характеристичных значений константы спин-спинового взаимодействия (КССВ) протонов мостиковой системы. Значение КССВ ³J_{2,6} = 9.3 Гц является типичным для *цис*-расположенных протонов в подобных трициклических системах.

Для протонов Н(2) и Н(6) не наблюдаются КССВ с протонами в голове моста (Н(1) и Н(7), ${}^3J_{1,2}$ и ${}^3J_{6,7} \sim 0$ Гц), однако проявляются КССВ с мостиковым протоном *анти*-Н(10) (${}^4J_{2,10\text{анти}}$, ${}^4J_{6,10\text{анти}} = 1.6$ Гц, W-константы). Фенильная группа в **18** имеет *экзо*-ориентацию, то есть *цис*-расположение относительно протонов при атомах С(2) и С(6). Это следует как из данных экспериментов по ЯЭО, так и из значений ${}^3J_{4,5}$, равных 12.3 и 6.2 Гц. Данные значения хорошо согласуются с величинами КССВ, рассчитанными по уравнению Карплуса, исходя из двугранных углов в молекуле **18**, геометрия которой была оптимизирована с помощью квантово-химических неэмпирических расчетов методом HF/6-311G (12.0 и 5.0 Гц). Напротив, рассчитанные аналогичным образом значения КССВ для эпимера **18** по атому С(5) (*эндо*-расположение фенильной группы) равны 9.8 и 0.0 Гц. Кроме того, из результатов квантово-химических расчетов следует, что **12** на $28.1 \text{ кДж мол}^{-1}$ более стабилен, чем его эпимер по атому С(5), но на $4.8 \text{ кДж моль}^{-1}$ менее стабилен, чем *эндо-транс*-изомер **18**. Это свидетельствует в пользу кинетического контроля *экзо*-атаки активированного циклопропана по двойной связи норборнадиена.

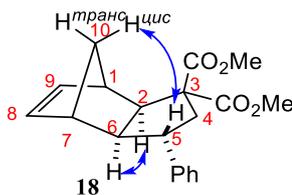


Рис. 7 Характеристичные NOE-отклики для аддукта **18**.

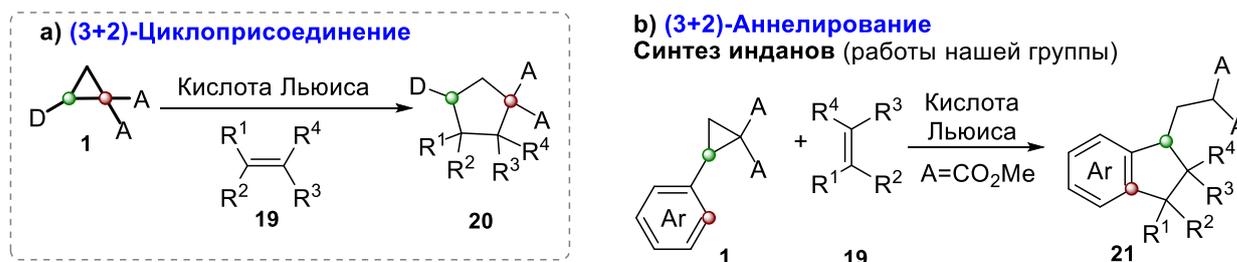
Сtereoхимический результат реакции циклопропана **1b** с **2m** согласуется с протеканием преимущественно или исключительно *экзо*-присоединения в реакциях **2m** с другими 1,3-диполярными реагентами [128-130]. Отсутствие продукта (3+2+2)-циклоприсоединения может быть связано с тем, что в реакциях **2m** с низкоэлектрофильными реагентами перегруппировка Вагнера-Меервейна обычно не наблюдается.

Таким образом, мы установили, что хотя норборнадиен (**2m**) не содержит активирующих донорных групп или системы сопряженных кратных связей, он достаточно эффективно взаимодействует с диметилowym эфиром 2-фенилциклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты (**1b**). Данная реакция протекает как *син*-(3+2)-циклоприсоединение **2m** к двойной связи С=С и приводит к образованию **18** в виде единственного *экзо/транс*-диастереомера. Описанная реакция является первым примером циклоприсоединения ДАЦП к норборнадиену.

1.6. (3+2)-Циклоприсоединение при взаимодействии алкенов с донорно-акцепторными циклопропанами¹¹

На основе реакций (3+2)-циклоприсоединения ДАЦП с различными алкенами **19** разработаны методы синтеза функционально замещенных циклопентанов **20** (Схема 25, а) [131-137]. Нужно отметить, что взаимодействие ДАЦП и алкенов может протекать по различным направлениям, для арилзамещенных циклопропанов (3+2)-циклоприсоединение конкурирует с (3+2)-аннелированием [82, 120, 121],⁷ в этом случае образуются замещенные инданы **21** (Схема 25, б). Выбор и субстрата, и алкена, и инициатора играет важную роль и может менять направление реакции. Нужно отметить, что согласно литературным данным, в определенных условиях взаимодействие арилзамещенных ДАЦП с алкенами приводило к образованию и других типов продуктов [135, 138-140].

Схема 25



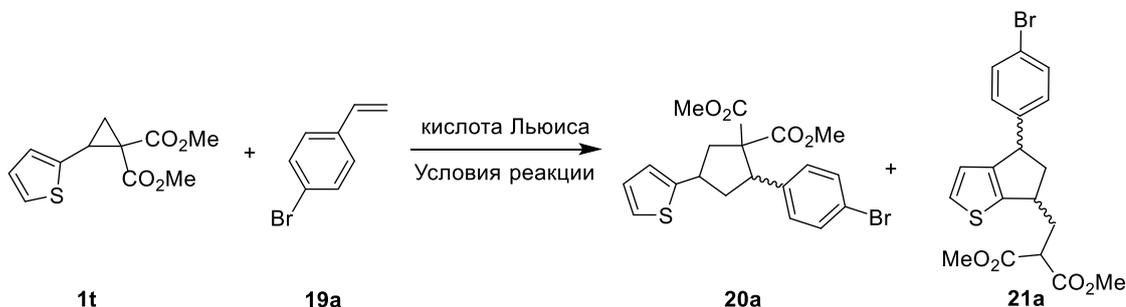
В рамках данной работы была решена задача направленного получения продуктов (3+2)-циклоприсоединения ДАЦП со стиrolами **19a-d** – полифункциональных циклопентанов **20**.

На начальном этапе работы в качестве модельной реакции мы выбрали взаимодействие 2-тиенилзамещенного циклопропана **1t** со стиролом **2a** (Таблица 7). Варьирование природы кислоты Льюиса показало, что CuOTf и MgI₂ не инициируют какой-либо процесс. При использовании в качестве инициатора GaCl₃ образовывалась сложная смесь олигомерных продуктов. Такие кислоты Льюиса, как Sn(OTf)₂, AlCl₃,

¹¹ При подготовке данного раздела, а также разделов 2.1.3-2.1.4 диссертации использована следующая публикация, выполненная автором лично, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 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. // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2024. – № 5. – С1237–1252. (степень участия 35%).

InBr₃ эффективно инициировали взаимодействие этих соединений с образованием смеси продуктов **20a** и **21a** в соотношении, варьирующемся от 2:1 до 1:2.

Таблица 7 Варьирование условий реакции **19a** с циклопропаном **1t**



	Инициатор (мол%)	Растворитель	Время, ч	Т, °С	Выход, % ^a	
					20a (<i>dr</i>) ^b	21a (<i>dr</i>) ^b
1	CuOTf (10)	CH ₂ Cl ₂	24	20	-	-
2	MgI ₂ (10)	CH ₂ Cl ₂	4	20	-	-
3	Sn(OTf) ₂ (10)	C ₂ H ₅ NO ₂	3	0–5	43 (58:42)	28 (73:27)
4	AlCl ₃ (120)	CH ₂ Cl ₂ - CH ₃ NO ₂	2.5	0–5	33 (51:49)	52 (60:40)
5	InBr ₃ (10)	CH ₂ Cl ₂	2	20	23 (64:36)	50 (70:30)
6	Me ₃ SiOTf (120)	CH ₂ Cl ₂	2	0–5	-	11 (50:50) ^c
7	TiCl ₄ (120)	CH ₂ Cl ₂	2	0–5	-	20 (50:50) ^c
8	BF ₃ ·OEt ₂ (120)	CH ₂ Cl ₂	3	0–5	-	43 (50:50)
9	GaCl ₃ (10)	CH ₂ Cl ₂	2	20	- ^d	- ^d
10	SnCl ₄ (140)	CH ₂ Cl ₂	3	20	33 (52:48)	33 (72:28)
11	SnCl₄ (140)	CH₂Cl₂	2	-95 → 40	43 (50:50)	8 (77:23)
12	SnCl₄ (140)	C₂H₄Cl₂	3	83	<5	65 (50:50)

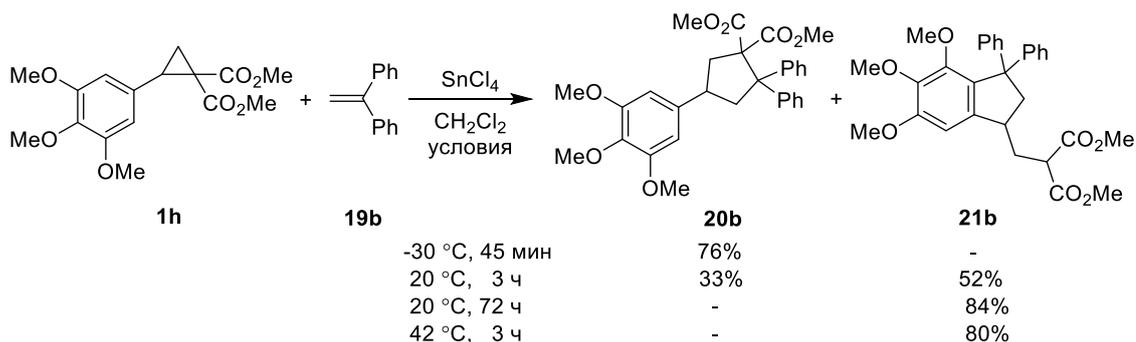
^a Условия реакции: 0.042 М раствор циклопропана **1t** (100 мг, 0.42 ммол), **2a** (0.27 мл, 1.7 ммол). Выходы определены после хроматографической очистки. ^b Соотношение диастереомеров определено на основании данных ЯМР спектроскопии. ^c Выход определен на основании данных ЯМР спектроскопии (внутренний стандарт – нитрометан). ^d Образуется сложная смесь олигомерных продуктов.

Аналогичный результат наблюдался при проведении реакции в присутствии SnCl₄ при комнатной температуре. Однако когда эта кислота Льюиса инициировала реакцию при -95 °С, после чего реакцию смесь постепенно нагревали до 40 °С, с выходом 43% был получен продукт (3+2)-циклоприсоединения **20a**. Напротив, кипячение реакционной смеси в 1,2-дихлорэтано привело к селективному получению

продукта (3+2)-аннелирования **21a** с выходом 65%. Таким образом, можно сделать вывод, что продукт (3+2)-циклоприсоединения **20a** образуется в условиях кинетического контроля, а продукт (3+2)-аннелирования **21a** – в условиях термодинамического контроля.

Этот вывод согласуется с результатами, полученными нами при изучении реакции 3,4,5-триметоксифенилзамещенного циклопропан-1,1-диэфира **1h** с 1,1-дифенилэтиленом **20b**. При проведении этой реакции при $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 45 мин в присутствии 1.4 экв. хлорида олова(IV) с выходом 76% был получен циклопентан **20b**. При выдерживании реакционной смеси при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 3 часов наряду с циклопентаном **20b** был выделен индан **21b**, который оказался единственным продуктом реакции при увеличении ее продолжительности или температуры: при перемешивании при комнатной температуре в течение 3 дней или при кипячении раствора в дихлорметане в течение 3 ч он был получен с выходом 84% и 80% соответственно (Схема 26) [82].

Схема 26



Мы решили исследовать этот процесс более детально и изучили временную зависимость выходов продуктов **20b** и **21b** при перемешивании раствора ДАЦП **1h**, алкена **19b** и хлорида олова(IV) в хлористом метиле при комнатной температуре. Результаты представлены в Таблице 8.

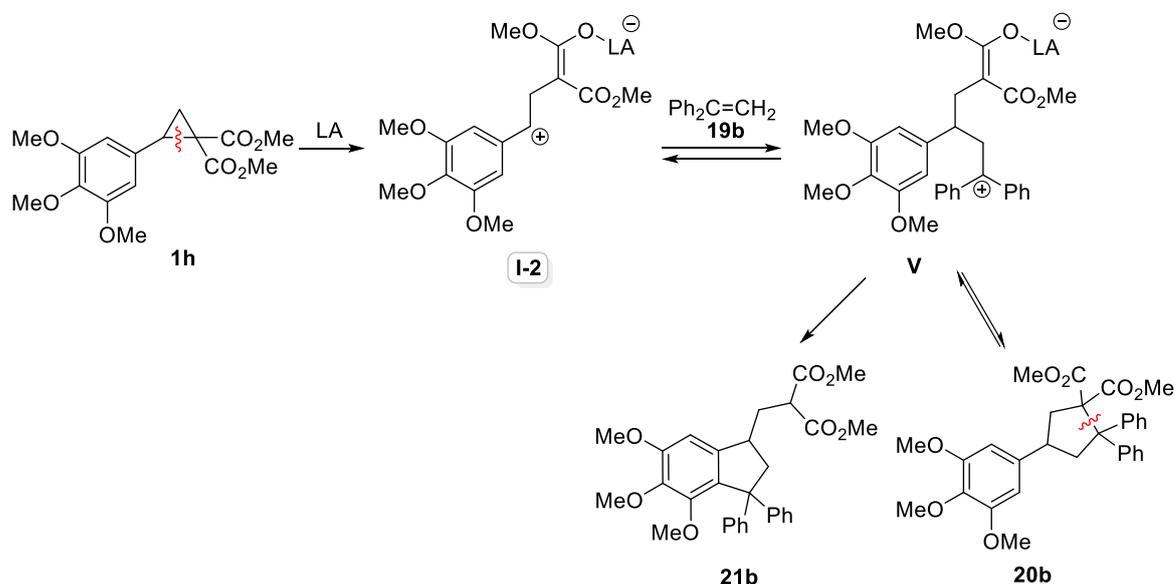
Анализ полученных результатов показывает, что процессы, протекающие при взаимодействии ДАЦП **1h** с алкеном **19b** в присутствии хлорида олова(IV) как инициатора при комнатной температуре можно описать с помощью механизма, представленного на Схеме 27. Координация кислоты Льюиса по сложноэфирным группам ДАЦП вызывает его гетеролиз с образованием цвиттер-ионного интермедиата. Выделение рацемических продуктов при вовлечении в реакцию оптически чистых субстратов [82] подтверждает первоначальный разрыв связи C–C. Образовавшийся цвиттер-ионный интермедиат **I-2** атакует алкен **19b** с образованием нового цвиттер-

ионного интермедиата **V**, который далее либо превращается в циклопентан **20b**, либо вступает во внутримолекулярную реакцию Фриделя-Крафтса, генерируя индан **21b**.

Таблица 8. Временная зависимость соотношения продуктов **20b** и **21b** в реакционной смеси, определенного интегрированием характеристических сигналов в спектре ЯМР ^1H

Опыт	$t_{\text{реакции}}$ МИН	21b : 20b	21b : 20b
		$I \%(\delta 1.99)/I \%(\delta 2.34)$	$I \%(\delta 3.08)/I \%(\delta 3.32)$
1	5	100:90	299:258 = 100:86
2	20	100:82	296:241 = 100:81
3	30	100:81	289:239 = 100:82
4	45	100:79	290:230 = 100:79
5	100	100:79	295:226 = 100:77
6	150	100:74	288:208 = 100:80
7	210	100:74	311:211 = 100:68
8	270	100:66	289:179 = 100:62
9	330	100:58	280:164 = 100:59
10	570	100:50	299:145 = 100:48
11	1615	100:20	294:61 = 100:21
12	1975	100:14	309:56 = 100:18
13	4435	100:6	296:19 = 100:6
14	5695	100:7	298:21 = 100:7

Схема 27

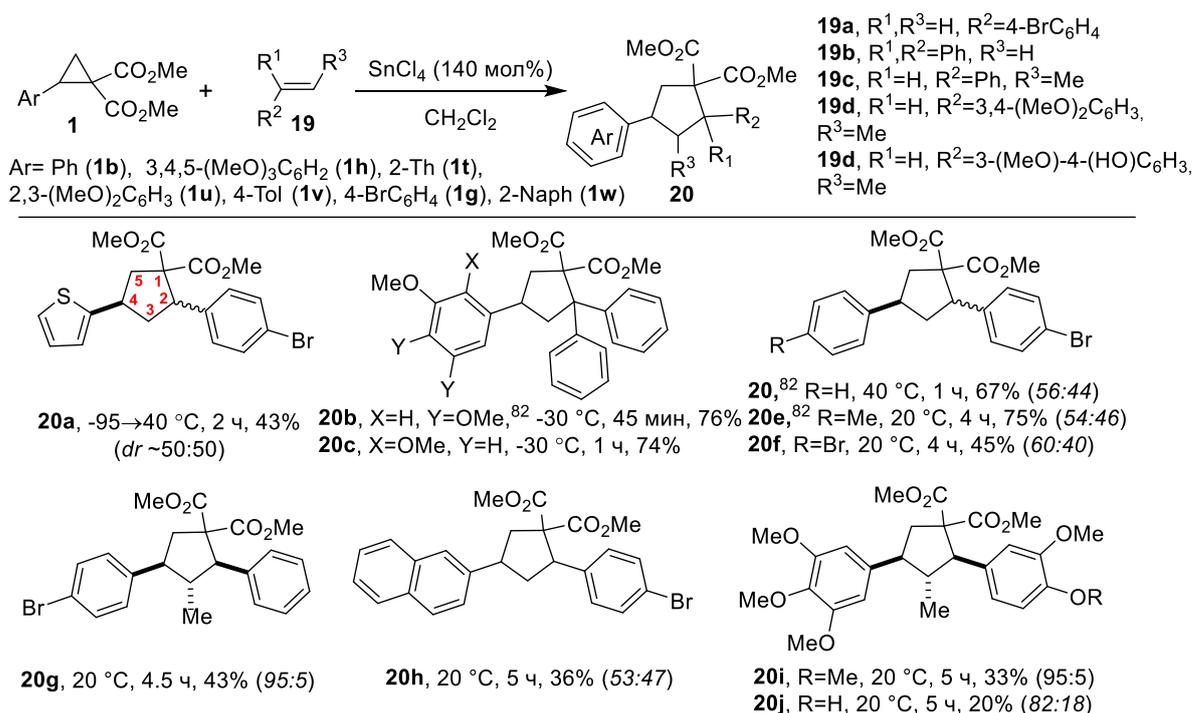


В начальный период конкурирующие процессы образования продуктов (3+2)-циклоприсоединения и (3+2)-аннелирования протекают с сопоставимой скоростью. Однако образование продукта (3+2)-циклоприсоединения является обратимым процессом, и циклопентан **20b** медленно превращается обратно в интермедиат **V**, который таким образом находится в равновесии с **20b**. Напротив, превращение **V** в продукт (3+2)-аннелирования является необратимым. В результате через 3 дня с

хорошим выходом образуется **21b**, в то время как **20b** присутствует в реакционной смеси лишь в следовых количествах.

Было найдено, что для хемоселективного протекания процесса (3+2)-циклоприсоединения необходимо использовать условия кинетического контроля (низкая температура реакции, умеренное время выдерживания), либо применять субстраты, не склонные к взаимодействию с электрофильными реагентами. Используя эти выводы, мы синтезировали серию циклопентанов **20** (Схема 28).

Схема 28



Как можно видеть из представленных результатов, реакцию ДАЦП, обладающих ароматическим заместителем, легко вступающим в реакции электрофильного замещения, с 1,1-дифенилэтиленом (**19b**) нужно проводить при -30 °C. Только в этих условиях стабилизированный третичный карбокатион в интермедиате типа **A** не обладает достаточной энергией, чтобы преодолеть барьер реакции Фриделя-Крафтса, протекающей с потерей ароматичности донорного заместителя, а потому перехватывается малонильным анионом, давая продукты **20b,c**. Повышение температуры проведения этих реакций приводит к получению смесей продуктов (3+2)-циклоприсоединения/аннелирования.

Отмеченной зависимости, однако, не подчиняются реакции циклопропана **1h** 3,4-диметокси-β-метилстиролом (**19d**) и 4-гидрокси-3-метокси-β-метилстиролом (**19e**), образующие циклопентаны при комнатной температуре в реакции с циклопропаном,

активированным к атаке электрофила по *орто*-положению. Этот результат можно объяснить стабилизацией катионного центра в интермедиате типа **A** (Схема 27) *пара*-заместителями в бензольном цикле этих стиролов.

Действительно, согласно расчетам методом теории функционала плотности PBE0-D3BJ/Def2TZVPP относительная стабильность 1-арилэтильных катионов, $\text{ArCH}^+(\text{C})\text{CH}_3$, для 3,4-диметокси и 4-гидрокси-3-метоксифенильных производных на 18.8 и 16.1 ккал/моль выше, чем у незамещенного 1-фенилэтильного катиона.¹² В результате барьер для реакции электрофильного ароматического замещения на стадии превращения интермедиата **A** в индан **4** оказывается слишком высоким в реакциях стиролов **19d** и **19e**, и продуктами реакции оказываются соответствующие циклопентаны **20i,j**. В то же время, высокая стабильность таких катионов бензильного типа обеспечивает легкий разрыв связи C–C в циклопентанах **20**, в результате вклад интермедиата типа **A** в равновесии с индановыми продуктами **21** значительно увеличивается, что приводит к протеканию различных побочных реакций, в первую очередь, к образованию олигомерных продуктов, и продукты **20i,j** образуются с низким выходом.

Отметим, что продукты **20i,j** с оксигенированными арильными заместителями, представляют интерес с точки зрения их потенциальной биоактивности. Во-первых, алкены, участвовавшие в их образовании, структурно близки алкенам, выступающим в качестве мономеров в синтезе лигнанов и лигнаноподобных соединений в природе. Во-вторых, циклопентаны **20i,j** можно рассматривать как структурные аналоги колхициновых алкалоидов, используемых как антираковые агенты, а также для лечения подагры и ряда других болезней благодаря способности ингибировать полимеризацию/деполимеризацию тубулина [141-143].

2,4-Дизамещенные циклопентан-1,1-дикарбоксилаты **20a,d-f,h** образуются в виде смеси диастереомеров в соотношении, близком к 1:1, с небольшим преобладанием изомера с *цис*-расположением арильных заместителей. Напротив, продукты **20g,i,j**,

¹² Относительную стабильность 1-арилэтильных катионов оценивали как разницу свободных энергий Гиббса для изодесмических реакций между замещенным катионом и этилбензолом с образованием 1-фенилэтильного катиона и замещенного этилбензола, используя расчеты методом PBE0-D3BJ/Def2TZVPP (Opt=Tight, Int=Ultrafine) в программном пакете Gaussian 16 C.01. Полученный ряд стабильности (ккал/моль): 1-(3,4-диметоксифенил)этил (0) > 1,1-дифенилэтил (2.2) > 1-(4-гидрокси-3-метоксифенил)этил (2.7) > 1-(4-бромфенил)этил (18.7) > 1-фенилэтил (18.8). Расчеты выполнены кхн Ратмановой Н.К.

образующиеся из 1,2-дизамещенных стиролов, получают с высокой диастереоселективностью, преимущественно в виде *транс,транс*-изомеров. Строение продуктов **20f,g,i,j** было определено с помощью NOESY-спектров (Рис. 8).

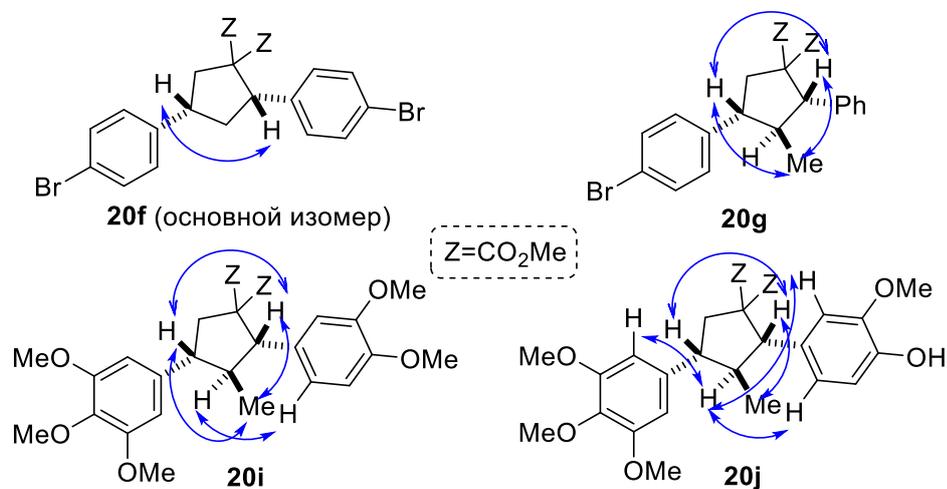


Рис. 8. Ключевые отклики в спектрах NOESY соединений **20f,g,i,j**.

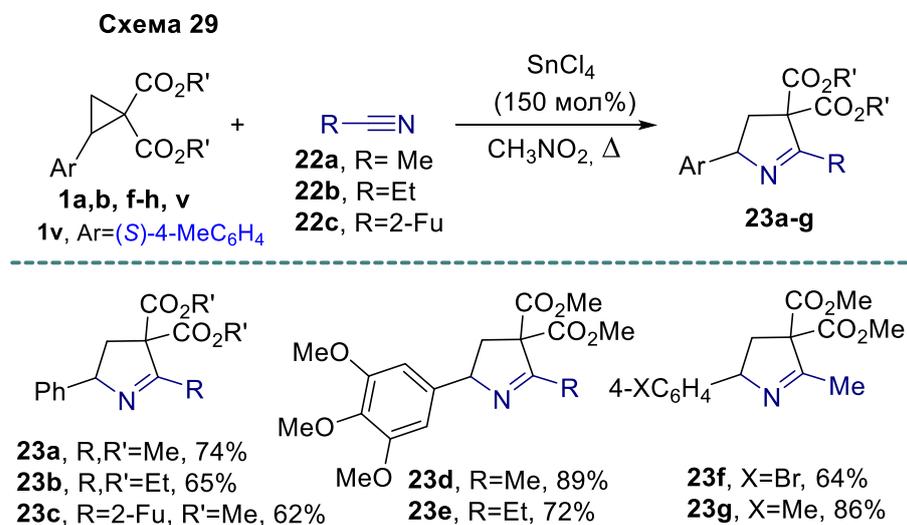
Таким образом, на основе инициируемого хлоридом олова(IV) взаимодействия (гет)арилзамещенных ДАЦП со стиролами предложены подходы к синтезу замещенных циклопентанов и замещенных инданов или их гетероаналогов. Найдено, что образование циклопентанов протекает в условиях кинетически контролируемого процесса (3+2)-циклоприсоединения, а образование инданов – в условиях термодинамически контролируемого процесса (3+2)-аннелирования.

1.7. (3+2)-Циклоприсоединение донорно-акцепторных циклопропанов к нитрилам¹³

Хотя ранее реакции с нитрилами были описаны исключительно для эфиров 2-алкоксициклопропанкарбоновых кислот [144-150], при этом утверждалось, что другие ДАЦП с нитрилами не реагируют [145]. Мы же, напротив, установили, что

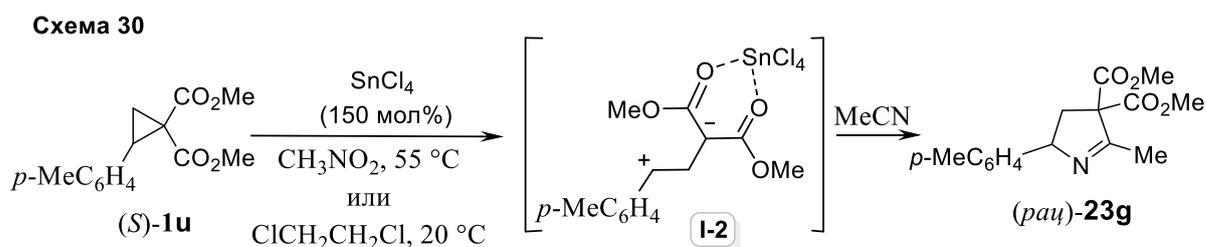
¹³ При подготовке данного раздела, а также разделов 2.1.3-2.1.4 диссертации использована следующая публикация, выполненная автором лично, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 1) Chagarovskiy A.O., Budynina E.M., **Ivanova O.A.**, Trushkov I.V. First synthesis of 2-alkyl- 5-aryl-3,3-bis(methoxycarbonyl)-4,5-dihydropyrroles. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2010. – V. 46. – № 1. – P. 120–122. (степень участия 25%). 2) 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. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2012. – V. 48. – № 5. – P. 825–827. (степень участия 25%).

взаимодействие 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов **1a,f-h,s** с нитрилами **22a-c** легко протекает при иницировании SnCl_4 с образованием продуктов (3+2)-циклоприсоединения - 3,4-дигидро-2*H*-пирролов **23a-g** (Схема 29).



Строение продуктов **23** было определено на основании данных ЯМР спектроскопии. К примеру, в спектрах ЯМР ¹³C характеристичными являются сигналы при δ_c 169-173 м.д., отвечающие четвертичному атому углерода иминового фрагмента. Наличие в структуре **23** двойной связи C=N подтверждается характеристичной полосой поглощения ν_{max} 1660-1670 cm^{-1} в их ИК-спектрах.

При изучении взаимодействия циклопропана (*S*)-**1v** с ацетонитрилом в использованных нами условиях мы обнаружили, что реакция протекает с полной потерей оптической активности, приводя к пирролину (**23g**) в виде рацемической смеси. Аналогичный результат был получен при проведении реакции в 1,2-дихлорэтане в присутствии 1 экв. хлорида олова(IV) при комнатной температуре. В этих условиях ранее для реакций нитрилов с аналогами соединения **1**, содержащими ацильный заместитель при атоме С-3, наблюдалось полное обращение конфигурации атома углерода, связанного с арильным заместителем [151].



Мы полагаем, что причиной рацемизации является протекание реакции через ахиральный цвиттер-ионный интермедиат **I-2**, который образуется в результате

гетеролиза связи C(1)–C(2) циклопропана при координации SnCl₄ по сложноэфирным группам (Схема 30). Это предположение согласуется с полученными нами ранее данными по реакциям ДАЦП типа **1** с диенами, инициируемым SnCl₄ и другими сильноактивирующими кислотами Льюиса в полярных растворителях (раздел 2.1.2).

Таким образом, нами показано, что взаимодействие ДАЦП **1a,b,f-h,v** с нитрилами протекает с исключительной хемоселективностью и приводит к образованию продуктов (3+2)-циклоприсоединения - 3,4-дигидро-2*H*-пирролов - с высокими выходами.

Резюмируя главу, посвященную реакциям (3+n)-циклоприсоединения, необходимо отметить, что одним из самых простых синтетических путей к циклическим системам являются реакции (3+n)-циклоприсоединения трехуглеродных 1,3-диполей к системам двойных или тройных C–C-или C–X связей. Долгое время (3+n)-циклоприсоединение циклопропанов ограничивалось (3+2)-вариантом и считалось необычным процессом, поскольку для насыщенных углеводородов вообще не характерно было циклоприсоединение к какому-либо партнеру, а алкены реагировали с другими 2π-компонентами только при облучении. Внедрение ДАЦП в синтетическую практику коренным образом изменило эту концепцию. В течение последних 15 лет среди известных предшественников трехуглеродной компоненты в формальных процессах циклоприсоединения ДАЦП заняли особое место. Простота получения ДАЦП, стабильность и возможность активации селективного разрыва связи C(1)–C(2) между атомами малого цикла, связанными с акцепторным и донорным заместителями, обеспечили расцвет реакций циклоприсоединения этих соединений. Способность этих субстратов реагировать как синтетические эквиваленты 1,3-цвиттер-иона **I-2** (Схема 4) позволяет им участвовать в реакциях (3+n)-циклоприсоединения. В 2008 г. нам удалось продемонстрировать первый пример реакций циклопропанов с диенами, в которых циклопропаны служат трехатомной компонентой. Взаимодействие ДАЦП с диенами по пути (3+4)-циклоприсоединения открывает путь к формированию семичленных циклов. Кроме этого, на основе взаимодействия ДАЦП со стиrolами и нитрилами нами были разработаны новые методы синтеза пятичленных циклов - замещенных циклопентанов и 3,4-дигидро-2*H*-пирролов.

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 любого другого партнера*. Основная идея этого блока наших исследований заключается в использовании полифункциональных ДАЦП в качестве удобных плурипотентных строительных блоков для получения различных ациклических, алициклических и гетероциклических соединений, в том числе в направленном синтезе природных соединений и их синтетических биоактивных аналогов. В структуру ДАЦП входят трехчленный цикл, электронодонорная группа (чаще всего используются (гетеро)арильные, алкенильные, алкокси-группы) и одна или две электроноакцепторные группы (сложноэфирные, ацильные-, циано-, нитрогруппы и т.д.), связанные с соседними атомами углерода малого цикла. При этом в состав донорного и/или акцепторного заместителя могут быть включены и *дополнительные функциональные группы*, способные при определённых условиях выступать в качестве новых реакционных центров. Синергизм различных типов реакционной способности разнообразных функциональных групп в таких субстратах предопределяет широкий спектр их превращений и позволяет разрабатывать *one pot*, домино-процессы, оригинальные схемы постмодификации с их участием. В этих атом-экономичных процессах оказываются задействовано максимальное число реакционных центров, в противоположность большинству изученных другими исследователями реакций с участием ДАЦП, в которых обычно вовлечены в процесс только атомы углерода С(1), С(2) малого цикла. Рассмотренные в данной главе процессы приводят к заметному увеличению молекулярной сложности в минимальное количество стадий.

Примеры выявленных нами реакций, протекающих только с участием полифункциональных ДАЦП и кислот Льюиса, 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-, четырех- и даже пятиатомной компоненты, попарная комбинация которых приводит к образованию различных циклических систем.

2.1. Реакции изомеризации донорно-акцепторных циклопропанов

А) Циклопропан-пропеновая изомеризация¹⁴

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. Однако термическая изомеризация циклопропанов в пропены представляет собой процесс, который требует очень высокой энергии активации как для исходного незамещенного циклопропана [152], так и для циклопропанов, содержащих акцепторные [153] или донорные [154] заместители. Аналогичная фотохимическая изомеризация является неселективным процессом [155-157]. Поэтому в качестве наиболее перспективной альтернативы можно рассматривать каталитические варианты этого превращения, которое обычно протекает в относительно мягких условиях реакции [158]. Хемоселективность реакции часто бывает низкой если циклопропан содержит боковую цепь с реакционноспособной функциональной группой(ами), поскольку раскрытие трехчленного цикла сопровождается взаимодействием атома(ов) циклопропана с этой функциональной группой, а не превращением циклопропана в пропен [159-162]. Например, так обстоит дело при винилциклопропан-циклопентеновой перегруппировке [163-164] и ее гетероаналогах [165-166], в Коуп-подобном превращении 1,2-дивинилциклопропанов в циклогептадиены [167] и т. д. Кроме этого, монозамещенные циклопропаны могут образовывать два региоизомерных пропена в виде смеси *E/Z*-изомеров. Формально, из 1,2-дизамещенных циклопропанов можно получить до двенадцати изомерных алкенов.

Таким образом, для циклопропан–пропеновой изомеризации в общем случае существует проблема контроля хемо-, регио-, и стереоселективности. Мы предположили, что эта проблем может быть решена при использовании ДАЦП,

¹⁴ При подготовке данного раздела диссертации использована следующая публикация, выполненная автором лично, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: Chagarovskiy A.O., Ivanova O.A., Rakhmankulov E.R., Budylnina 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. // *Adv. Synth. Catal.* – 2010. – V. 352. – № 18. – P. 3179–3184. (степень участия 45%).

содержащих при вицинальных атомах углерода донорные и акцепторные заместители, которые селективно активируют связь С–С между ними. Действительно, нам удалось осуществить хемо-, регио- и стереоселективную изомеризацию широкого круга (гетеро)арилзамещенных ДАЦП **1**, приводящую к труднодоступным стирилмалонатам **24** (Схема 31). Следует отметить, что стирилзамещенные малонаты находят применение в качестве мономеров в синтезе полимерных голографических пленок, полезных для хранения оптической информации [168], и могут быть предшественниками в синтезе различных физиологически активных веществ на основе производных γ -арилбутеновой, γ -арилбутановой кислот (например, Прозак®, терфенадин, β -бензальбутирамид, хлорамбуцил (Рис. 9) [169]. Более того, стирилмалонаты являются полезными строительными блоками для формирования скелета более сложных молекул [170].

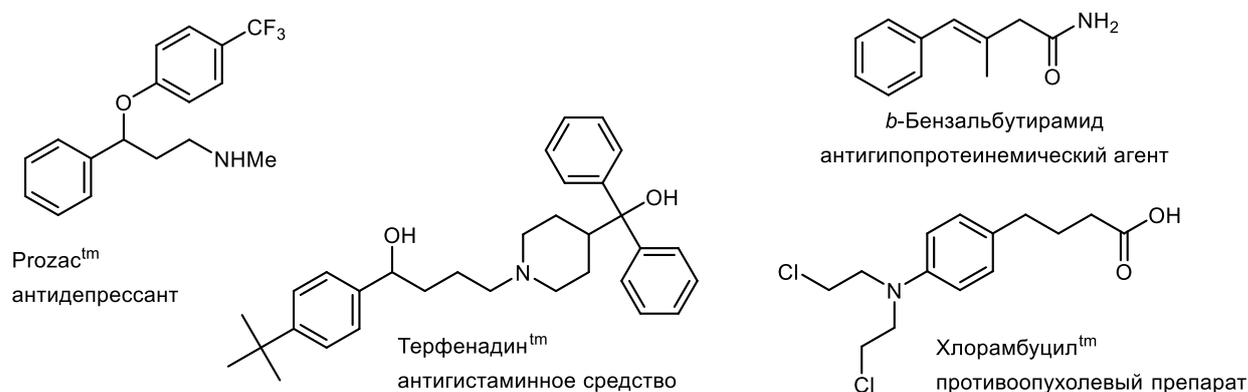
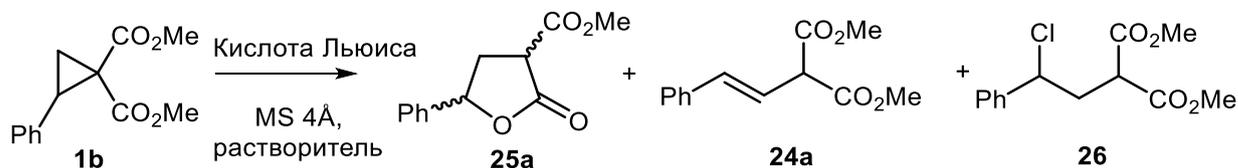


Рис. 9. Примеры физиологически активных производных 4-арилбутеновой, 4-арилбутановой кислот и 4-арилбутиламина.

При оптимизации условий циклопропан-пропеновой изомеризации было установлено, что циклопропан **1b** инертен даже при длительном нагревании без катализаторов или в присутствии слабо или умеренно активирующих кислот Льюиса, таких как $ZnCl_2$, $Yb(OTf)_3$, $Nd(OTf)_3$, $Ce(OTf)_3$, $CuOTf$ (Таблица 9). Напротив, применение более сильных кислот Льюиса, в частности $TiCl_4$, $SnCl_4$, $AlCl_3$, $BF_3 \cdot Et_2O$, $TMSOTf$, приводило к образованию трех типов продуктов (**24-26**), не содержащих трехчленного цикла. Первый продукт — γ -фенил- γ -бутиролактон (**25a**), легко образующийся при различных условиях реакции. Наилучшие выходы целевого продукта - пропена **24a** - были достигнуты при обработке циклопропана **1b** $BF_3 \cdot Et_2O$ в хлорбензоле, $SnCl_4$ в хлористом метиле и $Sn(OTf)_2$ в нитрометане (опыты 1, 2, 7, Таблица 9). Превращение циклопропана **1b** в изомерный пропен **24a** протекало наиболее эффективно при нагревании **1b** в хлорбензоле в присутствии $TMSOTf$ (1.2 экв.) (опыт

9). При перемешивании циклопропана **1b** с 1.2 экв. TiCl_4 хлорид **26** образовывался в виде единственного продукта с высоким выходом (путь **c**, Схема 31). В данном случае источником хлорид-иона выступал TiCl_4 [85].

Таблица 9. Оптимизация условий циклопропан-пропеновой изомеризации **1b**.^a



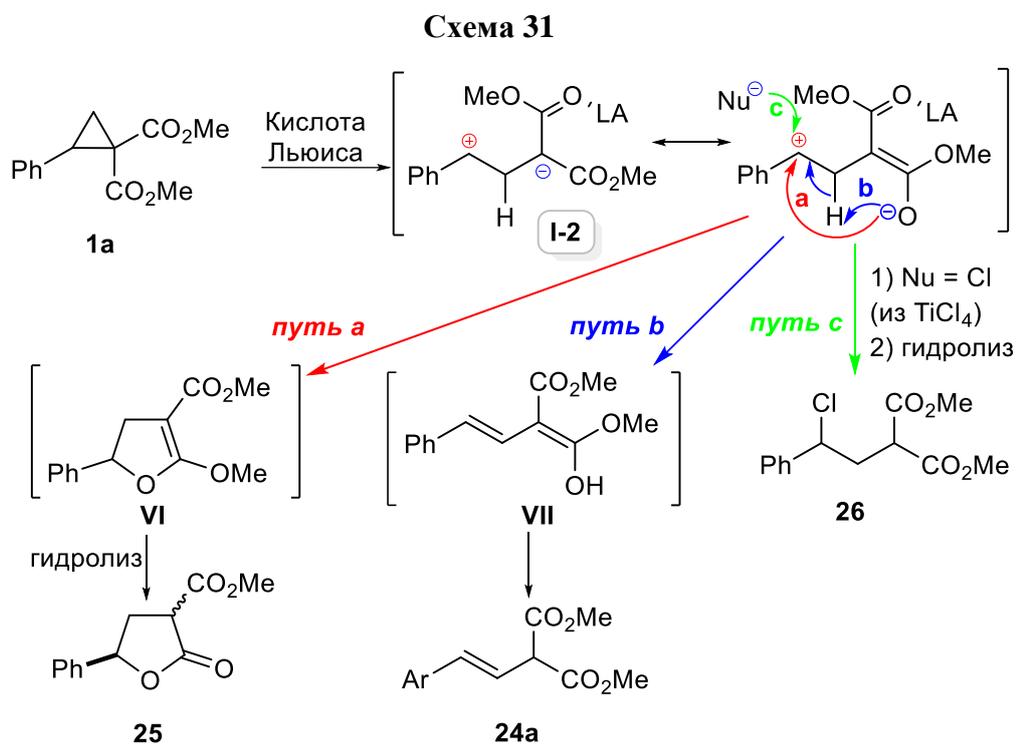
Опыт	Кислота Льюиса	мол %	Растворитель	T [°C]	t [ч]	Выход [%] ^b		
						25a	24a	26
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	120	PhCl	132	3	78	-	-
2	SnCl_4	120	CH_2Cl_2	-78 → 20	3	81	-	-
3	TiCl_4	120	CH_2Cl_2	-20 → 20	20	-	-	76
4	AlCl_3	120	PhCl	20	2	-	-	34
5	AlCl_3	120	CH_3NO_2	50	3	-	31	-
6	$\text{Sc}(\text{OTf})_3/\text{Et}_3\text{N}$	10/20	C_6H_6	80	6	23	56	-
7	$\text{Sn}(\text{OTf})_2$	10	CH_3NO_2	rt	40	77	-	-
8	TMSOTf	200	CH_3NO_2	100	1	71	10	-
9	TMSOTf	120	PhCl	132	3	<5	67	-

^a Условия реакции: концентрация **1b** составляла 0.05-0.1 М.

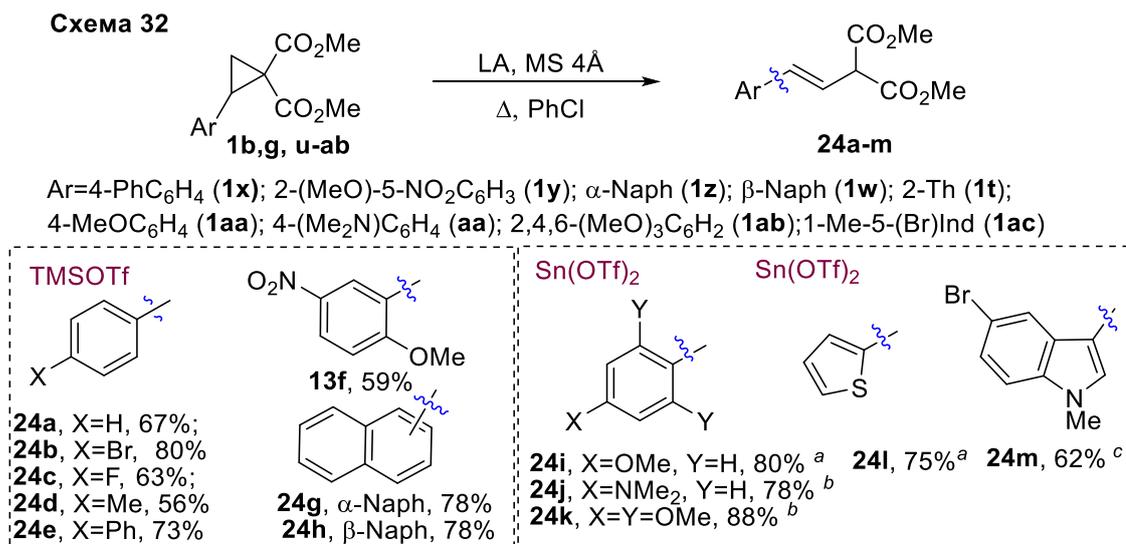
^b Указаны выходы изолированных продуктов после выделения методом препаративной колоночной хроматографии.

Мы предполагаем, основным интермедиатом на пути образования продуктов **24–26** является цвиттер-ион **I-2** (Схема 31), который возникает в результате координации сильной кислоты Льюиса по сложноэфирной группе(ам). При этом лактон **25a**, в виде смеси двух диастереомеров, образуется в результате внутримолекулярной атаки атома кислорода сложноэфирной группы по бензильному атому углерода (путь **a**, Схема 31) и последующего самопроизвольного гидролиза дигидрофурана **VI**. Целевой продукт, стирилмалонат **24a**, по-видимому, образуется в результате атаки атома кислорода сложноэфирной группы в качестве основания (путь **b**, Схема 31), в результате чего возникает диенол **VII**, который подвергается таутомеризация в алкен **24a**. Изомеризация характеризуется высокой региоселективностью: наблюдается образование только алкена **24a**, в котором двойная связь сопряжена с арильным

заместителем. По-видимому, это связано с более высокой стабильностью этого региоизомера по сравнению с изомером со связью C=C, сопряженным с двумя сложноэфирными группами. Для проверки этого предположения мы обработали продукт **24a** метоксидом натрия в метаноле. Красное окрашивание реакционной смеси свидетельствовало в пользу образования высокосопряженного аниона **24a**. Однако гашение реакционной смеси водой привело только к исходному пропену **24a**. Наконец, межмолекулярная нуклеофильная атака хлорид-иона по бензильному карбокатиону (путь **c**, Схема 31) с последующим гидролизом образовавшегося аддукта приводит к образованию хлорпроизводного **26**.



Было установлено, что для изомеризации циклопропанов с электронейтральными донорными ароматическими заместителями необходимо использовать в качестве активаторов сильные кислоты Льюиса, такие как Me_3SiOTf при кипячении в хлорбензоле. В этом случае при изомеризации циклопропанов (**1b,g,p,x,y,z,v,w**) с фенильным, *n*-толильным, α - или β -нафтильным, бифенильным или арильным заместителем, содержащим галоген или нитро группу, пропены **24a-h** образуются с высокими выходами (Схема 32).



^a Реакцию проводили в CH₂Cl₂. ^b Реакцию проводили в CH₃NO₂ при комнатной температуре. ^c Реакцию проводили при 30 мм рт. ст. без растворителя и кислоты Льюиса.

Однако найденные условия реакции не подходили для успешной изомеризации в пропены **24** циклопропанов **1t,z,aa-ac**, обладающих высоконуклеофильными (гетеро)ароматическими заместителями. В этом случае протекали полимеризационные процессы, ведущие к осмолению реакционных смесей.

Мы обнаружили, что изомеризация циклопропанов **1t,z,aa-ad**, обладающих электронобогатыми ароматическими заместителями, эффективно протекает при иницировании кислотами Льюиса средней силы, таких как Sn(OTf)₂, в различных растворителях: в нитрометане или в хлористом метиле. В то же время, циклопропан-пропеновая изомеризация индолилзамещенного циклопропана **1ac** идет уже при небольшом нагреве в вакууме (Схема 32).

Кроме того, нами было показано, что процедуру циклопропан-пропеновой изомеризации можно легко масштабировать, используя 3 г циклопропана **1b** без потери эффективности: стирол **24a** был получен с выходом 77%.

По данным спектров ЯМР ¹H реакционных смесей изомеризация протекает регио- и стереоселективно. Стирилмалонаты **24a–h** образуются исключительно в виде *E*-изомеров, об этом свидетельствуют характерные вицинальные КССВ для фрагмента C(Ar)H=CH–, которые составляют ~16 Гц.

Таким образом, нами была разработана новая методология эффективной катализируемой кислотами Льюиса изомеризации ДАЦП в соответствующие пропены. Контроль хемо-, регио- и стереоселективности этого процесса достигается выбором

циклопропанов, активированных заместителями, подходящего катализатора и условий реакции. Так циклопропаны, имеющие умеренно нуклеофильные арильные заместители, претерпевают изомеризацию при обработке сильно активирующим TMSOTf, тогда как менее активная кислота Льюиса, такая как Sn(OTf)₂, была лучшим катализатором изомеризации для циклопропанов с высоконуклеофильными арильными и гетероарильными заместителями.

Отметим, что помимо разработанного нами варианта изомеризации ДАЦП в стирилмалонаты (или их гетарильные аналоги) группой Томилова, Новикова был предложен альтернативный вариант изомеризации ДАЦП в 2-(гет)арилэтилиден]малонаты – алкены, в которых двойная связь сопряжена со сложноэфирными группами [171]. Выбор хлорида галлия(III) в качестве инициатора контролирует региселективность процесса изомеризации. В 2021 г. эти же авторы предложили для синтеза стирилмалонатов использовать изомеризацию 2-(гет)арилэтилиден]малонатов, протекающую под действием пиридина [172].

Более того, в последние годы, легко получаемые стирилмалонаты из ДАЦП стали использоваться как синтетическая платформа в подходах к замещенным инданам, полициклическим лактонам, 4H-циклопента[b]тиофенам, пергидропиранам, 5,6-дигидропиранонам и другим типам гетероциклов [173-179].

В) Винилциклопропан-циклопентеновая изомеризация с участием алкенилзамещенных ДА циклопропанов¹⁵

Продолжая изучение реакций изомеризации ДАЦП, мы использовали ту же самую методологию в отношении другого типа изомеризации - винилциклопропан-циклопентеновой (ВЦП-ЦП) перегруппировки.

С теоретической точки зрения (ВЦП-ЦП) перегруппировка и ее гетероатомные варианты представляют собой один из наиболее интересных и сложных типов модельных реакций расширения цикла [163, 180-185], поскольку они могут протекать как по согласованному (Рис 10, путь i), так и по ступенчатому механизму. В последнем

¹⁵ При подготовке данного раздела диссертации использована следующая публикация, выполненная автором лично, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: **Ivanova O.A.**, Chagarovskiy A.O., Shumskiy A.N., Krasnobrov V.D., Levina I.I., Trushkov I.V. Lewis Acid-Triggered Vinylcyclopropane-Cyclopentene Rearrangement. // *J. Org. Chem.* – 2018. – V. 85. – № 2. – P. 543–560. (степень участия 50%).

случае в качестве интермедиата может образовываться либо бирадикал **X** (Рис 10, путь ii), либо цвиттер-ионные частицы **Y** или **Z** (Рис 10, пути iii и iv).

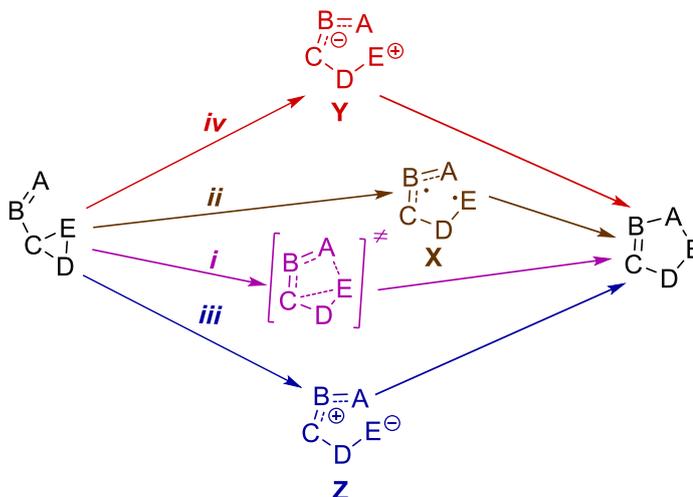


Рис. 10. Механизмы перегруппировки винилциклопропана в циклопентен и ее гетероатомные варианты.

Несмотря на значительные успехи в изучении механизма ВЦП-ЦП перегруппировки, синтетическое применение этого типа реакции все еще ограничено, поскольку в типичных условиях реакции, а именно при нагревании при 300–600 °С [182-188] или фотолизе [189-190], она протекает через образование бирадикального интермедиата **X** (Рис 10, путь ii), поэтому желаемый процесс часто сопровождается разнообразными побочными реакциями [190-192]. Для решения этой проблемы были разработаны варианты ВЦП-ЦП перегруппировки, катализируемые переходными металлами [193-196]. Однако комплексы переходных металлов также способны индуцировать изомеризацию винилциклопропанов в 1,3-диены и другие процессы [197-200]. В результате эффективность ВЦП-ЦП перегруппировки, катализируемой переходными металлами, существенно различается на разных субстратах. Таким образом, разработка альтернативных синтетических протоколов хемоселективного расширения цикла винилциклопропанов в качестве универсального метода формирования циклопентенового фрагмента по-прежнему крайне востребована.

Мы предположили, что разработка нового варианта ВЦП-ЦП перегруппировки, протекающих в мягких условиях реакции, может быть возможной за счет изменения механизма реакции. Если бирадикальный интермедиат **X** ответственен за возникновение нежелательных побочных реакций, правильный выбор заместителей в исходном винилциклопропане, а также применяемых реагентов или катализатора может обеспечить образование цвиттер-ионного интермедиата **Z**-типа [201].

Ожидалось, что гетеролитическому расщеплению трехчленного цикла с образованием интермедиата **Z** будет способствовать «декорирование» связи C=C в исходном винилциклопропане катион-стабилизирующей группой, с одной стороны, и введение анион-стабилизирующего заместителя(ей) в вицинальное положение циклопропана, с другой. Подходящими, легко синтетически доступными субстратами такого типа являются ДАЦП, в которых донором является алкенильная или стирильная группа. Подобно другим ДАЦП, они могут быть дополнительно активированы к раскрытию добавлением кислоты Льюиса за счет ее координации с акцепторной группой (группами), увеличивая стабилизацию анионного фрагмента и способствуя образованию цвиттер-иона **Z**.

В данном разделе диссертационной работы представлены результаты исследования индуцированной кислотами Льюиса ВЦП-ЦП перегруппировки ДАЦП **1r**, **27a**, **c-r**, содержащих разнообразные электроноакцепторные группы и широкий набор заместителей в алкенильном фрагменте.

Наши исследования мы начали с оптимизации условий реакции изомеризации алкенилциклопропанов **1r**, **27a** в качестве модельных субстратов (Таблица 10). Было найдено, что кислоты Льюиса по-разному влияют на эффективность перегруппировки субстратов **1r**, **27a** в соответствующие циклопентены **28a,b**. Слабо активирующие кислоты Льюиса, такие как MgI_2 , $ZnCl_2$, $Sn(OTf)_2$, $Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$, оказались неэффективными для ВЦП-ЦП перегруппировки циклопропана **1r** (строки 1–5). Использование сильно активирующих кислот Льюиса ($AlCl_3$, $BF_3 \cdot OEt_2$) также не приводило к получению целевого циклопентена **28a**: в результате многочисленных побочных процессов образовывались сложные смеси неидентифицированных продуктов (строки 9, 10). Однако было обнаружено, что кислоты Льюиса с умеренной активностью ($TiCl_4$, $SnCl_4$) инициируют перегруппировку **1r** в **28a** со средними выходами (строки 6-8). Наилучший результат был получен при иницировании ВЦП-ЦП перегруппировки **1r** при действии $GaCl_3$; циклопентен **28a** получен с выходом 81% (строка 11). С другой стороны, при использовании в качестве инициатора $GaCl_3$ циклопентен **28b** был получен с выходом только 15%, это связано с протеканием олигомеризации более активного субстрата **27a** (строка 13).

Аналогичный результат был также обнаружен, когда ВЦП-ЦП перегруппировка **27a** была индуцирована MgI_2 (строка 14). Слабо активирующий $Yb(OTf)_3$ не катализирует перегруппировку **27a** в **28b** при комнатной температуре (Таблица 2.10,

Таблица 10. Оптимизация условий реакции винциклопропан-пентеновой изомеризации^{a,b}



№	1r, 27a	Кислота Льюиса [мол%]	Время [ч]		T [°C]	28	Выход [%] ^c
1	1r	MgI ₂	20	4	20	a	-
2	1r	Sn(OTf) ₂	5	24	20	a	-
3	1r	ZnCl ₂	300	5	40	a	40
4	1r	ZnCl ₂	300	9	40	a	46
5	1r	Ni(ClO ₄) ₂ · 6H ₂ O	20	3	83	a	23 ^{c,d}
6	1r	TiCl ₄	110	0.5; 3	-40-20; 20	a	41
7	1r	TiCl ₄	110	0.5; 3	-40-20; 40	a	59
8	1r	SnCl₄	110	2	40	a	63
9	1r	BF ₃ · Et ₂ O	105		-60-20; 20	a	- ^d
10	1r	AlCl ₃	150	0.5	83	a	- ^d
11	1r	GaCl₃	110	1	20	a	81
12	1r	GaCl ₃ ^e	110	1	20	a	60
13	27a	GaCl ₃	100	1	20	b	15 ^d
14	27a	MgI ₂	20	6	20	b	15 ^d
15	27a	SnCl ₄	110	1.5	40	b	87 ^c
16	27a	Yb(OTf) ₃	5	5	20	b	- ^f
17	27a	Ni(ClO₄)₂ · 6H₂O	20	4	20	b	95
18	27a	Sc(OTf)₃	10	3	20	b	91

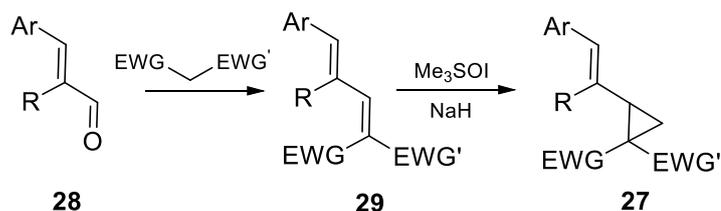
^a Приведены выходы изолированных продуктов. ^b Концентрация **1r**, **27a** в указанном растворителе *ca.* 0.07 M. ^c Приведены выходы, определенные на основе данных ЯМР ¹H спектров реакционных смесей с добавлением внутреннего стандарта 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилоксана. ^d Образовалась сложная смесь продуктов. ^e 0.5 M раствор в пентане. ^f Конверсии не наблюдалось.

строка 16). Однако использование несколько более активных Sc(OTf)₃ и Ni(ClO₄)₂ · 6H₂O приводило к получению целевого циклопентена **28b** с высокими выходами (Таблица 2.10, строки 18, 19). Резюмируя, было найдено, что ВЦП-ЦП перегруппировка менее реакционноспособного 2-стирилциклопропан-1,1-диэфира **1r** может эффективно

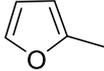
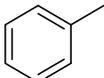
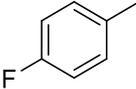
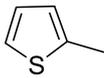
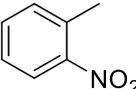
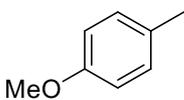
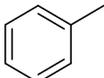
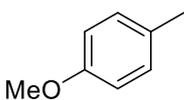
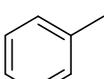
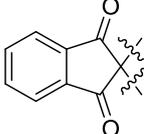
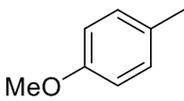
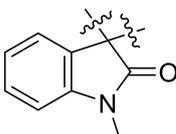
инициироваться GaCl₃ или другими умеренно активными кислотами Льюиса. Напротив, циклопропан **27a**, в котором *para*-метоксигруппа в стирильном фрагменте обеспечивает дополнительную стабилизацию цвиттер-ионного интермедиата Z-типа, перегруппировывается в соответствующий циклопентен **28b** под действием таких слабоактивирующих кислот Льюиса, как Sc(OTf)₃ и Ni(ClO₄)₂·6H₂O. Отметим, что SnCl₄ оказался весьма эффективным катализатором перегруппировки обоих субстратов (строки 8, 15).

Для детального изучения индуцируемой кислотами Льюиса ВЦП-ЦП перегруппировки мы синтезировали широкую серию ДАЦП **27**, имеющих разнообразные заместители в алкенильном фрагменте и различные акцепторные группы. Общая схема синтеза включает конденсацию Кнёвенагеля коммерчески доступных или легко получаемых коричневых альдегидов и их гетероциклических аналогов **29** с различными СН-кислотами с последующим циклопропанированием аддуктов **30** илидом серы по методу Кори-Чайковского (Таблица 11).

Таблица 11. Синтез циклопропанов **27**.

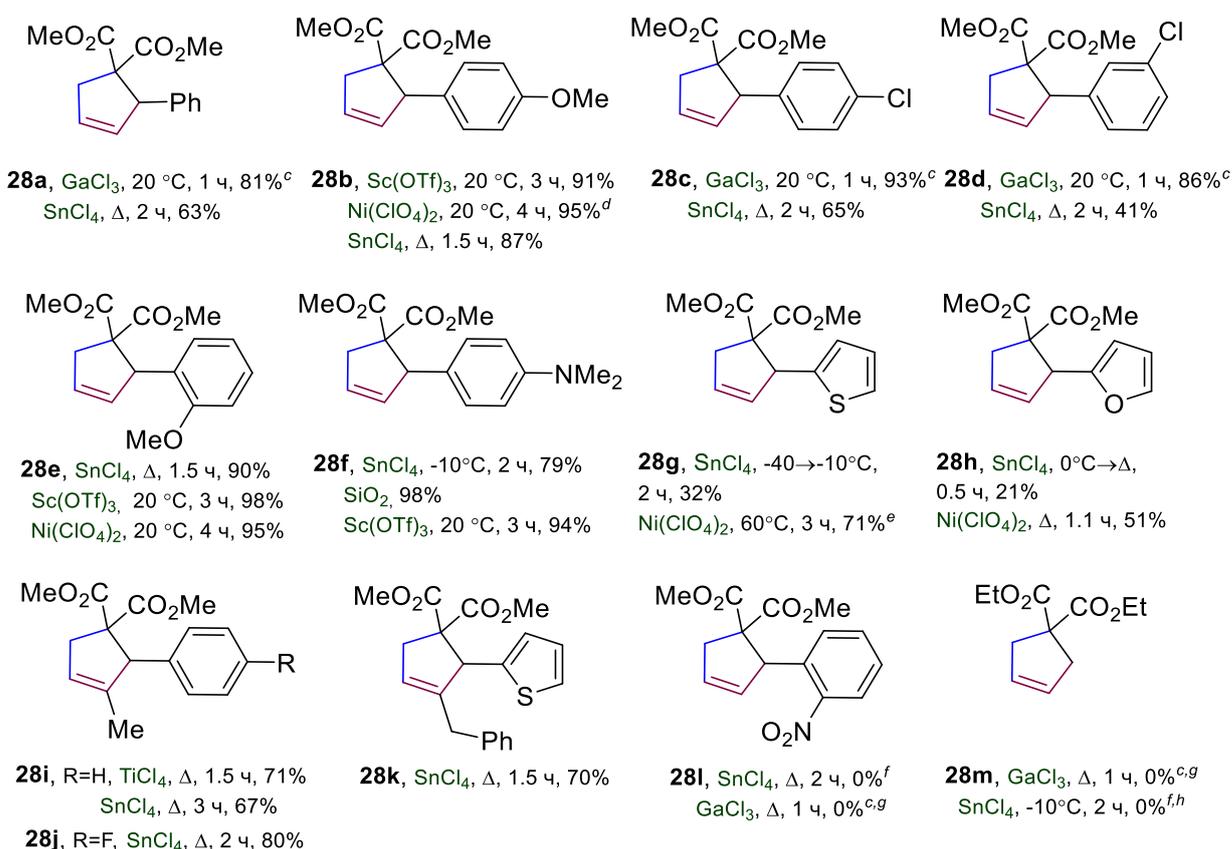
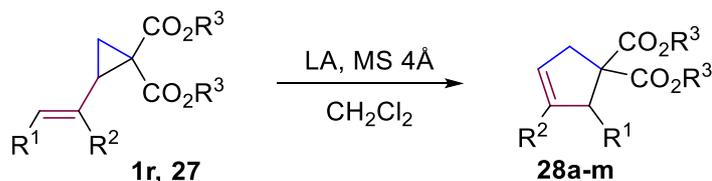


№	29,27	Ar	R	EWG	EWG'	Выход (%) ^a [dr] ^b	
						29	27 ^c
1	c		H	CO ₂ Me	CO ₂ Me	96 ^d	67
2	d		H	CO ₂ Me	CO ₂ Me	88 ^d	69
3	e		H	CO ₂ Me	CO ₂ Me	87 ^d	76
4	f		H	CO ₂ Me	CO ₂ Me	79 ^d	61
5	g		H	CO ₂ Me	CO ₂ Me	61 ^d	76

6	h		H	CO ₂ Me	CO ₂ Me	71 ^d	85
7	i		Me	CO ₂ Me	CO ₂ Me	82 ^d	74
8	j		Me	CO ₂ Me	CO ₂ Me	78 ^d	65
9	k		CH ₂ Ph	CO ₂ Me	CO ₂ Me	71 ^d (59:41)	70 (65:35)
10	l		H	CO ₂ Me	CO ₂ Me	74 ^d	58
11	n		H	PO(OMe) ₂	CO ₂ Me	87 ^d (61:39)	67 (56:44)
12	o		H	CN	CO ₂ Me	77 ^e	65 (65:35)
13	p		H	CN	CO ₂ Me	93 ^e	71 (94:6)
14	q		H			68 ^d	88
15	r		H			37 ^f (72:28)	49 (54:46)

^a Приведены выходы изолированных продуктов. ^b Соотношение диастереомеров [*dr*] определяли по данным спектров ЯМР ¹H реакционных смесей. ^c Условия реакции: алкен **29** (1.0 экв.), Me₃SOI (1.2 экв.), NaN (1.2 экв.) в ДМФ или ДМСО (0.15 М). ^d Условия реакции: диметилмалонат (1 экв.), ArCHO (1 экв.), AcOH (0.2 экв.) и пиперидин (0.02 экв.) в толуоле или бензоле (0.33 М). ^e Метилцианоацетат (1 экв.), ArCHO (1 экв.) и пиперидин (0.10 экв.) в метаноле (1.1 М). ^f N-метилоксиндол (1.0 экв.), ArCHO (1,5 экв.), NaOH (2 экв.) в EtOH–H₂O (1:1, 0.25 М).

Затем мы исследовали границы применимости инициируемой кислотами Льюиса ВЦП-ЦП перегруппировки по отношению к винилциклопропанам, обладающим различными заместителями у двойной связи (алкил-, арил-, гетарил-) алкенильного фрагмента (Схема 33). Реакции проводили в оптимизированных условиях, ранее найденных для модельных реакций, с учетом относительной электронодонорной способности различных (гетеро)ароматических групп субстрата.

Схема 33. ^{a,b}

^a Приведены выходы изолированных продуктов. ^b 0.07 М раствор циклопропана **1r, 27** обрабатывали кислотой Льюиса (1.0 экв. GaCl₃, 1.1–1.5 экв. SnCl₄, 0.1 экв. Sc(OTf)₃, 0.2 или 1.0 экв. Ni(ClO₄)₂•6H₂O) при указанных условиях. ^c Реакцию проводили в 1,2-ДХЭ. ^d Во всех экспериментах Ni(ClO₄)₂ использовали как гексагидрат. ^e Реакцию проводили в α,α,α-трифтортолуоле. ^f Хлориды **30a,b** были получены в качестве единственного продукта (Схема 20). ^g Гекс-2,4-диеноаты **31a,b** были получены (Схема 34). ^h Реакцию проводили в нитрометане.

В результате было обнаружено, что 4-хлорстирил- и 3-хлорстирилзамещенные циклопропаны **27c,d**, в которых электронодонорные свойства ароматической группы подобны свойствам незамещенной фенильной группы в **1r**, ведут себя аналогично циклопропану **1r**. А именно, в этом случае циклопентены **28c,d** образовывались с высокими выходами при обработке GaCl₃ и с умеренными выходами при обработке SnCl₄. Напротив, реакционная способность циклопропанов **27e,f**, содержащих

электронобогатенные стирильные заместители, аналогична реакционной способности субстрата **27a**; а циклопентены **27e,f** были получены с высокими выходами при индуцировании перегруппировки SnCl_4 , $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ или $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Кроме того, мы обнаружили, что *n*-(диметиламино)стирилзамещенный циклопропан **27f** превращается в циклопентен **27f** уже во время очистки на силикагеле, т.е. кислотности силикагеля уже достаточно, чтобы вызвать изомеризацию такого субстрата. Очевидно, что электронодонорные ароматические группы значительно увеличивают поляризацию и облегчают разрыв связи C(1)-C(2) в трехчленном цикле, что способствует генерации цвиттер-ионного интермедиата типа **Z** (Рис. 8).

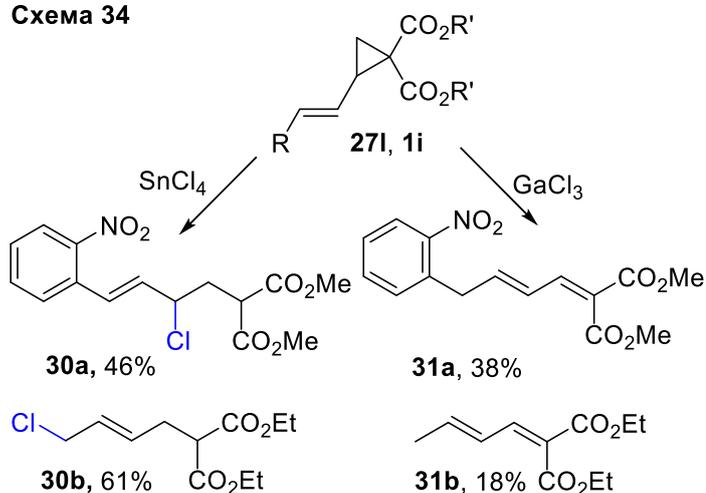
Тем не менее, SnCl_4 -индуцированная перегруппировка 2-(2-тиенилэтенил)- и 2-(2-фурилэтенил)циклопропан-1,1-диэфиров **27g,h** в соответствующие циклопентены **28g,h**, несмотря на высокую катион-стабилизирующую способность этих гетероароматических заместителей, протекает с низкими выходами. По-видимому, это можно объяснить склонностью тиофензамещенных ДАЦП к катионной олигомеризации, индуцированной кислотами Льюиса [158, 122, 202] и известной лабильностью фуранового цикла в кислых условиях [203-205]. К счастью, использование $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в качестве катализатора позволило преодолеть эти сложности и получить целевые циклопентены **27g,h** с приемлемыми выходами.

Установлено, что субстраты **27i-k**, имеющие алкильную группу в α -положении двойной связи, успешно подвергаются изомеризации под действием SnCl_4 с образованием полизамещенных циклопентенов **28i-k** с высокими выходами. Примечательно, что SnCl_4 -индуцированная изомеризация циклопропана **27g** протекает при охлаждении, тогда как та же кислота Льюиса индуцирует перегруппировку 2-(2-тиенил-1-фенилпропен-2-ил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата **27k** только при кипячении. При этом циклопентен **28k** образовывался с выходом 70%. Мы предполагаем, что наличие алкильной группы замедляет перегруппировку, но эффективно влияет на нежелательные побочные реакции, такие как олигомеризация, подавляя их.

В противоположность вышеупомянутым примерам, при иницировании SnCl_4 реакций раскрытия циклопропана **27l**, содержащего 2-нитростирильный заместитель, и винилциклопропана **1i**, циклопентены не образуются даже в следовых количествах. Вместо этого ациклические хлорсодержащие продукты **30a,b** были получены с умеренными выходами (Схема 34). Попытки иницировать ВЦП-ЦП перегруппировку

для **27i**, **1i** с помощью GaCl₃ также оказались неудачными. В этом случае в качестве единственного низкомолекулярного продукта были получены диены **31a,b**, содержащие систему двойных связей, сопряженную со сложноэфирными группами.

Схема 34



Эти результаты показывают, что цвиттер-ионный интермедиат **Z** должен быть достаточно стабильным, чтобы принять конформацию, необходимую для образования пятичленного цикла. Если катионный центр недостаточно стабилизирован, другие процессы начинают конкурировать с ВЦП-ЦП перегруппировкой. При использовании SnCl_4 в качестве катализатора были получены продукты раскрытия малого цикла хлорид-ионом, при этом источником нуклеофила служила кислота Льюиса. В случае GaCl_3 , не склонного давать хлорид-ион в реакции с теми или иными субстратами, преобладает изомеризация ДАЦП **27** в соответствующие диены¹⁶ [207].

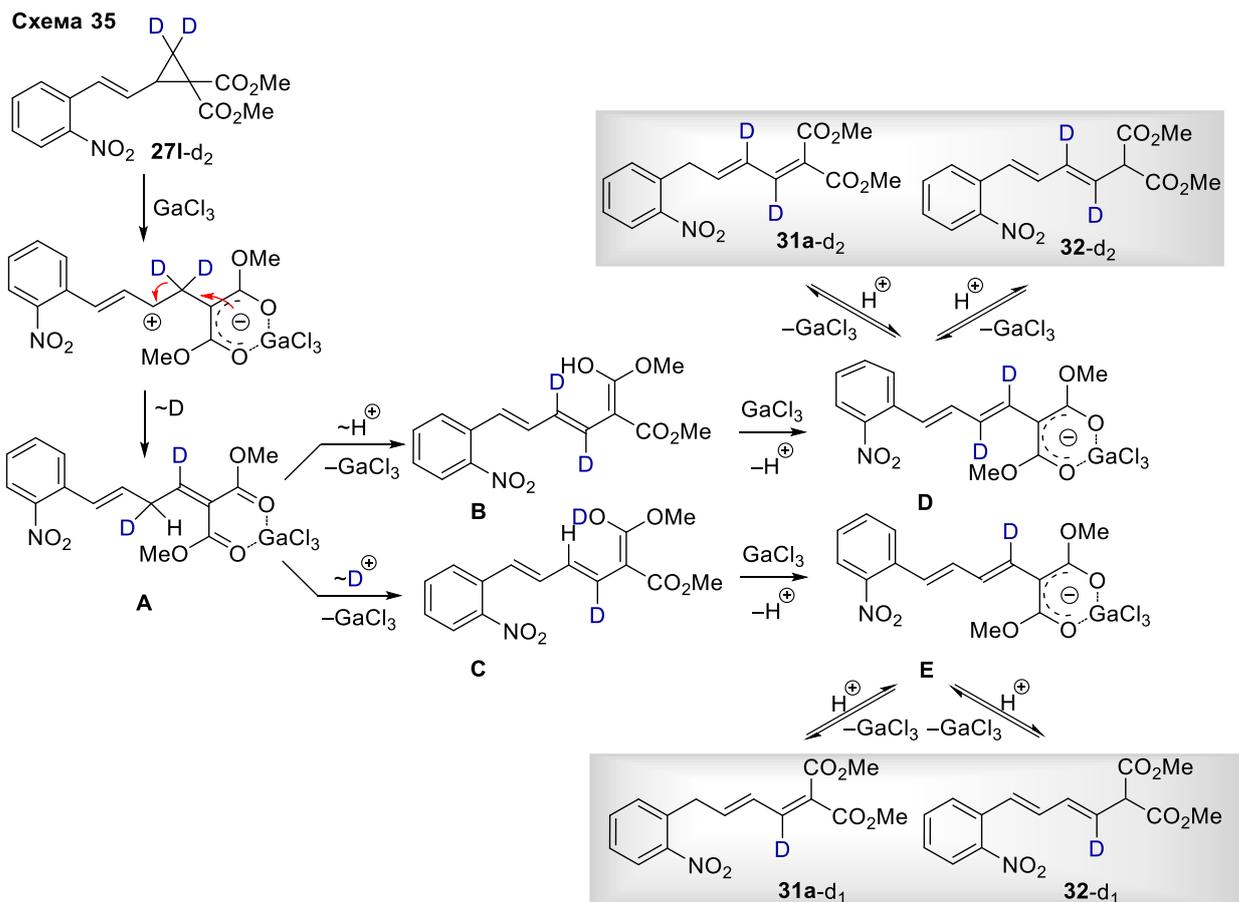
Различная хемоселективность в реакциях циклопропанов **27i**, **1i** согласуется с результатами исследований реакционной способности разнообразных 2-алкенилциклопропан-1,1-диэфиров по отношению к различным нуклеофилам. Основным фактором, влияющим на направление нуклеофильной атаки, является наличие заместителя(ей) у алкенильного фрагмента: когда алкенильная группа имеет заместитель(и) при β -атоме углерода, обычно образуются продукты SN_2 -подобной реакции [208-209], в то время как циклопропаны с незамещенной винильной группой, такой как **1i**, реагируют как по SN_2 -подобному, так и по SN_2' -подобному механизмам в зависимости от условий реакции и природы нуклеофила [210-214].

Для того чтобы пролить свет на механизм образования диенов **31**, мы синтезировали циклопропан **27i-d₂**, дейтерированный по положению C(3) трехчленного

¹⁶ Показано, что при обработке **1i** Et_2AlCl и AgBF_4 образуется смесь диэтилэфирных аналогов хлорида **30b** и диена **31b** [207].

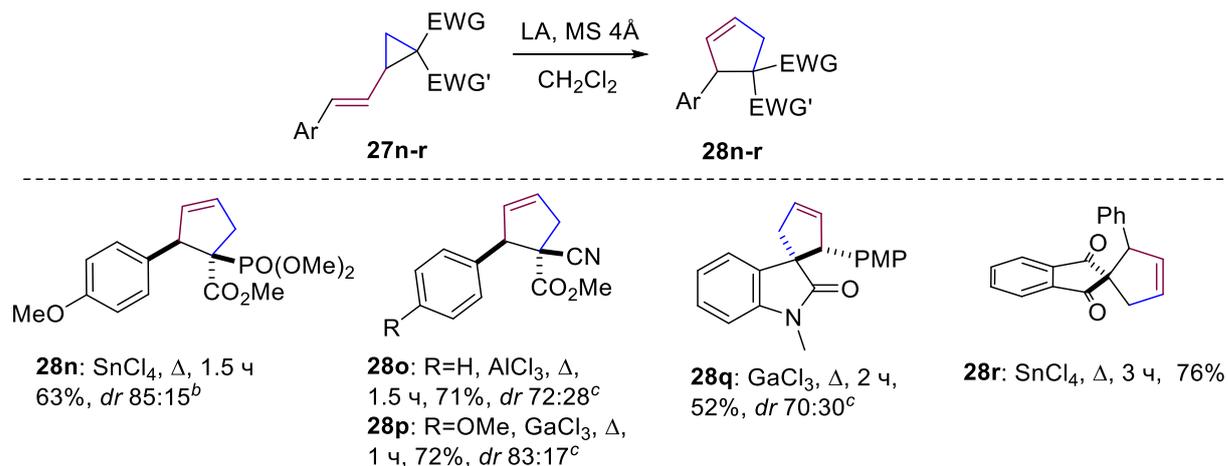
цикла, и исследовали его превращения, индуцированные обработкой GaCl₃. Обнаружено, что через 30 мин реакционная смесь содержала диены **31a-d₂**, **31a-d₁** и **32-d₂** в соотношении 1:0.37:0.32 вместе с продуктами олигомеризации (Схема 35), при этом изомерный диен **32** после кипячения в течение 1 ч в реакционной смеси отсутствует. Мы полагаем, что координация GaCl₃ с эфирной группой(ами) индуцирует гетеролиз связи C(1)–C(2) в трехчленном кольце с образованием 1,3-цвиттер-ионного интермедиата **Z**-типа. Дейтеридный сдвиг в этом интермедиате привел к образованию диена **A** с несопряженными двойными связями C–C. Затем он подвергся изомеризации в более стабильные продукты **31** и **32** посредством 1,5-сдвига протона или дейтерия от СНD-группы к карбонильному атому кислорода с образованием триенолов **B** и **C** соответственно. Ранее сообщалось об аналогичной миграции гидрид-иона в реакциях 2-арилциклопропан-1,1-диэфиров, индуцированных GaCl₃, с образованием 2-арилэтилиденмалонатов [215-217]. В соответствии с общим принципом, согласно которому более тяжелые изотопы имеют меньшую подвижность, миграция протонов происходила быстрее, чем миграция дейтерия. Комплексообразование GaCl₃ с **B** или **C** сопровождалась депротонированием с образованием енолятов **D** и **E**, содержащих соответственно два или один атом дейтерия. Эти еноляты протонируются по бензильному или малонильному атомам углерода с образованием диенов **31a** и **32**. Диены **31a** более стабильны, возможно, из-за стереоэлектронных эффектов *орто*-нитрогруппы. В результате **32-d₂** все еще присутствовал в реакционной смеси в виде минорного изомера через 0.5 часа, но не наблюдался через 1 час. Согласно предложенному механизму, соединение **32-d₁** также должно присутствовать в реакционной смеси, полученной после кипячения с обратным холодильником в течение 0.5 ч. Однако точность интегральных измерений для разных сигналов минорного продукта **32-d₂** не позволила однозначно определить относительное содержание **32-d₁** в исследуемой смеси.

Кроме того, нами была изучена иницируемая 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 36). Кроме того, 1'-метил-2-(4-метоксистирил)-спиро(циклопропан-1,3'-оксидол) **27n** – циклопропан, обладающий одной акцепторной группой – изомеризуется в соответствующий спиро(циклопент-3-ен-1,3'-



оксиндол) **28h** с приемлемым выходом и диастереоселективностью. Точно так же спироактивированный циклопропан **27r**, полученный из индан-1,3-диона, гладко превращается в соответствующий спиро(циклопентен-3,2'-индан-1,3-дион) **28r**. Этот результат противоположен ранее опубликованным данным о хемоселективной изомеризации 1,1-диацил-2-винилциклопропанов и родственных им субстратов в дигидрофураны при катализе хлоридом Cu(I) и различных комплексов переходных металлов [218-219].

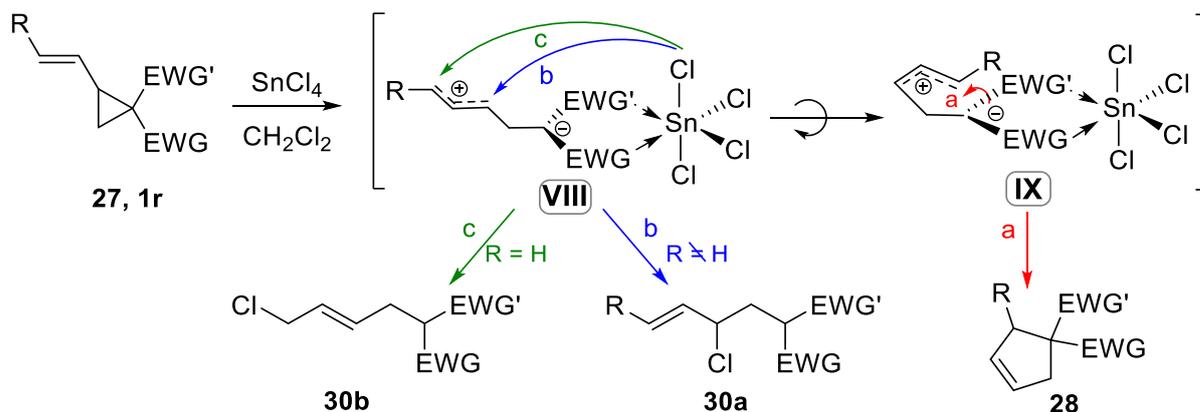
Отметим, что субстраты **27o,p** с *цис*-расположением ароматического заместителя и цианогруппы образуют соответствующие циклопентены **28** в виде смеси двух диастереомеров. При этом оба изомера циклопропана **27n**, использованные в диастереомерно чистой форме, дают циклопентен **28n** в виде диастереомерной смеси с одинаковым соотношением *цис:транс*-изомеров. То же самое справедливо и для перегруппировки циклопропана **27q** в спиро-продукт **28q**. Это однозначно подтверждает гипотезу о промежуточном образовании цвиттер-иона **Z**-типа при превращении **27** в **28** и согласуется с термодинамическим контролем стадии циклизации, приводящей к равновесной смеси диастереомеров.

Схема 36^a

^a Приведены выходы изолированных продуктов. ^b Соотношение диастереомеров [*dr*] определяли по данным спектров ЯМР ¹H реакционных смесей. ^c Диастереомерное соотношение определяли из массового соотношения выделенных изомеров.

На основе полученных результатов мы предложили следующий механизм для этих превращений (Схема 37). Во-первых, координация кислоты Льюиса по акцепторному заместителю(ям) приводит к раскрытию малого цикла с генерацией цвиттер-иона **VIII**, содержащего стабилизированные электрофильные и нуклеофильные центры. Затем этот цвиттер-ион подвергается 1,5-циклизации в циклопентен **28** посредством нуклеофильной атаки малонат-аниона на аллильный катион (путь **a**, Схема 37). Напротив, в тех случаях, когда аллильный катион не стабилизирован дополнительно заместителями (**27i**, **1i**), он присоединяет хлорид-ион, источником которого служит SnCl₄ с образованием продуктов **30a** или **30b** (пути **b** и **c**, Схема 37) или подвергается изомеризации в диены **31**.

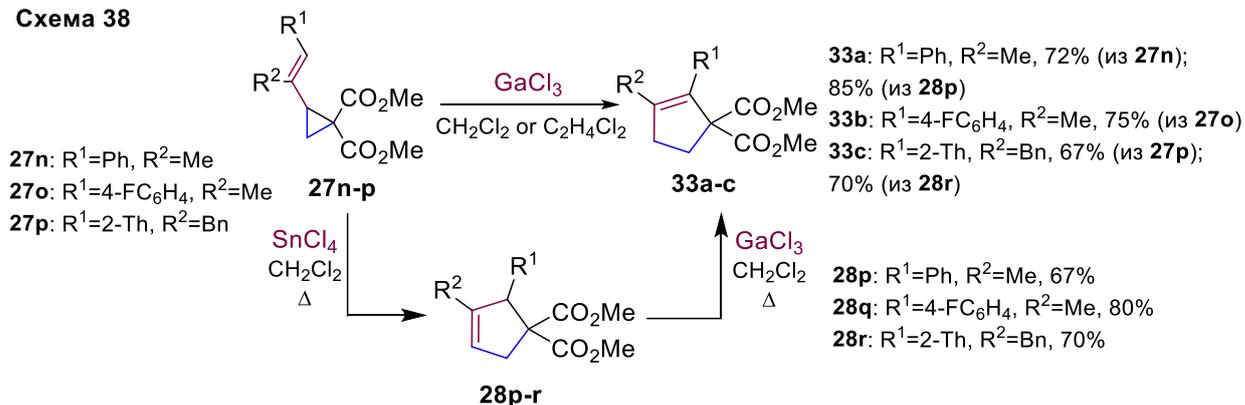
Схема 37



Мы нашли, что инициированная кислотой Льюиса изомеризация циклопропанов **27n-p**, содержащих тризамещенную двойную связь, может приводить не только к соответствующим циклопентенам **28p-r**, но также и к изомерным продуктам **33a-c** (Схема 38). Хемоселективность изомеризации может регулироваться простой

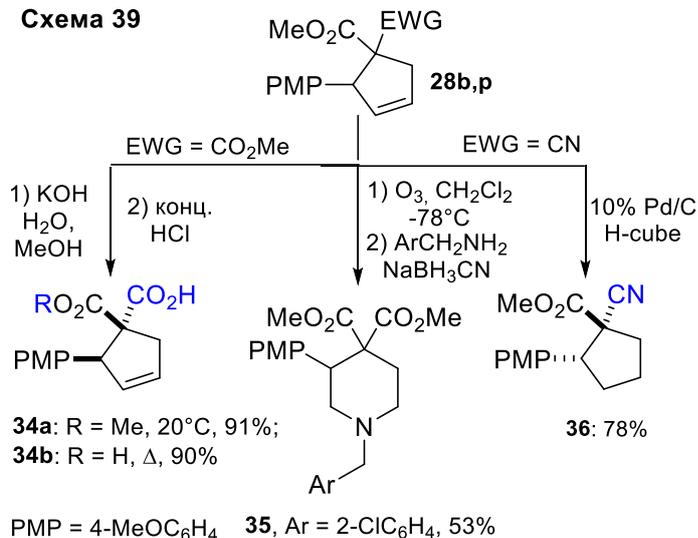
модификацией условий реакции. А именно, кипячение раствора циклопропанов **27n-p** в CH_2Cl_2 в присутствии GaCl_3 приводит к синтезу циклопентенов **33a-c**, вместо изомерных продуктов **28**, полученных в индуцируемых с помощью SnCl_4 реакциях. Контроль состава реакционной смеси инициированного при действии GaCl_3 процесса методом ^1H ЯМР спектроскопии путем отбора проб через определенные промежутки времени показал, что циклопентены **33** являются промежуточными продуктами при образовании циклопентенов **28**. Очевидно, что последняя стадия в образовании **33a-c** - изомеризация циклопентена **28** с тризамещенной двойной связью в более стабильный циклопентен **33**, содержащий тетразамещенную двойную связь. Это заключение было однозначно подтверждено контрольными экспериментами, которые показали, что циклопентены **28p,r** изомеризуются в циклопентены **33a,c** в мягких условиях в присутствии GaCl_3 .

Схема 38



Способность к легкой модификации ароматической группы, электроноакцепторных заместителей, а также $\text{C}=\text{C}$ двойной связи в пятичленном цикле делает полученные циклопентены **28**, **33**

Схема 39



привлекательными предшественниками в синтезе различных соединений с полезными свойствами. Так, при действии KOH в водном метаноле при комнатной температуре циклопентен **28b**, подвергается частичному стереоселективному омылению, приводящему к гемималонату **34a** с высоким выходом. В сравнении, щелочной гидролиз **28b** при кипячении в водном метаноле приводит к двухосновной

кислоте **34b**. Кроме того, мы показали, что циклопентен **28b** может быть превращен в 3-арилпиперидин **35**, при этом пиперидиновый фрагмент является распространенным структурным фрагментом различных биоактивных соединений [218-219]. Так, пиперидин **35** был синтезирован на основе двухстадийной схемы, включающей озонолиз циклопентена **28b** с последующим восстановительным аминированием полученного диальдегида 2-хлоробензиламином и NaBH_3CN . Наконец, было показано, что **28p** может быть легко и селективно восстановлен до соответствующего циклопентана **36** (Схема 39).

Завершая этот раздел, отметим, что согласно литературным данным ВЦП-ЦП перегруппировка, являясь важным инструментом в построении циклопентенового фрагмента, может протекать также под действием оловоцентрированных радикалов [223] и при действии комплексов $\text{Ni}(0)$ на основе N-гетероциклических карбенов [224]. Кроме этого, были разработаны различные родственные, инициируемые кислотами Льюиса, процессы, протекающие с участием винилциклопропанов и приводящие к циклопентенам [225-228]. В том числе, в 2023 г была разработана энантиоселективная версия реакции при катализе комплексами на основе палладия [229].

Таким образом, интерес химиков-органиков к разработке ВЦП-ЦП перегруппировки, новых способов ее инициирования не ослабевает и по сей день. Нами было продемонстрировано, что 2-стирилциклопропан-1,1-диэфиры и их гетероциклические аналоги в присутствии кислот Льюиса подвергаются изомеризации в соответствующие 2-(гет)арилциклопент-3-ен-1,1-диэфиры в мягких условиях реакции с высокими выходами. В отличие от большинства известных методов ВЦП-ЦП перегруппировки этот синтетический протокол не предполагает использование катализаторов на основе переходных металлов.

2.2. Реакции рециклизации донорно-акцепторных циклопропанов, содержащих в своей структуре дополнительную функциональную группу¹⁷

¹⁷ При подготовке данного раздела диссертации использована следующая публикация, выполненная автором лично, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: Chagarovskiy A.O., Ivanova O.A., Trushkov I.V. Donor-Acceptor Cyclopropanes with Nucleophilic Group at *ortho*-Position of Donor Aromatic Substituent. *AIP Conf. Proc.* – 2020. – V. 2280. – 050011. (степень участия 25%).

В данной части работы основное внимание было уделено возможности использования неизученных ранее полифункциональных ДАЦП в качестве удобных строительных блоков в получении гетероциклов различных классов. В структуру таких циклопропанов в составе донорного (или акцепторного) заместителя включены *дополнительные функциональные группы*, способные при определённых условиях выступать в качестве новых реакционных центров (Рис 11). Присутствие дополнительных функциональных групп в активированных циклопропанах позволило осуществить ранее неизвестные реакции рециклизации, протекающие с формированием нового цикла, аннелированного к (гетеро)ароматическому заместителю. Синергизм различных типов реакционной способности разнообразных функциональных групп в таких субстратах предопределяет широкий спектр их превращений и позволяет разрабатывать *one pot*, домино-процессы, оригинальные схемы постмодификации с их участием. В этих атом-экономичных процессах может быть задействовано максимальное число реакционных центров, что в результате приводит к значительному результату приводит к значительному увеличению молекулярной сложности в минимальное количество стадий.

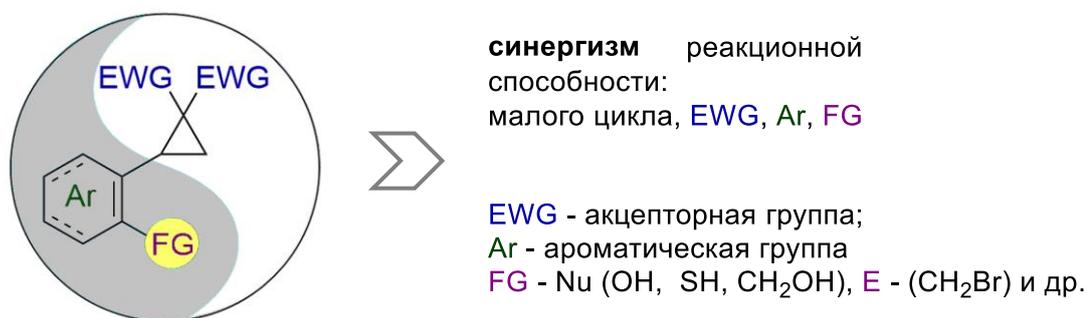


Рис. 11. Новые ДАЦП как полифункциональные субстраты.

А) Метод синтеза производных 2,3-дигидробензо[*b*]фуранов и 2,3-дигидробензо[*b*]тиофенов¹⁸

В этом разделе наше внимание было сфокусировано на ДАЦП, в которых донорная группа не только способствует поляризации связи C(1)–C(2) между атомами,

¹⁸ При подготовке данного раздела диссертации использована следующая публикация, выполненная автором лично, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: **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. // *Org. Lett.* – 2018. – V. 20. – № 24. – P. 7947–7952. (степень участия 32%).

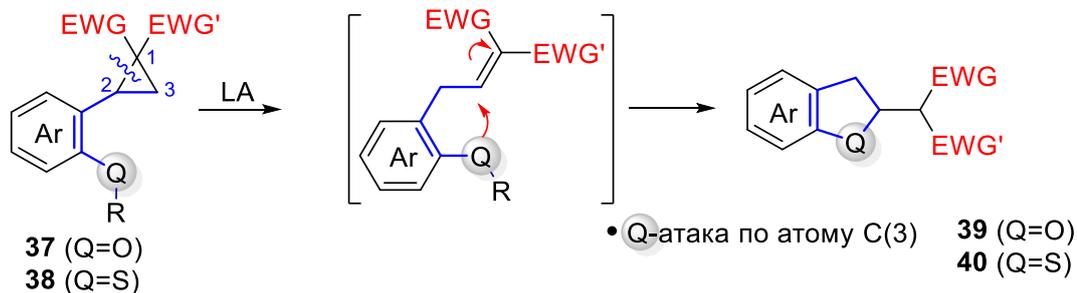
несущими акцепторные и донорные заместители (облегчая разрыв этой связи), но и обеспечивает дополнительный реакционный центр для построения циклических молекул. Такие субстраты, для простоты можно охарактеризовать как ДАЦП, в которых донор является «не только донором». Они представляют собой перспективные платформы для синтеза разнообразных циклических систем за один синтетический шаг с контролируемой реакционной способностью и селективностью. При этом, уже на стадии синтеза таких ДАЦП необходимо стратегически ввести необходимую функциональную группу, выбрав соответствующий тип предшественников с прединсталлированным реакционным центром. Недавно в литературе сообщалось о некоторых интересных превращениях подобных полифункциональных ДАЦП, обеспечивающих возможность быстрого доступа к различным структурам [230-236].

Начиная свои исследования превращений циклопропанов с заранее введенной в структуру функциональной группой, «кодирующей» последующее поведение и тип реакционной способности, мы выбрали циклопропаны, содержащие в качестве донорного заместителя ароматические или гетероароматические группы, в *орто*-положении которых находятся спиртовая и тиольная функции. Мы предположили, что на основе рециклизации таких ДАЦП может быть разработан внутримолекулярный вариант нового направления их нуклеофильного раскрытия (Схема 40). 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 связи между С(1)–С(2) атомами. Традиционный путь взаимодействия ДАЦП с нуклеофилами связан с атакой по 2-ому положению малого цикла. Нетипичное поведение становится возможным благодаря инициируемой кислотой Льюиса изомеризации циклопропана в соответствующий алкен, в котором двойная связь сопряжена с электроноакцепторным заместителем, и последующему внутримолекулярному нуклеофильному присоединению по типу реакции Михаэля. Такая способность ДАЦП реагировать, как изомерные электрофильные алкены была ранее продемонстрирована в работах Томилова, Новикова и работах нашей группы [46, 139, 158, 171, 202, 237-238]. Наша гипотеза заключалась в том, что рециклизация ДАЦП типа **37,38**, имеющих 2-гидрокси- или 2-меркаптоарильные группы, из-за высокой нуклеофильности (тио)фенольного фрагмента, обеспечит подход к функционализированным бензанелированными пятичленным гетероциклам, таким как 2,3-дигидробензо[*b*]фураны **39** и 2,3-дигидробензо[*b*]тиофены **40**.

Схема 40

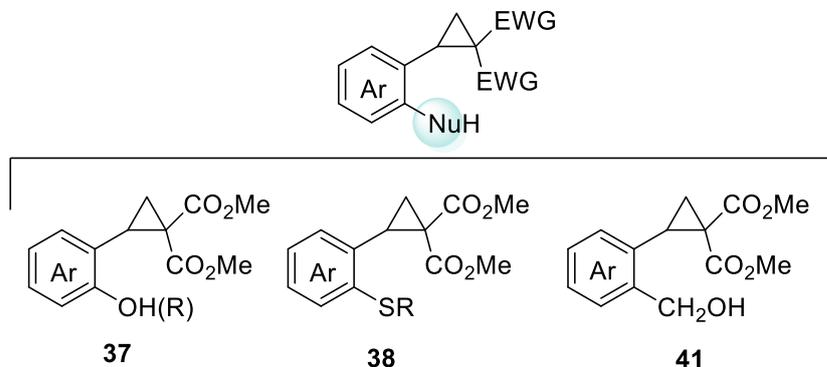
Домино-последовательность

"изомеризация-внутримолекулярная нуклеофильная атака"; Q = O, S



Постоянный интерес к эффективным методам синтеза этих гетероциклов обусловлен их широким распространением в качестве структурного фрагмента в природных и биологически активных соединениях, например таких как *гризофульвин* [239], *рамелтеон* [240], *рокагламид* [241], *затосетрон* [242] и др.

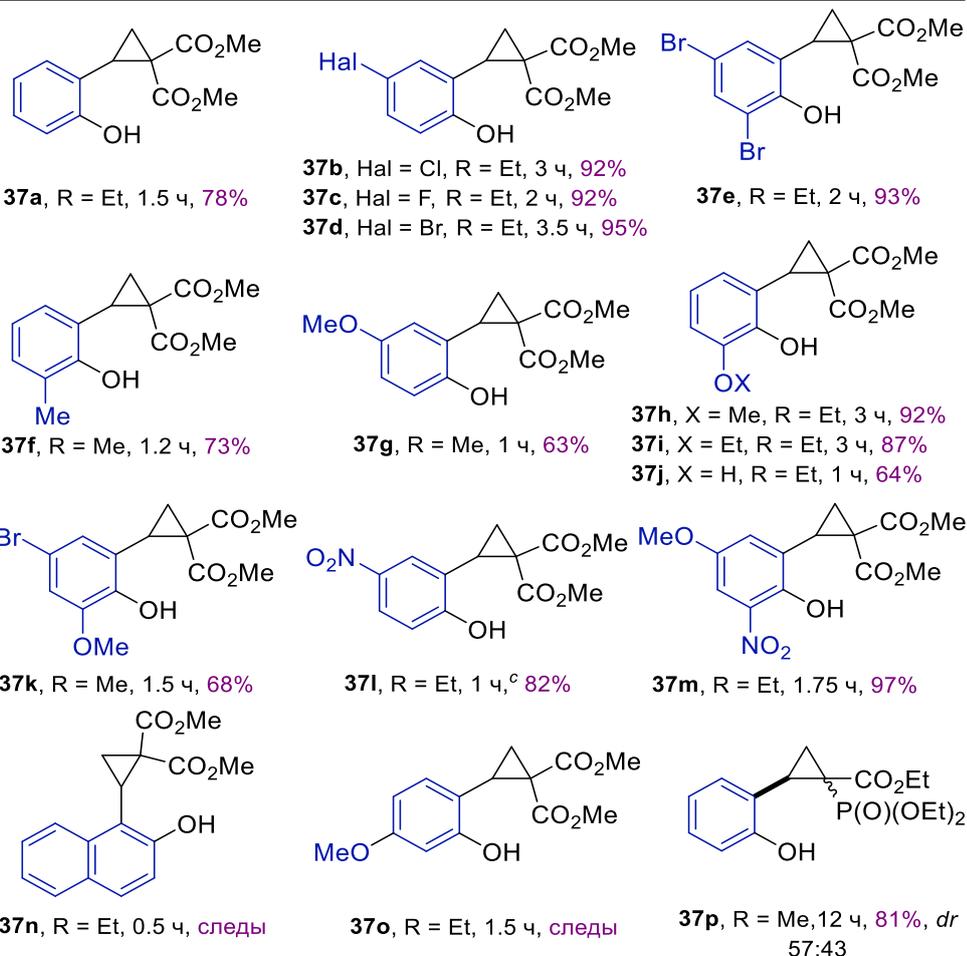
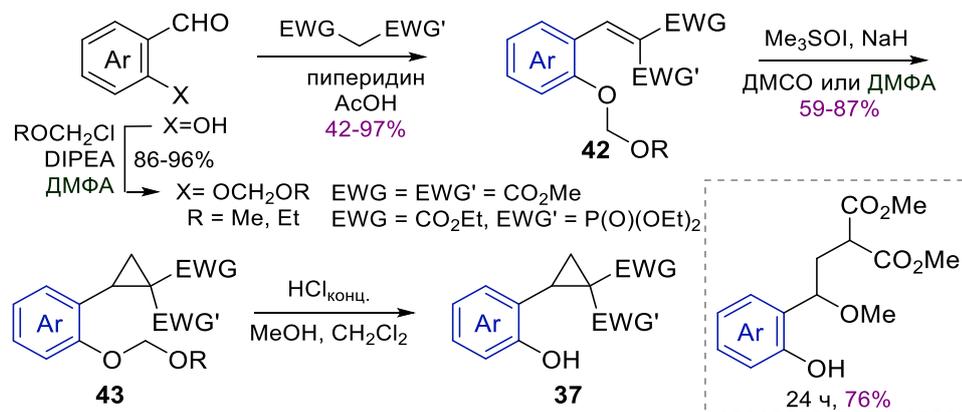
На начальном этапе были разработаны методы синтеза неописанных ранее ДАЦП, содержащих в *орто*-положении ароматического заместителя исходного циклопропана функциональные группы: $-\text{OH}(\text{R})$, $-\text{SR}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, способные выступать в качестве дополнительного нуклеофильного центра (Схема 41).

Схема 41**В) Синтез орто-гидроксибензилзамещенных циклопропанов**

Для получения 2-(*орто*-гидроксибензил)циклопропан-1,1-диэфиров 37 , содержащих различные группы в ароматическом цикле, в качестве исходных соединений были использованы коммерчески доступные салициловые альдегиды. Синтез таких циклопропанов основан на простой последовательности стадий, включающей: а) защиту гидроксигруппы; б) реакцию Кневенагеля; в) циклопропанирование полученного алкена 42 по методу Кори-Чайковского; г) удаление защитной группы в циклопропанах 43 (Схема 42).

Защитная группа на спиртовой функции должна быть толерантной к щелочным и слабокислым условиям и легко удаляться, не затрагивая малый цикл или акцепторный заместитель. В результате перебора различных защитных групп, включая *трет*-бутоксикарбонильную (Boc) и тозилные функции, было показано, что наиболее подходящими для наших целей являются метоксиметильная (MOM) и этоксиметильная

Схема 42



^a Реакционные условия: **43** (0.84–6 ммоль, 1 экв., 0.13 M), CH₂Cl₂, MeOH (1:2), водн. HCl (10 экв.), комнатная температура. ^b Выходы изолированных продуктов. ^c Температура реакционной смеси: 40 °C.

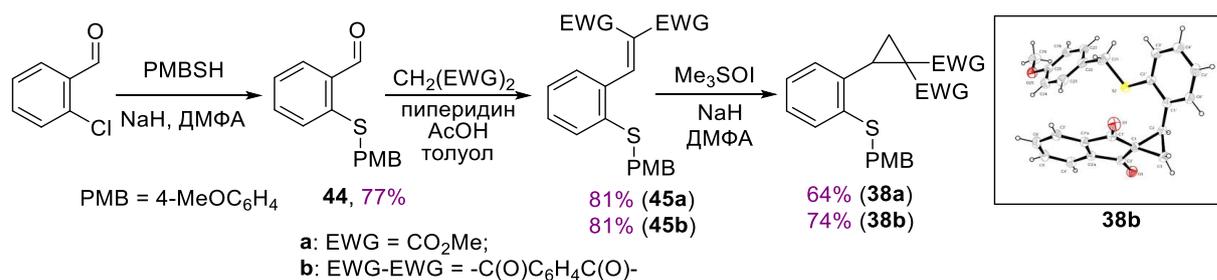
(EOM) группы. Отметим, что удаление защитной группы следует выполнять очень осторожно, контролируя время реакции, для того чтобы предотвратить образование побочных продуктов. Из-за более продолжительного времени реакции циклопропаны могут раскрываться метанолом. Было показано, что оптимальное время реакции зависит от электронной природы донорного и акцепторного заместителей. В каждом случае контроль за ходом реакции и оптимального времени реакции осуществляли методом ТСХ и анализом спектров ЯМР ^1H проб реакционных смесей.

В результате нами была получена серия циклопропанов **37** с выходами от умеренных до высоких, за исключением соединений **37n,o**, содержащих 2-гидрокси-1-нафтильный и 4-метоксифенильный заместители в качестве донорных групп (Схема 42).

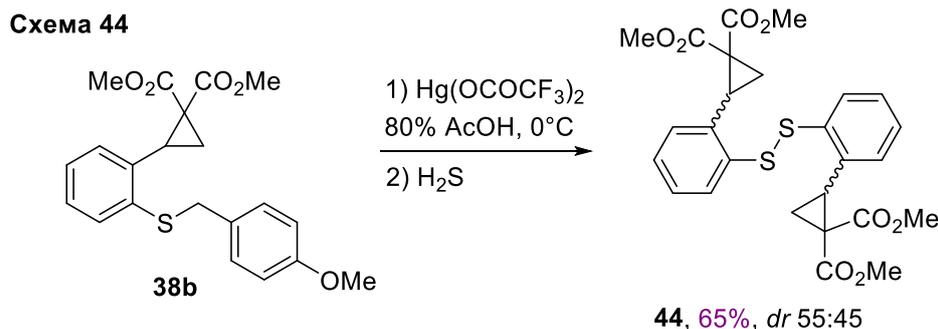
С) Синтез циклопропанов **38**, содержащих в *орто*-положении ароматического заместителя тиольную группу

Для синтеза циклопропанов **38**, содержащих в *орто*-положении ароматического заместителя тиольную группу была использована следующая синтетическая схема: 1) синтез 2-[(4-метоксибензил)сульфанил]бензальдегида **44**; 2) реакция Кневенагеля с участием полученного альдегида и малонового эфира или индандиона **45**; 3) получение циклопропанов **38** по методу Кори-Чайковского (Схема 43). Строение циклопропана **38b**, полученного из продукта реакции Кневенагеля с участием 1,3-индандиона, однозначно определено методом РСА (CCDC 1875039).

Схема 43

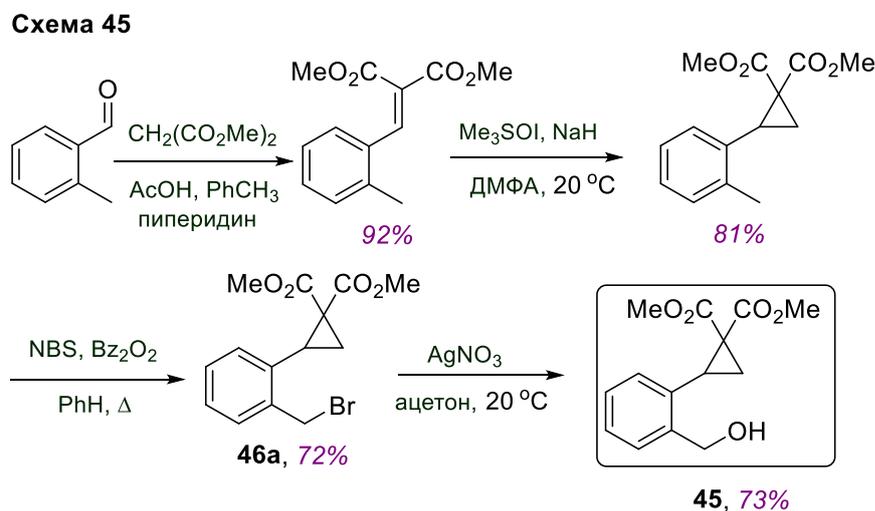


Попытки снять защитную группу с атома серы в синтезированном полифункциональном циклопропане не привели к желаемому результату, вместо целевого циклопропана образовывался дисульфидный продукт **44** нетривиального строения в виде смеси двух диастереомеров (Схема 44).



D) Синтез донорно-акцепторных циклопропанов, содержащих в *орто*-положении ароматического заместителя $-\text{CH}_2\text{OH}$

Для синтеза исходного ДАЦП **45**, содержащего в *орто*-положении ароматического заместителя такую функциональную группу как $-\text{CH}_2\text{OH}$, мы разработали подход, основанный на реакции нуклеофильного замещения при насыщенном атоме углерода в диэфире 2-(бромметил)фенилзамещенном циклопропане **46** (Схема 45). Такой циклопропан является доступным соединением и был получен радикальным бромированием по бензильному атому углерода соответствующего метильного производного. Введение гидроксигруппы проводили при действии на бромид **46** нитрата серебра в ацетоне при комнатной температуре. Особое внимание уделяли выбору мягких условий проведения реакций, для того чтобы избежать нуклеофильного раскрытия малого цикла.

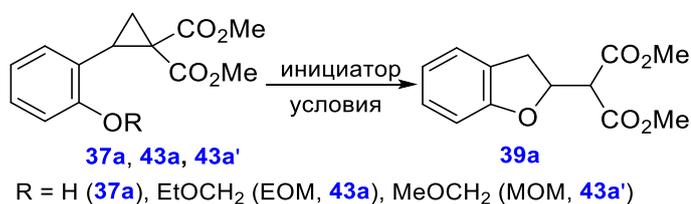


Таким образом, из ароматических альдегидов, содержащих в *орто*-положении к формильной группе подходящую функциональную группу (в явном, защищенном или латентном виде), были получены ранее неизвестные типы полифункциональных ДАЦП.

Е) Новый метод получения производных 2,3-дигидробензо[*b*]фуранов, 2,3-дигидробензо[*b*]тиофенов на основе внутримолекулярного нуклеофильного раскрытия донорно-акцепторных циклопропанов

На следующем этапе исследований мы искали условия реализации для перегруппировки циклопропанов **37** и их защищенных производных в 2,3-дигидробензо[*b*]фураны **39**, используя **37а**, а также его ЕОМ и МОМ производные **43а,а'** в качестве модельных соединений. Для оптимизации условий реакции была проведена серия опытов при варьировании инициаторов, температуры реакции, полярности растворителя, соотношения и концентрации реагента.

Таблица 12. Оптимизация условий реакции модельного циклопропана **37а**, **43а**, **43а'**^{*a,b*}



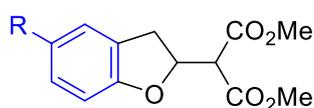
№	Инициатор (мол%)	R	Растворитель	T (°C)	t (ч)	Выход 39а (%)
1	GaCl ₃ (110)	H	CH ₂ Cl ₂	0	0.3	10
2 ^c	GaCl ₃ (110)	H	CH ₂ Cl ₂	-25	0.3	-
3	MgI ₂ (20)	H	CH ₂ Cl ₂	20	24	следы
4	MgI ₂ (20)	H	PhCl	100	1	42
5	MgI ₂ (20)	H	CH ₃ NO ₂	100	1	46
6	Mg(ClO ₄) ₂ (20)	H	CH ₃ NO ₂	100	1	<5
7	MgBr ₂ ·OEt ₂ (120)	H	C ₂ H ₅ NO ₂	100	1.5	61 ^c
8	MgBr ₂ ·OEt ₂ (120)	H	PhCl	100	1.5	51
9	MgBr₂·OEt₂ (120)/ NH₄OAc (120)	H	PhCl	100	1.5	78
10	MgBr ₂ ·OEt ₂ (120)/DIPEA (120)	H	PhCl	100	2.5	28 ^d
11	MgBr ₂ ·OEt ₂ (120)/ NH ₄ OAc (120)	МОМ	PhCl	60	2	-
12	MgBr ₂ ·OEt ₂ (220)/ NH ₄ OAc (120)	МОМ	PhCl	80	2	-
13	MgBr ₂ ·OEt ₂ (120)/ NH ₄ OAc (120)	ЕОМ	PhCl	110	4	16
14	MgBr₂·OEt₂ (220)/ NH₄OAc (200)	ЕОМ	PhCl	120	2.5	52^e

^a Условия реакции: 0.02 М раствор of **37а** (**43а,а'**), молекулярные сита, 4Å. ^b Выходы изолированных продуктов. ^c В качестве побочных продуктов также образуются диметил-2-(2-гидроксифенил)этилмалонат и диметил-2-бром-2-(2-гидроксифенил)этилмалонат. ^d В присутствии 1 экв. 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанола (ГФИП). ^e В присутствии 2 экв. ГФИП.

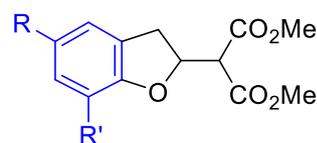
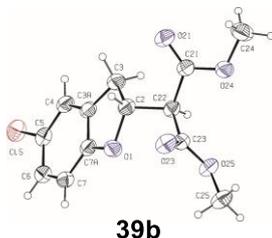
Среди различных кислот Льюиса мы, в первую очередь, сосредоточили внимание на галогенидах магния и GaCl₃, о которых ранее сообщалось как об эффективных инициаторах в процессах изомеризации ДАЦП в 2-арилэтилиденмалонаты [171, 158], а также в домино-реакциях, включающих вышеупомянутую изомеризацию в качестве ключевой стадии [46, 139, 202, 237, 238]. В таблице 12 суммированы полученные данные.

В результате поиска оптимальных условий было выявлено, что максимальная конверсия модельного *орто*-гидроксифенилзамещенного циклопропана **37a** и лучшие выходы дигидробензофуранового продукта **39a** достигаются при проведении реакции в присутствии MgBr₂·OEt₂ в хлорбензоле при 100 °С при добавлении в качестве источника протона ацетата аммония.

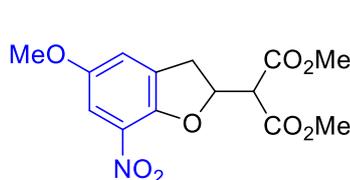
Схема 46



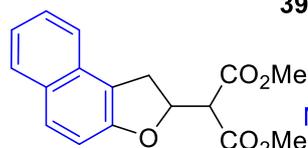
39a, R=H, **A**, 3 ч, 78%
39b, R=Cl, **A**, 3 ч, 70%
39c, R=F, **A**, 4.5 ч, 68%
39d, R=Br, **A**, 3 ч, 67%
39e, R=NO₂, **A**, 4 ч, 71%



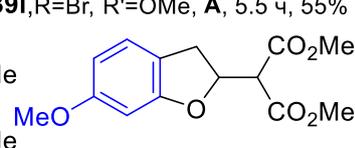
39f, R,R'=Br, **A**, 4 ч, 83%
39g, R=H, R'=Me, **A**, 6 ч, 78%
39h, R=OMe, R'=H, **A**, 5.2 ч, 72%
39i, R=H, R'=OMe, **A**, 5.5 ч, 36%
39j, R=H, R'=OEt, **A**, 1.5 ч, 45%
39k, R=H, R'=OH, **A**, 4.5 ч, 63%
39l, R=Br, R'=OMe, **A**, 5.5 ч, 55%



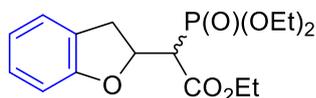
39m, **A**, 6 ч, следы



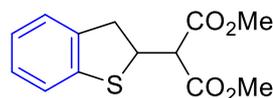
39n, **B**, 3 ч, 38%



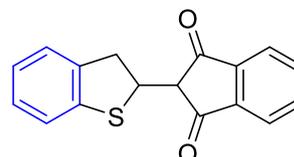
39o, **B**, 1.6 ч, 22%



39p, **A**, 3 ч,^b 67%, *dr* 67:33



40a, **B**, 0.9 ч,^c 81%



40b, **B**, 1 ч,^c 72%

^a Реакционные условия: метод **A**: 0.03 М раствор циклопропана (1 экв.), MgBr₂·OEt₂ (120 мол%), NH₄OAc (120 мол%), 100 °С; метод **B**: 0.04 М раствор ЕОМ(МОМ)-защищенного циклопропана (1 экв.), MgBr₂·OEt₂ (220 мол%), NH₄OAc (200 мол%), 1,1,1,3,3,3-Гексафторизопропанол (200 мол%), 118 °С. ^b Реакцию проводили при 75 °С. ^c Реакцию проводили при 100 °С.

Был показан общий характер найденной реакции: широкая серия 2-гидроксиарильных производных циклопропанов, обладающих различными заместителями (галоген-, алкил-, алкокси-, нитрогруппы) в ароматическом кольце, в условиях инициирования $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ претерпевает рециклизацию с образованием дигидробензофуранов **39a-r** (Схема 46). Для циклопропанов, обладающих алкокси- или нитрогруппами при С(3) атоме фенила, наблюдалось значительное снижение выходов продуктов. Структура продукта **39b** была однозначно доказана данными РСА (CCDC 1581844).

В ходе оптимизации условий реакции мы обнаружили, что ЕОМ-замещенный субстрат **43a** также способен превращаться в целевой дигидробензофуран **39a**. Поскольку наши попытки получить циклопропаны **37n,o** оказались безуспешными (см. раздел 2.2 (В)), для синтеза соответствующих дигидробензофуранов **39** были использованы О-защищенные циклопропаны **43n,o**. Действительно, из этих субстратов были получены целевые соединения **39n,o**, хотя и с низким выходом (Схема 2.43).

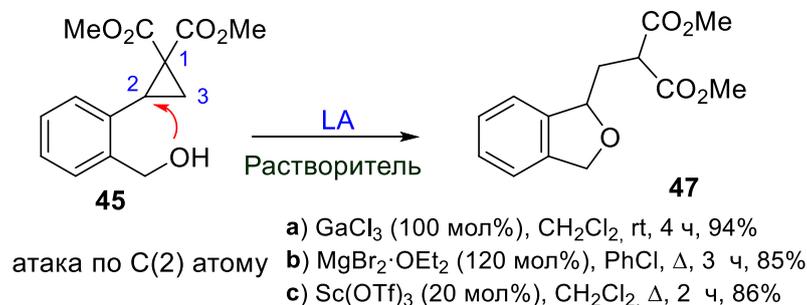
Сфера применимости предложенного метода не исчерпывается циклопропанами, имеющими в качестве акцепторного заместителя две алкоксикарбонильные группы. В тех же самых условиях циклопропан **37p**, обладающий диэтоксифосфорильной группой наряду со сложноэфирной, дает функционально замещенный дигидробензофуран **39p** с приемлемым выходом (Схема 47).

Особенно перспективным развитием разработанного подхода представлялось применение данной методологии в отношении субстратов, содержащих другие нуклеофильные центры в *орто*-положении ароматического заместителя. С целью дальнейшего расширения границ применимости реакции мы исследовали тиофенольные производные **38a,b** в качестве исходных соединений. И так как в случае этих циклопропанов наши попытки удалить защитные группы, не затронув малый цикл, оказались неудачными, далее для получения соответствующих дигидробензофуранов **40a,b** были использованы непосредственно S-защищенные циклопропаны **38a,b**. Было показано, что они могут быть превращены в соответствующие дигидробензо[*b*]тиофены **40a,b** с хорошими выходами (Схема 2.43).

Напротив, когда нуклеофил присоединен к ароматическому кольцу не напрямую, а через метиленовую группу, линкер между нуклеофильным центром и бензильным углеродом включает три атома и обычная атака нуклеофила по С(2) атому циклопропана становится возможной. Изучение рециклизации 2-(гидроксиметил)фенилзамещенного циклопропана **45** показало, что такой спирт легко

превращается дигидроизобензофуран **47** под действием различных кислот Льюиса (Схема 47). Наилучший выход продукта **47** достигался при использовании хлорида галлия(III).

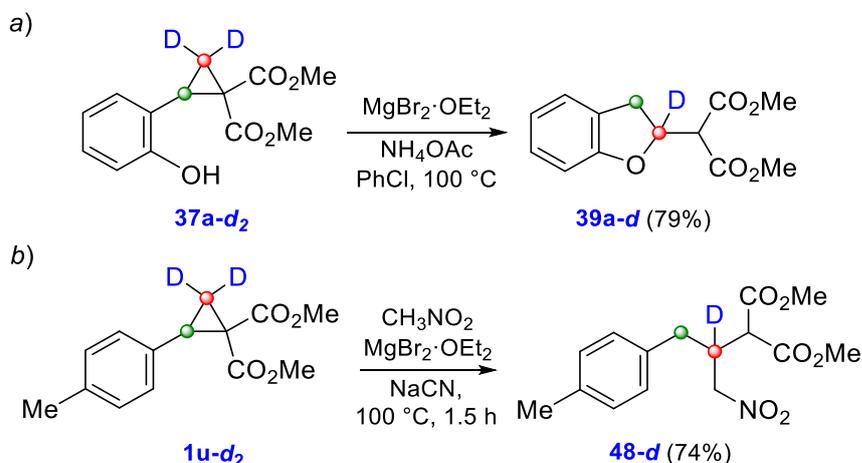
Схема 47



Г) Изучение механизма домино-рециклизации 2-(орто-гидроксифенил)циклопропан-1,1-диэфиров

Для того чтобы пролить свет на механизм этой домино-реакции была изучена рециклизация дейтерированного производного циклопропана **37a-d₂** и обнаружено, что единственным продуктом реакции является монодейтеропроизводное дигидробензофурана **39a-d** (Схема 48). Отсутствие дейтерия при атоме С(3) дигидробензофурана позволяет отклонить: а) версию образования 2-арилэтилиденмалонатов через индуцируемый кислотой Льюиса гетеролиз трехчленного цикла, сопровождаемый 1,2-гидридным сдвигом, предложенный ранее в ряде работ [139, 202, 215, 216], и б) механизм, на основе 1,2-протонного сдвига в 1,3-цвиттер-ионе, с последующей внутримолекулярной миграцией того же самого протона к α-атому углерода получающегося стирольного производного.

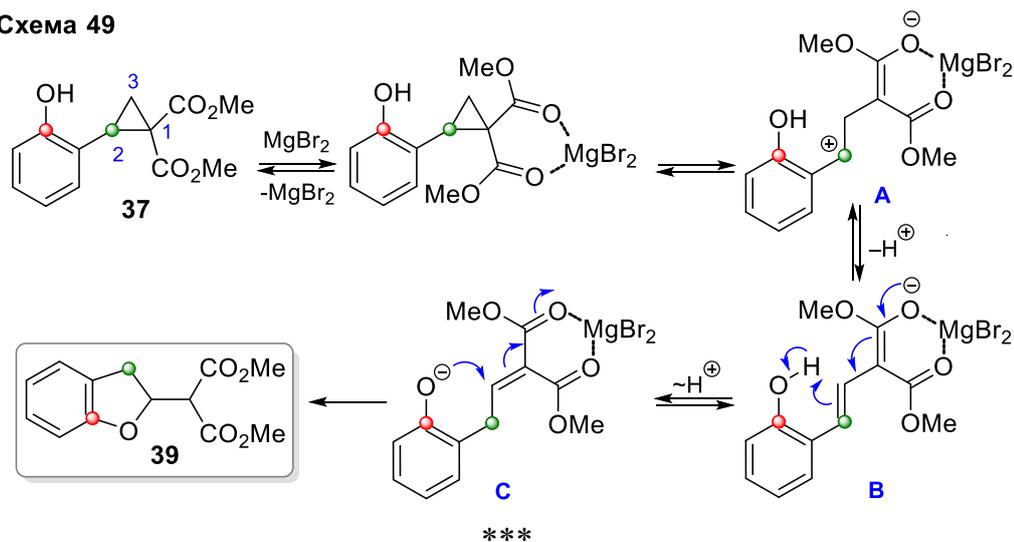
Схема 48



Для того чтобы устранить возможный эффект влияния *орто*-гидроксигруппы на распределение дейтерия, мы исследовали реакцию меченого дейтерием 2-(4-толил)циклопропан-1,1-диэфира **1u-d₂** с нитрометаном в условиях, сообщенных ранее в работе [202]. И снова был получен единственный продукт присоединения нитрометана **48**, содержащий один атом дейтерия.

На основании этих данных был предложен следующий механизм превращения 2-гидроксиарилпроизводных циклопропанов **37** в дигидробензофураны **39**, включающий: 1) образование комплекса циклопропана с кислотой Льюиса за счет координации MgBr₂ по сложноэфирной группе (группам); 2) гетеролиз C(1)-C(2) связи в трехчленном цикле, приводящий к генерации 1,3-цвиттер-иона **A**; 3) потерю протона, приводящую к диенолиту магния **B**; 4) внутримолекулярный перенос протона от *орто*-гидрокси группы к бензильному C(2) атому с генерацией интермедиата **C**; 5) внутримолекулярное присоединение по Михаэлю феноксид-иона к двойной связи с образованием дигидробензофурана (Схема 49).

Схема 49



Таким образом, инициированные кислотами Льюиса реакции изомеризации ДАЦП, обладающих дополнительным нуклеофильным центром (спиртовой и тиольной группами) в *орто*-положении донорного заместителя, открывают простые пути синтеза функционализированных 2,3-дигидробензо[*b*]фуранов и 2,3-дигидробензо[*b*]тиофенов. С точки зрения поведения трехчленного цикла ДАЦП демонстрируют в этом процессе способность служить синтетическим эквивалентом алкена, в котором двойная связь сопряжена с электроноакцепторными группами (акцептора Михаэля). Это свойство дополняет хорошо исследованные типы реакционной способности ДАЦП, в которых они выступают синтетическими эквивалентами 1,3-цвиттер-иона и алкена, обладающего

двойной связью, сопряженной с ароматическим заместителем. В разработанном процессе было продемонстрировано, что хемоселективность поведения ДАЦП контролируется стратегическим выбором субстрата, условий реакций (в особенности, кислоты Льюиса) и природой ароматического заместителя.

Г) Новый метод получения производных циклопропа[с]кумаринов на основе внутримолекулярной переэтерификации донорно-акцепторных циклопропанов¹⁹

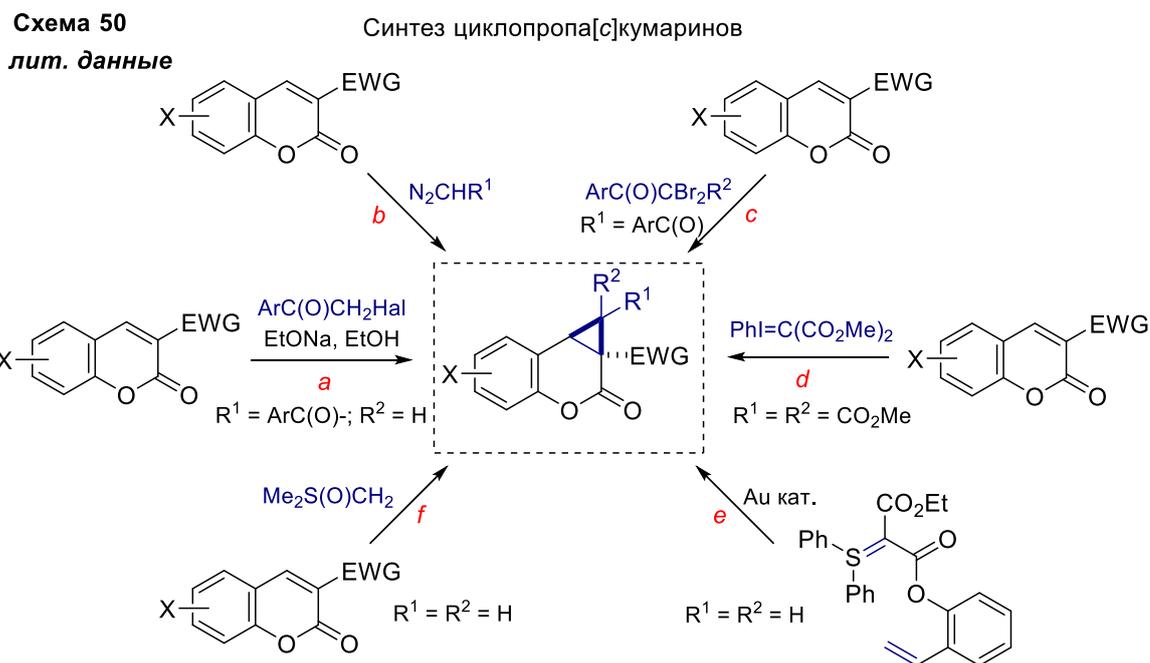
Постоянный интерес к производным кумарина связан с их широким распространением в природе и впечатляющим спектром проявляемой ими биологической активности, включая антикоагулянтную, антиконвульсионную, антидепрессантную, противовоспалительную, антибактериальную, антиоксидантную, противотуберкулезную, противоопухолевую, анти-ВИЧ-активности и т.д [243-253]. Производные кумарина используются в медицинской практике для лечения деменции [254], варикозного расширения вен [255], геморроя [255] и др. [256]; их применяют в качестве родентицидов [257] и флуорофоров в клеточной биологии [258]. Высокая значимость этих соединений стимулирует разработку удобных методов их синтеза и их интенсивные исследования, т.е. синтез новых производных кумаринов, изучение их превращений и проверку их биологической активности.

Циклопропа[с]кумарины, будучи представителями подкласса ДАЦП, являются перспективными субстратами для получения большого разнообразия функционализированных производных кумарина благодаря богатой реакционной способности трехчленного цикла. Хотя первое циклопропанирование 3-ацилкумаринов и кумарин-3-карбоксилатов α -галогенкетонами было описано Видманом более 100 лет назад (Схема 50, а) [259, 260], циклопропакумарины остаются малоизученными из-за отсутствия эффективных методов их получения. Со времен работы Видмана ряд циклопропа[с]кумаринов, имеющих разнообразные акцепторные заместители как у атомов С(1), так и у С(1а), были получены различными способами: например, в условиях межфазного катализа (Схема 50, а) [261] или с использованием диазокетонов (Схема 50, б) [262-264]. Тем не менее, применение диазокетонов обычно приводило к

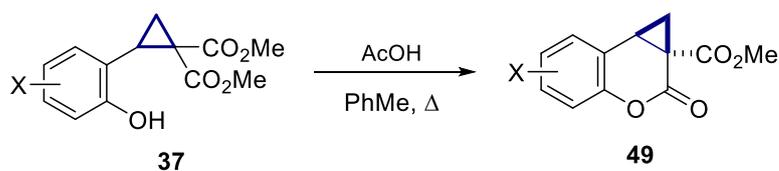
¹⁹ При подготовке данного раздела диссертации использована следующая публикация, выполненная автором лично, в которой, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: **Ivanova O.A.**, Andronov V.A., Levina I.I., Chagarovskiy A.O., Voskressensky L.G., Trushkov I.V. Convenient Synthesis of Functionalized Cyclopropa[c]coumarin-1a-carboxylates. // *Molecules*. – 2019. – V. 24. – № 1. – 57. (степень участия 50%).

образованию сложных смесей и низким выходам целевых продуктов. Кроме того, 1,1,1a-замещенные циклопропа[с]кумарины были синтезированы с приемлемыми выходами обработкой кумарин-3-карбоксилатов и -карбоксамидов α,α -дибромкетонами и цинком (Схема 50, в) [265-267], трихлоруксусной кислотой [268], фенилиодоний илидами (Схема 50, г) [269] и илидами дифенилсульфония (Схема 50, д) [270].

Напротив, было обнаружено, что реакция гораздо более реакционноспособного метилица диметилсульфоксония [270, 271] с 3-ацилкумаринами, кумарин-3-карбоксилатами, соответствующими нитрилами, а также сульфонами в типичных условиях реакции Кори-Чайковского приводит не к ожидаемым циклопропа[с]кумарином, а к циклопента[б]бензофурановым производным в результате быстрой вторичной реакции первоначально образующегося циклопропа[с]кумарина со вторым эквивалентом илида Кори [272-274]. Целевые циклопропа[с]кумарины были получены с выходами от низких до умеренных при проведении реакции при 0 °С (для 3-этоксикарбонил-, 3-пивалоил- и 3-цианокумаринов) или при -40 °С (для 3-ацетильных и 3-бензоильных производных) (Схема 25, е) [272]. Совсем недавно было предложено



наша работа

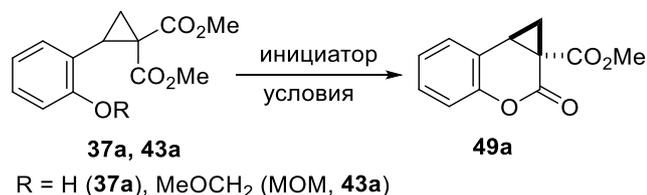


проводить циклопропанирование, используя очень медленное добавление илида Кори (5 мл в течение 6 ч) к соответствующему производному кумарина, однако выходы продуктов не были приведены [275]. В связи с этим, разработка эффективного метода синтеза 1-незамещенных циклопропа[с]кумаринов остается актуальной задачей для химиков-органиков.

В этой части диссертационной работы мы описываем новый общий подход к циклопропа[с]кумаринам, основанный на использовании 2-гидроксифенилзамещенных циклопропанов **37** (Схема 50), которые легко получить из соответствующих салициловых альдегидов (см. раздел 2.2 (В)) [276, 277].

Наши исследования мы начали с поиска оптимальных условий переэтерификации 2-гидрокси- и 2-(метоксиметокси)фенилзамещенных циклопропан-1,1-дикарбоксилатов **37a**, **43a** в качестве модельных субстратов с использованием их обработки основанием (K_2CO_3 или N,N-диизопропилэтиламин, DIPEA) или кислотой Бренстеда (Таблица 13). Было установлено, что наибольший выход целевого метилциклопропа[с]кумарин-3-карбоксилата **49a** достигается при кипячении раствора циклопропана **37a** в толуоле с обратным воздушным холодильником с 2 экв уксусной кислоты (Таблица 13, опыт 8). Использование более сильных кислот, таких как трифторуксусная кислота (TFA) или *n*-толуолсульфокислота (*p*-TsOH), приводило к образованию сложной смеси продуктов; любые попытки изолировать **49a** оказались безуспешными. Реакция, индуцированная основанием, приводила к целевому продукту **49a** с низким выходом.

Таблица 13. Оптимизация условий реакции внутримолекулярной переэтерификации модельных циклопропанов **1a,b**.



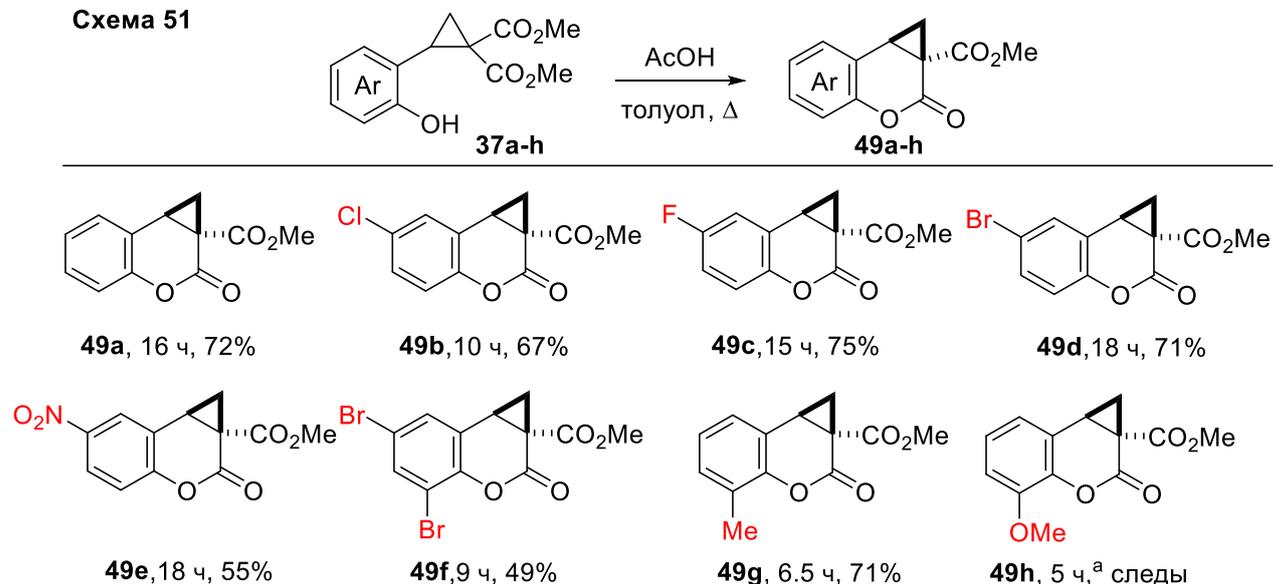
№	Инициатор (мол %)	R	Растворитель	T (°C)	t (ч)	Выход, % ^a
1	K_2CO_3 (130) ^b	H	DMCO	20	3	30
2	K_2CO_3 (130) ^b	H	DMCO	20	25	30
3	DIPEA (120) ^c	H	PhCl	100	5	45

4	TFA (110) ^c	H	PhCl	132	7	- ^d
5	TsOH (5) ^c	H	CHCl ₃	132	5	- ^d
6	AcOH (200) ^c	H	PhMe	110 ^e	8	30
7	AcOH (200) ^c	H	PhMe	110	6	46
8	AcOH (200) ^c	H	PhMe	110	9	61
9	AcOH (100) ^c	H	PhCl	132	6.5	55 ^f
10	AcOH (200)^c	H	PhMe	110	16	72
11	AcOH (200) ^c	MOM	PhMe	110	16	-

^a Приведены выходы изолированных продуктов. ^b 0.1 М раствор **1a**. ^c 0.03 М раствор **1a,b**. ^d Сложная смесь продуктов. ^e Реакцию проводили при микроволновом облучении. ^f В качестве побочного продукта также образуется диметил(2,3-дигидробензофуран-2-ил)малонат.

Используя оптимизированные условия, нами был показан общий характер предложенного подхода к циклопропа[с]кумаринам **49** на основе реакции внутримолекулярной переэтерификации (2-гидроксиарил)замещенных циклопропанов **37**. Серия циклопропа[с]кумаринов **49**, содержащих различные заместители в бензольном кольце (галоген, алкильную или нитрогруппу), была получена (Схема 51). Напротив, реакция 2-гидрокси-3-метоксифенилзамещенного циклопропана даже при кипячении с уксусной кислотой в хлорбензоле протекала с образованием лишь следовых количеств соответствующего циклопропа[с]кумарина **49**.

Схема 51

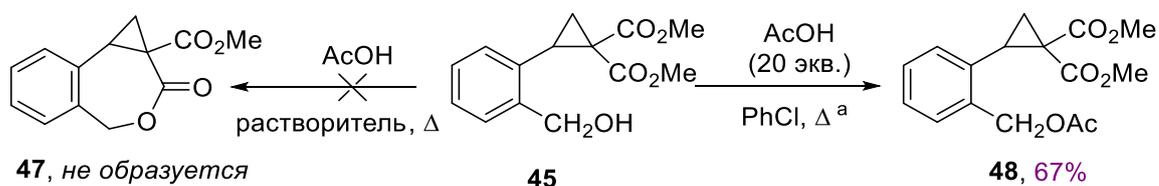


^a Реакцию проводили в хлорбензоле.

Пытаясь расширить сферу применимости данного подхода, мы изучили реакцию циклопропана **45**, содержащего 2-(гидроксиметил)фенильную группу в качестве донора, и аналогичного циклопропана **46**, обладающего 3-гидроксиметил-4-

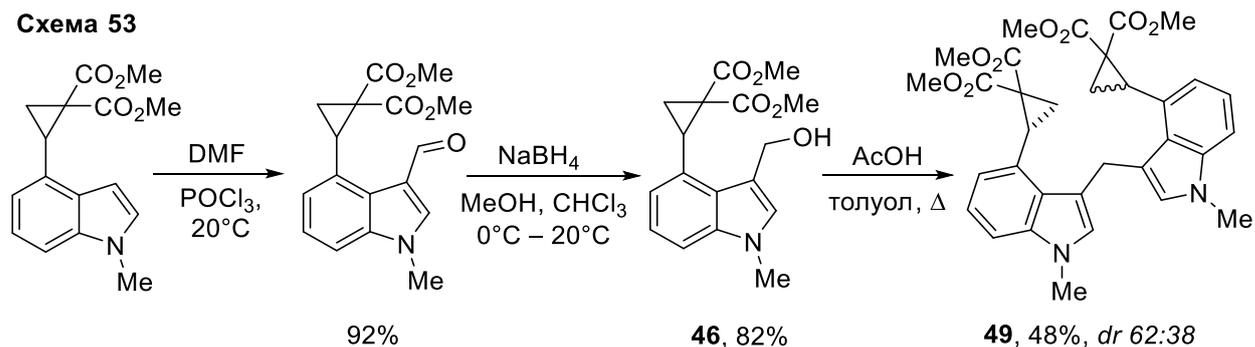
индолильным заместителем (Схемы 52, 53). Однако в обоих случаях мы не получили соответствующие продукты внутримолекулярной переэтерификации. Нагревание субстрата **45** в присутствии 2 экв. уксусной кислоты в толуоле или в хлорбензоле не приводило к целевому оксепанону **47**. При использовании значительного избытка уксусной кислоты в качестве единственного низкомолекулярного продукта был получен соответствующий ацетат **48**. Применение в качестве инициатора более сильной кислоты приводило к образованию сложных смесей продуктов, содержащих преимущественно продукты раскрытия малого цикла.

Схема 52



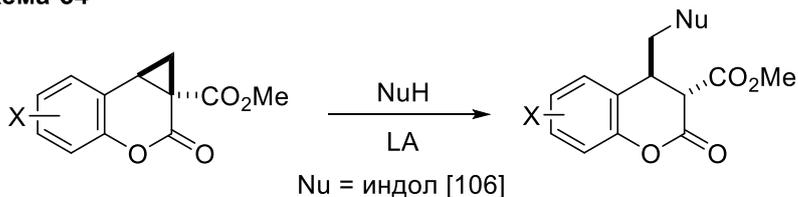
Между тем, кипячение индолилзамещенного циклопропана **46** [209] с уксусной кислотой в толуоле приводило к бис(индолил)метану **49** с выходом 48% в виде смеси двух диастереомеров (Схема 53). Отметим, что подобные превращения 3-индолилметанолов в бис(индолил)метаны, индуцированные уксусной кислотой, были известны ранее [278-280]. Однако наличие высоко реакционноспособного ДАЦП фрагмента в исходном спирте **46** и двух таких фрагментов в продукте **49** обеспечивает нетривиальность этого процесса.

Схема 53



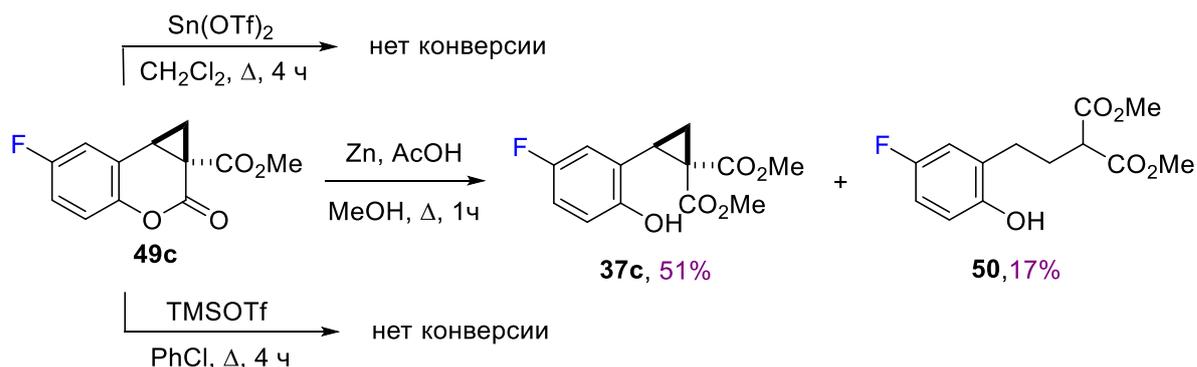
Полученные циклопропа[с]кумарины являются перспективными интермедиатами для синтеза разнообразных производных кумарина. Недавно было показано, что такие субстраты в присутствии Ni(ClO₄)₂ подвергаются нуклеофильному раскрытию при взаимодействии с индолом с образованием 4-(индолилметил)хроманов (Схема 54) [106].

Схема 54



Тем не менее, наши попытки получить производные бензоксепана через восстановление системой Zn/AcOH [281] или индуцированную кислотой Льюиса изомеризацию циклопропакумаринов [158] были неудачными (Схема 55). К нашему удивлению, обработка циклопропакумаринов цинком и уксусной кислотой в метаноле, не приводила к бензоксепановому продукту. Вместо этого протекала реакция метанолиза сложноэфирной группы лактона с образованием 2-(2-гидрокси-5-фторфенил)циклопропан-1,1-диэфира (**37c**); кроме этого было зафиксировано образование небольшого количества ациклического продукта **50**, образующегося при восстановлении **37c**. Более того, модельный циклопропакумарин оставался в неизменном виде при кипячении и с трифлатом олова(II) в хлористом метиле, и с триметилсилилтрифлатом в хлорбензоле. Стабильность малого цикла в циклопропакумаринов **49** свидетельствует о значительном падении реакционной способности связи C–C между атомами, связанными с донорным и акцепторными заместителями. По-видимому, эффект аннелирования циклов на реакционную способность ДАЦП нуждается в дальнейшем изучении.

Схема 55



Таким образом, нами разработан простой метод синтеза циклопропа[с]кумаринов, основанный на кислото-индуцированной внутримолекулярной переэтерификации 2-(2-гидроксиарил)циклопропан-1,1-дикарбоксилатов. Однако предложенный метод оказался неэффективным для получения соответствующих лактонов с большим размером кольца.

2.3. Реакции расширения цикла донорно-акцепторных циклопропанов

Среди различных превращений ДАЦП эффективным инструментом одностадийного построения циклических соединений с контролируемой реакционной способностью и селективностью являются реакции расширения цикла. Реакциями расширения цикла называются *реакции, в которых все атомы, составляющие разорванный цикл, входят в состав нового цикла с образованием не более чем одной новой связи* [282-284].

А) Изучение рециклизации донорно-акцепторных циклопропанов, содержащих в качестве донора ароматический фрагмент с бромметильной группой в *орто*-положении²⁰

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 С(1) (Схема 56). В качестве субстратов были выбраны синтетически доступные ДАЦП **46**, содержащие в качестве донора ароматический фрагмент с бромметильной группой в *орто*-положении.

Реакция расширения цикла таких бромметилзамещенных циклопропанов **46** открывает эффективный путь к синтезу производных 1,2-дигидронафталина **51**. Этот процесс является первым примером реакций расширения цикла ДАЦП, в котором электрофильный sp^3 -углеродный атом участвует в качестве экзоциклической группы в ключевой стадии образования нового цикла. Найденный процесс отличается от обычных стратегий расширения трехчленного цикла, среди которых можно выделить три типа, такие как:

²⁰ При подготовке данного раздела диссертации использована следующая публикация, выполненная автором лично, в которой, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 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. // *Org. Lett.* – 2023. – V. 25. – № 44. – P. 7963–7967. (степень участия 35%).

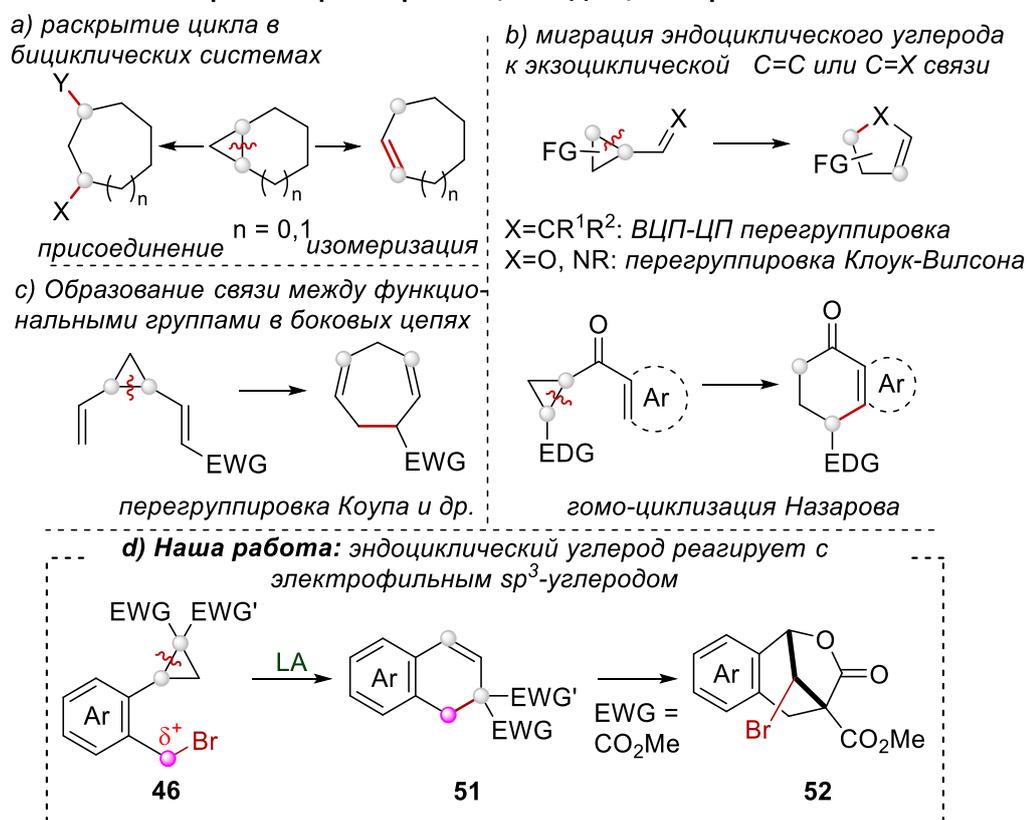
1) реакции расширения бициклических [n.1.0]-систем в результате разрыва общей для обоих циклов связи за счет нуклеофильной атаки внешним реагентом [285-287], циклопропан-пропеновой изомеризации (Схема 56, а) [288-289];

2) миграции эндоциклических атомов к экзоциклической функциональности, включающие ВЦП-ЦП перегруппировку [290-291], перегруппировку Клока-Вильсона [292-293], *гомо*-вариант циклизации Назарова [295-299] (Схема 56, b);

3) реакции, в которых раскрытие малого цикла сопровождается образованием нового цикла за счет объединения функциональных групп в двух боковых цепях исходной молекулы, например, Коуп-подобная перегруппировка (Схема 56, с) [296, 300, 301].

Схема 56

Стратегии расширения цикла ДА циклопропанов



Во всех этих процессах, в отличие от изучаемой нами реакции, экзоциклические функциональные группы, участвующие в образовании нового цикла, представляют собой кратные связи C–C или C–X. Полученные результаты открывают новые перспективы в разработке новых версий реакций расширения цикла с участием ДАЦП. Кроме того, мы показали, что дигидронафталины **51** можно использовать как полупродукты в стереоспецифичном синтезе 3-оксо-1,4-метанобензо[с]оксепинов **52**, содержащих три стереогенных центра в своей структуре (Схема 56, d). Отметим, что

1,2-дигидронафталиновый фрагмент входит в состав многочисленных биоактивных молекул [302, 303]. В свою очередь, 3-оксо-1,5-дигидро-1,4-метанобензо[с]оксепин является трициклическим мотивом, входящим в структуру природного биоактивного соединения *Неоклистантоксин* [304] и производного тетрациклина – *секо-циклина D* [305], обладающего ингибирующей активностью в открытии пор, изменяющих проницаемость мембраны митохондрий (mPTP) [306] (Рис. 12).

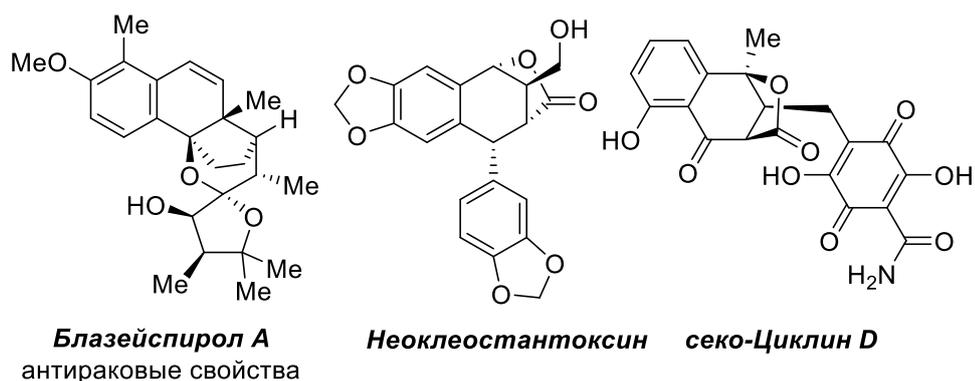
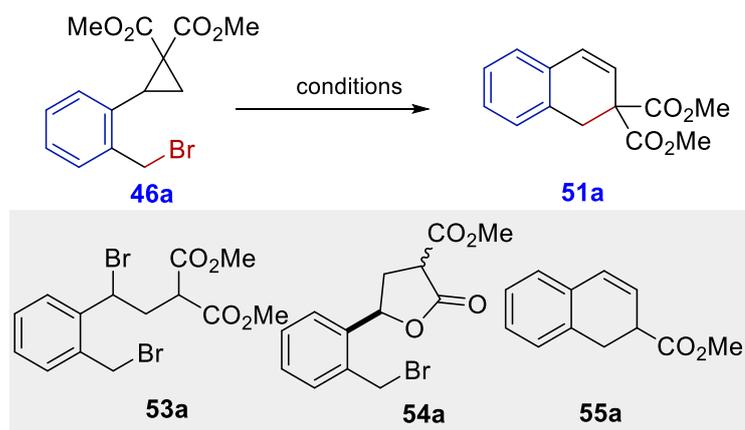


Рис. 12. Примеры природных биоактивных 1,2-дигидронафталинов и метанобензо[с]оксепинов.

На начальном этапе работы наши усилия были сосредоточены на поиске условий превращения синтетически доступных 2-(бромметил)арилзамещенных циклопропанов **46** в дигидронафталины **51**, используя в качестве модельного соединения циклопропан **46a**. Основные результаты оптимизации условий реакции (варьирование инициатора, температуры реакции, полярности растворителя, соотношения реагентов) обобщены в Таблице 14. Часто используемые кислоты Льюиса (SnCl_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, TiCl_4) оказались неэффективными для конверсии циклопропана **46a** в дигидронафталин **51a** (Таблица 14, строки 1–4), в то время как $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ инициировал это превращение, хотя и с низким выходом (строка 5). При проведении реакции в ТГФ и ацетонитриле при микроволновом облучении в присутствии $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ целевой продукт **51a** был получен с выходами 24% и 44% соответственно (Таблица 14, строки 6, 7). В качестве побочных продуктов в этих реакциях образовывались дибромид **53a** и лактон **54a**.

Мы предположили, что индуцирование процесса только кислотой Льюиса недостаточно, и в этом случае необходима одновременная активация процесса и кислотой Льюиса, и основанием. Селективность реакции можно повысить добавлением основания, которое будет способствовать элиминированию [302, 303]. Нами были

Таблица 14. Оптимизация условий реакции с участием модельного бромида **46a**^a

№	Кислота Льюиса	основание	растворитель	t (°C)	T (ч)	Выход (%) ^b
1	BF ₃ ·Et ₂ O (120)	-	ДХЭ	84	1	0 ^c
2	TiCl ₄ (120)	-	ДХЭ	84	1	0 ^c
3	SnCl ₄ (120)	-	ДХЭ	84	1	следы ^c
4	SnCl ₄ (120)	-	PhCl	130	1	следы ^c
5 ^d	MgBr ₂ ·Et ₂ O (120)	-	PhCl	130	1	24
6 ^{d,e}	MgBr ₂ ·Et ₂ O (170)	-	ТГФ	130	0.16	24
7 ^{d,e}	MgBr ₂ ·Et ₂ O (120)	-	MeCN	130	0.16	44
8 ^e	MgBr ₂ ·Et ₂ O (120)	DIPEA (100)	MeCN	130	0.16	55
9 ^{d,e}	MgBr ₂ ·Et ₂ O (170)	DBU (60)	MeCN	130	0.16	62
10 ^e	MgBr ₂ ·Et ₂ O (170)	MIM (60)	MeCN	130	0.16	62
11 ^{d,e}	MgBr ₂ ·Et ₂ O (120)	K ₂ CO ₃ (100)	MeCN	130	0.25	48
12 ^{d,e,f}	MgBr ₂ ·Et ₂ O (120)	K ₂ CO ₃ (120)	MeCN	135	0.5	53
13 ^{d,g}	MgBr ₂ ·Et ₂ O (120)	Cs ₂ CO ₃ (110)	MeCN	100	1	59
14^g	MgBr₂·Et₂O (120)	Cs₂CO₃ (110)	MeCN	100	2	78

^a Условия реакции: 0.1 М раствор **46a**, 120-170% кислоты Льюиса; 60-120% основания. ^b Выход был определен на основе данных ЯМР ¹H спектров с использованием в качестве внутреннего стандарта 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилоксана. ^c Сложная смесь продуктов образуется. ^d Дибромид **53a** и лактон **54** образовывались в качестве побочных продуктов. ^e реакцию проводили при микроволновом облучении. ^f Продукт реакции Крапчо **55a** образовывался с выходом 6%. ^g Реакцию проводили в специальном закрытом сосуде с тефлоновой крышкой.

протестированы различные основания Льюиса (DIPEA, DBU, MIM (1-метилимидазол), карбонат калия (K_2CO_3) (Таблица 14, строки 8–14). Лучший выход дигидронафталина **51a** был достигнут при нагревании **46a** в присутствии 120 мол% $MgBr_2 \cdot Et_2O$ и 110 мол% Cs_2CO_3 в закрытой ампуле в ацетонитриле в течение 2 ч.

Определив оптимальные условия, мы продемонстрировали общий характер этой домино-реакции, используя широкий круг циклопропанов **46** с различными заместителями в ароматическом заместителе (Схема 57), полученных из доступных *орто*-метилзамещенных бензальдегидов. Реакция с участием циклопропанов **46b,c**, имеющих арильные группы с атомом галогена в *para*-положении арила, с высокими выходами приводит к дигидронафталинам **51b,c**. Однако в тех же условиях ДАЦП **46d-g** образовывали смеси целевых соединений **51** и их предшественников. Эта проблема была решена добавлением после полной конверсии **46** ДМФА и дополнительным нагреванием при 100 °С в течение 2 ч. В результате этой усовершенствованной процедуры дигидронафталины **51d-g** были получены с выходами 67–72%. Строение соединений **51a,c,f** было однозначно подтверждено данными PCA (CCDC 2091092, CCDC 2091121, CCDC 2122684).

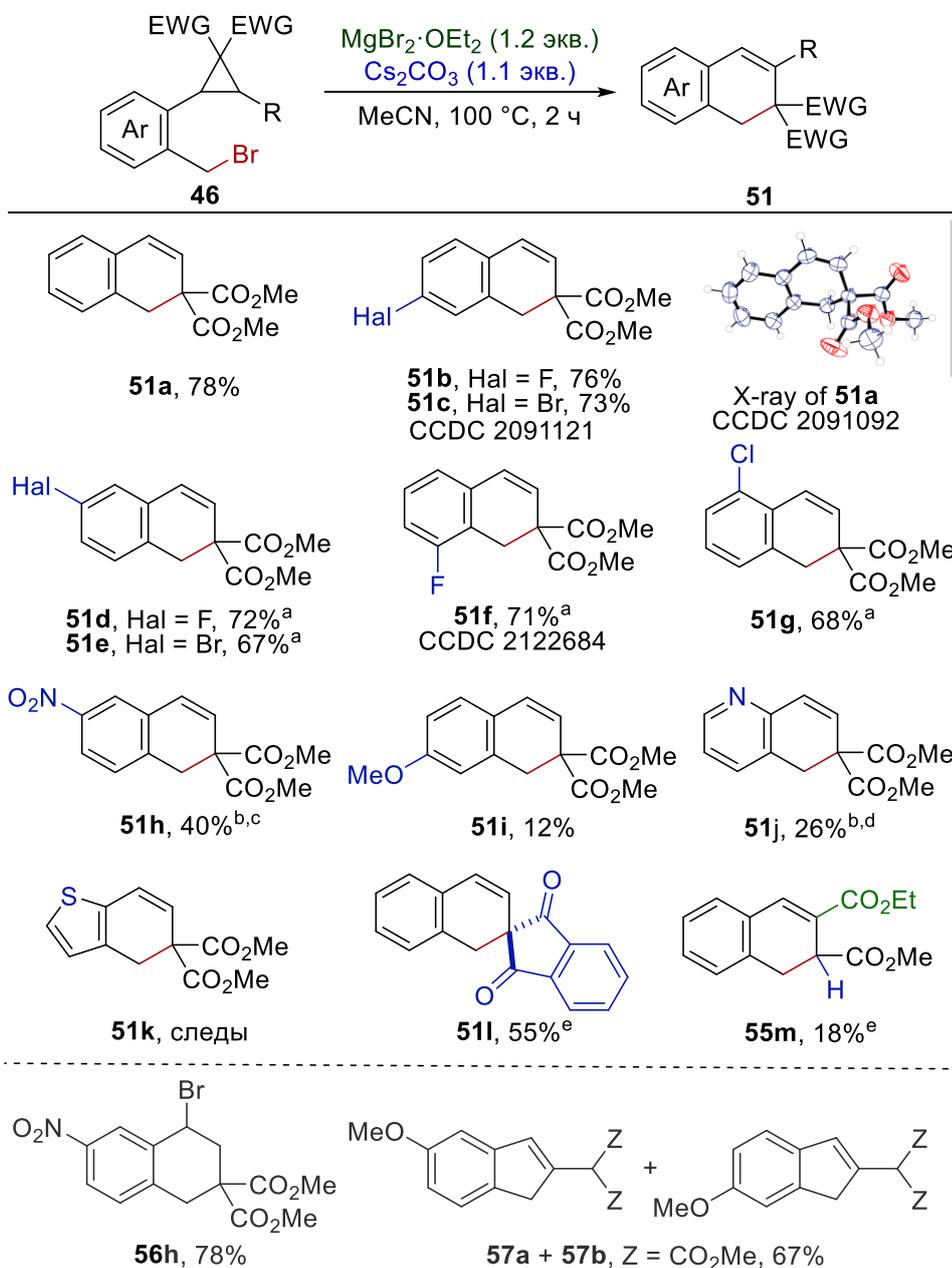
Циклопропаны **46h-j** также могут участвовать в процессе расширения цикла с образованием дигидронафталинов **51h-j**, хотя и с невысокими выходами. Например, циклопропан **46h**, содержащий 5-нитрогруппу в ариле, в оптимизированных условиях реакции приводил к получению бромзамещенного тетралина **56h** с выходом 78%. Для решения этой проблемы методика была модифицирована следующим образом: реакционную смесь упаривали, остаток нагревали при 90 °С в ДМФ в присутствии триэтиламина (1 экв.) в течение дополнительных 1.5 часов. В результате соединение **51h** было получено с выходом 40%. Аналогичный подход (но с использованием ДБУ вместо Et_3N) был применен для синтеза 5,6-дигидрохинолина **51j** из ДАЦП **46j** (Схема 57).

Ряд циклопропанов необычной структуры, а именно циклопропан **46l** с индандионовым фрагментом в качестве акцептора, а также циклопропан **46m**, содержащий дополнительную сложноэфирную группу в положении 3 малого цикла, также успешно были использованы в реакции рециклизации. В последнем случае, в условиях реакции протекает деалкоксикарбонилирование по реакции Крапчо с образованием продукта **55m** (Схема 57).

В том случае, когда в структуре ароматического заместителя присутствовала электронодонорная группа (например, метокси-группа в 4-ом положении арильного

заместителя), дигидронафталин **51i** образовывался как минорный продукт, а основными продуктами реакции были региоизомерные индены **57a,b**.

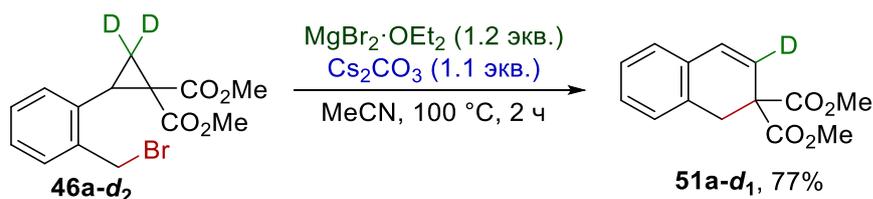
Схема 57



^a дополнительно грели в ДМФА, 100 °С, 2 ч; ^b добавляли Et₃N^c или ДБУ^d, ДМФА, 1.5 ч, 90 °С; ^e 110 °С, 30 ч.

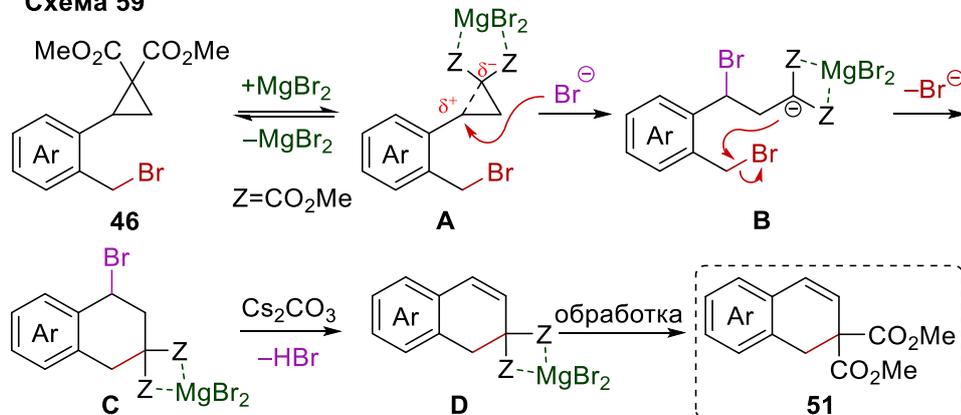
Для изучения механизма реакции расширения цикла, мы изучили превращение меченого дейтерием циклопропана **46a-d₂** и обнаружили, что в этом случае с высоким выходом образуется продукт **51a-d₁**, имеющий один атом дейтерия в положении С(3) дигидронафталинового фрагмента (Схема 58).

Схема 58



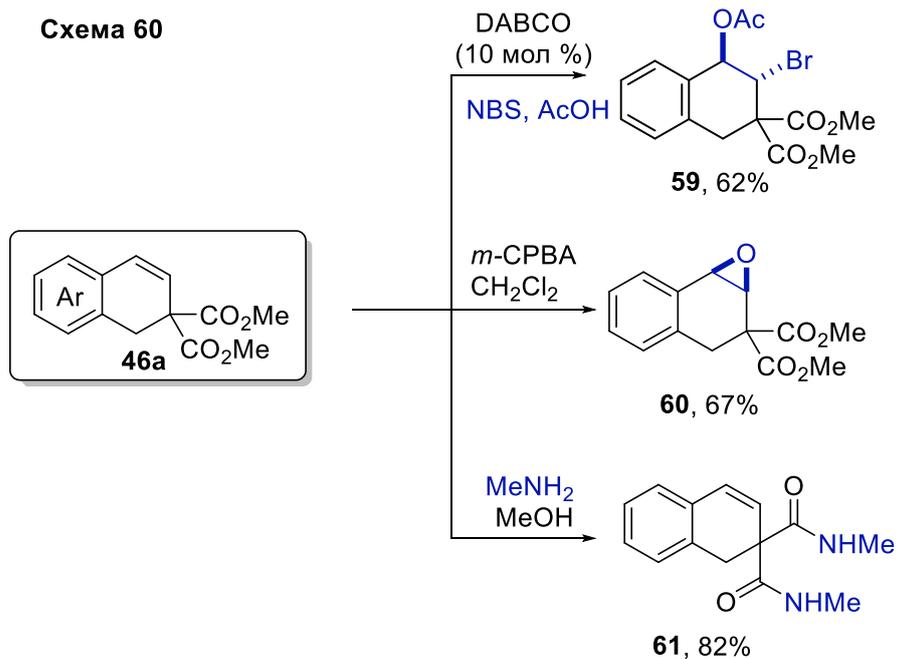
При подборе оптимальных условий рециклизации нам удалось выделить и охарактеризовать предполагаемые интермедиаты изучаемого процесса: продукт раскрытия циклопропана бромид-ионом **53a** и производное 1-бромтетралина **56h**. Их конверсия в целевые дигидронафталины **51** в условиях реакции позволяет предложить следующий механизм, представленный на Схеме 59.

Схема 59



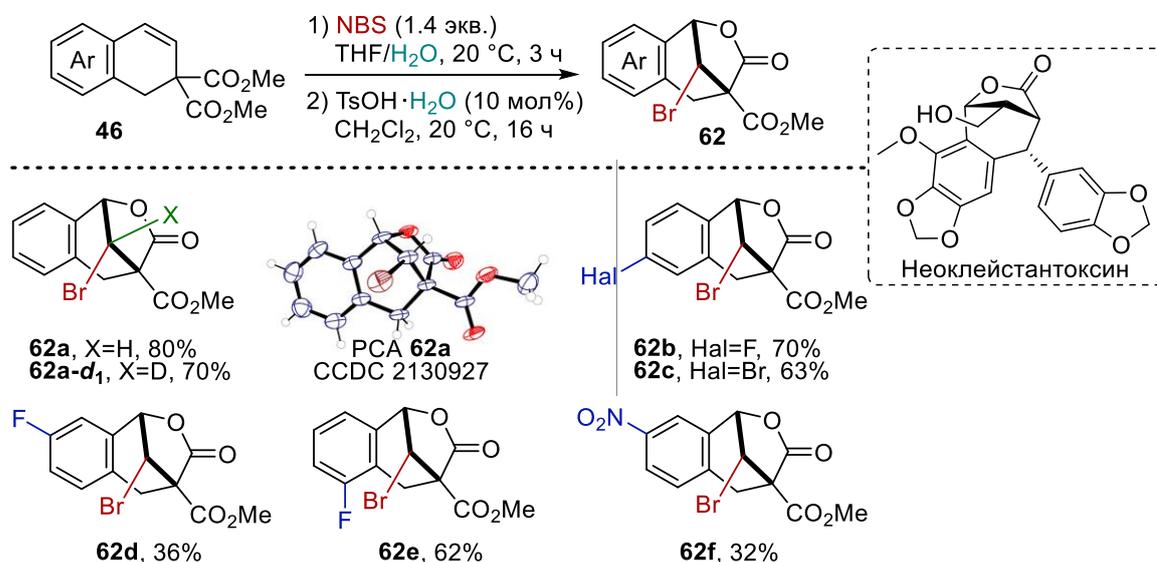
Мы предполагаем, что механизм образования дигидронафталинов **51** включает следующие стадии: а) координацию кислоты Льюиса по сложноэфирным группам циклопропана с образованием интермедиата **A**, б) раскрытие малого цикла бромид-ионом и генерацию интермедиата **B**, в) внутримолекулярное алкилирование малонат-иона *орто*-бромметильным заместителем с образованием тетралина **C** и г) последующее элиминирование бромоводорода под действием карбоната цезия с образованием целевого соединения **51** после обработки. Стоит отметить, что при протонировании **B** образуются соединения **53** и его производные, а при декомплексобразовании **C** — тетрагидронафталины **56**.

Для оценки практической применимости описанного процесса было проведено масштабирование модельного эксперимента: в оптимальных условиях из 1.03 г циклопропана **46a** было получено 0.59 г продукта **51a** с выходом 76%. Для демонстрации синтетических возможностей полученных 1,2-дигидронафталинов **51** нами были изучены различные их пост-модификации, а именно, превращения в бромацетат **59**, оксиран **60**, диамид **61** (Схема 60).



Исходя из дигидронафталинов **46**, обладающих двойной связью и двумя сложноэфирными группами в своем составе, нами был предложен метод синтеза 1,4-метанобензо[с]оксепинов **62**, структурный фрагмент которых встречается у широкого круга биологически активных соединений. Найдено, что при обработке соединений **46** NBS и H₂O, а затем каталитическими количествами *p*-TsOH·H₂O образуются трициклические лактоны **62** в виде единственного диастереомера с выходами 32–80% (Схема 61). *Транс*-расположение атомов брома и кислорода в образующемся шестичленном цикле, возникающее в результате противоатаки молекулы воды на промежуточный ион бромония, однозначно установлено методом PCA соединения **62a** (CCDC 2130927).

Схема 61



Таким образом, нами был разработан оригинальный пример реакции расширения цикла, представляющий собой 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 С(1). Эта реакция открывает путь к синтезу функционализированных 1,2-дигидронафталинов с хорошими выходами. Более того, такое поведение расширяет дивергентный характер реакционной способности ДАЦП в качестве строительных блоков. В найденном превращении донорный заместитель не только является катион-стабилизирующей группой в промежуточном интермедиате, но также напрямую участвует в процессе, благодаря наличию электрофильного центра в своем составе. Кроме того, нами предложен метод синтеза 4-метанобензо[с]оксепинов, исходя из полученных дигидронафталинов, скелет которых присутствует в биоактивных природных соединениях. Отметим, что достоинством разработанной синтетической схемы является высокая атом-экономичность процесса: в формировании трициклического скелета 4-метанобензо[с]оксепинов задействованы все три атома углерода трехчленного цикла, заместитель в донорной группе и одна из двух акцепторных групп исходных циклопропанов.

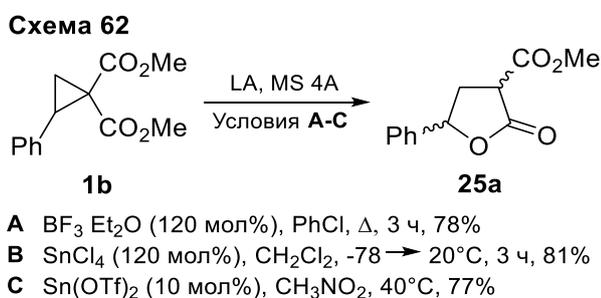
В) Реакции расширения цикла, в которых задействованы функциональные группы из акцепторных заместителей донорно-акцепторных циклопропанов

В химии ДАЦП субстратами чаще всего являются циклопропаны, обладающие двумя одинаковыми электроноакцепторными группами (сложноэфирными, карбонильными, нитрильными). Эти симметрично замещенные у атома С(1) циклопропаны являются синтетически доступными и активированными субстратами, а в продуктах процессов с их участием не присутствует дополнительный стереоцентр за счет атома, несущего два разных акцепторных заместителя, а значит отсутствует проблема возможного образования смесей диастереомеров, и вытекающая отсюда проблема контроля диастереоселективности. С другой стороны, ДАЦП с разными акцепторными группами привлекают все больше внимания вследствие более широких возможностей их использования в органическом синтезе, особенно в синтезе биоактивных соединений и полном синтезе природных соединений. В данном разделе будут рассмотрены различные реакции расширения цикла ДАЦП различного строения,

в которых именно акцепторная группа будет содержать латентные реакционные центры.

С) Синтез γ -бутиролактонов и 5-арил-4,5-дигидроизоксазолов²¹

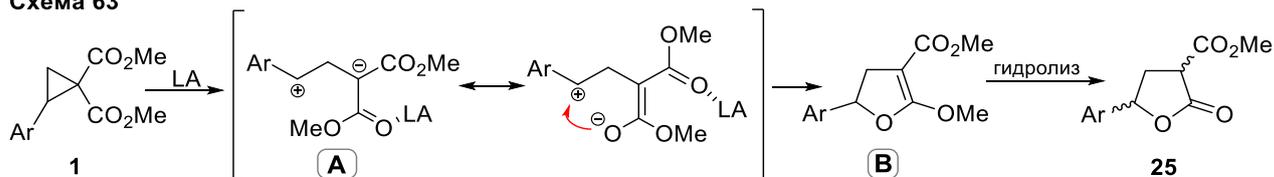
В процессе оптимизации условий самых различных реакций ДАЦП с разнообразными реакционными партнерами, в тех случаях, когда партнер был неактивен, чаще всего при анализе спектров ЯМР реакционных смесей мы фиксировали конверсию исходного циклопропана в диастереомерную смесь γ -арил- γ -бутиролактонов **25** в соотношении примерно 1:1. Нами был описан модельный пример такого превращения с участием циклопропана **1b**. γ -Фенил- γ -бутиролактон **25a** был получен с высокими выходами при действии на **1b** $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ в хлорбензоле, SnCl_4 в хлористом метиле или $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ в нитрометане (Схема 62, см. также раздел 2.2.1.1.).



Предполагается, что лактон **25** образуется по следующему механизму: в результате координации кислоты Льюиса по сложноэфирной группе генерируется цвиттер-ион **A**, внутримолекулярная атака кислорода сложного эфира на бензильный атом углерода, имеющий положительный заряд приводит к дигидрофурану **B**, последующий гидролиз которого дает γ -пирролидон **25** (Схема 63). В этом процессе атом кислорода малонильного аниона выступает в роли нуклеофильного центра.

²¹ При подготовке данного раздела диссертации использовались следующие публикации, выполненные автором лично, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 1) 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. // *Adv. Synth. Catal.* – 2010. – V. 352. – № 18. – P. 3179–3184. (степень участия 45%). 2) 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 Lett.* – 2009. – V. 50. – № 23. – P. 2793–2796 (степень участия 25%).

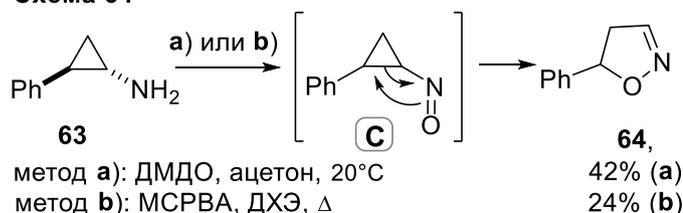
Схема 63



Если посмотреть на наши исследования ретроспективно, еще один интересный пример реакции расширения цикла для циклопропанов, обладающих донорным и акцепторным заместителем в вицинальных положениях, был найден еще в 2009 г в рамках разработки метода синтеза нитроциклопропанов на основе окисления доступных аминокциклопропанов с помощью различных окислительных агентов - *мета*-хлорпербензойной кислотой (MCPBA), озоном, диметилдиоксираном (ДМДО).

Оказалось, что при окислении 1-амино-2-фенилциклопропана **63** промежуточный продукт окисления – нитрозоциклопропан **C** – будучи ДА циклопропаном, претерпевает самопроизвольную рециклизацию в условиях реакции в 5-фенил-4,5-дигидроизоксол **64** (Схема 64). Свидетельством промежуточной генерации нитрозоциклопропана служит появление характерного синего цвета в ходе реакции окисления. Эта реакция является первым примером легкой изомеризации 1-арил-2-нитрозоциклопропанов, и предложенный подход может быть положен в основу удобного метода синтеза 5-арил-4,5-дигидроизоксолов **64**.

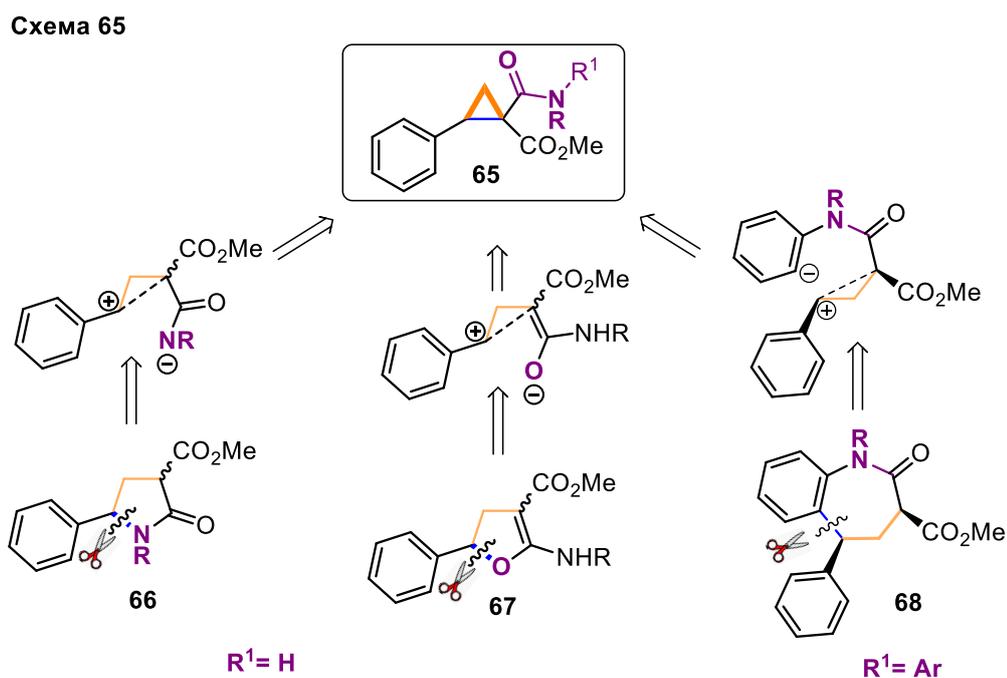
Схема 64



Впоследствии, опираясь на эти два примера реакций расширения цикла ДАЦП с участием реакционных центров, входящих в состав акцепторов, наше внимание привлекли другие перспективные субстраты – циклопропаны, содержащие карбоксамидную группу в своем составе. Рециклизация таких циклопропанов, с формальных позиций, открывает пути к синтезу различных азаетероциклических соединений.

Д) Синтез γ -пирролидонов²²

Развивая области применения реакций расширения цикла ДАЦП, в которых задействованы реакционные центры акцепторных групп, мы изучили инициируемую кислотами Льюиса рециклизацию циклопропанов **65**, содержащих карбоксамидную группу CONHR. До наших работ реакция расширения цикла соответствующих *NH-N*-арил-1-карбамоилциклопропанкарбоксилатов **65** не была изучена, формально же она может протекать по нескольким направлениям. Как минимум, три направления реакций расширения цикла с участием циклопропанов **65** можно предположить: рециклизации, приводящие к получению пирролидин-2-онов **66**, 2-аминодигидрофуранов **67**, тетрагидробенз[*b*]азепинов **68** (Схема 65). Целью данной части исследований был поиск условий хемоселективного протекания реакций рециклизации циклопропанкарбоксамидов **65** и разработка на их основе методов синтеза азагетероциклических соединений.



В ходе данной работы мы нашли, что *NH*-арилкарбамоил замещенные ДАЦП **65** способны селективно превращаться в 1,5-диарилпирролидин-2-оны **66**, имеющие

²² При подготовке данного раздела диссертации использована следующая публикация, выполненная автором лично, в которой, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: Вартанова А.Е., Плодихин 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. // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2022. – № 11. – С. 2431–2440. (степень участия 30%).

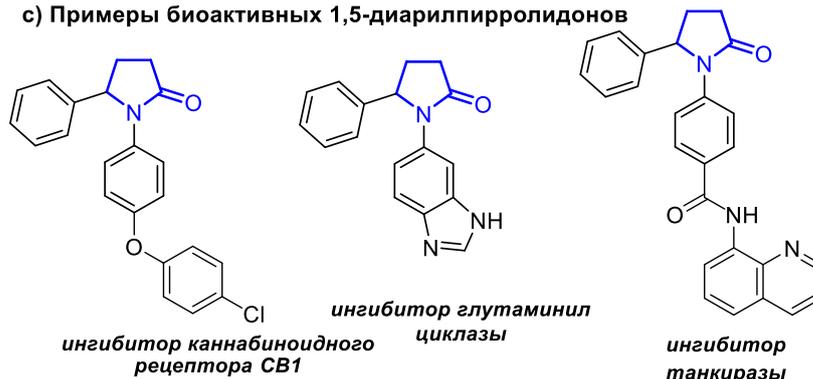
огромный потенциал в фармакологии и медицинской химии. Некоторые примеры биоактивных 1,5-диарилпирролидонов приведены на Схема 66.

Схема 66

Синтез 1,5-диарилпирролидин-2-онов (данная работа)



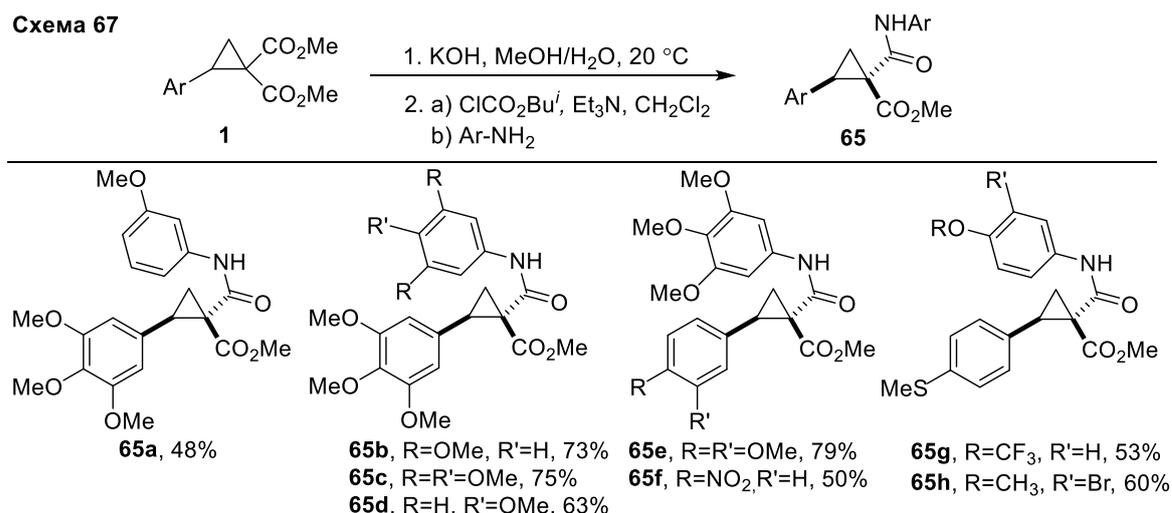
с) Примеры биоактивных 1,5-диарилпирролидонов



К примеру, представители данного класса соединений являются селективными и эффективными, действующими на наномолярном уровне, ингибиторами гистон деацетилаз 5 и 6 [307-309] и каннабиноидного рецептора первого типа (CB1) [310-312], ингибируют циклин-зависимую киназу CDK2/циклин А на субмикромольном уровне [313], способны ингибировать танкиразу [314], глутаминил циклазу [315] и глюкагоновый рецептор [316]. Поэтому актуальность разработки простых и эффективных стратегий, обеспечивающих вариативность заместителей в продукте, не вызывает сомнений.

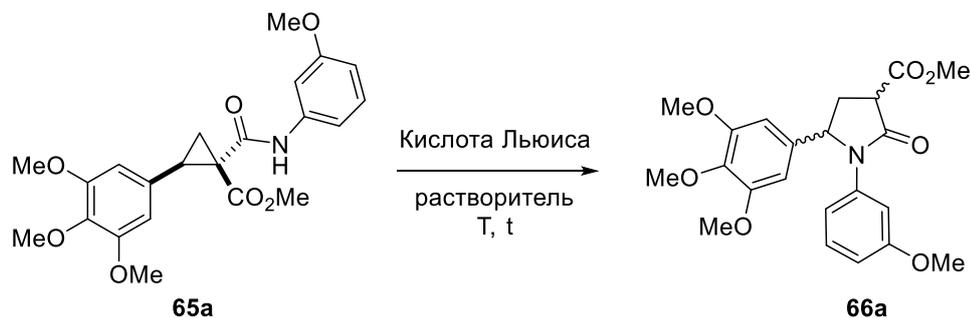
На начальном этапе работы субстраты - NH-ариламыды циклопропанов **65** - были получены на основе синтетической последовательности, включающей в себя селективное омыление щелочью в водно-спиртовой среде *транс*-сложноэфирной группы соответствующих диметилловых эфиров циклопропан-1,1-дикарбоновых кислот **1** и последующее амидирование моноэфиров с использованием изобутилхлорформиата в присутствии триэтиламина и анилинов (Схема 67). Нами были синтезированы неописанные ранее циклопропаны **65a-e**, содержащие полиоксигенированные арильные заместители, а также циклопропаны **65f-h** с 4-нитро- и 4-(метилтио)фенильной группой в положении 2 малого цикла. Отметим, что в реакцию амидирования также может быть успешно вовлечен анилин с -OCF₃ группой, что привело к амиду **65g** с умеренным выходом.

Схема 67



На примере модельной реакции с участием 3,4,5-триметоксифенилзамещенного циклопропана **65a** была проведена оптимизация условий проведения такой рециклизации (Таблица 15). В качестве инициаторов процесса были протестированы различные кислоты Льюиса (MgBr₂·Et₂O, Sn(OTf)₂, BF₃·Et₂O, GaCl₃, TiCl₄) и показано,

Таблица 15. Варьирование условий проведения рециклизации циклопропана **65a** в пирролидон **66a**.

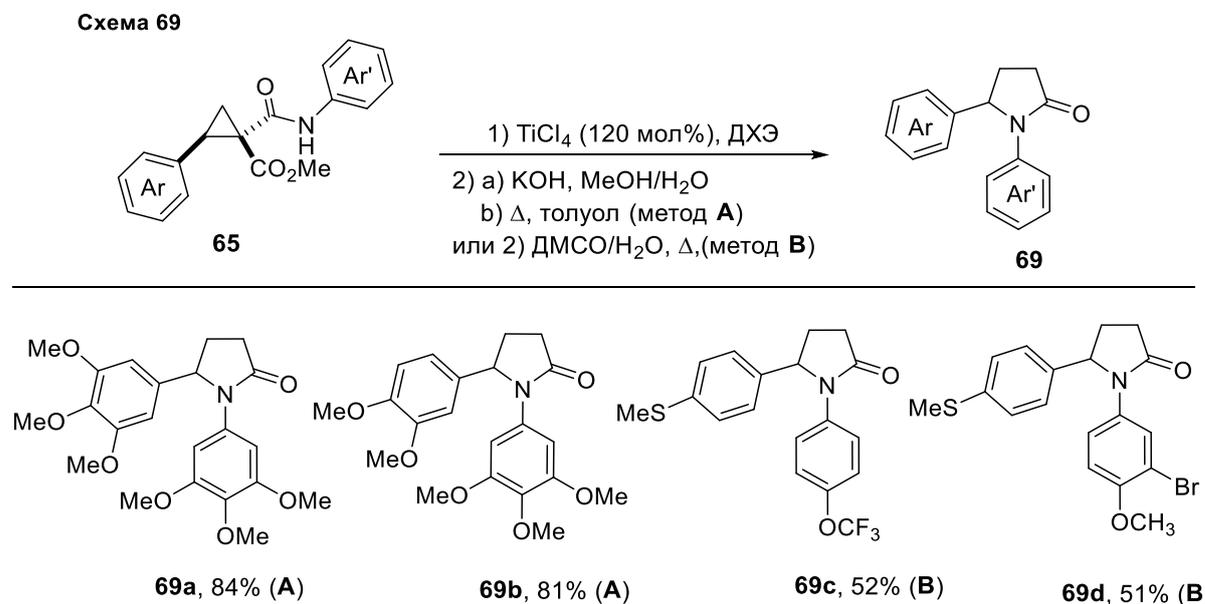
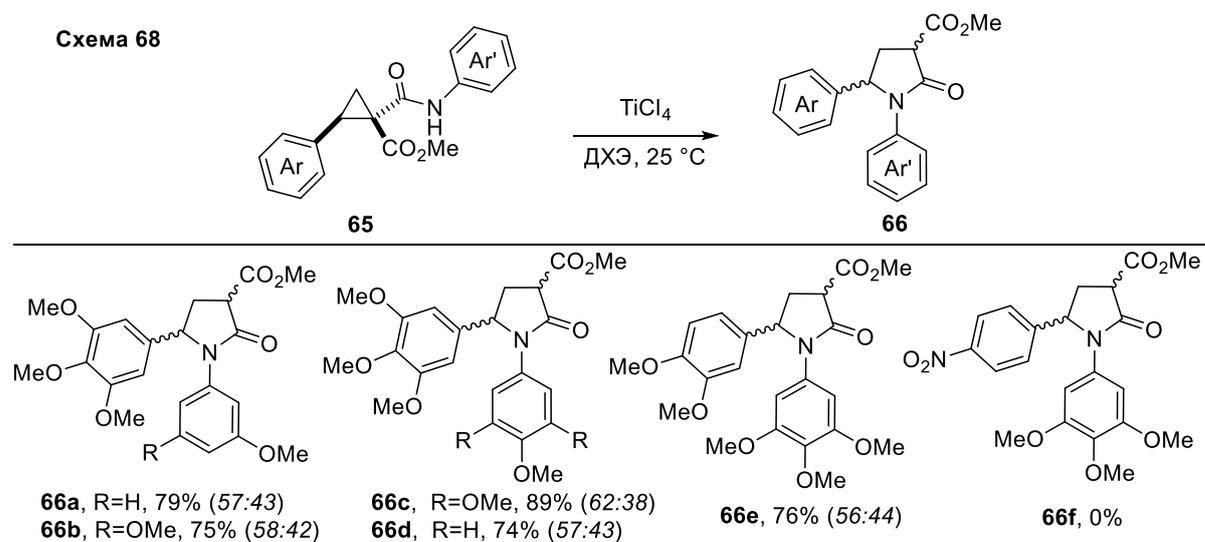


№	Инициатор (мол.%)	Растворитель (M)	Температура (°C)	Время (ч)	Выход 66a ^{a,b} (%) (dr)
1	MgBr ₂ ·Et ₂ O (120)	PhCl	100	3.5	следы
2	Sn(OTf) ₂ (10)	ДХЭ	84	0.5	69 (56:44)
3	BF ₃ ·Et ₂ O (120)	ДХЭ	25	3	59 (66:34)
4	BF ₃ ·Et ₂ O (120)	ДХЭ	25	23	64 (37:63)
5	TfOH (20)	ДХЭ	25	1	70 (78:22)
6	TfOH (200)	ДХЭ	25	1.5	70 (77:23)
7	GaCl ₃ (200)	ДХЭ	84	3	74 (58:42)
8	TiCl₄ (100)	ДХЭ	25	2	79 (58:42)

^a Выходы определены после хроматографической очистки. ^b Соотношение диастереомеров определено на основании данных ЯМР спектроскопии.

что наилучший выход достигается при проведении реакции в присутствии 120 мол% TiCl_4 в дихлорэтано при комнатной температуре. При этом *N*,5-диарилзамещенный пирролидон **66a** образуется в виде смеси двух диастереомеров.

Циклопропаны **65a-e,g,h**, обладающие электронодонорными заместителями в составе арильной группы, легко вступают в реакцию расширения цикла. Напротив, циклопропан **65f** с *para*-нитрофенильным заместителем не реагировал при комнатной температуре, а при использовании более жестких условий давал сложную смесь неидентифицируемых продуктов (Схема 68).

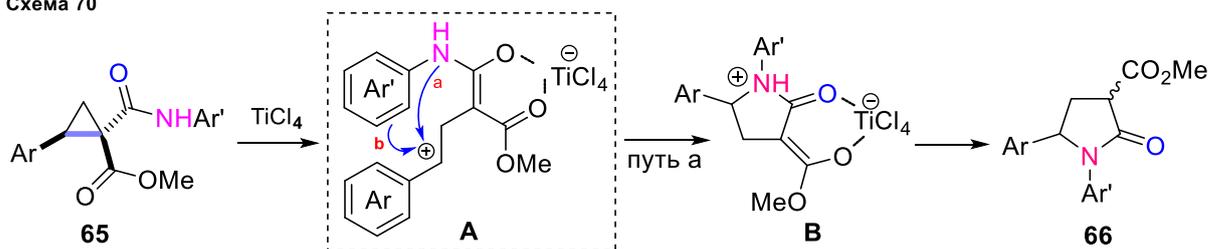


Кроме того, нами был разработан *one pot* метод синтеза 1,5-диарилпирролидин-2-онов, включающий реакцию расширения цикла *N*-арилкарбамоилзамещенных циклопропанов **65** и удаление сложноэфирной группы в 1,5-диарил-2-оксопирролидин-3-карбоксилатах **66**. В результате была получена серия соответствующих 1,5-

диарилпирролидин-2-онов **69a-d** с приемлемыми для двухстадийного процесса выходами (Схема 69).

Мы полагаем, что превращение циклопропанкарбоксамидов **65** в пирролидоны **66** протекает через координацию сильной кислоты Льюиса по акцепторным группам циклопропана, что приводит к гетеролитическому разрыву C–C связи в малом цикле с образованием цвиттер-ионной частицы **A**. Катионный центр в этой частице атакуется атомом азота, что приводит к образованию интермедиата **B** и, после гашения реакционной смеси, – пирролидона **66** (Схема 70).

Схема 70



Реакция протекает с высокой хемоселективностью, с образованием 1,5-диарилпирролидин-2-онов в качестве единственного продукта (Схема 70, путь *a*). Такая хемоселективность процесса может быть объяснена тем, что атака образовавшегося катионного центра в интермедиате **A** *орто*-атомом углерода ароматического заместителя из амидного фрагмента (Схема 70, путь *b*), представляющая собой разновидность реакции алкилирования по Фриделю-Крафтсу, протекает с потерей энергии ароматичности бензольного цикла в переходном состоянии, поэтому даже умеренно активный амидный атом азота оказывается более реакционноспособным, чем атом углерода анилидного фрагмента. Кроме того, вследствие энтропийного фактора образование семичленного цикла менее предпочтительно, чем пятичленного, что было продемонстрировано, например, при циклизации 2-(3-оксобутил)-2-[2-(фосфоранилиденамино)этил]малоната с образованием γ -бутиролактона, а не семичленного циклического имина [209].

Таким образом, в результате работы предложен удобный селективный метод превращения ДАЦП в 1,5-диарилпирролидин-2-оны.

Е) Синтез тетрагидробенз[*b*]азепинов²³

²³ При подготовке данного раздела диссертации использована следующая публикация, выполненная автором лично, в которой, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 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.,

Рециклизация *NH-N*-арил-1-карбамоилциклопропанкарбоксилатов **65** протекала по пути образования пятичленных циклов, т.е. нуклеофильным центром выступал атом азота амидного фрагмента. Для того чтобы направить реакцию в сторону образования семичленных циклов, при этом нуклеофильным центром должен выступать электронобогатый ароматический заместитель, мы решили понизить нуклеофильность атома азота амидного фрагмента, сделав его третичным (Схема 65). Действительно, этот прием позволил нам реализовать принципиально иное направление рециклизации для ДАЦП **70**, содержащих в качестве одного из акцепторов *N*-алкил-*N*-арилкарбамоильную группу. Нами было показано, что инициируемая кислотами Льюиса реакция расширения цикла таких циклопропанов открывает путь к синтезу разнообразных производных бенз[*b*]азепина **68**, содержащих различные заместители при атомах N(1), C(3) и C(5) азепинового цикла, а также разнообразные заместители в бензольном цикле бензазепинов.

Эти продукты являются привлекательными целями для синтеза, поскольку их скелет входит в состав большого числа природных и синтетических биологически активных соединений, например, в структуру *беназеприла*, используемого для лечения сердечной недостаточности и высокого кровяного давления [317], агониста β 2-адренорецепторов *зилпатерола* [318], а также антагонистов рецепторов *вазопрессина* [319] и *толваптана* [320] (Рис. 13).

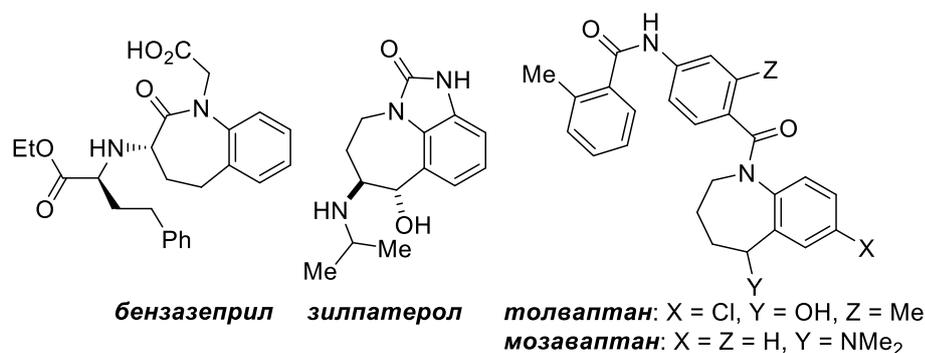
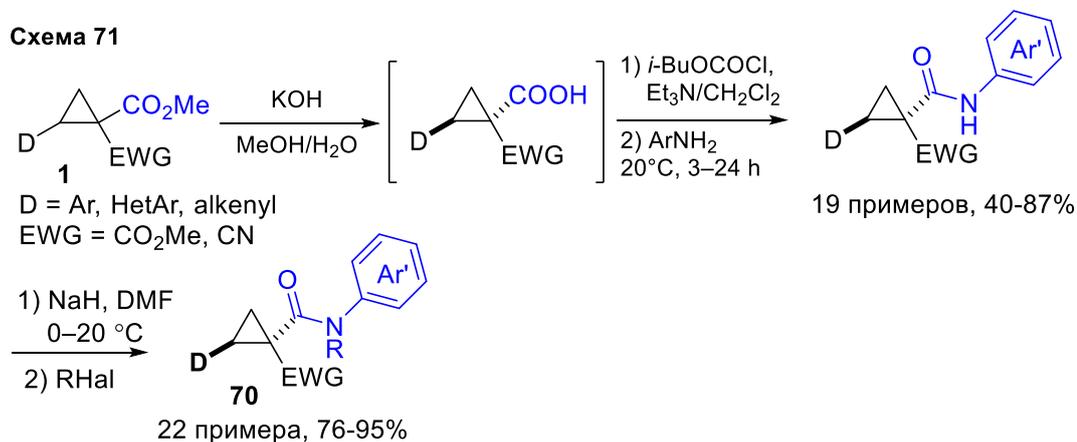


Рис. 13. Примеры биоактивных тетрагидробенз[*b*]азепинов.

В качестве модельного соединения для поиска оптимальных условий циклизации мы выбрали циклопропан **70а**. Этот выбор обусловлен тем, что с одной стороны электронобогатый ароматический заместитель при атоме C(2) циклопропана может

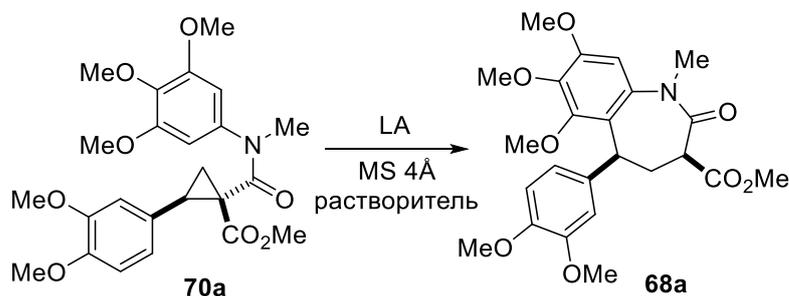
хорошо стабилизировать промежуточный карбокатион. А с другой стороны, симметричный 3,4,5-триметоксифенильный заместитель в составе карбоксамидного фрагмента имеет активированное к электрофильной атаке *орто*-положение. При этом атом азота защищен и не может выступать нуклеофилом. Все это создает предпосылки для успешной реализации рециклизации циклопропанов **70** в бенз[*b*]азепины **68**.

Исходные циклопропаны **70** получали по такой же схеме, как было описано в разделе 2.3 (D), добавилась лишь дополнительная стадия алкилирования атома азота. Первая стадия представляла собой селективный гидролиз соответствующих 2-арилциклопропан-1,1-диэфиров **1** с образованием моноэфиров 2-замещенных 1-метоксикарбонилциклопропанкарбоновых кислот. Далее амидирование за счет конденсации с анилинами и алкилирование амидного атома азота гладко приводило к циклопропанам **70** (Схема 71).



Оптимизируя условия превращения циклопропанов **70** в бенз[*b*]азепины **68**, мы варьировали природу кислоты Льюиса. Было показано, что Yb(OTf)₃ не индуцирует желаемую реакцию (Таблица 15, строка 1), тогда как Sn(OTf)₂ катализирует перегруппировку **70a** в целевой бензо[*b*]азепин-2-он **68a**: реакция протекает с высоким выходом при комнатной температуре в течение 48 ч или при кипячении в течение 5.5 ч (Таблица 15, строки 2, 3). Использование трифлата скандия(III) привело к увеличению выхода продукта и к превосходной диастереоселективности – образовывался единственный продукт **68a** с *цис*-расположением заместителей при атомах C(3) и C(5) (Таблица 15, строка 4). Аналогичные результаты были получены при использовании в качестве катализаторов перхлората никеля(II) и хлорида титана(IV) (Таблица 15, строки 6, 8). Хотя эфират трифторида бора также инициировал целевую перегруппировку, бенз[*b*]азепинон **68a** образовывался в смеси с его *транс*-изомером **71a** в соотношении примерно 1:1 (Таблица 15, строка 10).

Таблица 15. Варьирование условий рециклизации циклопропана **70a** в бенз[*b*]азепины **68a**^a



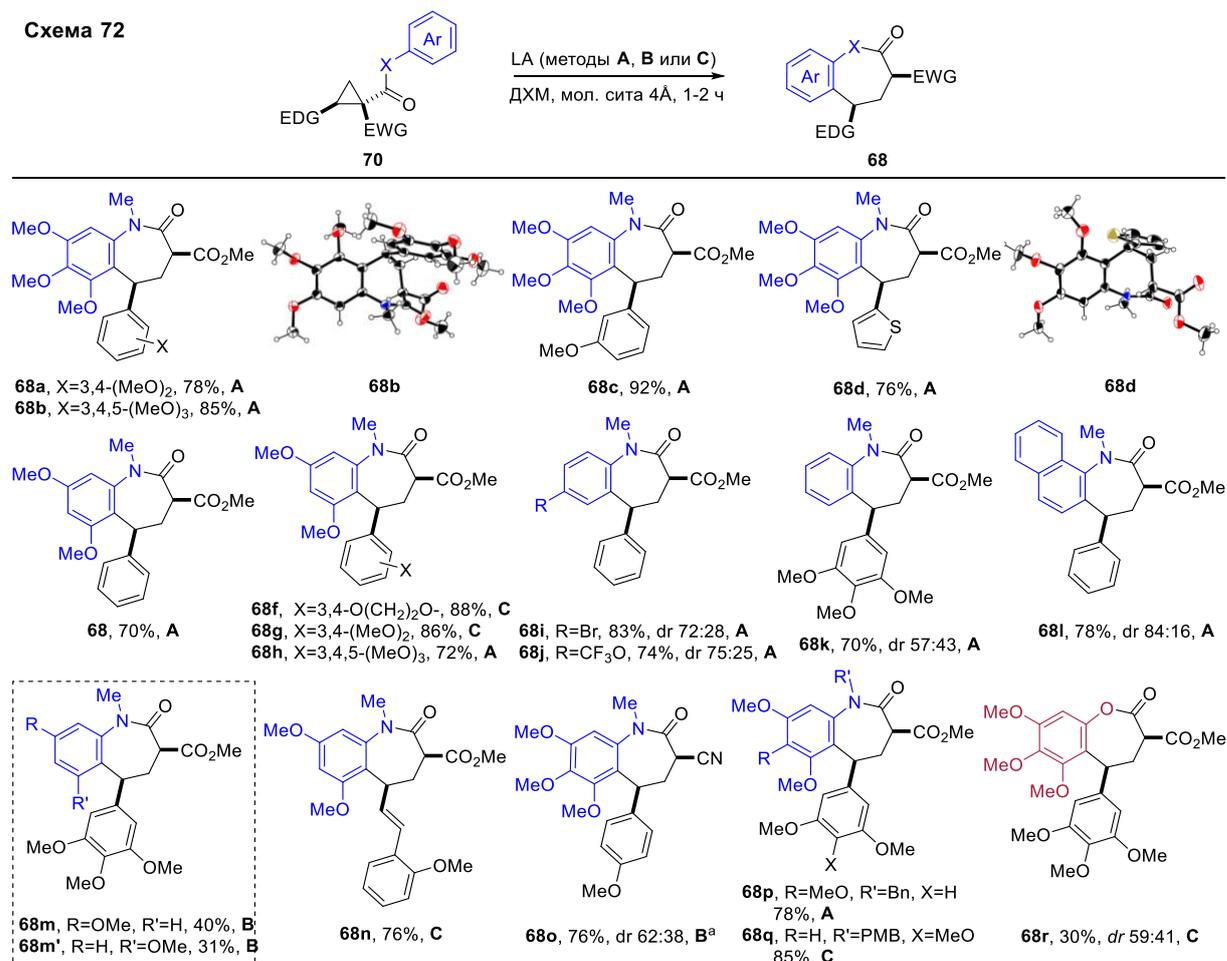
№	Кислота Льюиса (мол%)	Растворитель	T [°C]	t [ч]	Выход 68a ^[b] (<i>цис:транс</i>)
1	Yb(OTf) ₃ (10)	ДХМ	20	5	— ^[c]
2	Sn(OTf) ₂ (10)	ДХМ	20	48	70 (85:15)
3	Sn(OTf) ₂ (10)	ДХМ	40	5.5	73 (69:31)
4	Sc(OTf) ₃ (10)	ДХМ	20	5	77 (100:0)
5	Ni(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O (10)	ДХМ	40	24	— ^[c]
6	Ni(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O (20)	ДХЭ	83	6	72 (100:0)
7	Ni(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O (20)	ДМЭ	85	2	70 (82:18)
8	TiCl ₄ (120)	ДХМ	20	2	78 (100:0)
9	TiCl ₄ (120)	ДХМ	20	4	77 (85:15)
10	BF ₃ ·OEt ₂ (120)	ДХМ	20	2	74 (44:56)

^a Общие условия: 0.06 М раствор **1a** в указанном растворителе. ^b Указаны выходы изолированных продуктов после выделения методом препаративной колоночной хроматографии. ^c Наблюдалась низкая конверсия.

Подобрав оптимальные условия реакции, мы изучили границы применимости этого процесса, варьируя заместители в циклопропильном и в анилиновом фрагментах (Схема 72). Мы показали, что широкий спектр бенз[*b*]азепин-2-онов **68** может быть получен с высокими выходами в присутствии TiCl₄ (120 мол%, метод **A**) при комнатной температуре в течение 1–2 ч. Субстраты с электронобогатыми ароматическими заместителями при атоме С(2) циклопропана и 3,5-диметокси- или 3,4,5-триметоксианилидным фрагментом перегруппировываются в соответствующие бензазпиноны **68** уже при катализе Sc(OTf)₃ с выходами 76–88%. Использование более слабой кислоты Льюиса было особенно важно для циклизации алкенилзамещенного циклопропана **70n** для предотвращения возможной ВЦП-ЦП перегруппировки (см. раздел 2.1.В [294]). Однако в рециклизации 1-(*N*-алкил-*N*-арилкарбамоил)-2-

фенилциклопропан-1-карбоксилатов **70e,i,j,l** иницирование процесса с помощью $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ не было эффективным. То же самое справедливо и для реакций циклопропанов **70c,p**, эти субстраты давали целевые бензазепиноны **68c,p** с высокими выходами в присутствии хлорида титана(IV). Аналогично результатам, приведенным в Таблице 15 для **70a**, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ и TiCl_4 примерно одинаково эффективно превращали другие высоко реакционноспособные циклопропаны **70** в продукты **68**. Структуры продуктов **68b** и **68d** были однозначно подтверждены данными PCA (CCDC1840969 (**68b**), CCDC 2024779 (**68d**)).

Схема 72



Реакционные условия: 0.06 M раствор циклопропана **70** в ДХМ, 20 °С. Метод **A**: TiCl_4 (1.2 экв.); метод **B**: $\text{VF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.2 экв.); метод **C**: $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (10 мол%). ^a Реакцию проводили при кипячении в 1,2-ДХЭ.

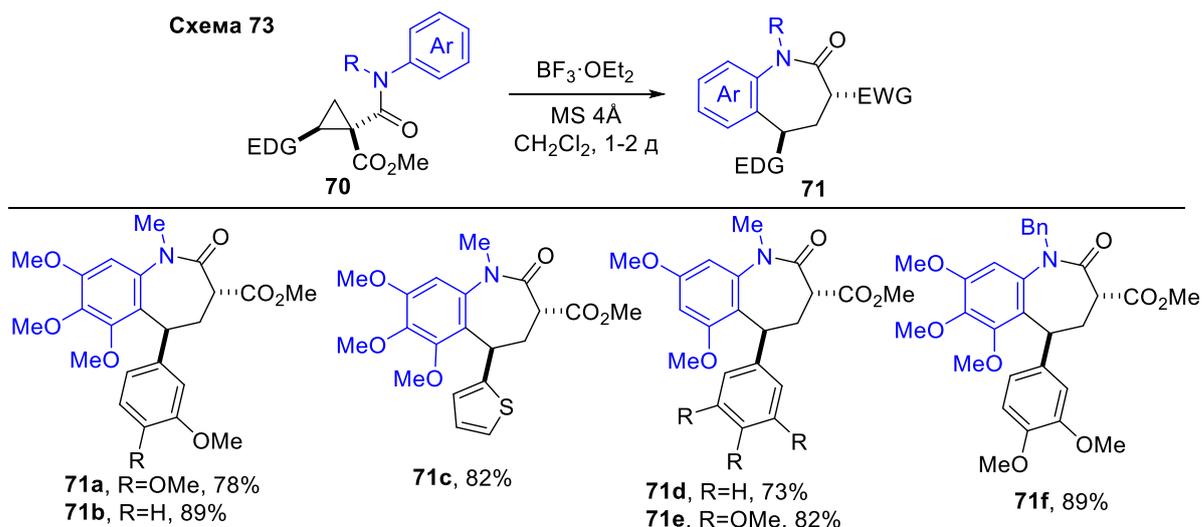
Известно, что анилины способны реагировать с различными электрофилами без дополнительной активации. Действительно, как субстраты с группами, благоприятствующими электрофильной атаке по *орто*-положению анилидного фрагмента, так и неактивированные субстраты **70i-k** гладко перегруппировывались в соответствующие бенз[*b*]азепин-2-оны **68i-k** с высокими выходами. Тем не менее, было обнаружено, что 1-цианоциклопропан-1-карбоксамид **70o** медленно рециклизовался в

бензазепинон **68o** под действием как $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, так и TiCl_4 . Хотя использование эфирата трифторида бора позволило решить эту проблему, продукт **68o** был получен в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 62:38. 3-Метоксианилид **70m** давал смесь двух региоизомерных продуктов **68m** и **68m'**, образующихся при атаке электрофильным центром по положениям C(6) и C(2) анилинового фрагмента, при этом преимущественно образовывался продукт **68m**. Для этого субстрата трифторид бора также оказался наиболее эффективным катализатором. Кроме этого, было показано, что, в свою очередь, природа алкильного заместителя (метил, бензил, *n*-метоксибензил) при атоме азота в амидном фрагменте субстратов **70** не оказывала существенного влияния на эффективность реакции.

Разработанным методом была получена серия из 20 бензазепинов, содержащих различные заместители при атомах N(1), C(3) и C(5) азепинового цикла, а также разнообразные заместители в бензольном цикле бензазепинов. Реакция рециклизации протекала быстро и приводила к исключительному образованию изомеров с *цис*-расположением заместителей при атомах C(3) и C(5).

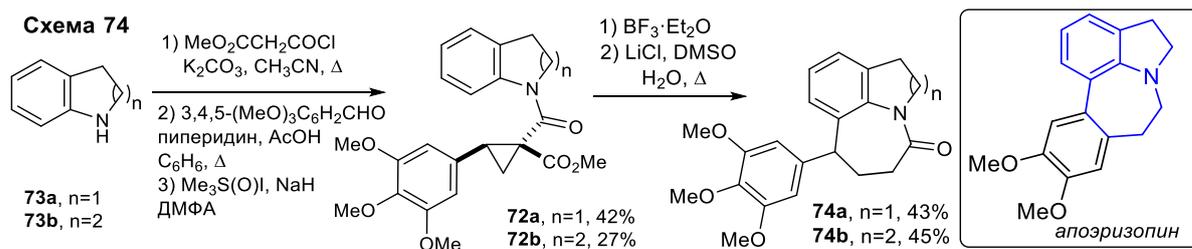
Для расширения границ применимости процесса мы изучили другой тип субстратов, содержащий в качестве акцепторного заместителя сложноэфирную группу на основе 3,4,5-триметоксифенола, а не амидный фрагмент – а именно, 2-арилциклопропан-1,1-диэфир **70r**. В неоптимизированных условиях реакции, в присутствии $\text{VF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, этот субстрат превращался в бензоксепин-2-он **68r**, выделенный с выходом 30% в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 59:41 (Схема 72). Аналогично указанным выше превращениям *орто*-углеродный атом фенольного фрагмента выступал нуклеофилом по отношению к электрофильному атому C(2) трехчленного цикла. Невысокий выход объясняется, вероятно, как пониженной нуклеофильностью фенолов по сравнению с анилинами, так и меньшей стабильностью лактонов по сравнению с лактамами в условиях проведения реакции.

При этом стереоселективный результат реакции может быть инвертирован: при увеличении времени реакции до 24–48 часов продуктами реакции становятся соответствующие *транс*-изомеры **71**, которые также были независимо получены кислото-катализируемой изомеризацией кинетически контролируемых *цис*-изомеров (Схема 73).



Было показано, что **68a** полностью превращается в **71a** при длительной обработке кислотой Льюиса. Мы предполагаем, что координация кислоты Льюиса по карбонильному(ым) кислороду(ам) приводит к образованию енолята металла (или бора), который может подвергаться протонированию с обеих сторон связи C=C. В результате более стабильный изомер **71a** становится сначала побочным, затем преобладающим и, наконец, единственным продуктом. Таким образом, стереоселективный результат разработанного процесса можно легко контролировать за счет времени реакции, получая либо *цис*-, либо *транс*-3,5-замещенные бензо[*b*]азепин-2-оны **68**, **71** соответственно.

ДАЦП **72a,b**, содержащие фрагмент *N*-ацилиндололина или *N*-ацилтетрагидрохинолина, были получены по другой синтетической схеме. В этом случае вторичный амин **73a,b** вводился уже в состав метиленовой компоненты для реакции Кневенагеля (Схема 74). Предложенная стратегия (инициируемая $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ рециклизация циклопропана в бензазепин с последующим деалкоксикарбонилированием по методу Крапчо) открывает доступ к сложноступным 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 **74a,b**, входящим как

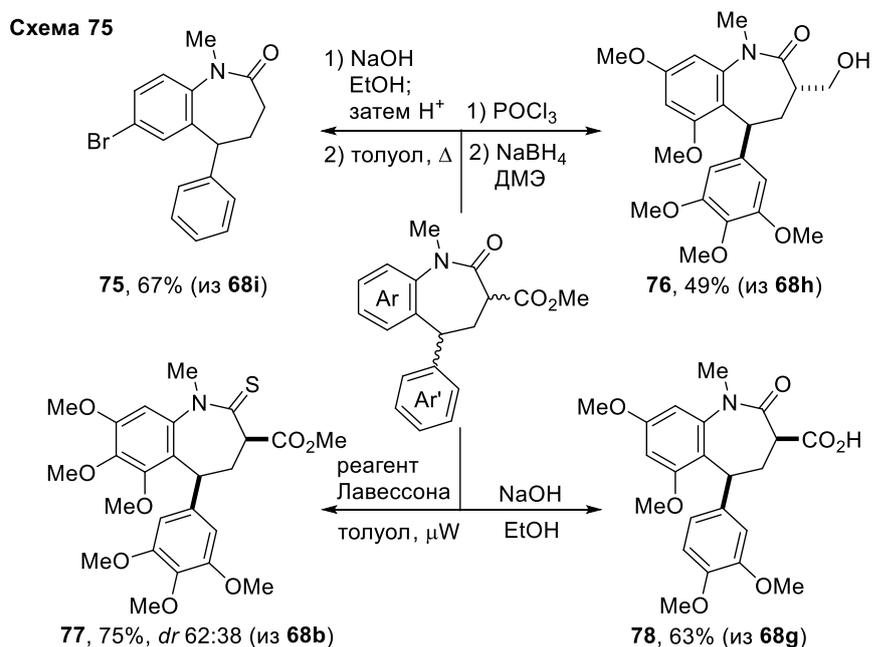


структурная единица в состав ряда природных и синтетических биоактивных веществ, таких как *апоэризопин* [321-325].

Ф) Пост-модификации синтезированных бенз[*b*]азепин-2-онов **68**

С целью демонстрации синтетических возможностей разработанного подхода мы провели ряд превращений полученных бензазепинов **68** (Схема 75). В бензазепин-2-онах **68** и **71** сложноэфирная группа может быть легко удалена с образованием 1-алкил-5-арилбенз[*b*]азепин-2-онов **75** при использовании двухстадийной процедуры, включающей омыление водно-спиртовой щелочью и термическое декарбоксилирование.

Кроме этого, сложноэфирная группа в бенз[*b*]азепин-2-оне **68h** может быть селективно восстановлена при использовании NaBH_4 и POCl_3 с образованием соответствующего спирта **76** или гидролизована до кислоты **78**. И наконец, действием реагента Лавессона амид **68b** был превращен в тиаамид **77** (Схема 75). Отметим, что тиаамидная группа может быть использована для широкого круга превращений, в частности, для аннелирования к азепиновому кольцу нового гетероцикла.



Г) К вопросу о механизме рециклизации циклопропанов, содержащих в качестве акцептора *N*-арилкарбоксамидную группу, в бензо[*b*]азепин-2-оны

Химические реакции обычно протекают согласно стереоэлектронным «правилам взаимодействия», например, таким как хорошо известная из учебников траектория нуклеофильной атаки «с тыла» для реакций нуклеофильного замещения типа $\text{S}_{\text{N}}2$.

Сфера применимости этих правил предсказывает, возможна ли та или иная конкретная реакция. В частности, правила Болдуина положены в основу классических принципов дизайна, поиска и разработок реакций циклизации [326-328].

Основная идея правил Болдуина заключается в том, что геометрические ограничения, возникающие в циклическом переходном состоянии (ПС), препятствуют идеальным траекториям, связанным с образованием и разрывом химических связей в нем (Рис. 14, а). Например, внутримолекулярная атака нуклеофила «с тыла» на электрофильный sp^3 -атом углерода возможна лишь, когда разрыв связи происходит вне образующегося цикла (т.е. при *экзо-тет*-циклизации), но невозможна, когда при этой атаке разрывается связь внутри циклического ПС (т.е. при *эндо-тет*-циклизации), которое содержит менее 8 атомов (*эндо*-ограничивающий тест Эшенмозера [329-330] (Рис. 14, б). В результате среди *эндо-тет*-циклизаций известны только 8-*эндо-тет*- и 9-*эндо-тет*-процессы [331]. Несмотря на то, что согласно литературным данным нет полного согласия относительно 7-*эндо-тет*-, 5-*эндо-тет*-реакций циклизации, 6-*эндо-тет*-ПС однозначно рассматриваются как *неразрешенные* [332].

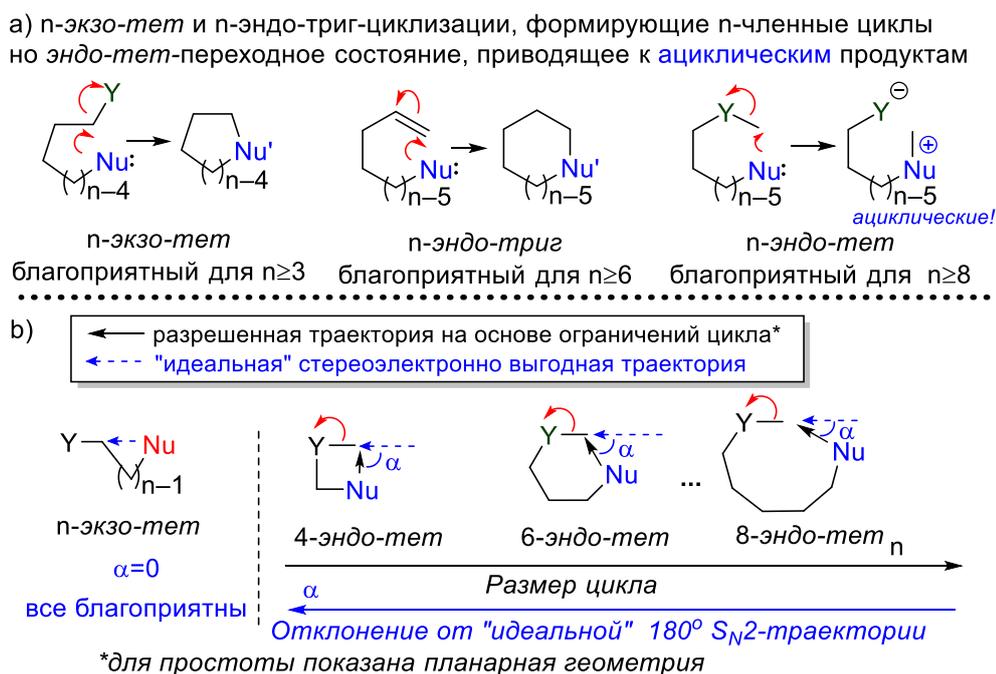
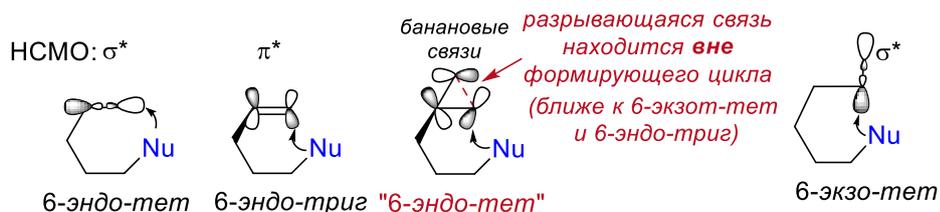


Рис. 14. а) Правила Болдуина для циклизаций и различия между *эндо*- и *экзо-тет*-процессами, б) геометрическое «пенальти» для *n*-*эндо-тет*-процессов с $n < 8$.

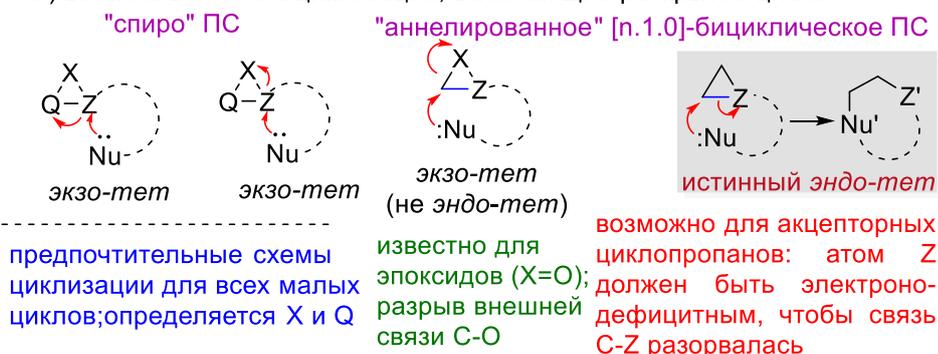
Следует обратить внимание, что, хотя *эндо-тет*-процессы протекают через циклическое ПС, они обычно не приводят к формированию циклических продуктов (Рис. 14). Возможно, из-за отсутствия «истинных» *эндо-тет*-циклизаций термин «*эндо-тет*» обрел другое значение при описании реакций циклизации с участием эпоксидов,

циклических сульфатов и родственных циклов (Рис. 15). Там он исторически (не вполне корректно) применялся для внутримолекулярного раскрытия эпоксидных циклов посредством нуклеофильной атаки на дистальный атом углерода [333-337]. В отличие от истинных *эндо-тет*-процессов, “*эндо-тет*”-циклизация эпоксидных соединений приводит к образованию циклических продуктов, только поскольку один цикл «жертвуется» ради другого.

а) Стереэлектронные особенности нуклеофильной атаки при 6-эндо/6-экзо-циклизации



б) возможные 4 типа циклизации, включающие раскрытие цикла



с) наша работа: 6-эндо-тет циклизация

N-арилциклопропанкарбоксамидов в бенз[*b*]азепин-2-оны



Рис. 15. а) Стереэлектронные особенности выбранных 6-эндо/6-экзо-циклизаций, б) четыре возможных способа использования трехчленных циклов при циклизации, включая истинный *эндо-тет*-процесс в аннелированном бициклическом ПС, с) выбор субстрата в этой работе.

Однако реакции, которые обычно называют “*эндо-тет*”-циклизациями эпоксидов”, не являются “*эндо-циклизациями*” в соответствии с первоначальным определением Болдуина [337-338]. Они должны быть классифицированы как *экзо*-процессы, поскольку разрыв C–O-связи происходит не внутри, а снаружи вновь

образованного цикла. Этот факт был замечен Джеймисоном и его коллегами, которые предложили использовать в этих случаях термины “спиро”- и “*орто*-аннелированное” (в английском языке “fused”)-ПС [337], чтобы различать циклизации, происходящие за счет атаки на проксимальный и дистальный атом углерода оксирана (Рис. 15).

С точки зрения стереоэлектронных параметров (Рис. 15), *орто*-аннелированное ПС реакций раскрытия эпоксидов находится где-то между *экзо-тет*- и *эндо-триг*- (но не *тет*!) переходными состояниями. Поскольку как *б-экзо-тет*-, так и *б-эндо-триг*-процессы рассматриваются как разрешенные в соответствии с первоначальными правилами Болдуина, образование пиранов с помощью “*орто*-аннелированного” ПС также не является запрещенным [339, 340] (даже несмотря на то, что конкурирующая *экзо-тет*-циклизация часто происходит быстрее) и находит много полезных применений в синтезе природных соединений [341-346].

Однако анализ всех возможных реакций с участием циклических предшественников позволяет предположить, что может существовать четвертый, ранее неисследованный путь, соответствующий истинной *эндо-тет*-циклизации (Рис. 15, b). Этот путь должен включать атаку нуклеофила по электрофильному атому углерода трехчленного цикла через “*орто*-аннелированное” ПС, в котором эндоциклический атом **Z**, соединяющий через мостик нуклеофил, служит уходящей группой. В отличие от *эндо-тет*-процессов на Рис. 15, b это превращение привело бы к образованию циклического продукта, поскольку разрывающаяся связь является частью ранее существовавшего цикла, который войдет в формирующийся цикл (Рис. 15, c).

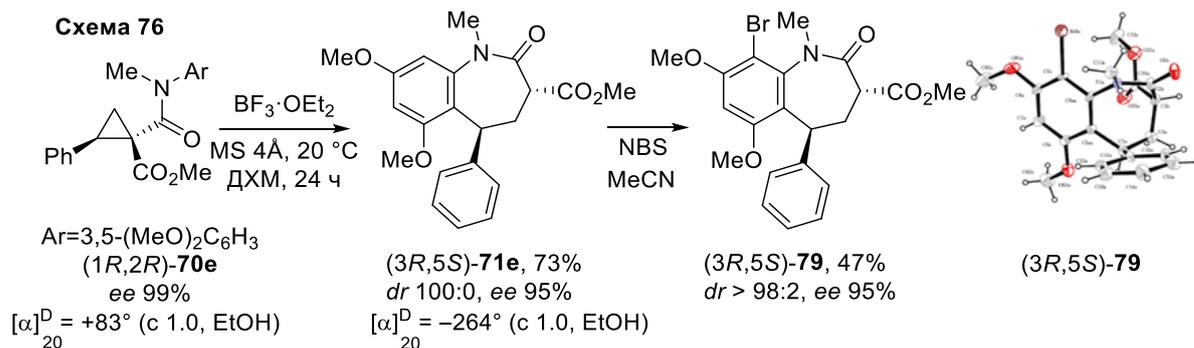
Интересной особенностью этих реакций является разница между количеством атомов, участвующих непосредственно в бициклическом [(n-2).1.0]-ПС, ведущем к формированию нового цикла, и размером образующегося цикла (т.е. n+1). Например, когда трехчленный цикл участвует в нуклеофильной *эндо*-атаке, 6-членное ПС приводит к 7-членному продукту. По аналогии с *орто*-аннелированным ПС в циклизациях эпоксидов, для которых используется терминология *n-эндо-тет*-процесс для описания образования n-членного цикла с помощью [(n-2).1.0]-ПС, мы предлагаем называть реакции, формирующие цикл размером n+1, *n-эндо-тет*-циклизациями (Рис. 15, c).

“Отсутствующий” тип *эндо-тет*-циклизации может быть успешно реализован с использованием ДАЦП, у которых к одному и тому же атому углерода присоединен и акцепторный заместитель и дополнительная нуклеофильная группа через необходимый линкер.

Согласно данным, рассчитанным квантово-механическими методами, для межмолекулярных реакций ДАЦП с нуклеофилами значение угла атаки “Nu...C...X” оценивается между 131° и 148° , то есть является промежуточным между углом атаки на тетраэдрический и на тригональный атом углерода. Исходя из этих особенностей, *эндо-тет*-циклизации циклопропанов должны быть более благоприятными по стереоэлектронным факторам, чем *эндо-тет*-процессы ациклических субстратов.

И еще один аспект, касающийся циклопропанов, должен быть упомянут, в контексте их реакций циклизации. Хорошо известно, что ДАЦП подвергаются различным процессам расширения цикла. В частности, перегруппировка Клоука-Вилсона [347-348] циклопропилкарбонильных соединений [349-352] и иминов [353-354], лактонизация циклопропанкарбоксилатов [355-358] и родственные процессы приводят к образованию пятичленных гетероциклов [359, 360, 183]. Перегруппировка *гомо*-Назарова [26, 44, 361] и родственные процессы приводят к формированию шестичленных циклов. Известны также примеры реакций, ведущих к получению семичленных циклов [332]. Во всех этих реакциях нуклеофил атакует электрофильный атом углерода циклопропана с образованием нового цикла, который включает все три атома углерода малого цикла. Однако считается, что эти реакции протекают по постадийному механизму, при котором сначала разрывается “эндо” С-С связь, и, следовательно, стадия образования цикла уже не является *эндо-тет*-циклизацией. Постадийные механизмы всех известных литературных примеров иллюстрируют, что истинные *эндо-тет*-циклизации являются сложными и предполагалось, что они недостижимы. Однако, к нашей радости, разработанное нами превращение циклопропанкарбоксамидов в тетрагидробензазепин-2-оны является именно таким примером истинного *эндо-тет*-процесса.

Для изучения механизма реакции мы прежде всего изучили рециклизацию энантиомерно обогащенного модельного циклопропана (*R,R*)-**70e**. Было найдено, что при действии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ в течение 24 ч на оптически чистый циклопропан (*R,R*)-**70e** образуется бензазепинон **71e** в виде единственного *транс*-диастереомера с *ее* 95% (Схема 76). Реакция протекает с обращением абсолютной конфигурации реагирующего атома, что было однозначно определено методом РСА для бромпроизводного бензазепина **75** (CCDC 1940758), используя параметр Флэка. Этот результат свидетельствует о том, что реакция протекает как внутримолекулярное нуклеофильное замещение по $\text{S}_{\text{N}}2$ -подобному механизму.



Из данных РСА следует, что реакция протекает с полным сохранением стереоинформации и инверсией конфигурации реагирующего атома С(2). Такая высокая селективность, характерная для S_N2-подобных процессов ДАЦП, указывает на то, что в реакции не реализуется по-стадийный механизм с образованием карбокатионных интермедиатов. Следовательно, это процесс представляет собой пример *истинной эндо-тет-циклизации*.

Результаты квантово-химических расчетов²⁴ методом теории функционала плотности на уровне B3LYP-D3/6-311++G**/SMD(CH₂Cl₂) и учетом растворителя подтверждают экспериментальные заключения о механизме реакции как истинной *эндо-тет-циклизации* (Рис. 16). Прямая нуклеофильная атака анилинового фрагмента на электрофильный атом BF₃-активированного циклопропана приводит к замыканию цикла с образованием σ-комплекса **Int I** (барьер активации 22.7 ккал/моль). Постадийное образование аналогичного интермедиата **Int II'** по механизму S_N1 с первоначальным гетеролизом связи С(1)–С(2) в трехчленном цикле и последующей атакой карбокатиона по *орто*-положению анилидного фрагмента требует значительно более высокой энергии активации (29.9 ккал/моль для **TS II'**).

Хотя из геометрии переходного состояния **TS I** ясно видно, что образование связи Ar–С и раскрытие циклопропанового кольца происходят согласованно, как и ожидалось для S_N2-подобной реакции, процесс все же является асинхронным – связь между реагирующим атомом и уходящей группой практически разрывается, а новая связь сформирована лишь частично (Рис. 17). Поскольку разрыв связи предшествует образованию связи, TS имеет заметный карбокатионный характер.

²⁴ Квантово-химические расчеты были выполнены с.н.с., к.х.н. Ратмановой Н.К. и проф. Алабугином И.В.

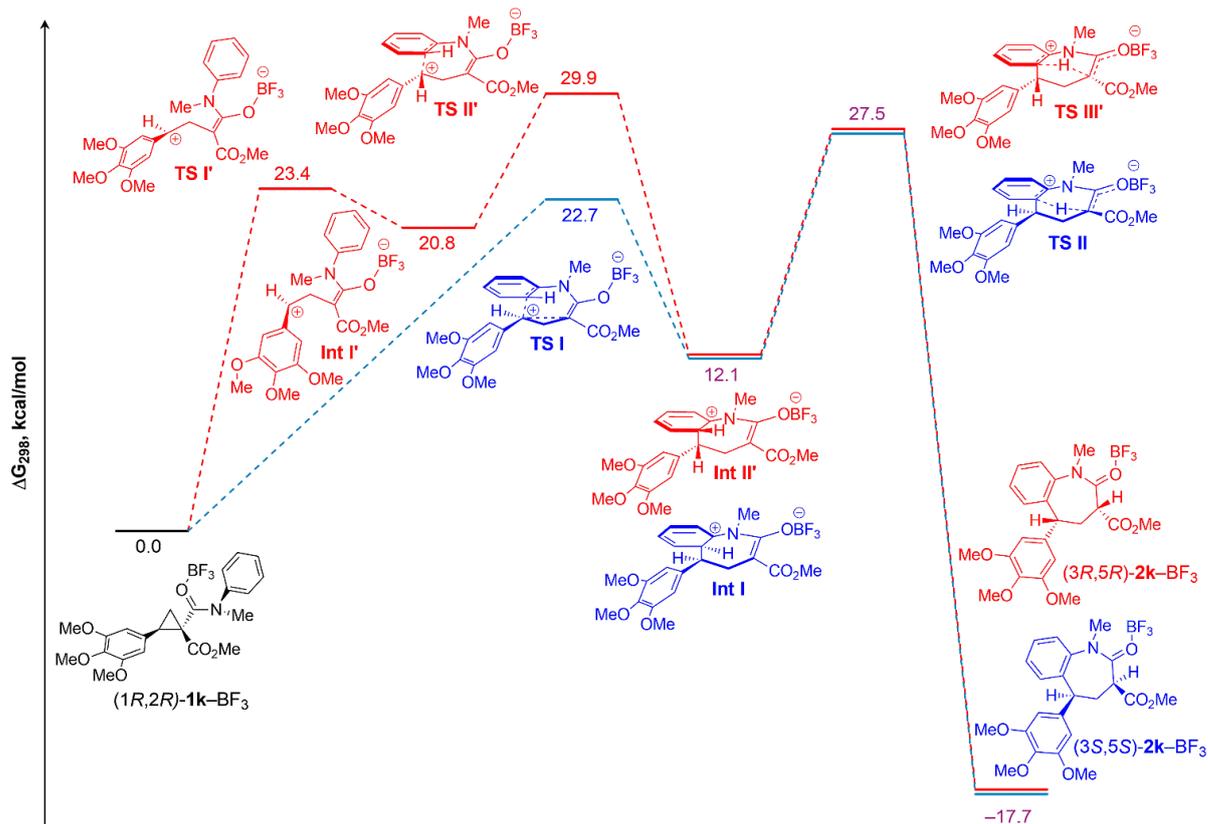


Рис.16. а) Механизм образования бензо[*b*]азепин-2-она 68к по результатам расчета методом B3LYP-D3/6-311++G**/SMD(CH₂Cl₂).

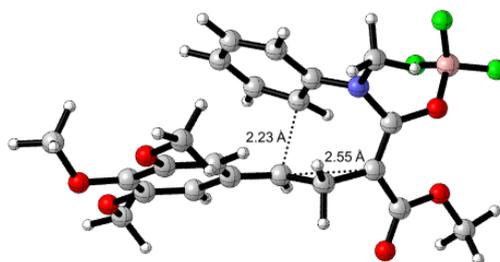


Рис. 17. Переходное состояние TS I для S_N2-подобной реакции 70к.

Хотя электрофильный C(2) атом ДАЦП в TS I напоминает sp²-углерод, связь нуклеофил-С в ПС достаточно прочна, чтобы обеспечивать стереоселективность, подобную наблюдаемой в S_N2-процессах. Именно эта связь имеет решающее значение, поскольку она обеспечивает согласованный путь *эндо-тет*-циклизации предпочтительнее постадийной реакции.

Таким образом, нами был разработан новый эффективный метод синтеза бензо[*b*]азепин-2-онов, основанный на реакции расширения цикла *N*-арил-1-карбоксиметилциклопропанкарбоксамидов, содержащих при атоме C(2) трехчленного

цикла донорный заместитель, определены границы применимости такого подхода. Разработанный метод был использован в синтезе полициклических соединений, скелет которых присутствует в ряде алкалоидов. При этом уникальной особенностью данного превращения является то, что найденный процесс в терминах правил Болдуина является запрещенной 6-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° . В результате становится возможной внутримолекулярная циклизация при меньшем числе атомов, чем 8 в циклическом переходном состоянии.

Наши результаты показывают, что правила Болдуина не догма и могут быть в некоторых случаях пересмотрены, а найденный процесс можно рассматривать как первый пример истинной 6-эндо-тет-циклизации. Результаты данного исследования были представлены проф. П. Ричардсоном как синтетический факт месяца в категории «гетероциклы» в журнале *SYNFACTS*, который предлагает читателям краткое изложение наиболее значимых текущих результатов в химической литературе в различных тематических категориях.

В заключение раздела по реакциям расширения цикла ДАЦП отметим, что эти процессы не ограничиваются обсуждаемыми выше реакциями и впереди у этой химии, на наш взгляд, широкие горизонты новых возможностей и реализаций интересных синтетических применений. Синергизм функциональных групп, огромное количество вариаций «донор-акцептор», возможности усложнять структуру донорной или акцепторной группы, предопределяя тот или иной характер реакционной способности после активации малого цикла к раскрытию с возникающими реакционными центрами атомов малого цикла — все это служит надежным фундаментом для разработки новых реакций, открывающих путь к синтезу карбо- и гетероциклических соединений.

2.4. 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 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. Наиболее изученными типами димеризаций являются (2+2)-циклодимеризация алкенов, алленов и кетенов и (4+2)-циклодимеризация диенов с образованием четырех- и шестичленных циклов соответственно [363, 364]. С другой стороны, (3+n)-циклодимеризации изучены в гораздо меньшей степени, несмотря на их большой потенциал для построения разнообразных карбо- и гетероциклов.

Анализируя литературные данные можно выделить три основных типа частиц, которые могут участвовать в реакциях (3+n)-циклодимеризации: 1) 1,3-диполи, 2) 1,3-бирадикалы и 3) трехчленные циклы. Например, (3+2)-циклодимеризация нитрилоксидов является препаративным методом синтеза фуроксанов [365]. Известны также немногочисленные примеры других типов (3+2)-циклодимеризаций [366-368], среди которых наиболее важным является образование циклопентанов из соответствующих производных циклопропана [369]. Другой тип циклодимеризации - (3+3)-циклодимеризация – протекает с участием различных 1,3-диполей, таких как нитрилоксиды [370, 371], карбонилксиды [372, 373], карбонилимиды [375], нитрилимиды [376], карбонилилиды [377], тиокарбонилилиды [378, 379] и др. Кроме этого, (3+3)-циклодимеризация известна для 1,3-бирадикалов, таких как триметиленметаны [380], однако эта реакция обычно протекает с низкими выходами и сопровождается образованием различных побочных продуктов [381-382]. Необходимо отметить, что имеются также разрозненные единичные примеры реакций (3+3)-циклодимеризации трехчленных гетероциклов (оксиранов [383-385], диоксиранов [386], тиранов [387], тириенов [388], азиридинов [389] и азиринов [390-392]), которые в некоторых случаях можно рассматривать как предшественники соответствующих 1,3-диполей.

Реакции циклодимеризации трехчленных карбоциклов, в целом, оставались до наших работ и работ Новикова Р. А., Томилова Ю. В. 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.

Интересная особенность этой химии - дивергентный характер превращений: одни и те же субстраты в зависимости от условий реакции (чаще всего выбор кислоты Льюиса контролирует селективность) дают разные типы циклодимерных продуктов. В ряде случаев небольшое варьирование строения исходного ДАЦП может приводить к

принципиально иному типу продуктов («субстратоопределяемая» дивергентность). При этом все эти процессы являются домино-реакциями, иногда линейными, иногда сложными разветвленными превращениями. Ниже будет представлена попытка систематизировать и обобщить материал, полученный нами при изучении реакций димеризации. Некоторые реакции оказывались для нас неожиданными, были сложно предсказуемы или не прогнозируемы вовсе, а открыты были при оптимизации условий других процессов с «неактивными» партнерами. Но обнаружение новых типов реакционной способности мы рассматривали не как казус, а как новую грань сложного дивергентного поведения ДАЦП, способных выступать полиатомными компонентами в построении различных молекулярных архитектур.

2.4.1. Три пути циклодимеризации донорно-акцепторных циклопропанов, ведущие к формированию шестичленных циклов²⁵

(3+3)-Циклодимеризация трехчленных карбоциклов являлась до наших работ и работ Новикова Р.А., Томилова Ю. В. практически неизученной областью химии циклопропанов. Исключение составил пример катализируемой никелем димеризации метиленициклопропанов [369]. Между тем, ДАЦП, особый класс активированных циклопропанов, которые прекрасно подходят в качестве кандидатов для реализации (3+3)-циклодимеризации. К моменту этих исследований ДАЦП уже хорошо зарекомендовали себя в качестве синтетических эквивалентов трехуглеродных 1,3-цвиттер-ионных синтонов типа **I** (Рис. 18). При этом такие активированные циклопропаны обладают двойственным «характером»: они могут быть и формальными 1,3-диполями [96, 394-396], так и диполярфилами [70, 397-398]. Однако до настоящего исследования не было примеров сочетания этих двух типов реакционной способности ДАЦП в одной реакции. А именно таким типом реакции является - (3+3)-циклодимеризация, приводящая к образованию циклогексанов (**I+I** путь, Рис. 18).

Однако существует и альтернативное поведение арилзамещенных ДАЦП, выражающееся в их способности выступать синтетическими эквивалентами

²⁵ При подготовке данного раздела диссертации использована следующая публикация, выполненная автором лично, в которой, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: **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. // *J. Org. Chem.* – 2011. – V. 76. – № 21. – P. 8852–8868. (степень участия 45%).

необычного синтона **II** (Рис. 18) [85, 119, 217, 399-400]. В таких циклопропанах (гетеро)ароматический заместитель может участвовать в различных реакциях в качестве нуклеофильного фрагмента. Следовательно, с формальных позиций, можно предположить конкурирующую (3+3)-циклодимеризацию с образованием дигидроантраценов (путь **II+II**, Рис. 18).

И наконец, процесс, комбинирующий реакционную способность ДАЦП как эквивалентов синтона **I** и синтона **II**, может приводить к образованию тетрагидронафталинов (путь **I+II**, Рис.18). Единственное исследование, в котором упоминается образование димеров в качестве интермедиатов по пути **I+II**, связано с синтезом карбазолов из индолилзамещенных ДАЦП [400].

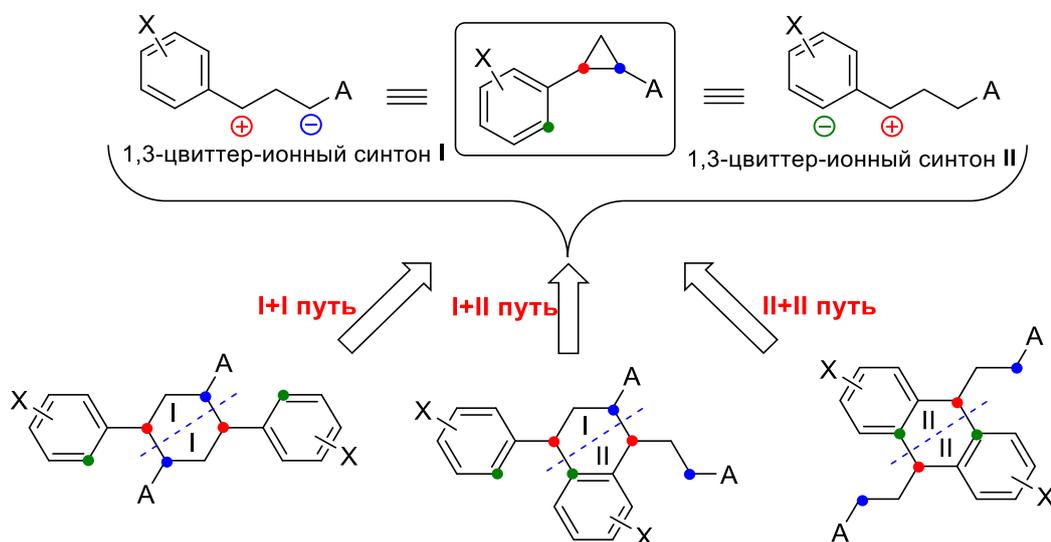


Рис 18. Три возможных пути (3+3)-циклодимеризации арилзамещенных ДАЦП.

В данном исследовании наши усилия были направлены на реализацию трех направлений (3+3)-циклодимеризации (гетеро)арилзамещенных ДАЦП, открывающих новые пути к получению 1,4-диарилциклогексанов, 1-арил-1,2,3,4-тетрагидронафталинов и 9,10-дигидроантраценов. Задача заключалась в поиске подходящих условий для контроля хемоселективности процесса. В ходе исследования мы выявили каждый из трех путей димеризации, представленных на Рис. 18 и определили основные факторы, влияющие на направление димеризации.

Хемоселективность процесса определяется относительной реакционной способностью двух нуклеофильных центров (на Рис. 18 отмечены кружками синего и красного цвета). Очевидно, что если оба *орто*-положения арильного заместителя заняты, ДАЦП не могут реагировать как эквивалент синтона **II**. Поэтому, для того чтобы осуществить прямую димеризацию по пути **I+I** и избежать двух других путей

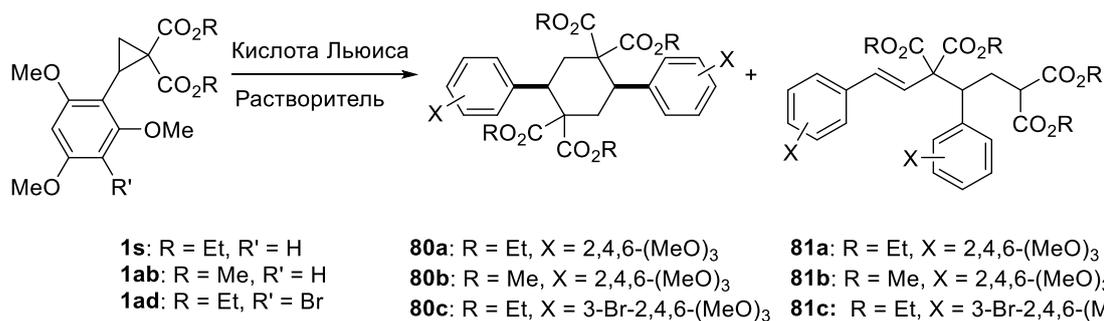
(**I+II** и **II+II**), в качестве модельных субстратов мы выбрали 2-(2,4,6-триметоксифенил)циклопропан-1,1-диэфиры **1t,ac**.

Напротив, (3+3)-циклодимеризация ДАЦП в дигидроантрацены по пути **II+II** предполагает использование циклопропанов с арильными группами, активированными к атаке электрофилов по *орто*-положению. Поэтому в качестве модельного соединения для данной реакции был выбран 2-(3,4,5-триметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилат (**1h**).

Образование тетрагидронафталинов по пути **I+II** является пограничным случаем между двумя предыдущими димеризациями, поэтому предсказание субстратов, которые должны давать эти продукты, не так однозначно, как в двух реакциях выше.

А). (3+3)-Циклодимеризация донорно-акцепторных циклопропанов в замещенные циклогексаны (путь I+I)

Согласно изложенным выше аргументам, первоначально в качестве модельных субстратов мы рассматривали циклопропаны **1s,ab**. Мы обнаружили, что слабо или умеренно активирующие кислоты Льюиса ($\text{Yb}(\text{OTf})_3$, $\text{Sn}(\text{OTf})_2$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, $\text{Nd}(\text{OTf})_3$) вообще не способны индуцировать данную реакцию (Таблица 15). Напротив, было обнаружено, что более активные кислоты Льюиса способствуют образованию циклогексанов **80a,b** (Таблица 15). Однако использование AlCl_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ или GaCl_3 оказалось неэффективным и приводило к низким выходам **80a,b**. Основными продуктами этих реакций обычно являются изомерные ациклические димеры **81a,b**. Среди исследованных кислот Льюиса наилучшие результаты были получены при использовании SnCl_4 ; в этом случае циклогексан **80a** образовывался с выходом 80%. Наличие атома брома в ароматическом заместителе, например в циклопропане **1ac**, не оказало существенного влияния на результат реакции. Дальнейшие вариации условий реакции (природы растворителя и кислоты Льюиса, температура, продолжительность, природа кислоты Льюиса) показали, что наиболее эффективно данная циклодимеризация протекает в нитрометане при температуре 50–55 °С в присутствии 120–200 мол% SnCl_4 . Использование более чем стехиометрических количеств кислоты Льюиса обусловлено ее конкурентным связыванием с метокси-группами или другими донорами электронной пары в ароматическом заместителе.

Таблица 15. (3+3)-Циклодимеризация циклопропанов **1s,ab,ad** в циклогексаны **80**

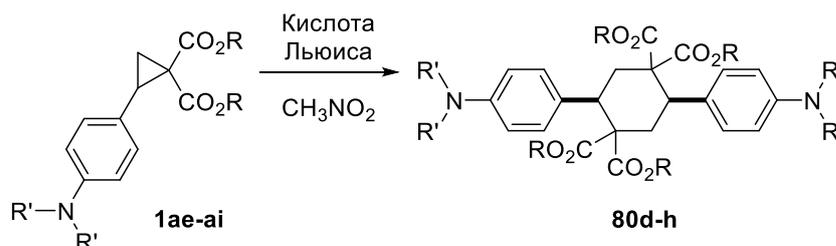
№	1	Растворитель	LA (мол%)	T (°C)	t (ч)	80 , 81	Выход 80 (%)	Выход 81 (%)
1	1s	CH ₂ Cl ₂	SnCl ₄ (120)	-20 ^a	22	a	81	-
2	1s	C ₂ H ₅ NO ₂	SnCl ₄ (120)	-60 ^a	3	a	82	13
3	1s	CH ₃ NO ₂	SnCl ₄ (120)	55	3	a	83	5
4	1s	C ₆ H ₆	SnCl ₄ (120)	80	3	a	^{-b}	^{-b}
5	1ab	CH ₂ Cl ₂	AlCl ₃ (100)	-25/1 ч→5/22 ч		b	5	70
6	1ab	CH ₂ Cl ₂	TiCl ₄ (120)	-20/15 мин→ 20/1.5 ч		b	27 ^c	17 ^c
7	1ab	CH ₃ NO ₂	TiCl ₄ (120)	-20/15 мин→20/3 ч		b	-	следы
8	1ab	C ₆ H ₆	TiCl ₄ (200)	80	3	b	-	^{-b}
9	1ab	CH ₂ Cl ₂	ZnCl ₂ (120)	20	4	b	-	86
10	1ab	C ₂ H ₄ Cl ₂	ZnCl ₂ (200)	83	2	b	^{-d}	^{-d}
11	1ab	CH ₂ Cl ₂	BF ₃ ·Et ₂ O (120)	83	6	b	-	85
12	1ab	CH ₃ NO ₂	GaCl ₃ (40)	20	4	b	26	19
13	1ad	CH ₂ Cl ₂	SnCl ₄ (200)	-20	20	c	-	76
14	1ad	CH ₃ NO ₂	SnCl ₄ (220)	50	2	c	81	-

^a Затем реакционную смесь отогревали до комнатной температуры в течение 0.5 часа. ^b Наблюдалось образование олигомерных и полимерных продуктов. ^c Выход определен на основе спектра ЯМР ¹H реакционной смеси. ^d Продукт циклопропан-пропеновой изомеризации **4** также образуется с выходом 10%.

Мы обнаружили, что наличие заместителей в *орто*-положении ароматического цикла не является необходимым условием (3+3)-циклодимеризации циклопропанов в циклогексаны. Было обнаружено, что ряд циклопропанов **1ae-ai**, имеющих сильную электронодонорную группу NR₂ в *пара*-положении ароматического заместителя, гладко превращаются в соответствующие циклогексаны **80d-h** с выходами от умеренных до

высоких (Таблица 16). Для циклопропанов **1ag-ai** применение SnCl_4 приводило к низким выходам **80**, тогда как при использовании TiCl_4 реакция димеризации протекала эффективно. Для всех соединений, кроме циклопропана **1ah**, который частично разлагался в условиях реакции, соответствующие димеры **80** были получены с высокими выходами.

Таблица 16. (3+3)-Циклодимеризация циклопропана в циклогексан 2-[4-(диалкиламино)фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксилатов **1ae-ai**



№	1	R	R'	R'	LA (мол%)	T (°C)	T (ч)	80	Выход 80 (%)
1	ae	Me	Me	Me	SnCl_4 (120)	55	3	d	76
2	af	Et	Me	Me	SnCl_4 (120)	55	3	e	86
3	ag	Me		$-(\text{CH}_2)_5-$	SnCl_4 (120)	50	3	f	18
4	ag	Me		$-(\text{CH}_2)_5-$	TiCl_4 (240)	50	3	f	84
5	ah	Me		$-(\text{CH}_2)_4-$	TiCl_4 (240)	60	2.5	g	58
6	ai	Me		$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$	TiCl_4 (210)	60	3	h	83

Реакция (3+3)-циклодимеризации циклопропанов в циклогексаны протекает с высокой диастереоселективностью: по данным ЯМР спектров циклоаддукты **80a-h** образуются в виде единственного *цис*-диастереомера.

Ограниченное вращение арильных групп с объемными *орто*-заместителями в циклогексанах **80a,б** приводило к магнитной неэквивалентности протонов ароматических колец и метокси-групп, которые давали при комнатной температуре два и три разных сигнала соответственно (для **80a** см. Рис. 19). При регистрации спектров ЯМР ^1H при переменной температуре установлено, что слияние сигналов ароматических протонов достигается при нагревании до 323 К. Используя уравнение Эйринга, был оценен энергетический барьер вращения арильных групп в этой молекуле, он составил примерно 70 кДж/моль.

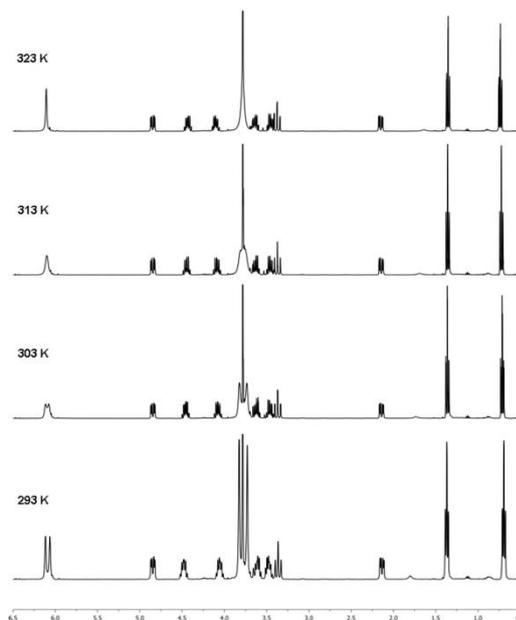


Рис. 19 Температурная зависимость спектров ЯМР ^1H (600 МГц) для циклогексана **80a**.

Строение циклогексана **80d** было однозначно подтверждено данными РСА (CCDC 767228, Рис. 20). Согласно данным РСА молекула **80d** характеризуется *цис*-расположением ароматических заместителей, а центральный шестичленный цикл принимает *твист*-конформацию с квазиэкваториальным расположением ароматических групп). Сходство спектров ЯМР всех выделенных соединений типа **80**, а также данных РСА для **80i** (Рис. 20) позволило заключить, что в результате (3+3)-циклодимеризации все циклогексаны **80** образуются исключительно в виде *цис*-диастеромеров.

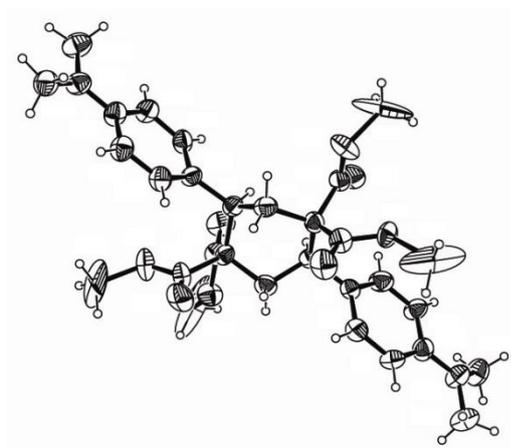


Рис 20. Структура **80d**, определенная методом РСА.

Исключительное образование *цис*-изомеров **80** кажется весьма необычным, поскольку известно, что *транс*-1,4-дизамещенные циклогексаны более предпочтительны [363, 364]. Действительно, наши *ab initio* расчеты на уровне HF/6-31G показали, что *цис*-изомер **80b** в *твист*-конформации имеет энергию на 6.9 кДж моль⁻¹ меньшую, чем наиболее стабильный *транс*-изомер **80b** в конформации кресла. Такая тенденция, а именно предпочтение *цис*-изомера над *транс*-изомером, наблюдается в ряду различных тетраметил-2,5-бис(арил)циклогексан-1,1,4,4-тетракарбоксилатов **80**. Это может быть связано с более сильным стерическим отталкиванием между двумя сложноэфирными группами и арильными заместителями в конформации кресла *транс*-изомера **80b** по сравнению с отталкиваниями в *твист*-конформации *цис*-**80b**. Кроме этого, можно предположить, что значительные стерические препятствия могут возникать и в переходном состоянии типа кресла, приводящем к *транс*-**80b**, тогда как переходное состояние, ведущее к *цис*-**80b**, минимизирует их, что может быть возможной причиной исключительного образования *цис*-**80b**.

Строение ациклических димеров **81** установлено на основании анализа спектров ЯМР. В частности, КССВ ³J для фрагмента C(Ar)H=CH– составляют примерно 17 Гц, что свидетельствует об образовании исключительно *E*-изомеров соединений **81**.

Мы предполагаем, что (3+3)-циклодимеризация циклопропанов в циклогексаны **80** протекает по механизму, представленному на Схеме 77. Координация кислоты Льюиса по сложноэфирной группе(ам) приводит к гетеролизу C(1)-C(2) связи циклопропана с образованием цвиттер-иона **A**. Веским аргументом в пользу образования цвиттер-иона **A** является выделение побочных продуктов - алкенов **24** и лактонов **25** в более мягких условиях реакции. Действительно, ранее было обнаружено, что γ -арил- γ -бутиролактоны **25** образуются из ДАЦП в присутствии сильно активирующих кислот Льюиса в виде смесей двух диастереомеров в соотношении 1:1, что согласуется лишь с промежуточным образованием цвиттер-иона **A** (см. раздел 2.2.2.1).

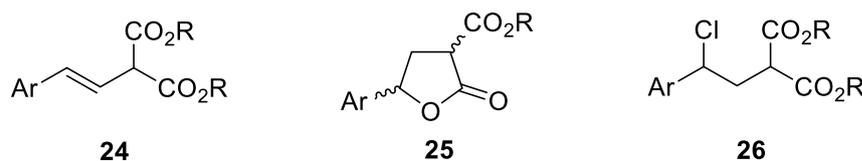
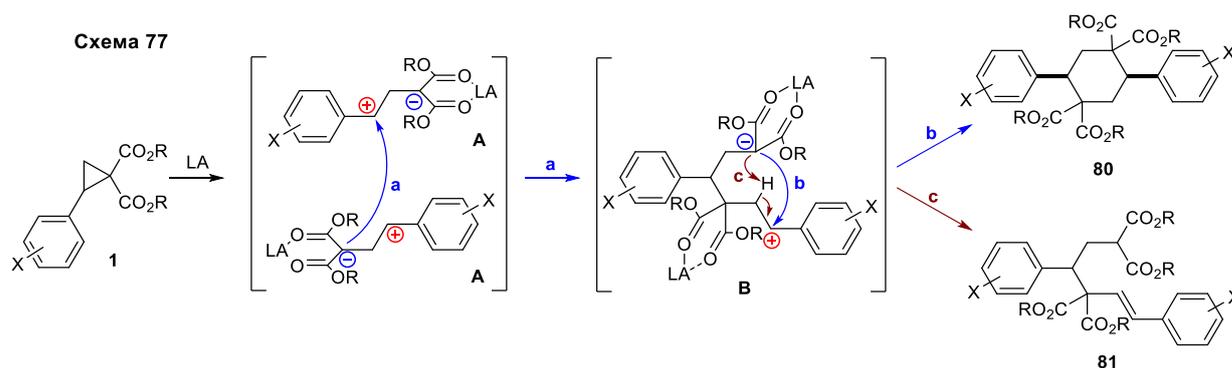


Рис 21. Выделенные побочные продукты при изучении димеризации.

Аналогично, стирилмалонаты **24** являются результатом изомеризации ДАЦП по по-стадийному механизму, где первой стадией является индуцированный кислотой

Льюиса гетеролиз связи С-С в малом цикле [401] (см. раздел 2.1. (А)). Кроме того, полимерные продукты, которые мы наблюдали в неоптимизированных условиях реакции, также образуются через цвиттер-ион **A**.

Второй этап — атака нуклеофильного центра одного цвиттер-иона **A** на электрофильный центр другого с образованием нового цвиттер-иона **B**. Образование **B** подтверждается выделением димерных алкенов **81** либо вместе с циклогексанами **80**, либо в виде отдельных продуктов в неоптимизированных условиях реакции (Таблица 15).



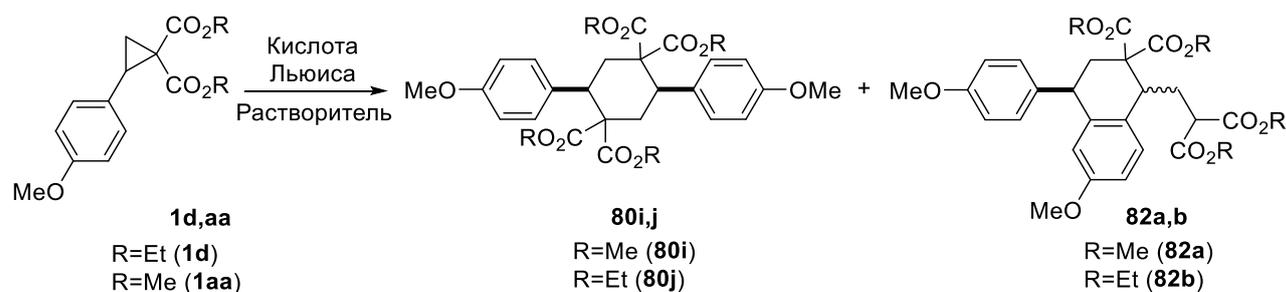
Следовательно, фрагмент малонового аниона в интермедиате **B** обладает двойственной реакционной способностью. Как нуклеофил он взаимодействует с бензильным катионом с образованием циклогексана **80** (Схема 77, путь b). В качестве основания он захватывает протон из δ -положения, что приводит к образованию ациклического димера **81** (Схема 77, путь c). Подобное дихотомичное поведение этого фрагмента ранее было обнаружено при изомеризации ДАЦП **1** в стирилмалонаты **24** [401].

В) (3+3)-Циклодимеризация 2-(4-метоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилатов (пути I+I и I+II)

Еще одним типом субстратов, содержащих фенильную группу с сильным электронодонорным заместителем в *para*-положении и способных подвергаться (3+3)-циклодимеризации по пути **I+I**, являются 4-метоксифенилциклопропаны **1d,aa**. Короткий скрининг кислот Льюиса показал, что TiCl₄, который был успешным инициатором димеризации 4-(диалкиламино)фенилзамещенных циклопропанов **1ag-ai**, был неэффективен для димеризации 4-метоксифенилциклопропанов **1d,aa**. Таким образом, обработка **1aa** TiCl₄ в нитрометане при –25 °С привела к получению только хлорида **26**, продукту TiCl₄-индуцированного раскрытия малого цикла хлорид-ионом [85, 401, 404] (Таблица 17, строка 1). Обратное добавление **1aa** к раствору TiCl₄ при температуре –5–0 °С привело к образованию γ -бутиролактона **25** в виде единственного продукта (Таблица 17, строка 2). Обработка **1aa** TiCl₄ при 5 °С

позволила получить продукт (3+3)-циклодимеризации – циклогексан **80i** – с выходом 45% (Таблица 17, строка 3). Дальнейшее повышение температуры реакции не привело к увеличению выхода циклогексана **80i** из-за значительного образования олигомерных и полимерных продуктов раскрытия цикла.

Таблица 17. Оптимизация условий реакции (3+3)-циклодимеризации 2-(4-метоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилатов **1d,aa**.



№	1	Кислота Льюиса (мол%)	Растворитель	Т (°C)	t (ч)	Выход 80 (%)	Выход 82 (%) (<i>транс:цис</i>)
1	aa	TiCl ₄ (120)	CH ₃ NO ₂	-25	23	-	^a
2	aa	TiCl ₄ (120)	CH ₃ NO ₂	-5	2	-	^b
				→0			
3	aa	TiCl ₄ (200)	CH ₃ NO ₂	5	2	45	^c
4	aa	SnCl ₄ (100)	CH ₃ NO ₂	50	3	-	49 (93:7)
5	aa	SnCl ₄ (100)	CH ₂ Cl ₂	-20 ^d	24	-	90 (95:5)
6	aa	SnCl ₄ (100)	C ₆ H ₆	20	24	-	81 (91:9)
7	aa	SnCl ₄ (150)	C ₆ H ₆	40	2	-	59 (90:10) ^e
8	aa	BF ₃ ·OEt ₂ (100)	CH ₃ NO ₂	50	3	-	^c
9	d	SnCl ₄ (100)	CH ₃ NO ₂	50	3	-	87 (91:9)
10	d	SnCl ₄ (100)	CH ₃ NO ₂	20	30	38	49 (95:5)
11	d	SnCl ₄ (200)	CH ₃ NO ₂	20	22	40	-
12	d	Me ₃ SiOTf (100)	CH ₃ NO ₂	50	3	-	^c
13	d	AlCl ₃ (240)	CH ₃ NO ₂	-25 ^d	70	62	-

^a Хлорид **26** был получен с выходом 80%. ^b Лактон **25** был получен с выходом 70%. ^c Наблюдалось образование олигомерных и полимерных продуктов раскрытия цикла. ^d После этого реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 0.5 часа. ^e Соединение **83** было получено в качестве побочного продукта с выходом 30% (Схема 78).

Использование SnCl_4 неожиданно вызвало изменение пути реакции, ведущего к образованию циклогексанов (путь **I+I**) на (3+3)-циклодимеризацию, приводящую к тетрагидронафталинам (путь **I+II**). А именно, обработка циклопропана **1aa** одним эквивалентом SnCl_4 в различных растворителях дает тетрагидронафталин **82a** с выходом от умеренного до высокого (Таблица 17, строки 4–6). Тщательная оптимизация условий реакции димеризации циклопропана **1d** показала, что SnCl_4 (1 экв.) индуцирует образование тетралина **82b** с высоким выходом при проведении реакции в нитрометане при умеренном нагревании (Таблица 17, строка 9). Однако при проведении той же реакции при комнатной температуре и тетралин **82b**, и циклогексан **80j** были получены примерно за 20 минут в соотношении 5:4 (Таблица 17, строка 10). Увеличение содержания кислоты Льюиса позволило подавить образование **82b**, но не увеличило выход циклогексана **80j** (Таблица 17, строка 11). Использование $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ и TMSOTf не привело к получению целевых соединений **80**, **82**, в этих условиях образовывались только полимерные продукты. Напротив, было обнаружено, что AlCl_3 дает (3+3)-циклодимер **80j** с приемлемым выходом (Таблица 17, строка 13).

Строение соединений **80i,j** было установлено путем сравнения их спектральных данных с данными соединений **80a-h** и однозначно подтверждено рентгеноструктурным анализом монокристаллов **80i** (Рис. 21, CCDC779712).

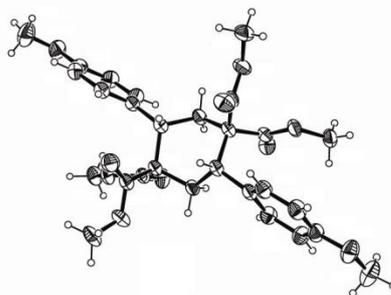
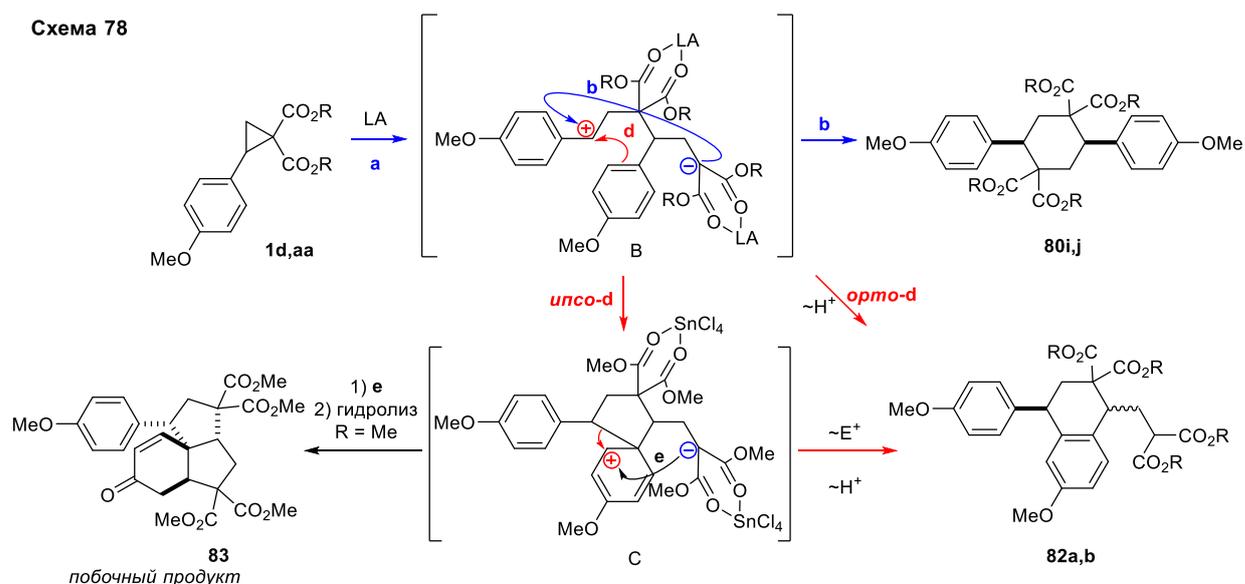


Рис. 21. Структура **80i**, определенная методом РСА.

Предполагаемый механизм (3+3)-циклодимеризации циклопропанов **1d,aa** показан на Схеме 78. Первая стадия представляет собой генерацию цвиттер-иона **B**, и эта стадия одинакова для обоих реакционных путей (**I+I** и **I+II**). Далее взаимодействие бензильного катиона с малонатным фрагментом в интермедиате **B** (путь **b**, Схема 78) приводит к циклогексану **80**, тогда как электрофильное замещение в *орто*-положении ароматического фрагмента дает тетралин **82** (путь *орто-d*). Превращение цвиттер-иона **B** в тетралин **82** также может происходить посредством начальной электрофильной

атаки на активированное *ipso*-положение ароматической группы, что приводит к образованию интермедиата **C** (путь *ipso-d*) с последующей миграцией электрофила в *орто*-положение. *Ipso*-интермедиат **C**-типа был нами предложен и для димеризации индолилпроизводных ДАЦП (см. далее раздел 2.4.3 (В)) [403]. Конкуренция между *орто*- и *ipso*-атаками хорошо известна и регулируется балансом стерических и электронных факторов [363, 364]. Высокая электронодонорная способность *para*-метоксигруппы делает более предпочтительной электрофильную атаку по *ipso*-положению арила. Напротив, более сильные стерические отталкивания для *ipso*-атаки способствуют *орто*-атаке. Более того, мы подтвердили возможность *ipso*-атаки, выделив необычный побочный продукт **83** (Схема 78), содержащий ангулярноаннелированный фрагмент бензо[с]пенталена. Продукт **83** образуется с выходом 30% при димеризации **1aa** в бензоле в присутствии 1.5 экв. SnCl₄ (Таблица 17, строка 7).



Продукт **83** образовывался в виде единственного диастереомера, структура которого была установлена на основе данных 1D и 2D COSY, HETCOR, HMBC и NOESY спектров. Для выяснения структуры соединения **83** были использованы следующие критерии: **1)** В спектре ЯМР ¹H три системы ABX соответствуют протонам трех изолированных фрагментов CH-CH₂, которые, согласно спектру HMBC ¹H-¹³C, связаны с двумя разными группами C(CO₂Me)₂. Отсюда следует, что один из фрагментов CH-CH₂ расположен между двумя группами C(CO₂Me)₂. **2)** Наличие циклогексенонового фрагмента легко определяется по характеристическим сигналам при δ_C 154.9, 127.8 и 195.8 м.д., отнесенным к трем последовательным атомам углерода

сопряженной системы $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}=\text{O}$. 3) В ароматической области наблюдается только один набор сигналов для *para*-метоксифенильного заместителя. Стереохимические отнесения для соединения **83** были выполнены на основе спектра NOESY. Центральное бензо[с]пенталеновое ядро имеет единственно возможную относительную конфигурацию, тогда как ароматический заместитель при атоме C(1) расположен в *транс*-положении относительно циклогексенонового мотива (Рис. 21).

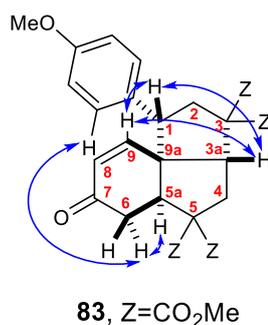
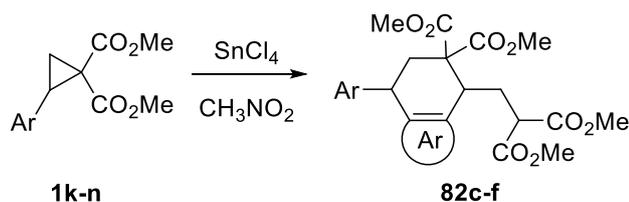


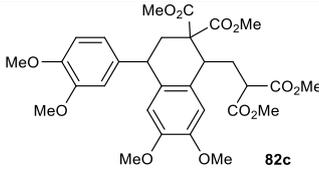
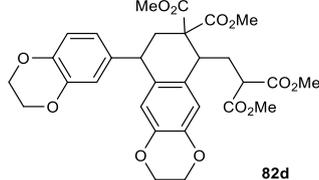
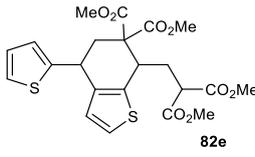
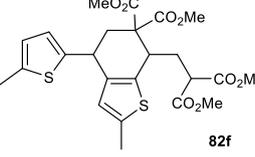
Рис. 21. Характеристичные NOE-отклики для соединения **83**.

С). (3+3)-Циклодимеризация циклопропанов в тетрагидронафталины (путь I+II)

Установлено, что циклопропаны **1t,aj,ak,al**, содержащие 3,4-диалкоксифенильную и тиенильную группы соответственно, легко дают циклические димеры **82c-f** по I+II пути (3+3)-циклодимеризации (Таблица 18). Установлено, что наиболее эффективным инициатором этих реакций является SnCl_4 . Увеличение донорной способности арильного заместителя усиливает склонность к полимеризации исходных циклопропанов **1t,aj,ak,al**. Для ингибирования полимеризации к охлажденному раствору циклопропана добавляли кислоту Льюиса и затем перемешивали реакционную смесь при охлаждении (для **1aj,al**) или медленно нагревали ее до температуры, указанной в таблице 2.18 (для **1t,ak**).

Все структурные отнесения **82a-f** сделаны на основе анализа данных ЯМР ^1H и ^{13}C . Наличие бензанелированного центрального мотива в молекулах **82a-f** было подтверждено появлением нового сигнала четвертичного атома углерода ароматического кольца вместо сигнала метинового углерода. В спектрах ЯМР ^1H выявлены сигналы двух независимых систем, образованных протонами фрагмента CH_2-CH нового шестичленного цикла и алифатической боковой цепи $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}$. Отметим,

Таблица 18. (3+3)-Циклодимеризация ДА циклопропанов **1t,aj,ak,al** по пути I+II

№			мол% (SnCl ₄)	Т (°С)	t (ч)	7	<i>транс</i> :	
	1	Ar					Выход	<i>цис</i>
1	1aj	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	110	-25 ^a	22 ^a		71	55:45
2	1ak	3,4-(OCH ₂ CH ₂ O)C ₆ H ₃	150	-40 → 20 за 3 ч			40	57:43
3	1t	2-Th	120	-20 → 50 за 0.5 ч ^b			78	71:29
4	1al	5-Me-2-Th	125	-20 ^a	6 ^a		54	56:44

^a После этого реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 0.5 часа.

^b Реакционную смесь выдерживали при 50 °С еще 0.5 часа.

что продукты **82c,d** образуются в виде единственного региоизомера в результате электрофильной атаки на атом С(6), а не на атом С(2) ароматического заместителя.

Соединения **82a-f** образуются в виде смеси двух диастереомеров. Стереохимические отнесения были выполнены на основе NOE экспериментов для основного изомера **82e** (Рис. 22). Согласно этим данным, основные изомеры **82a-f** имеют *транс*-расположение арильных и 2,2-бис(алкоксикарбонил)этильных заместителей.

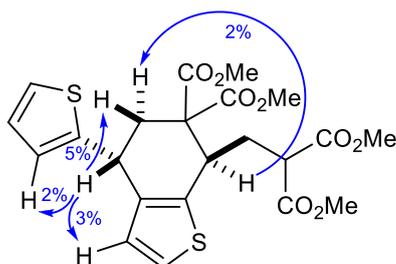


Рис 22. Характеристичные NOE-отклики для соединения *транс-82e*.

Механизм (3+3)-циклодимеризации **1t,aj,ak,al** по пути **I+II** описан выше на примере димеризации **1aa** (Схема 78). Примечательно, что циклопропаны **1aj,ak** имеют дополнительную донорную алкоксигруппу в положении С(3). Эта группа облегчает электрофильную атаку по обоим *орто*-положениям арильного заместителя (путь *орто-d*). Кроме этого, отметим, что алкоксигруппа в *мета*-положении вносит десимметризацию в ароматический заместитель, что приводит к возможности образования двух региоизомеров при димеризации этих субстратов. Однако циклодимеризация в этом случае протекала с превосходной региоселективностью, приводя исключительно к региоизомерам **82c,d** путем электрофильного замещения по *б*-положению арильного цикла.

Важно упомянуть, что фрагмент 1-арил-1,2,3,4-тетрагидронафталинов присутствует во многих лигнанах, в том числе биологически активных (Рис. 23) [404]. Два из них (*этопозид* и *тенипозид*) в настоящее время используются в качестве противораковых препаратов [405]. Поэтому (3+3)-циклодимеризация ДАЦП по пути **I+II** открывает широкие возможности как для химиков-синтетиков, так и для медицинских химиков.

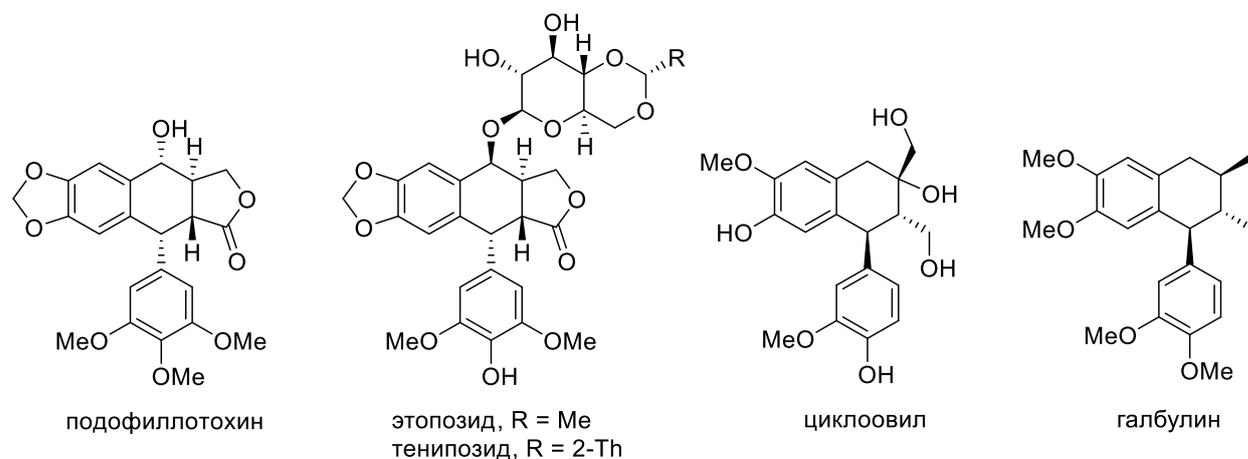
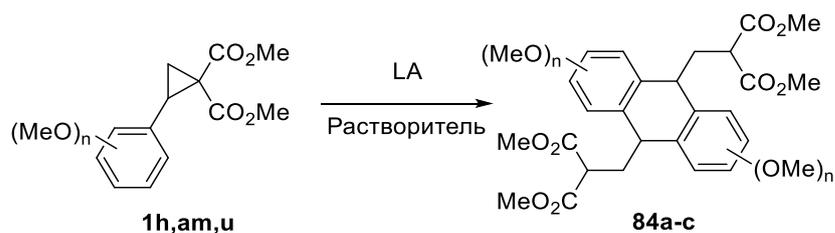


Рис. 23 Примеры биоактивных тетралинов.

D). (3+3)-Циклодимеризация циклопропанов в дигидроантрацены (путь II+II)

3,4,5-Триметоксифенилзамещенный циклопропан **1h** оказался прекрасной моделью для (3+3)-циклодимеризации по пути II+II, приводящей к дигидроантрацену **84a** с высоким выходом (Таблица 19) благодаря эффективной активации *орто*-положений ароматического заместителя к электрофильной атаке. Оптимизация условий реакции показала, что это превращение эффективно протекает при температуре от 50 до 60 °С в присутствии двух эквивалентов SnCl₄ (строка 3). Изменение температуры реакции или загрузки кислоты Льюиса приводило к уменьшению выхода **84a**. Таким образом, при использовании 1.2 экв. SnCl₄ получен целевой продукт **84a** с выходом 65% совместно с соответствующим тетрагидронафталином **82g** с выходом 21% (строка 2). Каталитический вариант этого превращения можно осуществить с использованием умеренно активирующей кислоты Льюиса - Sn(OTf)₂ (строка 4). Кроме того, дигидроантрацен **84a** в этом случае получен с более высоким выходом и диастереоселективностью по сравнению с реакциями, индуцированными SnCl₄. Циклопропаны **1am,u**, содержащие в качестве донорного заместителя 3,5- и 2,3-диметоксифенильную группу соответственно, также образуют дигидроантрацены **84b,c** при активации 1–1.5 экв. SnCl₄ или каталитическими количествами Sn(OTf)₂. Диастереоселективность (3+3)-циклодимеризации **1h,am** была плохой: антрацены **84a,b** образовывались в виде смеси двух диастереомеров с небольшим избытком *транс*-диастереомера. Напротив, димеризация ДАЦП **1u**, имеющего метоксигруппу в *орто*-положении, протекала с высокой диастереоселективностью, приводя в основном к *транс*-диастереомеру **84c**.

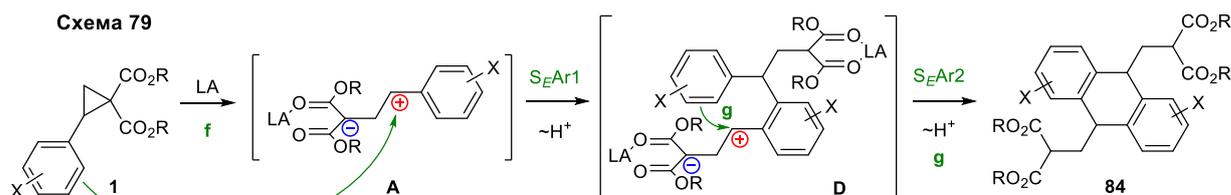
Данные масс-спектров однозначно подтвердили димерный состав **84a–c**, а данные ЯМР — симметричное строение синтезированных соединений. Данные спектров ЯМР ¹H свидетельствуют о присутствии протонов двух идентичных фрагментов CH-CH₂-CH. В спектрах ЯМР ¹³C в ароматической области вместо сигнала метинового углерода наблюдался новый сигнал четвертичного атома углерода, что подтвердило дополнительное замещение в ароматическом цикле. Кроме того, были получены данные РСА для *транс*-**84a** и *транс*-**84c**, которые однозначно доказывают формирование дигидроантраценового скелета в ходе димеризации (CCDC 767227 (**84c**), CCDC 768587 (**84a**)).

Таблица 19. (3+3)-Циклодимеризация ДАЦП **1h,am,u** via **II+II** путь

№	1	(MeO) _n	Кислота		Растворитель	T (°C)	t (h)	84	Выход 84 (%)	<i>транс:цис</i>
			Льюиса	(мол %)						
1	1h	3,4,5-(MeO) ₃	SnCl ₄ (5)		CH ₃ NO ₂	50	3	a	-	-
2	1h	3,4,5-(MeO) ₃	SnCl ₄ (120)		CH ₃ NO ₂	60	3	a	65 ^a	54:46
3	1h	3,4,5-(MeO) ₃	SnCl ₄ (200)		CH ₃ NO ₂	50	1	a	77	58:42
4	1h	3,4,5- (MeO)₃	Sn(OTf)₂ (10)		CH₃NO₂	50	4.5	a	88	63:37
5	1am	3,5-(MeO) ₂	SnCl ₄ (150)		CH ₃ NO ₂	50	3	b	65	55:45
6	1am	3,5-(MeO) ₂	Sn(OTf) ₂ (10)		CH ₃ NO ₂	60	3	b	80	64:36
7	1u	2,3-(MeO) ₂	SnCl ₄ (100)		CH ₃ NO ₂	55	2	c	31	>95:5
8	1u	2,3-(MeO) ₂	Sn(OTf) ₂ (10)		CH ₃ NO ₂	100	8	c	61	90:10

^a Тетрагидронафталин **82g** (*dr* 72:28) также был выделен с выходом 21%.

Формирование дигидроантраценового скелета **84** из циклопропанов **1** происходит благодаря образованию двух связей C-C в результате двух последовательных реакций электрофильного ароматического замещения SE_{Ar} (Схема 79). Этого можно достичь путем раскрытия малого цикла при действии кислоты Льюиса с образованием цвиттер-иона **A** с последующей его атакой на исходный циклопропан **1**, содержащий высоконуклеофильный ароматический заместитель (путь **f**, Схема 79). Мы полагаем, что более чем стехиометрическая загрузка кислоты Льюиса не приводит к полному раскрытию малого цикла из-за конкурентного связывания кислоты Льюиса с метоксигруппами. Это обеспечивает необходимую концентрацию закрытой формы исходного циклопропана в реакционной смеси. Затем кислота Льюиса индуцирует раскрытие второго циклопропана в цвиттер-ион **D**. Внутримолекулярная атака нуклеофильного ароматического кольца по электрофильному бензильному центру в **D** (путь **g** на схеме Схема 79) завершает превращение.



Несмотря на значительное внимание, уделяемое различным 9,10-дигидроантраценам, что отражено в многочисленных публикациях, посвященных их химическим и биологическим свойствам, соединения типа **84** до данной работы не были изучены, главным образом, из-за сложности их синтеза. Следовательно, этот метод (3+3)-циклодимеризации ДАЦП может быть полезен как эффективный подход к таким соединениям.

Е). Общая механистическая схема (3+3)-циклодимеризации ДА циклопропанов

Резюмируя полученные результаты, необходимо отметить, что ДАЦП, имеющие электроноизбыточные ароматические группы в качестве донорного заместителя, проявляют способность вступать в реакции (3+3)-циклодимеризации трех типов: с образованием циклогексанов **80**, тетрагидронафталинов **82** или 9,10-дигидроантраценов **84**. Предполагаемые механизмы их образования приведены выше. Тем не менее, некоторые механистические аспекты нуждаются в дополнительном обсуждении.

Первый дискуссионный вопрос – это последовательность образования связей С-С в тетралинах **82** по пути I+II. Выше мы постулировали, что первая связь С-С образуется в результате сочетания малонат-аниона с бензильным катионом двух цвиттер-ионов **A** с образованием интермедиата **B**, а образование второй связи С-С является результатом реакции SEAr. Однако можно предположить и обратную последовательность, которая включает первоначальную реакцию SEAr с последующим взаимодействием малонат-аниона с бензильным катионом. Для димеризации *para*-метоксифенилзамещенных субстратов **1d,aa** последняя последовательность не подходит, так как в этих соединениях арильный заместитель активирован для электрофильного замещения по *ortho*-положению к метоксигруппе, а не по *ortho*-положению к циклопропильному фрагменту, тогда как на самом деле замещение происходит исключительно в *ortho*-положение к циклопропильному фрагменту. Еще одним аргументом в пользу пути реакции, представленного на схеме 77, является образование *inco*-продукта **83**, соответствующего генерации интермедиата **B**. Кроме того, реакция SEAr должна сопровождаться миграцией протона от арила к

малонатному фрагменту, что препятствует участию последнего нуклеофильного центра в дальнейшем превращении. Поэтому мы склоняемся к механизму образования тетралина **82**, при котором анион-катионное взаимодействие предшествует процессу электрофильного ароматического замещения SEAr, а не к обратной последовательности.

Второй дискуссионный вопрос – это конкуренция образования циклогексанов **80** и тетралинов **82** из одного и того же интермедиата **B**. Такое двойственное поведение можно объяснить путем анализа реакционноспособных конформаций интермедиата **B**, показанных на Рис. 24. Заслоненная твист-подобная конформация **a** является прямым предшественником переходного состояния, приводящего к циклогексану **80** с *цис*-расположением ароматических групп. Между тем, заторможенные конформации **b** и **c**, благоприятствующие формированию *транс*-**82** и *цис*-**82**, соответственно, могут быть стабилизированы за счет взаимодействия обедненного электронами бензильного катиона и обогащенного электронами второго ароматического цикла, что приводит к образованию π - π^* донорно-акцепторного комплекса [119, 403]. В этом случае хемоселективность обеспечивается близостью двух реакционных центров: бензильного катиона и нуклеофильного *орто*-положения арильного заместителя. Несмотря на более высокую нуклеофильность малонат-аниона [406] его атака в этом случае не является конкурентно-способной. Такое же предпочтение нуклеофильного центра в *орто*-положении ароматического заместителя в сравнении с малонат-анионом было недавно обнаружено нами для гетероарилзамещенных ДАЦП [85, 94, 119, 217, 400].

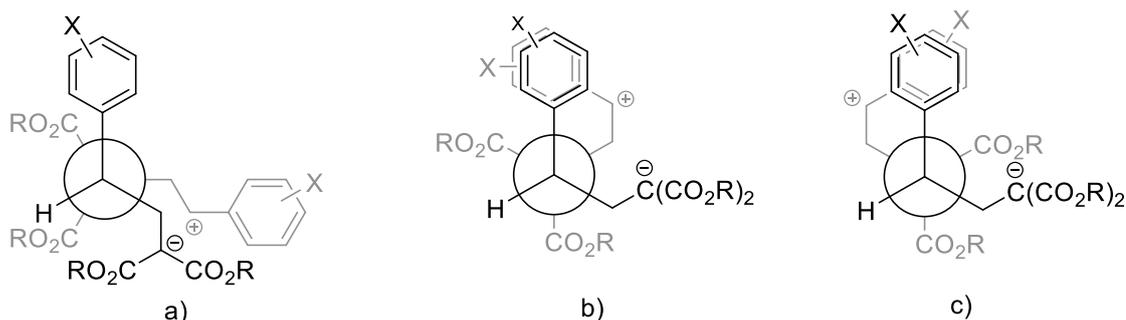
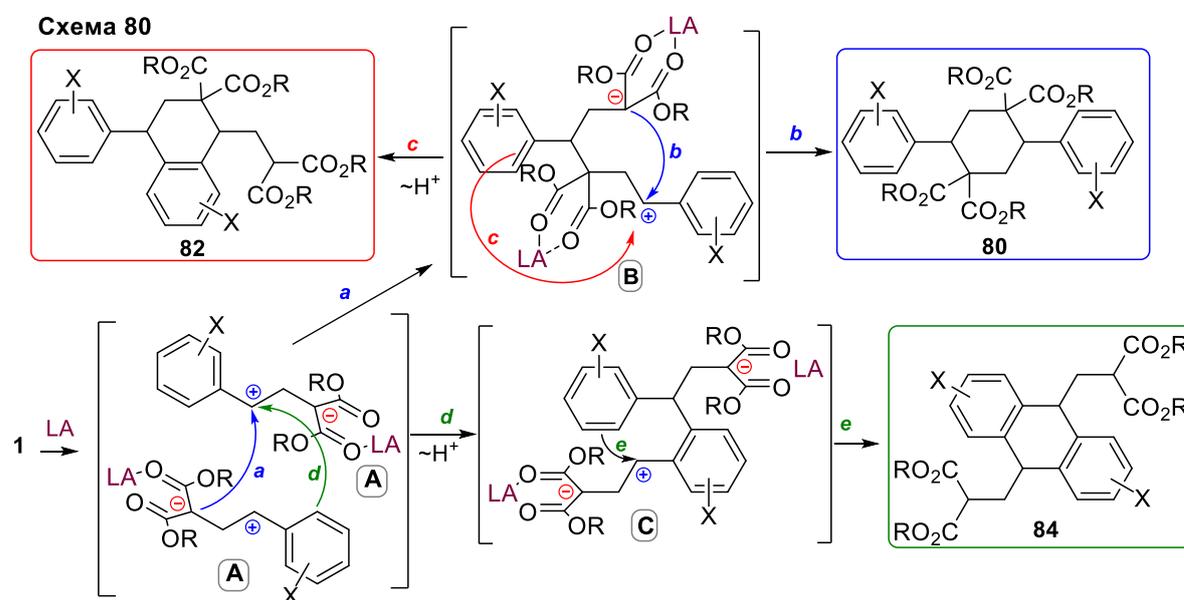


Рис 24. Конформации интермедиата **B**, приводящие к образованию: а) *цис*-**80**; б) *транс*-**82**; в) *цис*-**82**.

Наконец, следует проанализировать еще одну возможность, предполагающую первоначальное образование одного циклоаддукта с последующей его перегруппировкой в другой продукт. Подобные превращения были найдены в реакциях ДАЦП с енолами [83, 84] и альдегидами [394]. Например, циклопропаны **1d,aa** в

зависимости от условий реакции образуют либо циклогексаны **80i,k**, либо тетрагидронафталины **82a,b**. Мы проверили возможность перегруппировки одного типа циклодимера в другой. Для этого раствор циклогексана **80i** в нитрометане обрабатывали 5 экв. SnCl_4 или TiCl_4 и кипятили реакционную смесь с обратным холодильником в течение 2–24 ч. Аналогично тетрагидронафталин **82a** обрабатывали 3 экв. SnCl_4 в бензоле и нагревали при $50\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 5 ч. По данным ЯМР-спектров, взаимных превращений **80i** и **82a** не наблюдалось. Аналогично мы не обнаружили превращения **82** в дигидроантрацен **84**. Поэтому мы полагаем, что циклодимеры **80**, **82** и **84** образуются по трем независимым путям **a-b**, **a-c** и **d-e** соответственно. Общую схему (3+3)-циклодимеризации ДАЦП можно представить следующим образом (Схема 80).

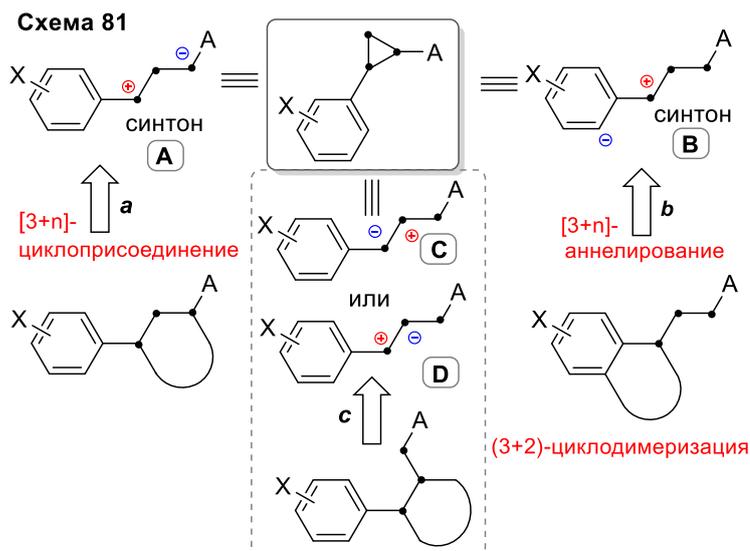


В ходе нашего исследования реакционной способности ДАЦП найдено, что циклопропан-1,1-диэфиры **1**, обладающие электронобогатыми (гетеро)ароматическими группами, способны участвовать в реакциях (3+3)-циклодимеризации, приводящих к различным шестичленным циклическим системам. В целом результат (3+3)-циклодимеризации определяется балансом множества факторов, таких как природа субстрата, активирующая способность кислоты Льюиса, температура, растворитель и др. 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 **80**, 1-арилзамещенным 1,2,3,4-тетрагидронафталинам **82** или 9,10-дигидроантраценам **84**.

**2.4.2. Два пути (3+2)-циклодимеризации донорно-акцепторных 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 81). В этих реакциях все три атома углерода циклопропана входят в состав образующегося цикла. Альтернативное, выявленное нами направление реакционной способности ДАЦП, содержащих электронобогатенный (гетеро)ароматический заместитель, при котором они выступают в качестве синтетического эквивалента синтона **B** (путь **b**, Схема 81) было описано выше в разделах 1.2 (E) и 1.3. 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 «*umpolung*». Напротив, в процессе **c**, циклопропаны проявляют «нормальную» реакционную способность с альтернированием электрофильного и нуклеофильного центров (синтоны **C**, **D**, Схема 81).

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 в более жестких условиях и при использовании более высоких молярных концентраций наблюдается протекание необычной циклодимеризации циклопропанов **1** в циклопентаны **85**. В этом процессе одна молекула ДАЦП участвовала как эквивалент обычного синтона **A** (*umpolung*), в то время как другая молекула реагировала как эквивалент синтона **C** или **D** («нормальная» реакционная способность).



А) Синтез полифункциональных циклопентанов²⁶

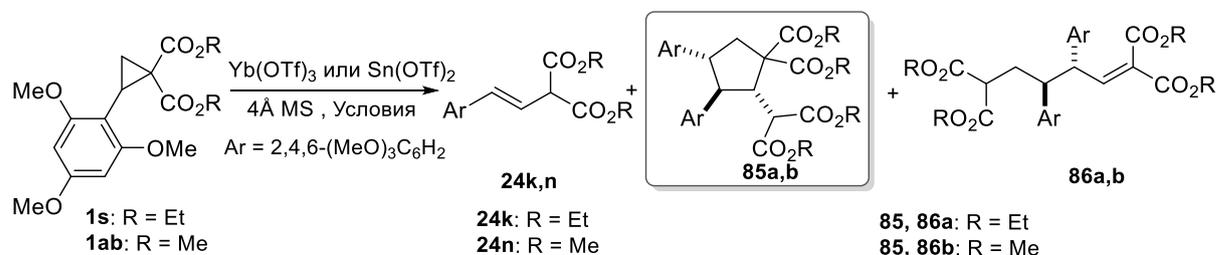
Наши предыдущие исследования показали, что 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилаты, содержащие обогащенный электронами ароматический заместитель, более реакционноспособны, чем циклопропаны с менее нуклеофильной ароматической группой. Поэтому мы начали наши исследования с 2,4,6-триметоксифенилзамещенных циклопропанов **1s,ab**, как хорошо зарекомендовавших себя реакционноспособных субстратов (Таблица 19).

При оптимизации (3+2)-циклодимеризации циклопропанов **1s,ab** мы обнаружили, что наилучшие условия реакции связаны с кипячением исходных в хлорбензоле в присутствии $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ или $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (Таблица 19, строки 6-8). Ранее было показано, что эти умеренно активирующие кислоты Льюиса являются эффективными катализаторами в различных реакциях ДАЦП. Высокая температура имела решающее значение для этого превращения, поскольку обработка циклопропанов **1s,ab** кислотами Льюиса при более низкой температуре не приводила к получению продуктов **85** с приемлемыми выходами (Таблица 19, строки 1-5). Вместо этого в результате реакции образовывались смеси алкенов **24k,n**, димерных алкенов **86** и продукта **85** с низкими выходами при умеренном нагревании. Использование сильных кислот Льюиса, таких как $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, AlCl_3 , TiCl_4 , не приводило к образованию (3+2)-циклодимеров **85**.

²⁶ При подготовке данного раздела диссертации использована следующая публикация, выполненная автором лично, в которой, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: Chagarovskiy A.O., Ivanova O.A., Budynina E.M., Trushkov I.V., Melnikov M.Ya. (3+2)-Cyclodimerization of 2-arylcyclopropane-1,1-diester. Lewis acid induced reversion of cyclopropane umpolung. // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – V. 52. – № 34. – P. 4421–4425. (степень участия 45%).

Концентрация циклопропанов является еще одним фактором, влияющим на направление реакции. Так, при использовании концентрированных растворов **1s,ab** (0.1 М) образуются димеры **85a,b**, тогда как разбавление реакционной смеси приводит исключительно к образованию алкенов **24** даже в оптимизированных условиях реакции.

Таблица 19. Оптимизация условий реакции циклодимеризации **1s,ab** в **85a,b**

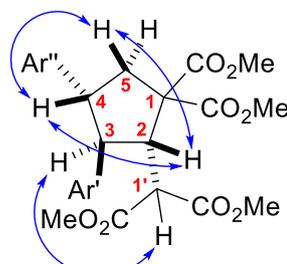


№	R	Кислота	Условия			Выход (%) ^a		
			Льюиса (мол%)	Растворитель	T (°C)	t (ч)	24	86
1	Et	Sn(OTf) ₂ (10)	CH ₃ NO ₂	20	4	88 ⁴⁰¹	-	-
2	Et	Sn(OTf) ₂ (10)	C ₆ H ₆ or CH ₂ Cl ₂	20	23	13-18 ^b	-	-
3	Me	Sn(OTf) ₂ (10)	CH ₂ Cl ₂	42	4	10 ^{b,c}	15-20 ^c	-
4	Et	Yb(OTf) ₃ (5)	CH ₂ Cl ₂	42	4	5 ^c	15 ^c	31 ^c
5	Et	Sn(OTf) ₂ (10)	C ₆ H ₆	80	6	15 ^c	25 ^c	38 ^c
6	Me	Sn(OTf) ₂ (10)	C ₆ H ₅ Cl	132	3	-	-	78
7	Et	Sn(OTf) ₂ (10)	C ₆ H ₅ Cl	132	3	-	-	75
8	Me	Yb(OTf) ₃ (10)	C ₆ H ₅ Cl	132	3	-	-	80

^aПриведены выходы изолированных продуктов. ^bВ реакционной смеси также обнаружены полимеры и γ -арил- γ -(алкоксикарбонил)бутиролактон. ^cВыход определен на основании данных спектров ЯМР ¹H реакционных смесей в присутствии внутреннего стандарта.

Образование димерных продуктов **85** было однозначно установлено по данным масс-спектрометрии. По данным спектров ЯМР ¹H и ¹³C, циклопентаны **85a,b** образуются в виде единственного диастереомера. Полное отнесение сигналов к группам атомов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C соединения **85** выполнено с помощью экспериментов 2D COSY, HETCOR, HMBC ¹H-¹³C и NOESY. Результаты экспериментов COSY и HMBC ¹H-¹³C выявили наличие пятичленного циклического фрагмента -(C-CH₂-CH-CH-C(CH)₂)- в продуктах **85a,b**. Таким образом, одна

молекула циклопропана входит в состав **85a,b** как фрагмент C-CH₂-CH, а другая трансформируется в фрагмент CH-CH-CH. Сильные кросс-пики между C(Ar'') и H³, C(Ar') и H⁴ в спектре НМВС указывают на фрагмент Ar'C³H-C⁴HAr''. Относительная конфигурация хиральных центров была определена по данным NOESY-спектров (Рис. 25).



85b: Ar = 2,4,6-(MeO)₃C₆H₂

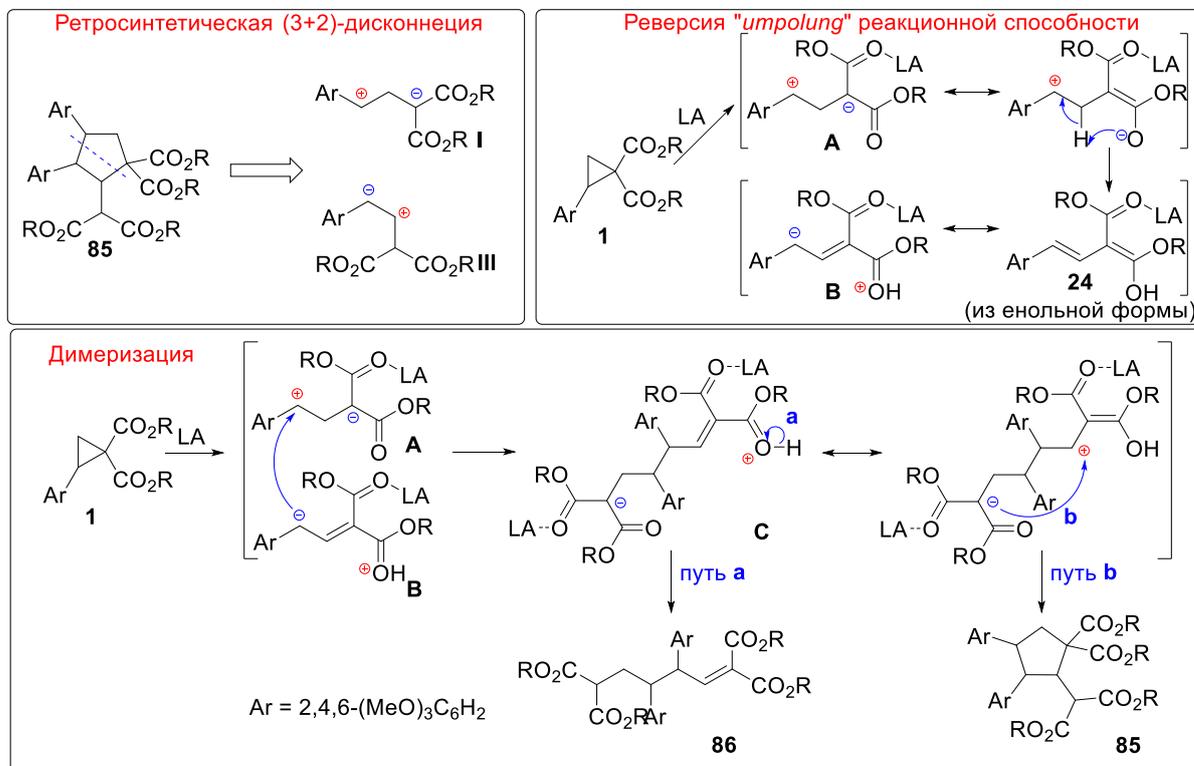
Рис 25. Характеристичные NOE-отклики для соединения **85b**.

Предполагаемый механизм образования димеров **85** представлен на Схема 82. Среди возможных ретросинтетических дисконнекций циклопентанов **85** только одно (3+2)-расчленение соответствует реакции димеризации двух молекул ДАЦП. Первая молекула реагирует как эквивалент синтона **A** с «*umpolung*» реакционной способностью, характерной для циклопропанов [407]: при которой электрофильный центр и нуклеофильный не чередуются, а находятся в 1,3-взаимном расположении. Вторая молекула реагирует как эквивалент «нормального» синтона **C**, в котором отрицательный заряд локализован на бензильном атоме углерода, а положительный заряд локализован в вицинальном положении (этот синтон характеризуется обычным альтернированием зарядов). Подобная полярность, по-видимому, может иметь место в енольной форме пропена **24**, которая ранее постулировалась как интермедиат при изомеризации арилзамещенных ДАЦП в стирилмалонаты **24** [403]. Подобно обычному диену, этот диенол реагирует с электрофильным центром **A** (или исходным циклопропаном **1**) через реакцию электрофильного присоединения (Ad_E) с образованием нового димерного цвиттер-иона **C**. Дальнейшее протонирование малонильного аниона в **C** приводит к ациклическому алкену **86** (путь а, Схема 82), тогда как внутримолекулярная реакция, подобная присоединению Михаэля, приводит к циклическому димеру **85** (путь b, Схема 82). Подобные циклизации описаны для родственных субстратов [408, 409].

Таким образом, эта (3+2)-циклодимеризация представляет собой очень интересный пример разветвленной домино-реакции, для реализации которой требуется

преобразование «*umpolung*» реакционной способности в «нормальную» реакционную способность: при этом базильное положение является в одной молекуле электрофильным, а в другой – нуклеофильным центром.

Схема 82



Установлено, что (3+2)-циклодимеризация ДАЦП **1** в циклопентаны **85** носит общий характер для циклопропанов с различными ароматическими или гетероароматическим заместителями (Таблица 20). Диарилзамещенные производные циклопентана образовывались с исключительной хемо- и региоселективностью и хорошими выходами. Умеренный выход пирролидинзамещенного димера **85f** объясняется низкой стабильностью исходного циклопропана **1ah**.

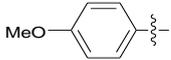
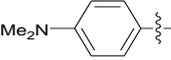
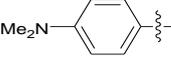
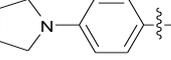
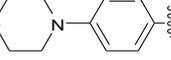
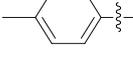
Реакции циклопропанов **1aa-ai,t,v,b** протекают с очень высокой диастереоселективностью. Несмотря на образование трех стереогенных центров в **85c-j**, мы наблюдали образование только двух диастереомера с преобладанием *транс-транс*-2-[бис(алкоксикарбонил)метил]-3,4-диарилциклопентан-1,1-диэфиров.

Относительная конфигурация основных изомеров была определена с помощью NOE экспериментов на примере циклопентана **85c** (Рис. 26). К сожалению, из-за частичного перекрытия сигналов в спектрах ЯМР нам не удалось определить относительную конфигурацию минорных изомеров. Однако, согласно нашим *ab initio*

расчетам на уровне HF/6-31G, вторым наиболее стабильным изомером **85c** является эпимер при атоме С-4, который, вероятно, и является минорным изомером.

Образование единственных диастереомеров **85a,b** в реакциях циклопропанов **1a,b**, в отличие от результатов для субстратов **1aa-ai**, связано, по-видимому, с высокими стерическими потребностями 2,4,6-триметоксифенильных групп. В результате переходное состояние, приводящее к *трео*-изомеру цвиттер-иона **C**, имеет гораздо более высокую энергию, чем состояние, приводящее к *эритро*-изомеру.

Таблица 20. (3+2)-Циклодимеризация циклопропанов **1c-j** в циклопентаны **85c-j**

1	85	R	Ar	Кислота Льюиса (мол%)	Условия		Выход	
					Растворитель	T (°C)	t (ч)	85 (%) ^a (<i>dr</i>) ^b
aa	c	Me		Yb(OTf) ₃ (5)	C ₆ H ₅ Cl	132	5	79 (77:23)
ae	d	Me		Yb(OTf) ₃ (5)	C ₆ H ₅ Cl	132	5	80 (67:33)
af	e	Et		Yb(OTf) ₃ (5)	CH ₂ Cl ₂	42	5	75 (78:22)
ah	f	Me		Yb(OTf) ₃ (5)	CH ₂ Cl ₂	42	5	50 (72:28)
ai	g	Me		Yb(OTf) ₃ (5)	C ₂ H ₄ Cl ₂	84	4	73 (76:24)
t	h	Me		Sn(OTf) ₂ (10)	C ₆ H ₅ Cl	132	3.5	67 (61:39)
v	i	Me		Yb(OTf) ₃ (5)	C ₆ H ₅ Cl	132	7	75 (51:49)
b	j	Me		Yb(OTf) ₃ (5)	C ₆ H ₅ Cl	132	11	70 (56:44)

^aПриведены выходы изолированных продуктов. ^bВыход определен на основании данных спектров ЯМР ¹H реакционных смесей в присутствии внутреннего стандарта.

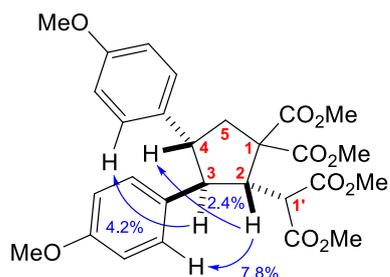
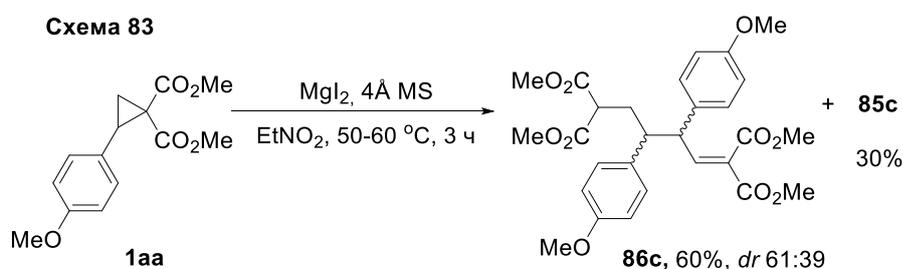


Рис 26. Характеристичные NOE-отклики для соединения **85с**.

Как отмечалось выше, в неоптимизированных условиях реакции ациклические димеры типа **86** образуются с низкими выходами. Анализ условий реакции на примере циклопропана **1аа** позволил получить преимущественно **86с** с выходом 60% в виде смеси двух диастереомеров (*dr* 61:39). Для реализации этой реакции циклопропан **1аа** нагревали до 50–60 °С в нитроэтаноле в присутствии MgI_2 (Схема 83). В этих условиях в качестве побочного продукта также образуется стирилмалонат **24i** с выходом 30%. Анализ данных масс-спектрометрии и ЯМР позволил однозначно определить структуру **86с**. В частности, характерным сигналом в спектре ЯМР ^{13}C соединения **86с** является резонанс третичного атома углерода при δ_C 149 м.д., что указывает на наличие алкилиденмалонатного фрагмента. Возможно, что основные изомеры **85с** и **86с** имеют одинаковую относительную конфигурацию фрагмента $CHAr-CHAr$, как и минорные изомеры. Это согласуется с нашей теорией о том, что минорные изомеры **85с-h** характеризуются *цис*-расположением арильных групп.



Отметим, что найденный нами процесс (3+2)-циклодимеризации ДАЦП с образованием циклопентанов представляет собой пример разветвленного домино-процесса (Рис. 27), в котором из исходного субстрата возникают два разных интермедиата, реагирующих друг с другом. В отличие от линейных домино-процессов, в которых из предыдущего интермедиата генерируется последующий, разветвленные процессы довольно редко встречаются. По-видимому, это связано со сложностями их экспериментальной реализации, при которой необходимо подобрать такие условия

реакции, которые бы обеспечили одновременное сосуществование двух разных интермедиатов, обеспечив хемоселективность процесса.

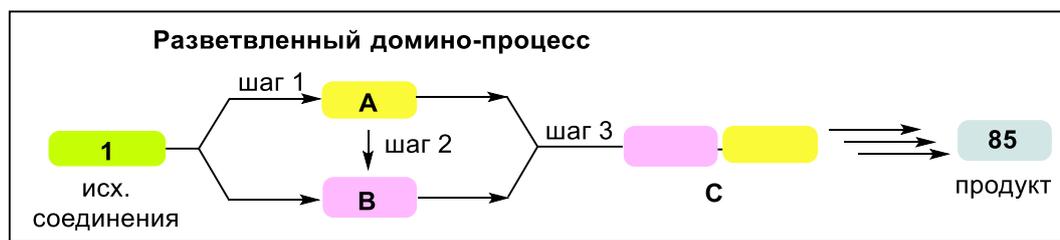


Рис 27. Общая схема разветвленного домино-процесса.

Таким образом, нами был обнаружен и изучен новый тип циклодимеризации ДАЦП. Этот атомно-экономичный процесс представляет собой простой и удобный путь к получению полизамещенных циклопентанов, которые являются полезными субстратами как в синтетической органической, так и в медицинской химии. В этом разветвленном домино-процессе ДАЦП демонстрируют как типичную «*umpolung*» реакционную способность, выступая в роли эквивалент 1,3-цвиттер-иона, так и необычную для циклопропанов «нормальную» реакционную способность, обеспечивающую двухуглеродную компоненту для вновь образующегося цикла.

В) Биомиметический синтез инданов: (3+2)-циклодимеризация донорно-акцепторных циклопропанов²⁷

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 – кислотно-катализируемая циклодимеризация стиролов, стильбенов и их гетероциклических аналогов, которая обеспечивает удобный подход к инданам и родственным циклопентаннелированным гетероаренам [410-412]. В природе циклодимеризация оксигенированных стиролов является ключевой стадией в биосинтезе индансодержащих структур, например, *диизоэвгенол*, *гриффинавиксантон*, *паллидол*, *квадрангуларин А*, *летевиренол А*, *парвилолол*,

²⁷ При подготовке данного раздела диссертации использована следующая публикация, выполненная автором лично, в которой, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: **Ivanova O.A.**, Budylnina 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. // *Chem. Commun.* – 2013. – V. 49. – № 98. – P. 11482–11484. (степень участия 50%).

партеноциссин А, проявляющих цитостатическую [413, 414], антиоксидантную [413, 415-417] и другие типы биоактивности [418-420] (Рис. 28). Эта циклодимеризация протекает через генерацию бензильного катиона, который атакует двойную связь другой молекулы стирола, с последующей циклизацией по типу реакции Фриделя-Крафтса (Схема 84).

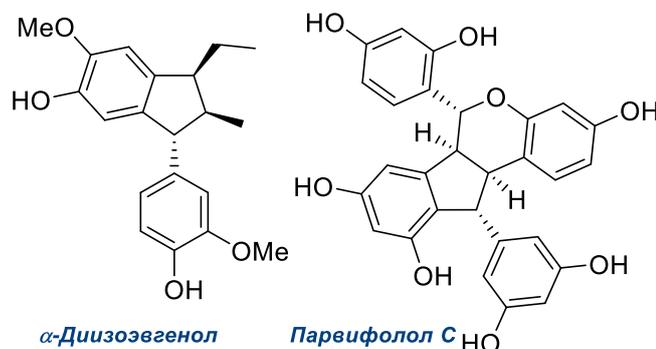


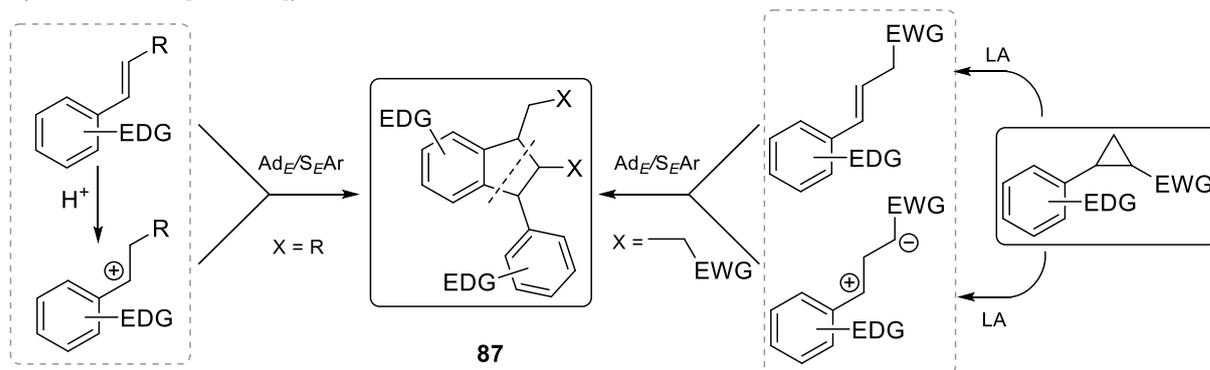
Рис 28. Примеры биоактивных индансодержащих соединений.

Основываясь на способности (гетеро)ароматических производных ДАЦП служить источником бензильного катиона и, в то же время, подвергаться изомеризации в производные стирола **24** мы предположили возможность циклодимеризации ДАЦП в инданы **87** (Схема 84), 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.

Схема 84

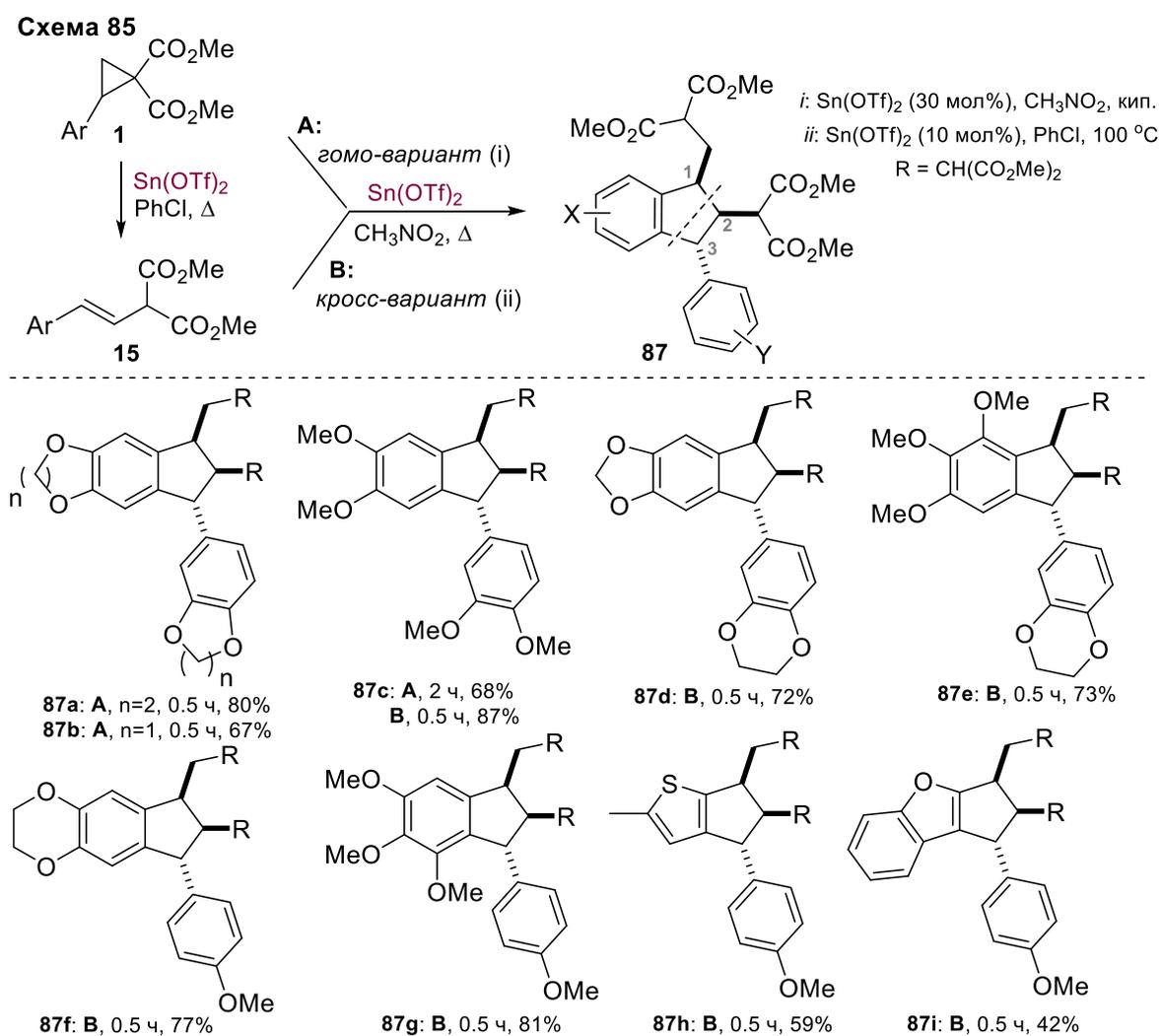
(3+2)-Циклодимеризация арилалкенов
(лит. данные [410-412]):

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



На примере модельного циклопропана **1ak** с бензодиоксановым заместителем было найдено, что оптимальным вариантом условий для синтеза инданов **87** является кипячение исходного циклопропана в нитрометане при катализе 30 мол% Sn(OTf)₂.

В оптимизированных условиях мы изучили реакционную способность других циклопропанов и обнаружили, что все изученные 3,4-диалкоксифенилзамещенные циклопропаны **1ak,an,aj** образуют продукты (3+2)-циклодимеризации – инданы **87a-d** (Схема 85). Реакция протекает с высокой диастереоселективностью, продукты **87a-d** 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). Структура димера **87c** была однозначно установлена с помощью рентгеноструктурного анализа (CCDC 930605 (**87c**)).

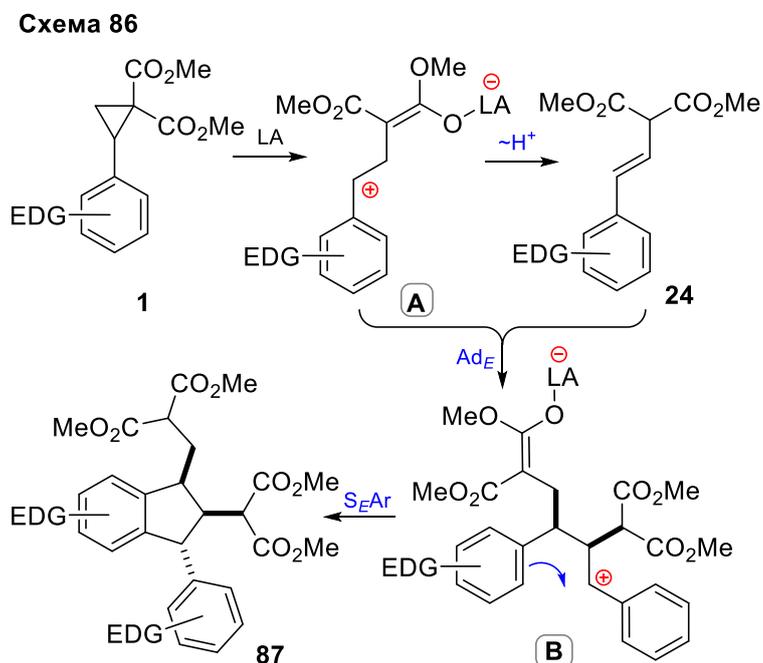


Этот процесс открывает широкие возможности синтеза как продуктов формальной димеризации ДАЦП, так и соответствующих «смешанных димеров».

Синтетические возможности кросс-димеризации были продемонстрированы нами на нескольких примерах (Схема 85). Предложенный нами метод получения «гетеро-димерных» продуктов **87e-i** основан на реакции (3+2)-аннелирования ДАЦП к

стирилмалонатам **24**, которые получаются изомеризацией соответствующих ДАЦП по методике, разработанной нами ранее (см. раздел 2.1 (А)). Мы показали, что целевые полизамещенные инданы **87e-i** образуются с высокими выходами и диастереоселективностью при проведении реакции в нитрометане в присутствии каталитических количеств $\text{Sn}(\text{OTf})_2$. Такое взаимодействие можно рассматривать как первый пример кросс-димеризации ДАЦП.

Совокупность полученных данных позволила нам предположить механизм для этого типа (3+2)-циклодимеризации, который также представляет собой разветвленный домино-процесс. Мы предположили, что димеризация циклопропанов **1** протекает через генерацию стирилмалонатов **24** как интермедиатов (Схема 86). Эта гипотеза основана на наших результатах, связанных со способностью арилзамещенных ДАЦП **1** подвергаться инициируемой кислотами Льюиса изомеризации в пропены **24** через раскрытие малого цикла в 1,3-двигтер-ион **A**. В случае изученной димеризации, тщательно подобранная комбинация соответствующей концентрации циклопропана **1**, умеренной способности к активации кислоты Льюиса и высокой полярности растворителя, по-видимому, обеспечивают условия одновременного сосуществования интермедита **A** и пропена **24** в реакционной среде. Далее электрофильная атака пропена



24 приводит к формированию нового двигтер-иона **B**, подвергающегося хемоселективным образом циклизации по типу реакции Фриделя-Крафтса в инданы **87**, в то время как взаимодействие бензильного катиона с малонат-анионом не протекает.

Найденная нами (3+2)-циклодимеризация ДАЦП протекала с исключительной хемо-, регио- и диастереоселективностью. Высокую хемоселективность циклизации **B** можно объяснить π -стекингом между обедненным электронами бензильным катионом и обогащенным электронами вторым ароматическим циклом, что обеспечивает близость этих двух реакционных центров. Такое же предпочтение электрофильной атаки по *орто*-положению арильного заместителя в сравнении с малонильным фрагментом было недавно обнаружено в родственных реакциях ДАЦП, имеющих электронобогатые (гетеро)арильные группы [82, 85, 119, 122]. Среди двух *орто*-положений (C2 и C6) арильной группы, только менее стерически затрудненное положение C6 оказывается реакционноспособным по отношению к бензильному катиону, что приводит к высокой региоселективности электрофильного замещения. Исключительное образование 1,2-*цис*-2,3-*транс*-изомеров **87a-c** хорошо согласуется с результатами родственных реакций [411, 412], для которых такую стереоселективность авторы объяснили также с точки зрения π - π -стекинга. Между тем, стереоселективность второй стадии димеризации, когда возникает относительная конфигурация центров C2 и C3, коррелирует с относительной термодинамической стабильностью 1,2-*цис*-2,3-*транс*- и 1,2,3-*цис,цис*-изомеров. Наши *ab initio* расчеты для диастереомеров **87c** на уровне B3LYP/6-311G** показали, что 1,2-*цис*-2,3-*транс*-изомер на 16.0 кДж/моль более стабилен, чем *цис,цис*-изомер.

Из литературы известны многочисленные примеры 3-арилзамещенных инданов, обладающих различными видами физиологической активности, в том числе антираковой, противовирусной, антибактериальной. В связи с этим мы исследовали цитотоксичность синтезированных инданов **87** 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 **87** 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 IC₅₀ составили 8.7 μ M (HEK-293) и 59 μ M (SiHa).

В заключении к разделу отметим, что нами был разработан новый тип катализируемой кислотой Льюиса (3+2)-циклодимеризации ДАЦП, которая

представляет собой, с одной стороны, пример биомиметической реакции, с другой стороны, пример сложного разветвленного домино-процесса. Эта реакция открывает прямой путь к полизамещенным кислородсодержащим индолом. Понимание механизма этой димеризации позволило нам разработать протокол постадийной кросс-реакции двух разных циклопропанов, которая обеспечивает удобный синтез «кросс-димеров», включая получение циклопентаннелированных производных гетаренов. Нетоксичность по отношению к нормальным клеткам при значительной токсичности для линий опухолевых клеток делает синтезированные соединения перспективными кандидатами для изучения их противораковой активности.

2.4.3. Циклодимеризация индолилциклопропанов²⁸

Основной идеей данной части исследований является разработка синтетических стратегий с использованием в качестве субстратов – 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 им участвовать в различных реакциях, приводящих к формированию новых циклов. Один из самых интригующих среди изученных нами процессов с участием индолилциклопропанов – циклодимеризации, открывающие путь к синтезу сложных *бис*-индольных структур. *Бис*-индолы [421-423], 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 предположили, что на основе реакций циклодимеризации индолилсодержащих ДАЦП можно разработать удобную стратегию синтеза различных по структуре циклических производных *бис*-индолов, содержащих циклопента(*b*)индольный, карбазольный, индоло[3,2-*b*]карбазольный и другие мотивы.

²⁸ При подготовке данного раздела диссертации использована следующая публикация, выполненная автором лично, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: **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. // *Chem. Eur. J.* – 2016. – V. 22. – № 4. – P. 1223–1227. (степень участия 50%).

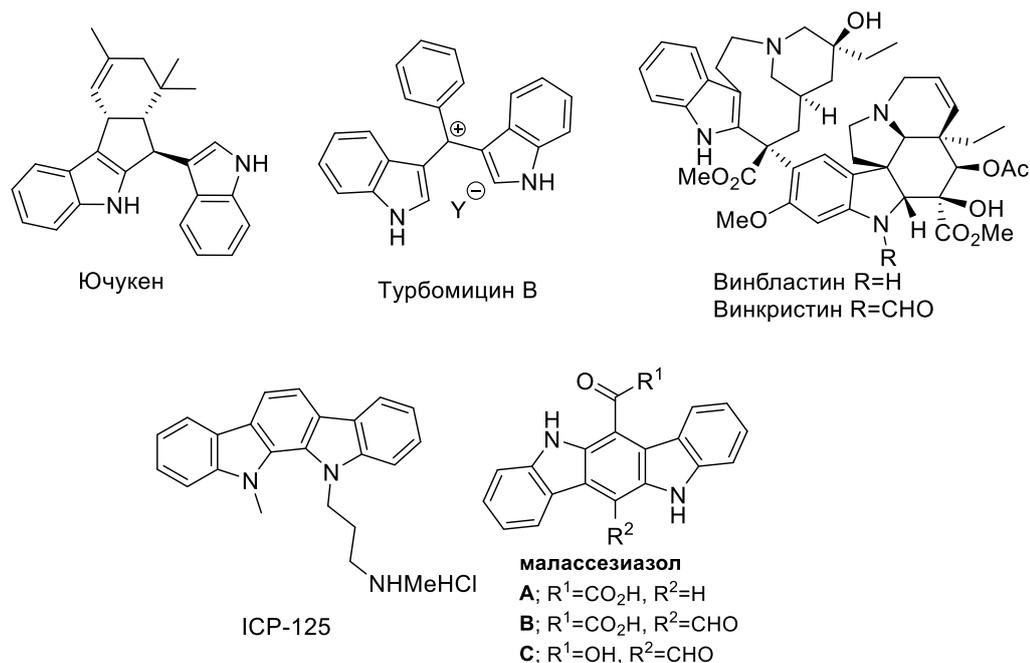


Рис. 29. Примеры биоактивных *бис*-индольных соединений.

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. На сегодняшний день более 200 *бис*-индольных алкалоидов разнообразного строения было выделено из различных природных источников (Рис. 29). Например, монотерпеноидный алкалоид *ючукен*, выделяемый из растений рода *Murraya* и проявляющий эстрогенную активность, содержит индолилзамещенную циклопента(*b*)индольную систему. А *бис*-индольные алкалоиды класса Винка *винбластин* и *винкрестин* – известные препараты для химиотерапии рака - содержат структурный фрагмент тетрагидрокарбазола. Малассезиазолы, которые выделяются грибами *Malassezia furfur*, находящимися на коже человека [424], являются производными индолокарбазолов. *Астеррихиноны*, алкалоиды, содержащие *бис*(индолил)циклогексановый фрагмент, выделенные из *Aspergillus terreus*, обладают противораковыми и анти-ВИЧ свойствами [425-427].

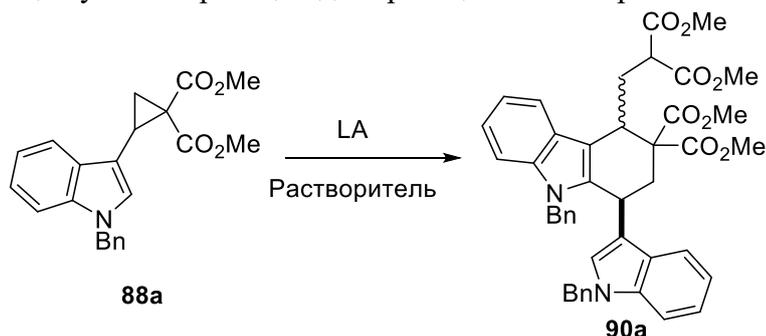
В этой части работы нами была использована та же методология, что и при изучении реакций циклодимеризации арилзамещенных ДАЦП: варьирование природы кислоты Льюиса и других условий реакции по отношению к индолилсодержащим циклопропанам различного строения. Было найдено, что 2- и 3-индолилзамещенные ДАЦП могут участвовать в большинстве тех же типов реакций циклодимеризации; кроме того, удалось найти и новые 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.

А) Синтез 1-индолил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазолов и индоло(3,2-*b*)карбазолов

Исходные 2-(3-индолил)- и 2-(2-индолил)-циклопропан-1,1-диэфиры **88** и **89** легко доступны из соответствующих 3- и 2-индолкарбальдегидов и были синтезированы на основе стандартной синтетической последовательности реакций Кнёвенагеля/Кори-Чайковского. Отметим, что циклопропаны **88** имеют низкую стабильность при повышенных температурах и на силикагеле, но могут быть выделены в индивидуальном виде методом препаративной колоночной хроматографии на нейтральном оксиде алюминия. Найдено, что N-бензилиндолы **88** более стабильны при хранении, чем их N-метилловые аналоги.

Исследования циклодимеризации 3-индолилпроизводных циклопропанов **88** были начаты с оптимизации условий реакции с использованием N-бензилзащищенного циклопропана **88a** в качестве модельного соединения. Большинство экспериментов проводили в полярном нитрометане при варьировании кислот Льюиса, температуры реакции, а также концентрации **88a** и его соотношения с инициатором. Полученные результаты суммированы в Таблице 21. Эти эксперименты показали, что каталитические количества Sn(OTf)₂ (строки 1-6) или Ga(OTf)₃ (строка 8) индуцируют (3+3)-циклодимеризацию с образованием 1-индолилтетрагидрокарбазола **90a**. Тот же продукт образовывался при проведении реакции в присутствии стехиометрических количеств VF₃•Et₂O в неполярном CH₂Cl₂ (строка 10). Установлено, что наиболее эффективно с высокой стереоселективностью циклодимеризация протекает в течение 0.5 ч при катализе 20 мол% Ga(OTf)₃ при комнатной температуре (строка 8).

Таблица 21. Оптимизация условий реакции димеризации **88a** в карбазол **90a**.

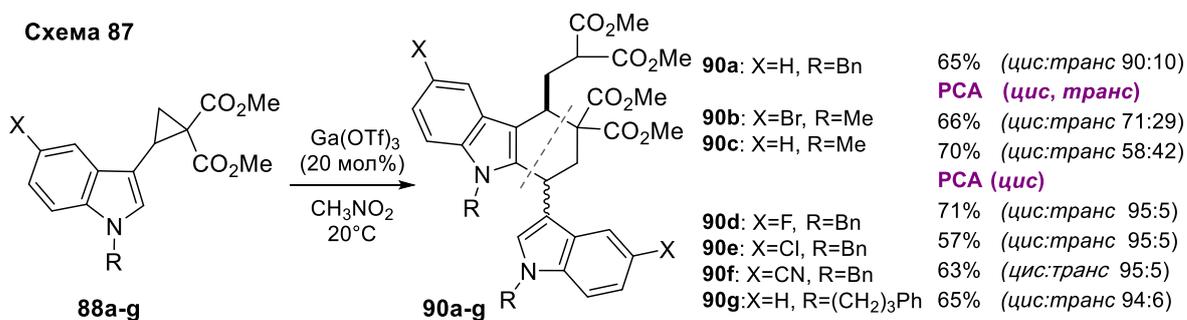
№	Кислота Льюиса (мол%)	Растворитель (с [M])	T [°C]	t [ч]	Выход 90a [%] ^a (<i>цис:транс</i>) ^b
1	Sn(OTf) ₂ (17)	CH ₃ NO ₂ (0.1)	20	3	45 (66:34)
2	Sn(OTf) ₂ (20)	CH ₃ NO ₂ (0.06)	20	1.2	45 (66:34)
3	Sn(OTf) ₂ (10)	CH ₃ NO ₂ (0.1)	20	17	27 (65:35)
4	Sn(OTf) ₂ (15)	CH ₃ NO ₂ (0.1)	0	1	<10 ^c
5	Sn(OTf) ₂ (9)	CH ₃ NO ₂ (0.1)	50	0.5	20 ^c
6	Sn(OTf) ₂ (20)	CH ₃ NO ₂ (0.1)	50	0.5	15 ^c
7	Yb(OTf) ₃ (20)	CH ₃ NO ₂ (0.06)	20	2	-
8	Ga(OTf) ₃ (20)	CH ₃ NO ₂ (0.06)	20	0.5	65 (90:10)
9	TiCl ₄ (120)	CH ₃ NO ₂ (0.1)	20	2	<10 ^c
10	BF ₃ ·Et ₂ O (120)	CH ₂ Cl ₂ (0.06)	20	0.5	55 (72:28)

^a Выходы определяли на основе анализа ЯМР ¹H спектров реакционных смесей. ^b Соотношение диастереомеров (*цис:транс*) определяли на основе анализа ЯМР ¹H спектров реакционных смесей. [^c] Была получена сложная смесь продуктов, для которой не определяли соотношение диастереомеров.

Далее, в оптимизированных условиях нами была изучена сфера применимости этой (3+3)-циклодимеризации для ряда 2-(3-индолил)циклопропан-1,1-диэфиров **88b-e** (Схема 87). При этом циклодимеризация протекает с высокой диастереоселективностью:²⁹ тетрагидрокарбазолы **90** образуются преимущественно в виде *цис*-изомера. Некоторые структуры *цис*- и *транс*-изомеров циклодимеров **90** были однозначно установлены методом PCA (CCDC 1063339 *цис*-**90a**, CCDC 1401246 *транс*-**90a**, CCDC 1055671 *цис*-**90b**). Показано, что в эту реакцию могут быть успешно вовлечены циклопропандиэфиры, содержащие в индольном фрагменте различные заместители (Схема 87).

²⁹ Квантово-химические расчеты *ab initio* на уровне HF/6-31G показали, что *цис*-**90a** и *цис*-**90b** на 10,4 и 7.2 кДж/моль более стабильны, чем соответствующие *транс*-изомеры. Напротив, *транс*-**91a** оказался на 8.6 кДж/моль более стабильным, чем *цис*-**91a**.

Было показано, что электронные факторы не оказывают заметного влияния на эффективность реакции, тогда как диастереоселективность сильно зависит от стерического эффекта N-защитной группы. Объемная бензильная группа обеспечивает высокую *цис*-диастереоселективность процесса (Схема 87), тогда как ее замена на менее стерически загруженную метильную группу приводит к падению диастереоселективности и лишь к незначительному преобладанию *цис*-диастереомера.

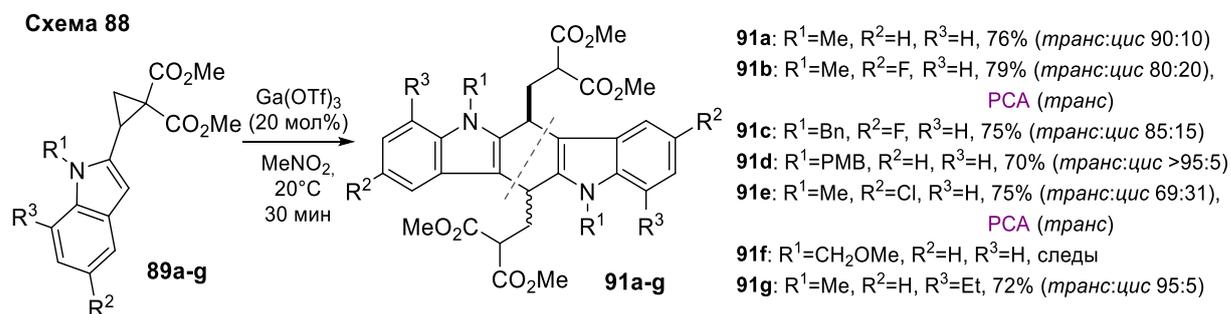


Отметим, что соединения, содержащие 1-(индолил)тетрагидрокарбазольный фрагмент, проявляют антиангиогенную активность и являются ингибиторами ряда протеинкиназ.

Использование тех же самых условий реакции по отношению к 2-индолилпроизводным циклопропанов **89** привело к обнаружению альтернативного типа (3+3)-циклодимеризации. Было показано, что иницируемая Ga(OTf)₃ (3+3)-циклодимеризация диэфиров 2-(индол-2-ил)циклопропан-1,1-дикарбоновых кислот **89a-g** приводит к производным индоло[3,2-*b*]карбазола **91a-g** (Схема 88). 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* A, B, C. 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. Этому направлению димеризации способствует наличие в исходных соединениях незамещенного С(3) положения индола, наиболее активированного к электрофильной атаке.

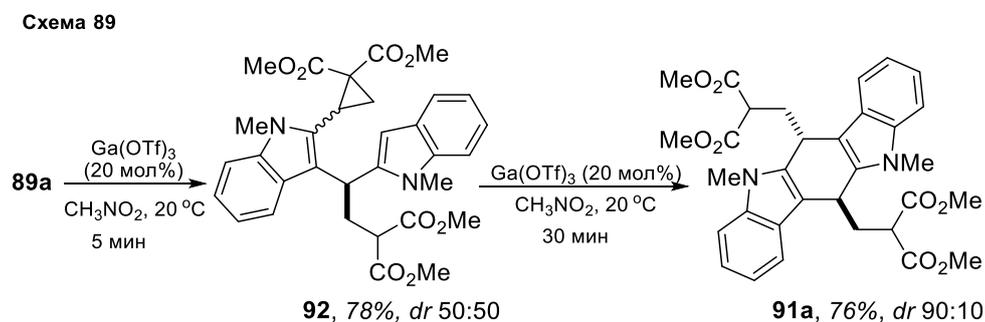
Циклопропаны **89a-e,g**, содержащие N-алкил-2-индолильные заместители с атомами галогена или алкильными группами, легко дают циклодимеры **91a-e,g** с высокими выходами и диастереоселективностью (Схема 88). Исключение составил N-(метоксиметил)циклопропан **89f**, для которого в изученных условиях были зафиксированы лишь следы димерного продукта. Отметим, что использование сильных

кислот Льюиса приводило лишь к образованию сложных смесей неидентифицированных продуктов.



Общий характер реакции был продемонстрирован на серии циклопропанов **89a-g**, содержащих в положениях N(1), C(5) и C(7) индольного заместителя различные группы. Отметим, что индокарбазолы **91a-e,g** образовывались преимущественно в виде *транс*-диастереомеров, наибольшая диастереоселективность (>95:5) была достигнута для производного *пара*-метоксибензильного N-производного **89e** (Схема 88). Относительная *цис*-конфигурация минорных диастереомеров **91b,c** подтверждена данными PCA (CCDC 1055672 *цис*-**4b**, CCDC 1055670 *цис*-**4c**)

ЯМР-мониторинг димеризации **89a** показал его полную конверсию уже через 5 мин после добавления катализатора. Однако ациклический димер **92** оказался единственным продуктом этого эксперимента, образующимся с выходом 78% в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 50:50 (Схема 89). Целевой циклодимер **91a** полностью образовался с выходом 76% и соотношением диастереомеров 90:10 примерно через 30 мин после добавления к полупродукту **92** катализатора. Эти результаты позволили пролить свет на некоторые механистические аспекты изученной циклодимеризации.

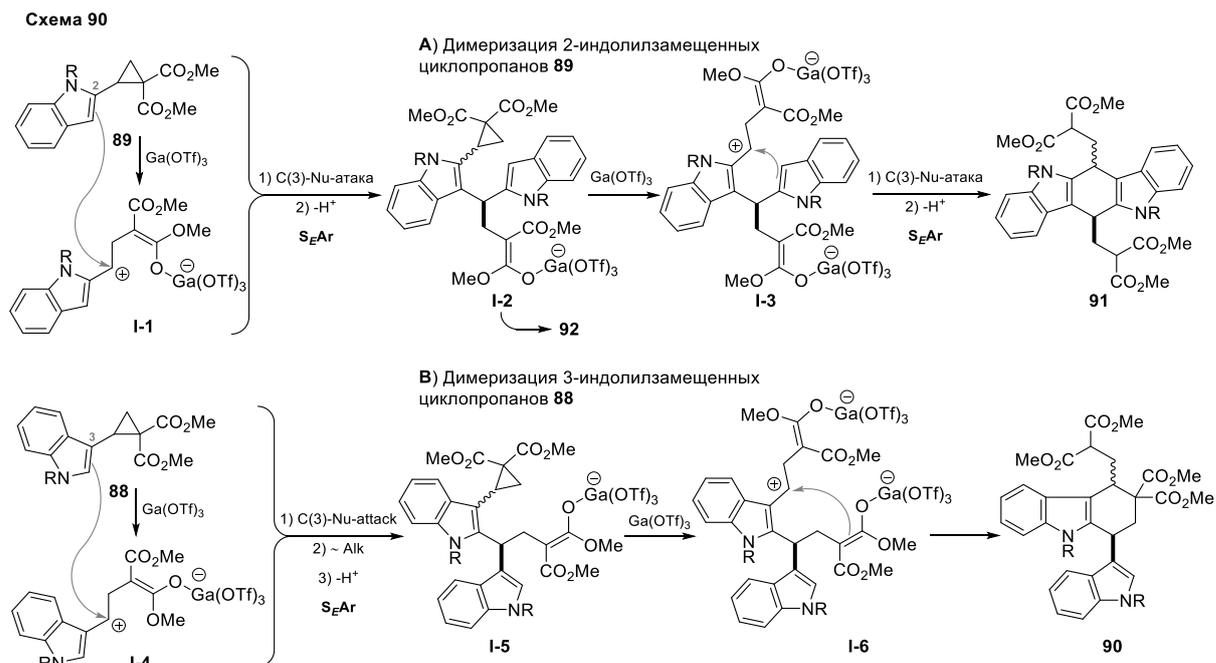


Мы предполагаем, что механизм образования тетрагидрокарбозолов **90** и индокарбазолы **91** аналогичен механизму образования дигидроантраценов **84** и тетрагидронафталинов **82** (Схема 80). По-видимому, начальные стадии этих двух домино-циклодимеризаций для циклопропанов **88** и **89** идентичны (А, В, Схема 90).

Ga(OTf)₃ координируется по сложноэфирной группе(ам) молекул циклопропана, вызывая поляризацию или раскрытие малого цикла с образованием цвиттер-ионов **I-1** и **I-4**. В любом случае образующиеся частицы достаточно активны и взаимодействуют с индольным циклом, как нуклеофилом, во второй молекуле циклопропана, что приводит к образованию димерных интермедиатов **I-2** и **I-5**. Образование **I-2** было убедительно подтверждено выделением ациклического димера **92** в 5-минутном эксперименте с циклопропаном **89a**. Последующее раскрытие малого цикла, инициированное Ga(OTf)₃, приводит к образованию интермедиатов **I-3** и **I-6**, дальнейшая реакционная способность которых существенно различается. По-видимому, это обусловлено заметным различием в стабильности бензильных катионных центров 2-индолил- (**I-3**) и 3-индолилзамещенных (**I-6**) форм, а также в нуклеофильности С-3 и С-2 центров индольного ядра. Интермедиат **I-3**, содержащий более реакционноспособный бензильный катионный центр, а также более нуклеофильное незанятое индольное положение С-3, [428-429] легко подвергается внутримолекулярному электрофильному ароматическому замещению, давая симметричный тетрагидроиндоло[3,2-*b*]карбазол **91**. В интермедиате **I-6** бензильный катион менее реакционноспособен и положение С-3 второго индола занято, атака малонильного аниона по бензильному катиону становится более предпочтительной и приводит к образованию 1-индоилтетрагидрокарбазолов **90**.

Изменение диастереомерных соотношений димеров **92** (*транс:цис* 50:50) и **91a** (*транс:цис* 90:10) служит убедительным доказательством пути образования **91** через раскрытый интермедиат **I-3**, а не через закрытую поляризованную форму циклопропана. Изменение соотношения, по-видимому, происходит за счет раскрытия малого цикла в интермедиате **I-2**, в результате чего в интермедиате **I-3** появляется ахиральный бензильный катион; последующая циклизация преимущественно приводит к образованию термодинамически более стабильного *транс-91a*.³¹

Однако можно предложить и альтернативный механизм димеризации циклопропанов **88**. Этот механизм предполагает обратный порядок образования двух связей С–С, при котором взаимодействие малонат-аниона с бензильным катионом опережает внутримолекулярное электрофильное ароматическое замещение. В разделе 2.4 (Е) мы предполагали аналогичный механизм димеризации 2-арилзамещенных циклопропан-1,1-диэфиров **1** [122]. Однако эта реакция была инициирована

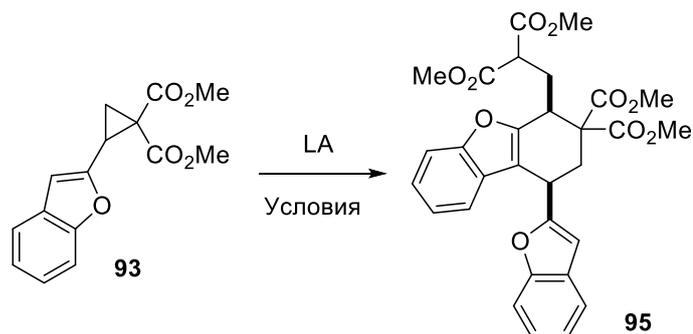


стехиометрическими количествами сильно активирующей кислоты Льюиса, которая индуцировала полное раскрытие малого цикла до цвиттер-иона. Этот факт указывал на более высокую вероятность того, что взаимодействие малонильного аниона с бензильным катионом происходит на первой стадии димеризации.

Разработанную методику димеризации мы применили к циклопропанам **93** и **94**, содержащим малый цикл во втором положении бензофурана и бензотиофена. Из-за высокой склонности 2-бензофурильного производного **93** к полимеризации наши первоначальные попытки провести его циклодимеризацию, используя условия, оптимизированные для аналогичной реакции 3- и 2-индолильных производных **88** и **89**, не дали никаких результатов (Таблица 22, строка 1). Замена $\text{Ga}(\text{OTf})_3$ на $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ позволила нам получить димер **95**, хотя и с низкими выходами (строки 3,5,7).

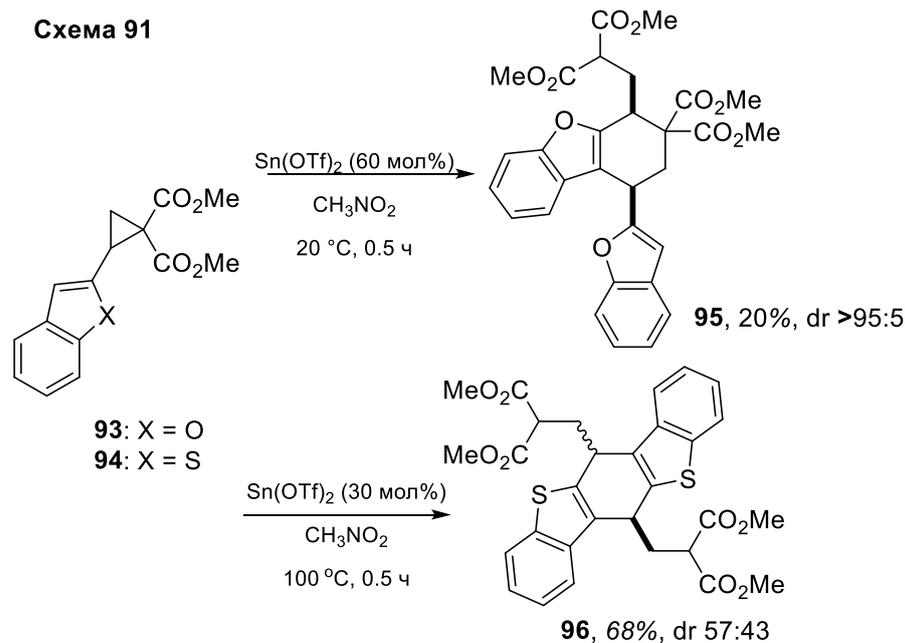
Таким образом, из-за ацидофобности бензофурильное производное **93**, при активации $\text{Sn}(\text{OTf})_2$, димеризуется в дибензофуран **95** только с выходом 20% (Схема 91). Бензотиенильное производное **94** подвергается циклодимеризации в более жестких условиях с образованием другого типа димеров – бензобис[*b*]бензотиофена **96**.

Таблица 22. Оптимизация условий реакции для циклодимеризации циклопропана **93**.



№	Кислота		Условия			Выход 95 (%) ^a
	Льюиса	(мол%)	с (моль/л)	T (°C)	t (ч)	
1	Ga(OTf) ₃	20	0.2	20	1	[b]
2	Sn(OTf) ₃	35	0.2	80	0.5	[b]
3	Sn(OTf) ₃	20	0.06	20	0.5	15
4	Sn(OTf) ₃	20	0.06	50	0.5	[b]
5	Sn(OTf) ₃	60	0.1	20	4	20
6	Sn(OTf) ₃	30	0.06	20	3	[d]
7	Sn(OTf) ₃	60	0.2	20	1.2	20

^a Выход изолированного продукта. ^b Образовывалась смесь неидентифицированных олигомерных и полимерных продуктов. ^c Образовывалась олигомерные продукты вместе с метил 5-(бензофуран-2-ил)-2-оксотетрагидрофуран-3-карбоксилатом.



Разный по хемоселективности результат циклодимеризации циклопропанов **93** и **94** можно объяснить более высокой склонностью 2-замещенной бензотиофеновой

системы к электрофильному С-3-замещению по сравнению с аналогичной 2-замещенной бензофурильной системой [430].

Значимость разработанных синтетических подходов к *бис*-индольным системам типа **90** и **91** определяется, прежде всего, практической применимостью этих классов соединений. Так, известно, что 4-индолилтетрагидрокарбазолы проявляют цитотоксическую и антиангиогенную активность [431-432], тогда как индоло[3,2-*b*]карбазолы эффективны в качестве агонистов арильных углеводородных рецепторов [433, 434], индукторов циклооксигеназы-2 и промоторов продукции PGE2 в раковые клетки [435]. Между тем, в органической электронике они широко изучаются как компоненты OFET, OLED, DSSC и PSC [436, 437]. В рамках данной работы нами была изучена цитотоксичность соединений **90** и **91** по отношению к клеточным линиям HeLa, MCF-7, A549, SiHa и фибробластам крыс. Несмотря на низкую растворимость, изученные соединения проявляли умеренную цитотоксичность [403].

В) Индуцируемая SnCl₄ домино-циклодимеризация индол-3-илциклопропанов:

синтез производных пенталено[1,6*a-b*]индола³⁰

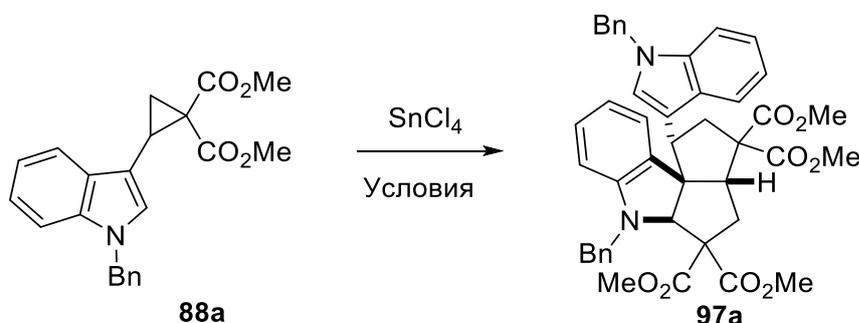
В противоположность другим нуклеофильным аренам, 3-замещенные индолы могут подвергаться электрофильной атаке не только по *орто*-, но и по *инсо*-положению. Такая особенность обеспечивает возможность реализации нового направления циклодимеризации для индол-3-илпроизводных ДАЦП **88**. Так, в процессе варьирования условия с использованием сильно активирующих кислот Льюиса, было обнаружено, что циклопропаны **88** способны подвергаться SnCl₄-индуцируемой циклодимеризации с формированием соединений **97**, обладающих сложным спироаннелированным тетрациклическим скелетом пенталено[1,6*a-b*]индола. Данные по оптимизации условий димеризации циклопропана **88** суммированы в Таблице 23.

Примечательно, что реакция циклопропана **88a** в отсутствие кислоты Льюиса при кипячении в нитрометане приводила к полной деструкции **88a** с образованием смеси полимерных и олигомерных продуктов раскрытия цикла (строка 1, Таблица 23). При проведении этой реакции в присутствии SnCl₄ при комнатной температуре из

³⁰ При подготовке данного раздела диссертации использована следующая публикация, выполненная автором лично, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: **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. // *Chem. Eur. J.* – 2011. – V. 17. – № 42. – P. 11738–11742. (степень участия 50%).

циклопропана **88a** образовывался только лактон **25b** (строки 2,3, см. раздел 2.2.3.3.1). Подобное образование лактонов характерно для превращений циклопропан-1,1-диэфиров, индуцированных кислотой Льюиса [438-440]. Изменение количества кислоты Льюиса в этом случае не повлияло на результаты реакции. Повышение температуры реакции привело к образованию димерного продукта **97a**. Наилучший выход **97a** был достигнут при проведении реакции при 60 °С в присутствии 120 мол% SnCl₄ (строка 4). В этих условиях тетрацикл **97a** образовывался в виде единого низкомолекулярного продукта с выходом 67%. Любое дальнейшее повышение температуры, изменение содержания кислоты Льюиса или проведение реакции в низкополярных или неполярных растворителях (CH₂Cl₂, бензол) приводило к уменьшению выходов **97a** (строки 5-7).

Таблица 23. Оптимизация условий реакции циклодимеризации циклопропана **88a**.



№	SnCl ₄ [мол%]	Условия			Выход 97a [%] ^[a]
		Растворитель	T [°C]	t [ч]	
1	-	CH ₃ NO ₂	101	12	- ^b
2	50	CH ₃ NO ₂	20	4	- ^c
2	120	CH ₃ NO ₂	20	4	- ^c
4	120	CH ₃ NO ₂	60	2	67
5	190	CH ₃ NO ₂	70	3	21
6	120	CH ₂ Cl ₂	42	3	55
7	120	C ₆ H ₆	80	1	25

^a Приведены выходы изолированных продуктов. ^b Образовывалась смесь неидентифицируемых продуктов. ^c Лактон **25b** был получен с выходом 78%.

Соединение **97a** образуется в виде единственного диастереомера. Его структура установлена на основе анализа данных 1D и 2D COSY, HETCOR, HMBC ¹H-¹³C и NOESY спектров. Для выяснения структуры **97a** использовали следующие критерии. 1) Удвоение числа сигналов в спектре ЯМР ¹³C указывает на образование димерного

продукта **97a** из циклопропана **88a**. 2) В спектре ЯМР ^1H две системы ABX соответствуют протонам двух изолированных фрагментов $\text{CH}-\text{CH}_2$, которые по данным НМВС $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ связаны с разными группами $\text{C}(\text{CO}_2\text{Me})_2$. 3) Основными характеристиками индолиновой системы являются два сигнала при δ_{C} 66 и 77 м.д., отнесенные соответственно к четвертичному атому C(10b) и третичному атому C(5a). 4) В ароматической области наблюдается только один набор сигналов для 3-замещенного индола, тогда как индолиновая система представлена 6 сигналами, соответствующими дизамещенному бензольному кольцу. Стереохимические отнесения в продукте **97a** были сделаны на основании спектра NOESY. Центральное пенталено[1,6a-b]индольное ядро имеет единственно возможную относительную конфигурацию, тогда как индолильный заместитель при атоме C(1) находится в *транс*-положении относительно индолинового ядра (Рис. 30).³¹

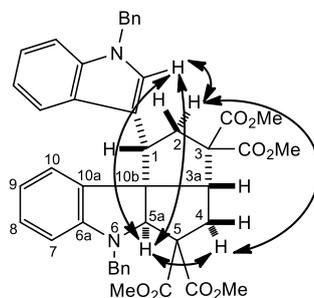


Рис. 30. Характеристичные NOE-отклики для соединения **97a**.

В оптимизированных условиях мы исследовали возможности этой новой домино-циклодимеризации, используя серию 3-индолилзамещенных циклопропанов **90a-i** (Таблица 24).

Таблица 24. Циклодимеризация циклопропанов **90** в тетрациклические соединения **97**.

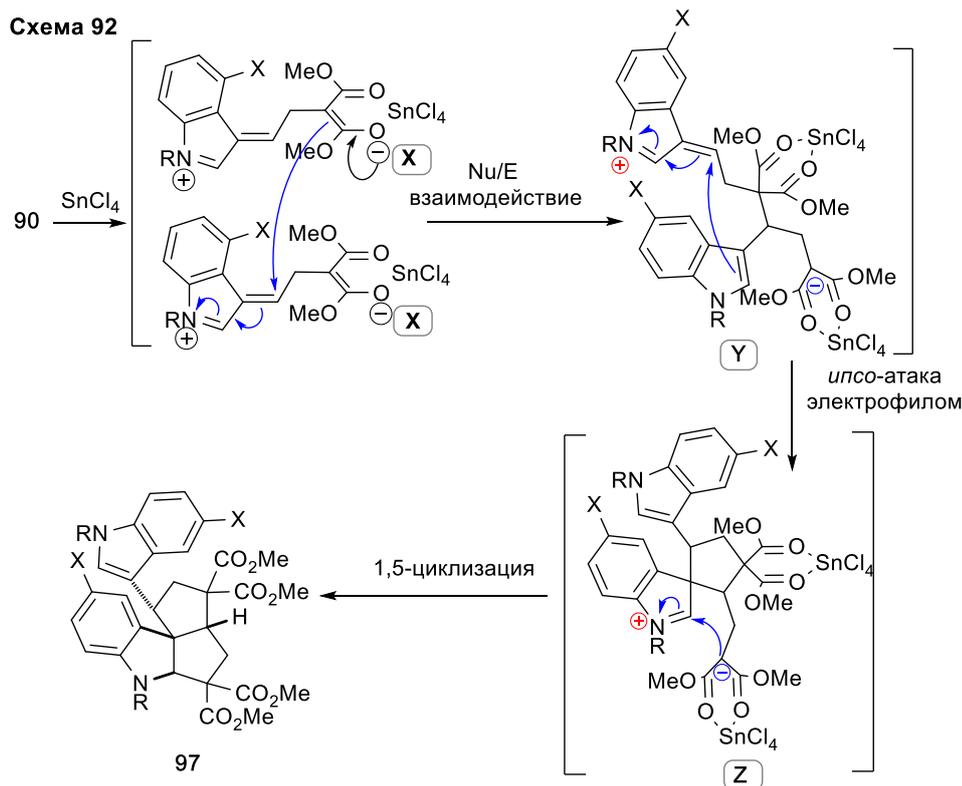
№	90		R	R'	X	t (ч)	Выход
	90	97					92 (%) ^a
1	a	a	Bn	H	H	2	67
2	c	b	Me	H	H	2.5	64

³¹ Наши *ab initio* расчеты на уровне HF/6-311G показали, что **97a** на 4.0 кДж/моль более стабилен, чем его эпимер C(1).

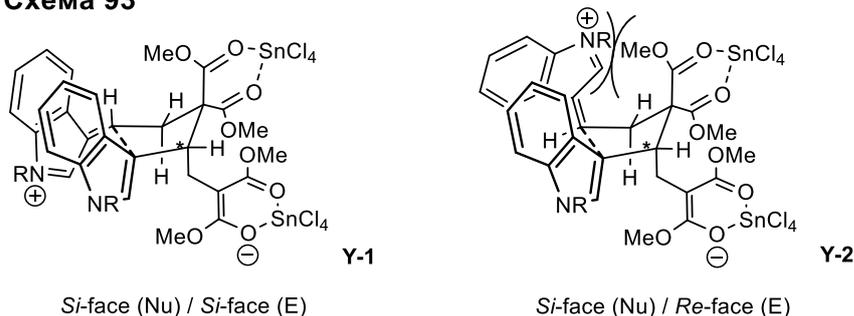
3	d	c	Bn	H	F	2	75
4	e	d	Bn	H	Cl	2	68
5	b	e	Me	H	Br	3	71
6	f	f	Bn	H	CN	2	68
7	g	g	(CH ₂) ₃ Ph	H	H	2.5	57
8	h	h	Bn	Me	H	2	-
9	i	i	Ts	H	H	2	-

^a Приведены выходы изолированных продуктов.

Циклопропаны **90a-g** легко превращаются в соответствующие димеры **97a-g** с высокими выходами, при этом реакция приводит к получению единственного диастереомера (строки 1-7, Таблица 24). Хотя реакция носит общий характер для различных N-алкилиндолов **90**, введение акцепторного заместителя при атоме N(1) (для субстрата **90i**) или даже небольшого заместителя при атоме C(2) индольного фрагмента (для **90h**) препятствует образованию желаемого продукта (строки 8, 9). Строение цианопроизводного **97f** было однозначно подтверждено данными РСА (CCDC-819454). Возможный механизм циклодимеризации циклопропанов **90** в тетрациклические димеры **97** показан на Схеме 92. Циклопропан в присутствии сильной кислоты Льюиса в полярном растворителе, таком как нитрометан, раскрывается с образованием цвиттер-ионного интермедиата **X** (в отличие от умеренно активирующих кислот Льюиса в низкополярных растворителях, которые обычно приводят к образованию тесной ионной пары [79, 441]). Последующее взаимодействие нуклеофильного малонильного центра **X** с электрофильным центром другого такого же интермедиата **X** приводит к генерации димерного цвиттер-ионного интермедиата **Y**. Эта стадия аналогична первоначальной стадии описанной в литературе димеризации 2-(индолил)циклопропилкетонов [400]. Однако последующая электрофильная атака в интермедиате **Y** идет по *инсо*-положению индольного заместителя, в отличие от рассмотренной выше *орто*-атаки (Схема 90), ведущей тетрагидрокарбазолам **90** или индолокарбазолам **91**. Формирование ангулярно конденсированного пенталено[1,6a-b]индольного скелета **97** завершается в результате 1,5-циклизации в интермедиате **Z**.

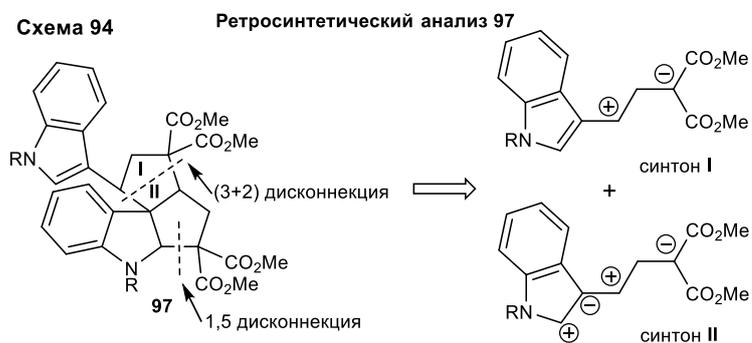


Стереохимический результат этой реакции определяется превращением димерного интермедиата **Y** в интермедиат **Z** и может быть объяснен с точки зрения возможных конформаций цвиттер-иона **Y** перед электрофильной *ипсо*-атакой (Схема 93). Благоприятная конформация **Y-1** дополнительно стабилизирована за счет перекрывания орбиталей между двумя индольными фрагментами, один из которых обеднен электронами из-за сопряжения с катионным центром. Это перекрывание приводит к образованию донорно-акцепторного π - π^* -комплекса [119].

Схема 93

Последующая *Si*-face атака электрофила на *Si*-face нуклеофила и финальная циклизация приводят к образованию диастереомера **97**. Альтернативная *Re*-face атака электрофила на *Si*-face нуклеофила (**Y-2**), приводящая к C(1)-эпимеру **97**, не наблюдается из-за меньшего перекрывания π - π^* -орбиталей и более высокого стерического отталкивания а интермедиате **Y-2** по сравнению с интермедиатом **Y-1**.

Примечательно, что хемо- и региоселективность образования **Y-1** также можно объяснить образованием π - π^* -комплекса, приводящего к непосредственной близости реакционных центров, образовавшегося бензильного катиона к атому C(3) индола.



Таким образом, найденное нами превращение 3-индолилзамещенных циклопропанов представляет собой уникальную домино-циклодимеризацию, при которой одна молекула циклопропана реагирует как синтетический эквивалент 1,3-дипольного синтона **I**, а вторая молекула вступает в реакцию как синтетический эквивалент необычного синтона **II** (Схема 94). В то время как реакционная способность синтона **I** типична для ДАЦП, реакционная способность арилзамещенных циклопропанов, как многоцентровых реагентов и синтетических эквивалентов синтона типа **II**, до наших работ не была описана. Подобный тип реакционной способности проявлялся в синтезе димерного продукта **83** (см. раздел **2.4.1 (B)**)

Мы также исследовали противоопухолевую активность синтезированных продуктов: пенталено[1,6a-b]индолов **97**. Все изученные соединения, несмотря на низкую растворимость, демонстрируют низкую или умеренную цитотоксичность по отношению к раковым клеткам HeLa [403].

Таким образом, мы обнаружили необычную домино-циклодимеризацию синтетически легкодоступных 2-(3-индолил)циклопропан-1,1-диэфиров **90**, которая открывает путь к соединениям **97**, содержащим пенталено[1,6a-b]индольный скелет. В этой димеризации с исключительно высокой хемо-, регио- и стереоселективностью происходит образование двух новых циклов, трех σ -связей C-C и четырех стереогенных центров. При этом в этой реакции ДАЦП демонстрируют принципиально новый тип реакционной способности с участием четырех реакционных центров: двух нуклеофильных (атом C(1) малого цикла и атом C(2) индола) и двух электрофильных (атом C(2) малого цикла и атом C(3) индола). Этот новый тип реакционной способности ДАЦП в перспективе можно использовать и в других процессах с

участием различных субстратов с (гетеро)ароматическими заместителями, склонными к *ипсо*-атаке.

С) Синтез индолилзамещенных циклопента(*b*)индолов³²

Хемоселективность циклодимеризации индолилциклопропанов часто определяется строением субстратов. Иногда очень незначительно изменение кардинально меняет путь реакции. К примеру, нами было найдено, что в отличие от *N*-алкилпроизводных **90** *N*-тозилпроизводные 2-(индол-3-ил)циклопропан-1,1-диэфиров **98** в присутствии кислот Льюиса способны участвовать в принципиально ином типе циклодимеризации (3+2)-циклодимеризации, открывающий новый путь к синтезу 3-индолилзамещенных циклопента[*b*]индолов **99**. Подобный процесс, приводящий к полиоксигенированным инданам **87**, был открыт нами ранее для арилзамещенных ДАЦП **1** (см. раздел 2.4.2 (Б)) [121].

Отметим, что трициклическая система циклопента[*b*]индола является структурным мотивом индольных дитерпеноидов, среди которых выделяется шесть основных групп (паспаланы, афлатреманы, пенитреманы, джантитреманы, лолитреманы и нодулиспораны) [442], а 3-индолилциклопента[*b*]индольный скелет входит в состав димерного индольного алкалоида *юэчукена*, проявляющего широкий спектр биологической активности [443-446].

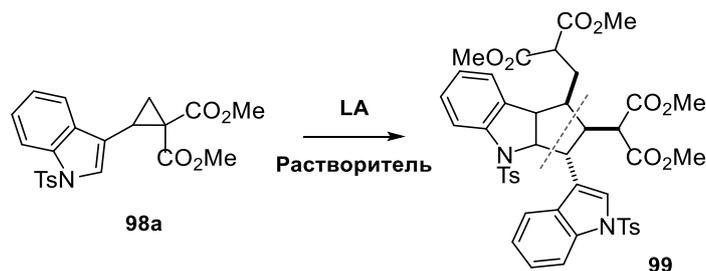
Исходные циклопропаны **98** легко доступны из соответствующих индол-3-карбальдегидов и были синтезированы на основе простой синтетической последовательности, включающей реакции *N*-тозилирования/Кневенагеля/Кори-Чайковского. *N*-Тозилиндолильные производные циклопропанов **98** по сравнению с *N*-алкильными аналогами **90** являются гораздо более стабильными соединениями, их в можно выделить в чистом виде методом колоночной хроматографии на силикагеле.

В начале наших исследований мы провели эксперимент с модельным *N*-тозилзамещенным циклопропаном **98a** в условиях, идентичных условиям циклодимеризации *N*-алкилзамещенных циклопропанов **90** (Таблица 25, строка 1) [403]. Однако нагревание **98a** в нитрометане при 60 °С в присутствии SnCl₄ не приводило к образованию низкомолекулярных продуктов. При использовании

³² При подготовке данного раздела диссертации использована следующая публикация, выполненная автором лично, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: **Ivanova O.A.**, Budykina 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. (степень участия 50%).

каталитических количеств $\text{Ga}(\text{OTf})_3$ при комнатной температуре мы наблюдали образование смеси пропена **24f** и лактона **25c** уже через 0.5 ч после начала реакции (Таблица 25, строка 2), при этом конверсия **98a** в целевой циклодимер **99a** за 12 ч составила лишь 30% (Таблица 2.25, строка 3). Увеличение температуры реакции и загрузки $\text{Ga}(\text{OTf})_3$ не приводило к увеличению выхода димера **99a** (строка 4). Кроме низкомолекулярных продуктов **99a**, **24f** и пропена **24f** и лактона **25c** также образовывались неидентифицируемые олигомеры и полимеры. При кипячении циклопропана **98a** в нитрометане в присутствии $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ димер **99a** получался с выходом 48% (строка 5). Выше нами было показано, что эти условия эффективны для аналогичной (3+2)-циклодимеризации полиоксигенированных 2-арилциклопропан-1,1-диэфиров **1** [121]. Для повышения селективности и эффективности реакции мы заменили высокополярный нитрометан, который может инициировать процессы полимеризации, на CH_2Cl_2 , обладающий низкой полярностью (строка 6). В этом случае был использован $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, который, как ранее нами было обнаружено, эффективно

Таблица 25.



№	LA (мол%)	Растворитель	T (°C)	t (h)	Выход 99 (%)
1	SnCl_4 (120)	MeNO_2	60	2	- ^b
2	$\text{Ga}(\text{OTf})_3$ (20)	MeNO_2	25	0.5	- ^{b,c}
3	$\text{Ga}(\text{OTf})_3$ (20)	MeNO_2	25	12	30 ^b
4	$\text{Ga}(\text{OTf})_3$ (40)	MeNO_2	40	2	25 ^b
5	$\text{Sn}(\text{OTf})_2$ (30)	MeNO_2 ^d	101	0.5	48
6	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (200)	CH_2Cl_2	25	1.7	85
7	TFA (100)	CH_2Cl_2	25	1	-

^a 0.06 M раствор циклопропана **98a** был использован.

^b Образовались значительные количества неидентифицированных олигомерных и полимерных продуктов.

^c Кроме полимерных продуктов пропен **24f** и лактон **25c** образовывались.

^d 0.1 M раствор циклопропана **98a** был использован.

активирует (3+2)-аннелирование ДАЦП **1** с алкенами [82]. Было найдено, что в этих условиях выход изолированного продукта **99a** составляет 85%. Кроме того, мы

тестировали возможность инициирования процесса циклодимеризации с помощью кислот Бренстеда (строка 7), по аналогии с работой по димеризации винилиндолов [446-448]. Однако димер **99a** в этом случае получить не удалось. Таким образом, было обнаружено, что активация **98a** с помощью $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ в CH_2Cl_2 при комнатной температуре обеспечивает наиболее эффективные условия для изучаемого типа димеризации.

Циклодимеризация **98a** протекала с исключительной хемо-, регио- и диастереоселективностью и приводила к образованию **99a** в виде единственного диастереомера. Образование **99a** в виде димерного продукта было однозначно установлено по данным масс-спектрометрии. Структурные отнесения для **99a** были основаны на анализе спектральных данных ЯМР 1D и 2D (COSY, HSQC, HMBC NOESY), которые показывают наличие фрагмента $(\text{CH}-\text{CH}(\text{CH})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH})-)$, аннелированного к индольному ядру (Рис. 31). Таким образом, одна молекула циклопропана входит в состав **99a** в виде фрагмента $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}$, а другая трансформируется в фрагмент $\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}$.

Определение относительной конфигурации **99a** было основано на эксперименте NOESY, в котором наблюдались сильные кросс-пики между метиновыми протонами H(1) и H(2) образующегося пятичленного цикла, протонами двух малонильных фрагментов и метиновой группы C(3)H (Рис. 31). Конфигурационные отнесения полностью соответствуют отнесениям, обнаруженным нами для полиоксигенированных 3-арилинданов, продуктов аналогичной (3+2)-циклодимеризации [121]. Примечательно, что эта относительная конфигурация соответствует конфигурации юэчукена и других природных индольных терпеноидов. В

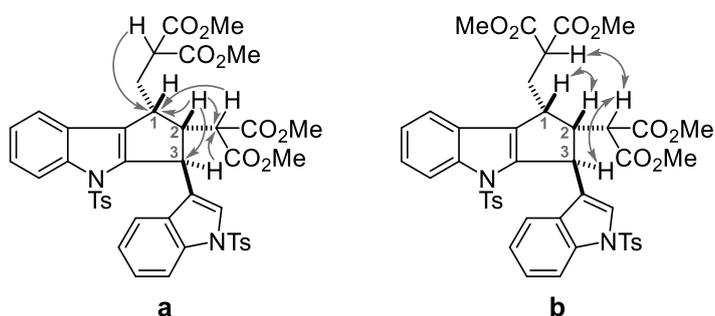
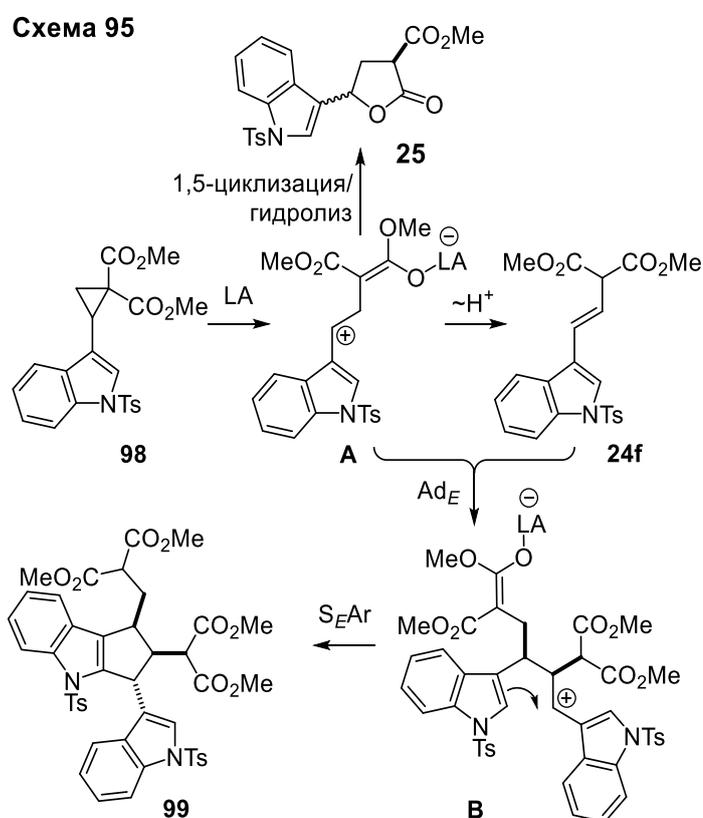


Рис. 31. Характеристичные HMBC $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ (a) и NOE-отклики (b) для соединения **99a**.

то же время согласно литературным данным родственные (3+2)-циклодимеризации 3-винилиндолов приводили к различным стереохимическим результатам [444, 447].

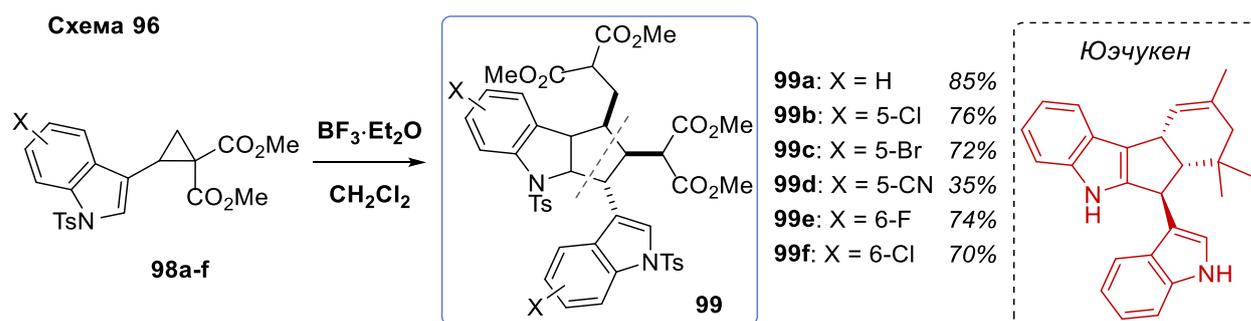
Предложенный механизм (3+2)-циклодимеризации (Схема 95) аналогичен механизму (3+2)-циклодимеризации полиоксигенированных 2-арилциклопропан-1,1-диэфиров в производные индана **87** (см. раздел 2.4.2 (В)).

Координация сильной кислоты Льюиса по сложноэфирным группам вызывает раскрытие малого цикла в цвиттер-ион **A**, который затем превращается в пропен **24** за счет миграции протона или в лактон **25** через 1,5-циклизацию и последующий гидролиз промежуточного дигидрофурана. Альтернативно, цвиттер-ион **A** как электрофил атакует пропен **24**, образуя новый цвиттер-ион **B**. Интермедиат **B** далее участвует во внутримолекулярной реакции Фриделя-Крафтса, в результате чего формируется новый пятичленный цикл, конденсированный с существующей индольной системой.



Мы исследовали границы применимости найденной (3+2)-циклодимеризации, используя серию 2-(N-тозил-3-индолил)циклопропан-1,1-диэфиров **98**, имеющих различные заместители в С(5) и С(6) положениях индольного ядра (Схема 96). Во всех случаях соответствующие циклодимеры **99b–f** были получены с выходами более 70%. Исключение составляет димер **99d**, который был получен из циклопропана **98d** с CN-группой в индолильном заместителе только с выходом 35%. Вторым продуктом этой реакции является пропен **24g** (выход 30%), изомерный циклопропану **98d**. Этот результат, по-видимому, связан с уменьшением устойчивости бензильного катионного

центра цвиттер-иона **A** (Схема 95) из-за присутствия электроноакцепторной CN-группы в индольном заместителе. Такая дестабилизация благоприятствует более быстрому внутримолекулярному превращению **A** в пропен **24g**, а не межмолекулярному взаимодействию **A** с **24g**. Выделение пропена **24g** служит дополнительным аргументом в пользу предложенного механизма циклодимеризации. Аналогично **99a**, циклодимеры **99b-f** образовывались исключительно в виде 1,2-*цис*-2,3-*транс*-изомеров, что подтверждается данными их ЯМР-спектров.



Небольшое предварительное *in vitro* исследование синтезированных 3-индолилзамещенных циклопента[*b*]индолов **99** по отношению к раковым клеткам MCF-7, НЕК-293 и А-549 выявило умеренную цитотоксичность (IC50 до 25 мкМ) некоторых соединений, несмотря на их низкую растворимость.

Таким образом, на основе (3+2)-циклодимеризации N-тозилзамещенных 2-(3-индолил)циклопропан-1,1-диэфиров **98** нами был разработан удобный и эффективный метод получения 3-индолилзамещенных циклопента[*b*]индолов. Синтезированные 3-индолилциклопента[*b*]индолы могут быть полезны в качестве субстратов для дальнейшей модификации, в частности, с целью получения биологически активных соединений.

D) Синтез 1,3-бис(индолил)циклопентанов³³

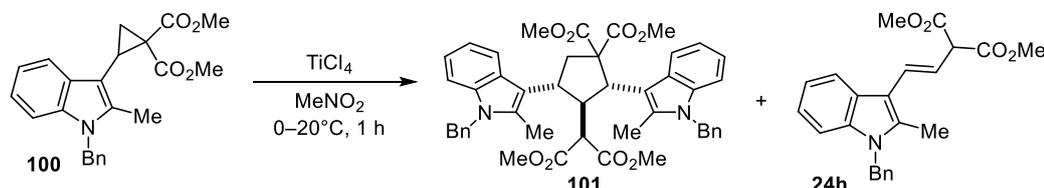
В продолжение исследований, посвященных изучению димеризации индолилзамещенных циклопропанов, мы изучили димеризацию индол-3-илциклопропана **100**, имеющего метильный заместитель во 2-ом положении индола. Основываясь на предыдущих результатах наших исследований димеризации (гет)арилзамещенных ДАЦП, мы предполагали, что наличие заместителя при атоме С-2

³³ При подготовке данного раздела диссертации использована следующая публикация, выполненная автором лично, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: **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. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2015. – V. 51. – № 10. – P. 936–939. (степень участия 50%).

индольного фрагмента критическим образом скажется на направлении реакции, и такой циклопропан будет давать либо продукт (3+3)-циклодимеризации [122] – 1,4-бис(индолил)циклогексан, либо продукт (3+2)-циклодимеризации [217, 448-449] – 1,2-диарилциклопентан. Мы обнаружили, что в присутствии TiCl_4 циклопропан **100** действительно вступает в реакцию димеризации, однако при этом образуется новый тип (3+2)-димера – 1,3-бис(индолил)замещенный циклопентан **101** вместе с небольшим количеством алкена **24h** (Таблица 26). На сегодняшний день это единственный пример такого типа (3+2)-циклодимеризации ДАЦП.

При использовании в качестве инициаторов $\text{Ga}(\text{OTf})_3$ или $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ димерные продукты не образовывались, а протекала изомеризация [401] циклопропана **100** в алкен **24h**. Однако при иницировании реакции 1 экв. хлорида титана(IV) алкен **24h** становился минорным продуктом, а в качестве основного продукта образовывался циклопентан **101** (Таблица 26). Нужно отметить, что димер **101** образовывался в виде единственного *транс,транс*-изомера, относительное расположение заместителей в котором было однозначно установлено методом РСА (Рис. 32).

Таблица 26. Оптимизация условий циклодимеризации циклопропана **100**.



Кислота Льюиса (эквив.)	Растворитель (<i>c</i> (100), моль/л)	Т, °С	<i>t</i> , ч	Выход, % ^a	
				101	24
$\text{Sn}(\text{OTf})_2$ (0.1)	PhCl (0.10)	131	2.5	– ^b	27
$\text{Ga}(\text{OTf})_3$ (0.4)	CH_2Cl_2 (0.10)	60	3	– ^b	–
$\text{Ga}(\text{OTf})_3$ (0.2)	CH_2Cl_2 (0.06)	20	1	–	24
SnCl_4 (1.6)	MeNO_2 (0.06)	55–60	2	– ^c	–
TiCl_4 (0.8)	MeNO_2 (0.06)	0–20	1	–	71
TiCl_4 (2.0)	MeNO_2 (0.20)	0–20	1	– ^b	–
TiCl_4 (1.0)	MeNO_2 (0.10)	0–20	1	61	25

^a Выходы после хроматографической очистки.

^b Образуются продукты полимеризации/олигомеризации.

^c Сложная смесь продуктов.

Согласно данным РСА центральный циклопентановый фрагмент молекулы соединения **6** имеет конформацию конверта с выходом атома С(2) из плоскости, в которой расположены остальные атомы цикла. Нужно отметить значительное

удлинение связи C(1)–C(2) (1.566(3) Å) между атомами, несущими две акцепторные сложноэфирные группы и донорный индольный цикл, соответственно.

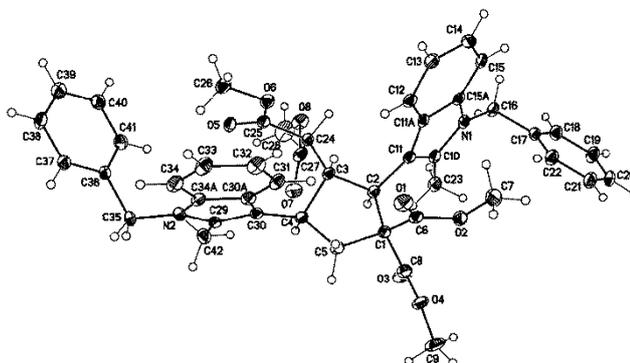
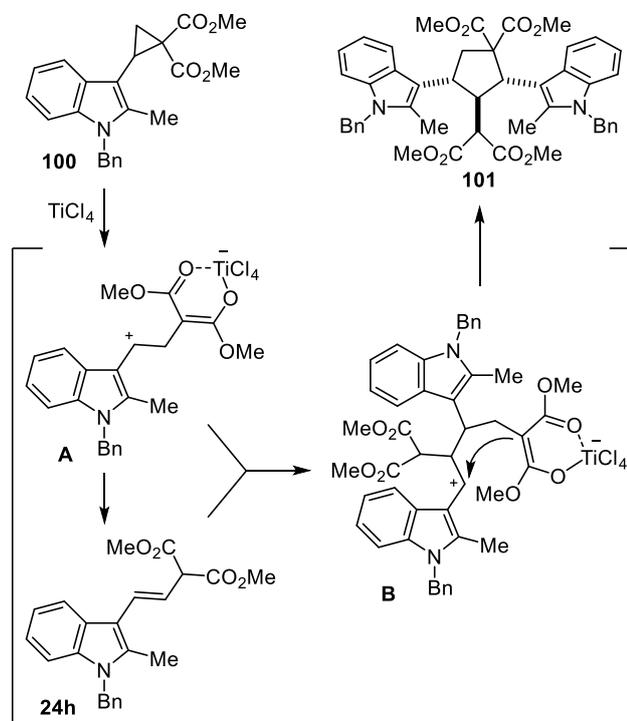


Рис. 32. Структура соединения **101** по данным РСА в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Мы полагаем, что димеризация циклопропана **100** в 1,3-дииндолилциклопентан **101** включает следующие стадии: 1) раскрытие ДАЦП под действием кислоты Льюиса с образованием цвиттер-ионного интермедиата **A**; 2) изомеризацию цвиттер-иона интермедиата **A** в алкен **24h**; 3) электрофильную атаку интермедиата **A** на алкен **24h**,

Схема 97



приводящую к цвиттер-ионному интермедиату **B**; 4) 1,5-циклизацию (Схема 97). В пользу данного механизма свидетельствует образование алкена **24h** в качестве побочного продукта. Следует отметить, что данный процесс с точки зрения региохимии

противоположен ранее описанной реакции (3+2)-циклодимеризации 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов, приводящей к 1,2-диарилциклопентанам [217, 449].

Таким образом, диметил-2-(1-бензил-2-метилиндол-3-ил)циклопропан-1,1-дикарбоксилат **100** при действии хлорида титана(IV) в нитрометане образует *бис*-индолилциклопентан **101**. Это первый пример такого направления димеризации ДАЦП, открывающий простой удобный путь к новому типу *бис*-индольных соединений.

В результате, нами было обнаружено несколько типов домино-циклодимеризаций ДАЦП, в которых донорным заместителем выступает индол (или его производное), и протекающих с образованием *бис*-индольных соединений различных классов. В этих превращениях хемоселективность зависит от положения трехчленного цикла в индольном ядре, тогда как диастереоселективность в основном регулируется стерическим эффектом N-защитной группы в индоле.

В заключение необходимо отметить, что способность ДАЦП вступать в циклодимеризации – одна из наиболее сложных и интересных областей в их химии. Найденные процессы открывают пути к синтезу различных классов соединений: производных циклогексана, тетрагидронафталина, дигидроантрацена, циклопентана, индана, пенталено[1,6a-*b*]индола, индоло[3,2-*b*]карбазола, 1-индолил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола и 3-индолил-циклопента(*b*)индола. Была изучена цитотоксичность серий синтезированных индолилзамещенных 1,2,3,4-тетрагидрокарбазолов, индоло[3,2-*b*]карбазолов и пенталено[1,6a-*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).

Процесс димеризации характеризуются синтетической простотой, но при этом предоставляет широкие возможности для достижения значительного увеличения структурной сложности в рамках одной реакции с высокой хемо- и стереоселективностью. Циклодимеризацию ДАЦП можно рассматривать как стратегию органического синтеза, ориентированного на получение разнообразных продуктов (“diversity-oriented synthesis” DOS [450, 451]). Это направление органического синтеза, в котором из одного типа субстратов возможно получение разных продуктов. В случае

ДАЦП чаще ключевым фактором, определяющим хемоселективность является природа кислоты Льюиса. Например, из 3-индолилзамещенных циклопропанов в присутствии хлорида олова(IV) образуются производные пенталено[1,6a-*b*]индолов, а в присутствии трифлата галлия(III) – индолил-замещенные 1,2,3,4-тетрагидрокарбазолы. Кроме этого, для многих процессов димеризации хемоселективность определяется строением циклопропанового субстрата, например, если в упомянутые выше 3-индолилциклопропаны ввести заместитель во второе положение индольного ядра то образуется третий тип продуктов – *бис*-индольные производные циклопентана.

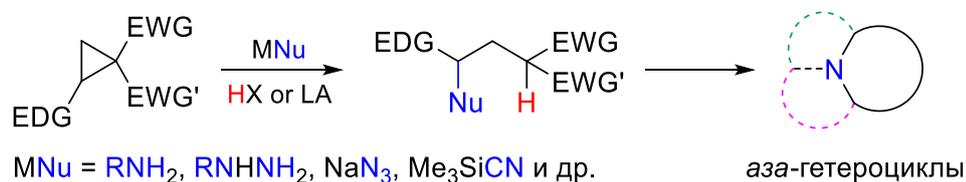
3. Реакции раскрытия донорно-акцепторных циклопропанов азанулеофилами в синтезе полифункциональных ациклических и гетероциклических соединений

Нуклеофильное раскрытие циклопропанов – эффективный инструмент для 1,3-присоединения и введения нуклеофильной группы таким образом, что полученные соединения обладают сложно достижимым другими способами взаимным расположением функциональных групп. Поэтому этот прием находит частое применение в органическом синтезе, в том числе в направленном синтезе природных соединений. В том случае, если нуклеофильный агент содержит дополнительные реакционные центры, процесс зачастую ведет к получению циклических молекул. С другой стороны, присутствие многих реакционных центров в ациклических продуктах раскрытия циклопропана позволяет с помощью постмодификации разрабатывать различные эффективные способы получения карбо- и гетероциклов.

Одним из интенсивно развиваемых направлений химии ДАЦП является изучение реакций раскрытия ДАЦП азотсодержащими нуклеофилами и использование найденных реакций в качестве ключевых стадий в синтезе карбо- и гетероциклов [11, 16, 17, 25]. Реакции раскрытия ДАЦП различными азотсодержащими нуклеофилами с последующим образованием нового цикла находят применение в качестве эффективного инструмента для синтеза *N*-гетероциклов, включая фармакологически важные (Схема 98). Тем не менее, на сегодняшний день множество нуклеофильных агентов остается неизученными. К примеру, взаимодействие ДАЦП с рядом таких нуклеофилов, как аммиак, первичные алифатические амины, гидразины, цианид-ион оставалось 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. Кроме того, рассмотрены некоторые варианты внутримолекулярного раскрытия ДАЦП с участием нуклеофильного центра, входящего в состав донорного заместителя.

Схема 98



Отметим, что при раскрытии ДАЦП *N*-центрированными нуклеофилами эти процессы открывают прямой доступ к получению производных γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), ключевого нейромедиатора центральной нервной системы млекопитающих, в том числе человека [452]. Разработка методов синтеза производных ГАМК, в частности циклических производных γ -пирролидонов, пирролидинов, сложных полициклических пирролидинсодержащих скелетов, входящих в состав огромного количества биоактивных соединений – одна из задач современной органической химии [453].

Кроме этого, наличие разнообразных функциональных групп (нуклеофильной группы, донорной и акцепторных групп, СН-кислотного фрагмента), стратегически инсталлированных в продукты раскрытия ДАЦП, предопределяет широкий спектр превращений этих соединений и делает их удобными строительными блоками в дизайне разветвленных синтетических стратегий, ориентированных на получение разнообразных структур («diversity-oriented synthesis, DOS») и биологически активных природных и синтетических соединений («biology-oriented synthesis, BIOS» [454, 455]). Синергизм различных типов реакционной способности функциональностей в этих соединениях позволяет разрабатывать новые, простые и эффективные методы синтеза полициклических азотсодержащих гетероциклических молекул.

3.1. Разработка простого метода синтеза γ -производных γ -аминомасляной кислоты³⁴

Мы предположили, что на основе реакции ДАЦП, обладающих сложноэфирной группой в качестве одного из акцепторов, с аммиаком может быть разработан прямой и простой метод синтеза γ -арил- и γ -алкенил-замещенных γ -аминомасляных кислот, в том числе антиэпилептического лекарства *вигабатрина* (Схема 99, а).

Хорошо известно, что высвобождение ГАМК в синаптическую щель активирует ионные каналы, что приводит к торможению нервного импульса. В связи с этим производные ГАМК используются в качестве препаратов для лечения различных нарушений психики и центральной нервной системы. В зависимости от структуры, механизма фармакологического действия и способа синтеза можно выделить несколько групп таких препаратов [456-460]. Например, *прогабид* (*Габрене*) и *пикамилон* (Рис. 31) — пролекарства, образующие в организме человека ГАМК (в случае пикамилона — вместе с ниацином) и используемые для лечения эпилепсии, тревожных расстройств, болезни Паркинсона и шизофрении. Производные ГАМК с арильной группой в β -положении, такие как *фенибут* (*Анвифен*, *Ноофен*), *толибут*, *баклофен* (*Лиорезал*) (Рис. 31), активируют ГАМК-рецепторы. Они были одобрены для лечения тревожных расстройств, бессонницы, мышечной спазмированности, рассеянного склероза, расстройств, вызванных употреблением алкоголя и др. Роль агонистов ГАМК также эффективно выполняют некоторые производные ГАМК, содержащие алкильные заместители в β -положении. Например, *прегабалин* (*Лирика*) и *габапентин* (*Нейронтин*) (Рис. 31) применяются для лечения фибромиалгии, нейропатической боли, тревожных расстройств, эпилепсии и др. Значительное разнообразие среди одобренных препаратов β -замещенных производных ГАМК может быть связано с наличием прямого метода их синтеза путем присоединения нитрометана или цианид-иона по реакции Михаэля к α,β -ненасыщенным эфирам или родственным субстратам с последующим гидролизом и восстановлением [461]

³⁴ При подготовке данного раздела диссертации использована следующая публикация, выполненная автором лично, в которой, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 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 γ -(het)aryl- and γ -alkenyl- γ -aminobutyric acids. Synthesis of vigabatrin. // *Org. Biomol. Chem.* – 2024. – V. 22. – № 5. – P. 1027–1033. (степень участия 35%).

Напротив, γ -замещенные производные ГАМК изучены значительно меньше из-за отсутствия простого общего подхода к их синтезу [462-464]. На сегодняшний день в медицине используется только одно такое соединение – *вигабатрин* (Рис. 33), который эффективен для лечения эпилепсии, в том числе у пациентов, не реагирующих на другие препараты. Примечательно, что механизм его действия отличается от механизма действия вышеупомянутых препаратов. *Вигабатрин* реагирует с ГАМК-трансаминазой, которая в норме расщепляет ГАМК, необратимо ингибируя этот фермент. Таким образом, разработка методов синтеза γ -замещенных производных ГАМК является долгосрочной целью органической и медицинской химии [465-468].

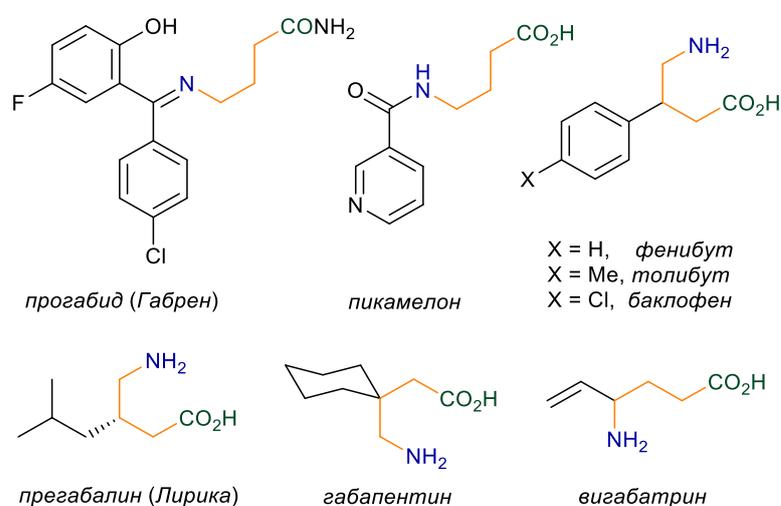
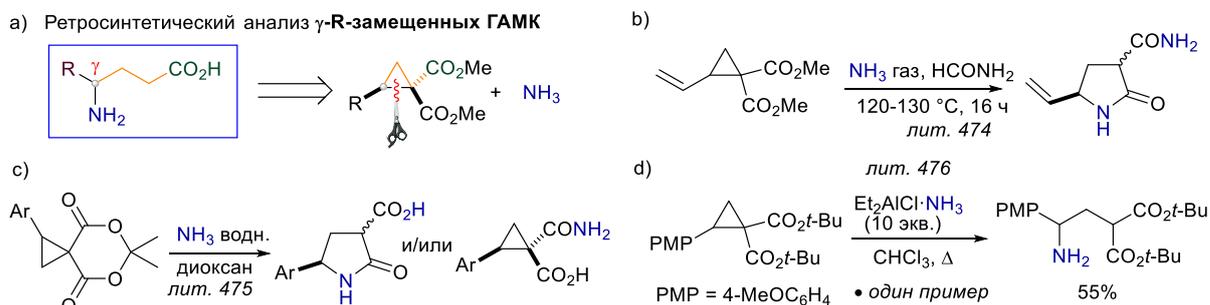


Рис. 33. Примеры биоактивных индансодержащих соединений.

Ранее было показано, что раскрытие различными аминами ДАЦП, имеющих в качестве акцепторных групп сложноэфирные заместители, является эффективной стратегией синтеза γ ,N-замещенных производных ГАМК [16]. Этот процесс был изучен в основном с участием анилинов [16, 469-472] или их гетероциклических аналогов [473-474], а также известны примеры реакций с вторичными аминами [16, 475]. Сообщалось также о раскрытии ДАЦП первичными алифатическими аминами, но выходы целевых продуктов обычно были умеренными [470]. Напротив, литературные данные показывают, что участие аммиака в этой реакции остается сложной проблемой, несмотря на то, что этот процесс может обеспечить прямой доступ к N-незамещенным производным ГАМК (Схема 100). К настоящему времени имеется мало данных [476-478] о прямом аммонолизе ДАЦП, при этом в зависимости от природы исходного циклопропана и условий реакции образуются различные типы продуктов. А именно, Гиттос и Летертр сообщили в патенте [476], что

нагревание винилзамещенного циклопропана с газообразным аммиаком в формамиде при 120–130 °С в течение 16 часов приводит к получению 2-оксопирролидин-3-карбоксамид (Схема 99, б). Кроме того, обработка ДАЦП, полученных из кислоты Мельдрума, водн. аммиаком при комнатной температуре дает либо 5-арил-2-оксопирролидин-3-карбоновые кислоты, либо 2-арил-1-карбамоилциклопропанкарбоновые кислоты, либо смеси этих продуктов (Схема 99, с) [477]. Наконец, к началу наших работ по этой теме был известен единственный пример раскрытия ДАЦП, в котором не наблюдалось вторичной циклизации с образованием производных пирролидона, а получался соответствующий (2-амино-2-арилэтил)малонат. Это достигалось использованием в качестве исходного ДАЦП, содержащего объемные трет-бутоксикарбонильные группы, и избытка комплекса аммиака с Et₂AlCl (Схема 99, d) [478]. Эти данные показывают, что ДАЦП содержат множество электрофильных центров, каждый из которых способен реагировать с аммиаком, а сам аммиак может вести себя как мононуклеофил или 1,1-динуклеофил.

Схема 99

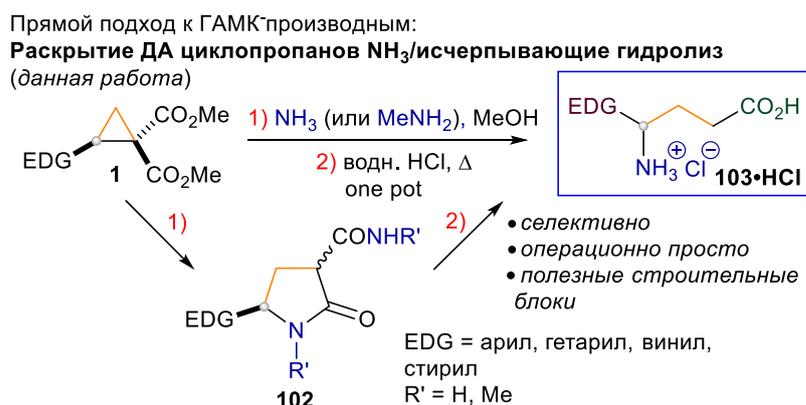


Широкое разнообразие возможных продуктов, а также неудобство работы с аммиаком, вероятно, являются причиной того, что реакционная способность легкодоступных 2-(гет)арилциклопропан-1,1-диэфиров с аммиаком до данной работы не была изучена. Вместо этого были разработаны некоторые косвенные методы синтеза γ -замещенных производных γ -аминомасляной кислоты, в том числе раскрытие ДАЦП азид-ионом [107, 209, 277, 479-483], цианат-ионом [484] или другой латентной формой аммиака [485-86].

Необходимость простых методов синтеза значимых N-содержащих соединений для медицинской органической химии и фарминдустрии побудила нас разработать простой, эффективный и экологически безопасный способ трансформации ДАЦП, производных малонового эфира, в γ -замещенные производные ГАМК **103**. В данной

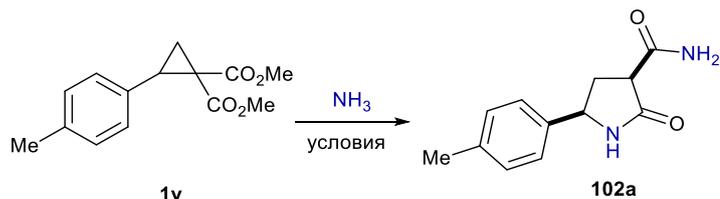
работе мы показали, что при нагревании ДАЦП **1** с избытком метанольного раствора аммиака образуются 5-замещенные 2-оксопирролидин-3-карбоксамиды **102**. Их последующий кислотный гидролиз открывает путь к производным ГАМК **103**. Обе стадии можно эффективно проводить в рамках *one pot* процедуры, не выделяя промежуточный полупродукт **102** в индивидуальном виде. Кроме этого, при использовании метанольного раствора метиламина этот метод позволяет синтезировать N-метил γ -замещенные аналоги ГАМК (Схема 100).

Схема 100



Работу в этом направлении мы начали с оптимизации условий модельной реакции (*n*-толил)замещенного циклопропана **1v** с аммиаком, при этом нашей основной задачей являлась разработка простого короткого пути к производным ГАМК, удовлетворяющего требованиям «зеленой химии». Поэтому мы исключили использование кислотного катализа Льюиса и вредных для окружающей среды растворителей, сосредоточившись вместо этого на нагревании исходного циклопропана с водным или спиртовым аммиаком. Результаты оптимизации представлены в Таблица.27.

Мы обнаружили, что обработка **1v** коммерчески доступным 25% водным раствором аммиака приводила к образованию сложной смеси, содержащей следовые количества пирролидин-3-она **102a**, который может служить предшественником целевого производного ГАМК **103a** (Таблица 27, строка 1). Однако нагревание **1v** в метанольном растворе аммиака при 100 °С в течение 4 и 21 ч дало **102a** с выходами 42 и 56% соответственно (Таблица 27, строки 2 и 3). Повышение температуры реакции до 130 °С (Таблица 27, строки 4 и 5) привело к увеличению выхода пирролидона **102a**. По данным спектров ЯМР ¹H реакционных смесей, продукт образовывался как смесь двух диастереомеров. К нашей радости, только

Таблица 27. Оптимизация условий для превращения циклопропана **1v** в пирролидон **102a**.^a

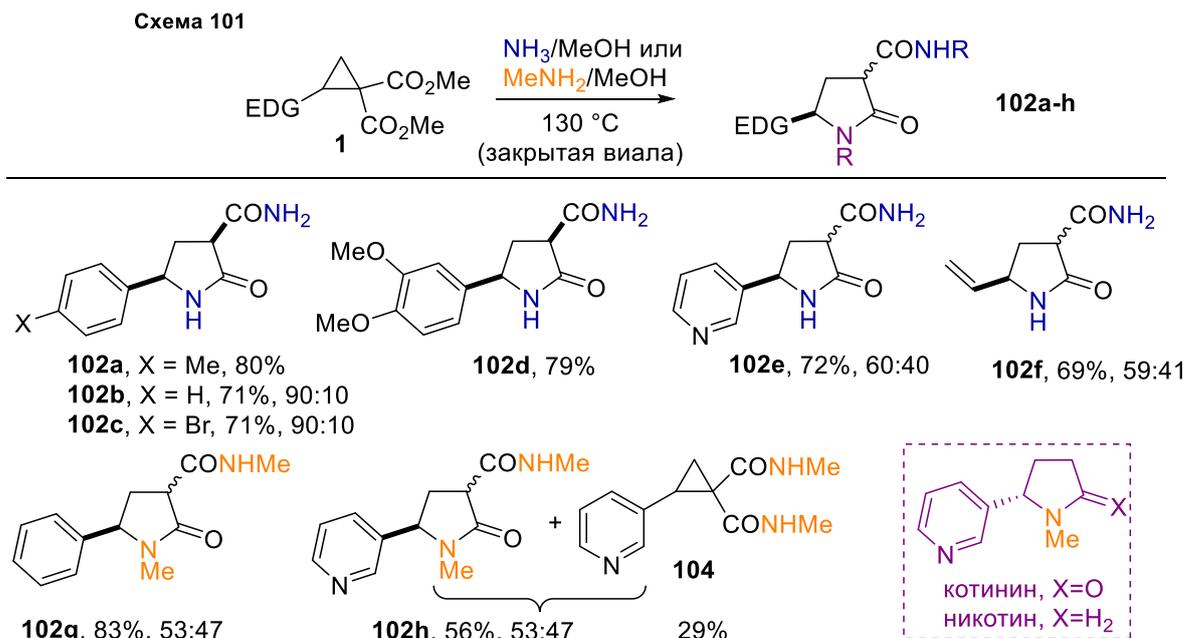
№	Источник NH ₃ (10 экв.)	T, [°C]	t, [ч]	Выход 102a [%] ^{b,c}
1	NH ₃ (водн. 25%)	100	2.5	— ^d
2	NH ₃ (ca. 6 M, MeOH)	100	4	42
3	NH ₃ (ca. 6 M, MeOH)	100	21 ^e	56
4	NH ₃ (ca. 6 M, MeOH)	130	7	65
5	NH₃ (ca. 6 M, MeOH)	130	9	80

^a Реакцию проводили в закрытой вialsе. ^b Выход изолированного продукта. ^c После кристаллизации получали только *цис*-**102a**. ^d Была получена сложная смесь продуктов. ^e Дополнительная порция 6 M метанольного раствора NH₃ (20 экв.) была добавлена после 7 ч проведения, затем реакционную смесь грели в течение 14 ч.

один диастереомер выпадал в осадок и легко выделялся из реакционной смеси фильтрованием, что облегчало анализ полученного продукта. Наилучший результат, при котором выход **102a** составил 80%, был получен при нагревании циклопропана **1v** с насыщенным метанольным раствором аммиака в течение 9 ч в запаянной вialsе при температуре 130 °C.

Обнаружив оптимальные условия, мы исследовали границы применимости реакции, используя серию замещенных ДАЦП (Схема 101). При этом циклопропаны **1b,v,g** с электронейтральными фенил-, *n*-толил- или *n*-бромфенильными группами, циклопропан **1aj**, имеющий электронобогатый 3,4-диметоксифенильный донорный заместитель, и циклопропан **1aq**, имеющий 3-пиридинильную группу, превращаются в соответствующие пирролидоны **102** с выходами 71–80%. Наконец, реакция 2-винилзамещенного циклопропана **1i** с аммиаком приводит к 2-оксо-5-винилпирролидин-3-карбоксамиду **102f** с выходом 69%.

Важно отметить, что ту же процедуру можно применить и для синтеза *N*-метилпирролидонов **102g,h** с использованием насыщенного метанольного раствора метиламина. Соединение **102h**, которое можно рассматривать как карбамоильное производное котинина и его аналогов с другими ароматическими заместителями, проявляющими высокое сродство к никотиновым рецепторам,



было получено с 56% выходом. Падение выхода продукта **102h** в сравнении **102g** связано с образованием в этом случае побочного продукта 2-арилциклопропан-1,1-бис(карбоксамид) **104**, который был выделен с выходом 29%. Образование этого побочного продукта является результатом более низкой реакционной способности 3-пиридилзамещенного ДАЦП **10a**, содержащего в качестве донора обедненную электронами ароматическую группу.³⁵

Примечательно, что соединения **102a,d** были выделены, по данным спектров ЯМР, в виде единственного диастереомера, соединения **102b,c** получены с высокой диастереоселективностью, тогда как для соединений **102e-h** диастереомерное соотношение (*dr*) варьируется от 53:47 до 60:40. Столь резкая разница объясняется зависимостью наблюдаемого в спектре *dr* от метода выделения и свежести образца. А именно, смесь продуктов, полученная после полной конверсии любого исходного циклопропана, содержала два диастереомера. Однако, по крайней мере для **102a-d** выпадал единственный изомер продукта. При регистрации ЯМР-спектров этих продуктов сразу после растворения осадка их анализ показал очень высокое соотношение двух изомеров с преобладанием *cis*-изомера. При хранении в ДМСО-*d*₆ вклад второго изомера медленно возрастал до тех пор, пока не достигалось равновесное соотношение. Поскольку нашей целью был синтез производных ГАМК **103**, а

³⁵ Несмотря на то, что 3-пиридилный заместитель является электронообедненной группой по отношению к фенильной, он все же по данным квантово-химических расчетов стабилизирует карбокатион по сравнению с протоном или первичным алкилом, т.е. является донорным заместителем.

оба диастереомера пирролидонов **102** являются предшественниками целевых продуктов, мы не пытались установить положение равновесия для всех пирролидонов, а также минимизировать время хранения в растворе перед регистрацией спектров ЯМР.

Для соединений **102a,d** *цис*-расположение заместителей подтверждено спектрами NOESY, в которых сильный отклик между протоном H(3) и только одним из протонов H(4), а также между тем же протоном H(4) и протоном H(5) были обнаружены в спектрах основных изомеров. Эти данные позволяют предположить, что преобладающие изомеры других соединений **102** имеют такую же относительную конфигурацию, что подтверждает сравнение и тщательный анализ данных ЯМР (Рис. 34).

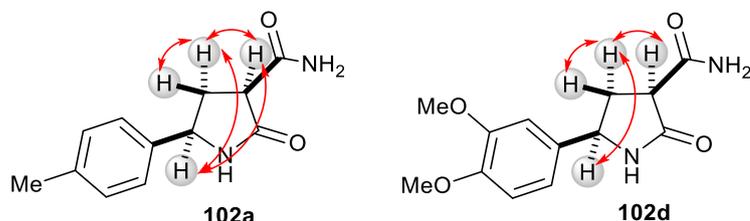


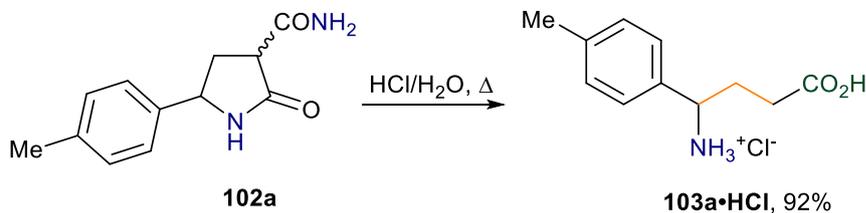
Рис. 34. Характеристичные NOE-отклики для соединения **102a, d**.

Полученные пирролидоны **102** ранее не были описаны в литературе, за исключением соединения **102f**, для которого, однако, известна только температура плавления [476, 488]. Следует также отметить, что соединения **102e, h** являются структурными аналогами известных алкалоидов котинина и никотина. Однако было показано, что наличие в 3-ем положении цикла карбоксамидной функциональности подавляет биологическую активность производных этих природных соединений [489].

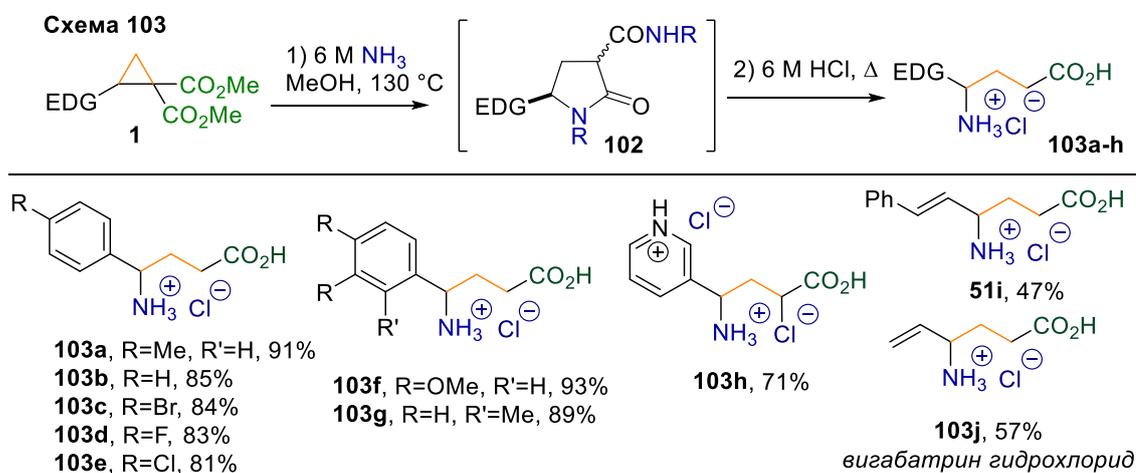
Простота получения пирролидонов **102** имела решающее значение для достижения основной цели нашей работы, поскольку пирролидоны, в том числе оптически активные, могут быть легко превращены в производные ГАМК **103**. С использованием субстрата **102a** мы протестировали различные методы исчерпывающего гидролиза и декарбоксилирования соединений **102** с образованием γ -амино- γ -арилмасляных кислот **103**. Было установлено, что наилучшие результаты можно достичь при кипячении **102a** с 6 М соляной кислотой. В этих условиях γ -(4-метилфенил)замещенная ГАМК **103a** была получена в виде гидрохлорида с выходом 92% (Схема 102). Гидролиз пирролидонов **102** приводит не только к расщеплению лактама, но и к декарбоксилированию избыточной карбонильной функции, приводя к

образованию производных ГАМК. Таким образом, исчерпывающий аммонолиз/исчерпывающий гидролиз позволяет селективным образом получать гидрохлориды γ -замещенных γ -аминомасляных кислот **103**•HCl.

Схема 102



Для еще большего упрощения процедуры синтеза целевых γ -арилпроизводных ГАМК **103** мы изучили возможность их получения из различных ДАЦП **1** в *one pot* условиях, без выделения промежуточных γ -пирролидонов **102**. Мы обнаружили, что этот простой подход позволяет получать целевые γ -арил- γ -аминомасляные кислоты **103a-h** с высокими выходами в виде соответствующих гидрохлоридов (Схема 103). А именно, производные γ -фенил-, γ -(*n*-толил)- и γ -(*o*-толил)-ГАМК **103a**•HCl, **103b**•HCl, **103d**•HCl были получены из соответствующих ДАЦП **1** с выходами 85–91%. Гидрохлориды 4-галогенфенилзамещенных аналогов **103e-g** были получены с выходами 81–84%.



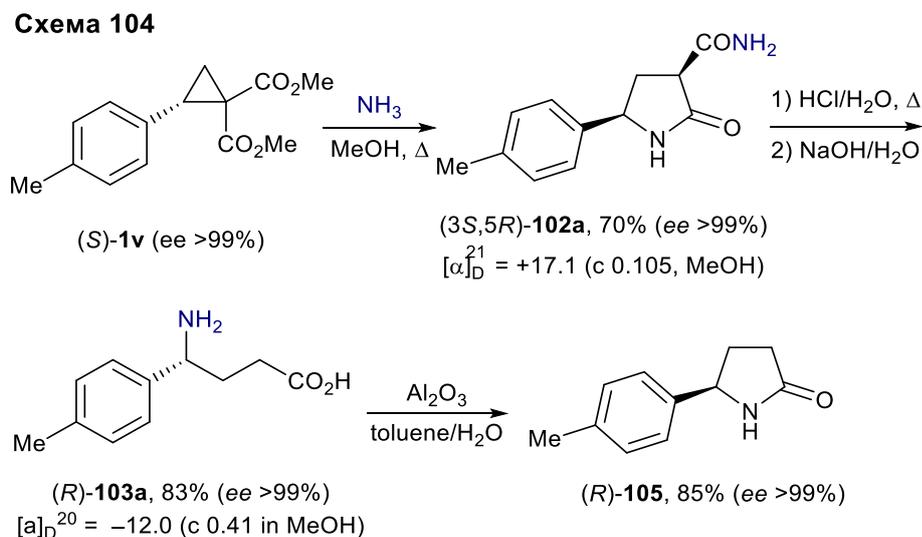
Реакция 3,4-диметоксифенилзамещенного циклопропана **1aj** в стандартных условиях сопровождалась образованием сложной смеси продуктов. К счастью, эту проблему удалось решить за счет использования более разбавленной кислоты на стадии гидролиза и сокращения продолжительности этой стадии, и ГАМК **103c**•HCl была получена с выходом 93%. По этой методике только 3-пиридинное производное **103h**•2HCl было получено с меньшим выходом (71%), чем продукты **103a-g** (Схема 103).

Более того, та же самая *one pot* процедура была применена для синтеза *вигабатрина* и его ω -фенильного производного. Однако в этих случаях реакция протекала не столь чисто из-за инициируемой кислотой побочных процессов олигомеризации и/или разложения алкенилзамещенных пирролидонов **102**. Для очистки продуктов требовалась колоночная хроматография. В результате были получены соединения **103i**•HCl и **103j**•HCl с умеренными выходами (57% и 47% соответственно). В отличие от метода, описанного Гиттосом и Летертром [476] наш подход позволяет получать и активную компоненту популярного лекарства от эпилепсии, *вигабатрин*, так и широкий ряд других γ -замещенных γ -аминомасляных кислот, биологическая активность которых еще не изучена без использования газообразного аммиака и токсичного с точки зрения «зеленой химии» ДМФА в качестве растворителя. Отметим, что выходы арилзамещенных ГАМК **103** в одностадийном процессе оказались выше, чем при использовании двухстадийной процедуры.

γ -Амино- γ -арилмасляные кислоты **103** были выделены в виде гидрохлоридов, поскольку сообщалось, что образование свободных аминокислот может сопровождаться лактамизацией [490, 491]. Тем не менее, в некоторых работах авторы выделяли и охарактеризовывали подобные аминокислоты в чистом виде [490-494]. В том числе, проблема нежелательной лактамизации отсутствует в случае *вигабатрина* [493, 494]. Следует отметить, что соединения **103d,e,h,j** до настоящей работы были неизвестны как в чистой форме, так и в виде солей.

При поиске биологически активных соединений решающее значение имеет возможность стереоселективного получения соединений. Недавно была опубликована эффективная процедура разделения рацемического *вигабатрина* [495]. Тем не менее, прямой синтез лекарственных средств и кандидатов в фармпрепараты остается важной задачей. Для проверки возможности использования разработанной методики для синтеза оптически активных соединений **102**, **103** в качестве субстрата мы использовали легкодоступный оптически чистый циклопропан (*S*)-**1a** [496]. Мы обнаружили, что соответствующий *цис*-пирролидон, не смотря на достаточно жесткие условия, образуется в виде единственного энантиомера. Поскольку раскрытие малого цикла в ДАЦП цикла N-нуклеофилами обычно протекает как S_N2 -подобный процесс с инверсией конфигурации реагирующего хирального центра [209, 210, 498-502], мы предположили, что это может быть справедливо и для раскрытия аммиаком; и

действительно, циклизация первичного продукта приводит к продукту **(3*S*,5*R*)-102a** с $ee \geq 99\%$ после кристаллизации (Схема 104).



Полученные результаты важны и с механистической точки зрения, поскольку с формальных позиций превращение циклопропанов **1** в пирролидоны **102** может протекать двумя различными путями. Первый включает SN2-подобное раскрытие ДАЦП аммиаком с последующей лактамизацией полученного интермедиата, а также превращением второй сложноэфирной группы в амидную функциональную группу. Второй путь включает амидирование обеих сложноэфирных групп и последующую реакцию расширения цикла образовавшегося циклопропан-1,1-дикарбоксамида по типу реакции Клоука-Вилсона. Однако полученные нами результаты согласуются с первым вариантом и исключают возможность второго, поскольку 5-эндо-тет-циклизация является запрещенным процессом по правилам Болдуина [326] и расширение цикла циклопропанкарбоксамидов должно проходить через стадию первоначального гетеролиза C(1)-C(2)-связи малого цикла, что, в свою очередь, должно обеспечивать рацемизацию хирального центра атома C(2).

Кроме того, в результате гидролиза пирролидона **(3*S*,5*R*)-102a** образуется γ -замещенная γ -аминомасляная кислота **103a**; ее дериватизация приводила к (*R*)-5-(*n*-толил)пирролидин-2-ону (**(*R*)-105**), для которого анализ методом хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) подтвердил полное сохранение стереоинформации во время всех этих превращений (Схема 104). Таким образом, разработанный нами метод может быть применен для синтеза оптически активных производных ГАМК, что особенно важно для медицинской органической химии. Отметим, что фрагменты ГАМК, γ -пирролидона, восстановленной формы –

пирролидина являются очень распространенным мотивом среди биоактивных соединений [455].

В заключение раздела отметим, что нами был разработан короткий простой подход к синтезу фармакологически важных γ -замещенных γ -аминомасляных кислот, а также соответствующих γ -лактамов на основе исчерпывающего аммонолиза/гидролиза синтетически легко доступных циклопропан-1,1-диэфиров. Этот метод был использован для получения противоэпилептического лекарства – *вигабатрина*. Разработанный подход открывает возможности для формирования скелетов на основе ГАМК, занимающих привилегированное положение в синтетической медицинской химии.

3.2. Метод синтеза функционально замещенных γ -лактамов³⁶

Структурный мотив γ -пирролидона входит в состав многих биоактивных молекул, в том числе лекарственных препаратов [453, 502]. В частности, значительный интерес для фармации и медицинской химии представляют 1,5-диарилпирролидин-2-оны или 5-арил-1-бензилпирролидоны (Рис. 35). Среди 1,5-диарилпирролидин-2-онов известны селективные и эффективные ингибиторы гистондеацетилаз 5 и 6 [503-505], каннабиноидного рецептора 1 (CB1) [506, 507], циклинзависимой киназы CDK2 [8 508], танкиразы [509] и др. Кроме того, диарилзамещенные пирролидин-2-оны способны ингибировать глутаминилциклазу [510] и рецептор глюкагона [511]. В свою очередь, было показано, что 5-арил-1-бензилпирролидоны являются двойными антагонистами рецептора орексина на субмикромольном уровне [512, 513] и рецепторов пептида типа I, связанных с геном кальцитонина, на субнаномольном уровне [514]. Поэтому синтез этих перспективных азагетероциклов является актуальной проблемой синтетической органической и фармацевтической химии.

³⁶ При подготовке данного раздела диссертации использована следующая публикация, выполненная автором лично, в которой, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 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. (степень участия 25%).

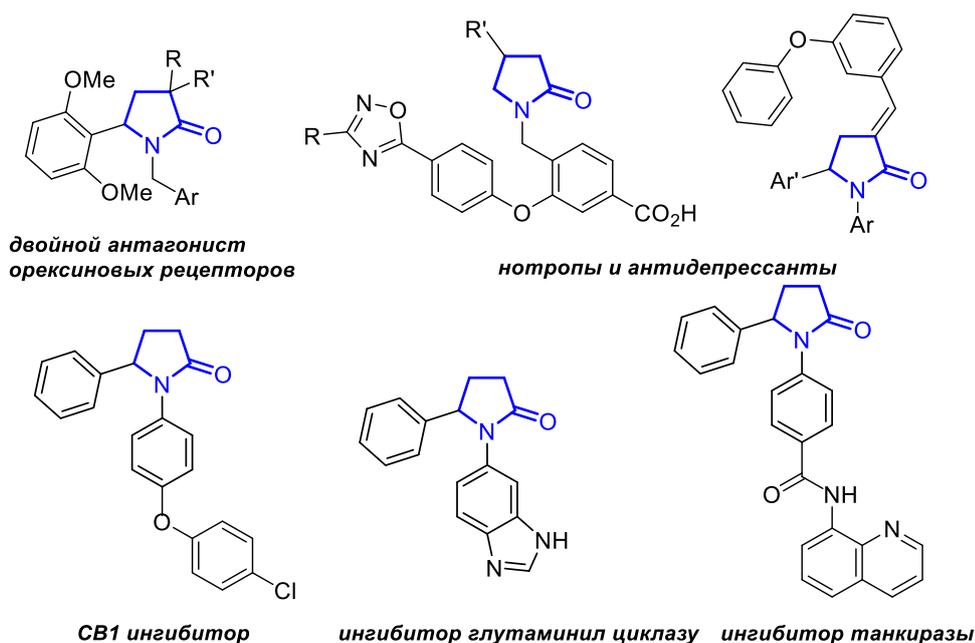


Рис. 35. Примеры биоактивных соединений, содержащих 1,5-диарилпирролидин-2-оновый или 5-арил-1-бензилпирролидин-2-оновый мотивы.

Несмотря на то, что известно множество методов синтеза γ -лактамов [515-518], разработка новых простых стратегий, обеспечивающих широкую вариативность заместителей и позволяющих получать продукты с необходимыми функциональными группами, остается актуальной задачей современной органической химии.

В целом, для синтеза 1,5-замещенных пирролидин-2-онов можно использовать два типа превращений ДАЦП. Первый — реакции (3+2)-циклоприсоединения 2-арил- или 2-алкенилциклопропан-1,1-диэфиров к соответствующим изоцианатам [519, 520] (Схема 105, а). Однако полученные продукты содержат при атоме С(3) два акцепторных заместителя; а эти группы необходимо предварительно удалить для получения вышеупомянутых биологически активных соединений (Рис 35).

Альтернативно, ДАЦП могут подвергаться раскрытию малого цикла различными азануклеофилами с последующей циклизацией с образованием целевых γ -лактамов. Например, недавно нами разработан метод синтеза 1,5-замещенных пирролидин-2-онов, ключевой стадией которого является раскрытие ДАЦП азид-ионом (Схема 105, б) [209, 481, 482]. Этот метод включает выделение и очистку промежуточных азидов. Мы предположили, что более простой общий подход к синтезу 1,5-дизамещенных пирролидин-2-онов **106**, **107** можно разработать на основе прямого взаимодействия ДАЦП **1** с соответствующими первичными аминами, такими как анилины, бензиламины и др.

Схема 105

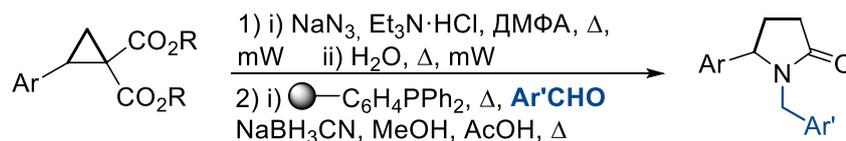
а) Циклоприсоединение ДА циклопропанов к изоцианатам

(предыдущая работа, лит. 516):



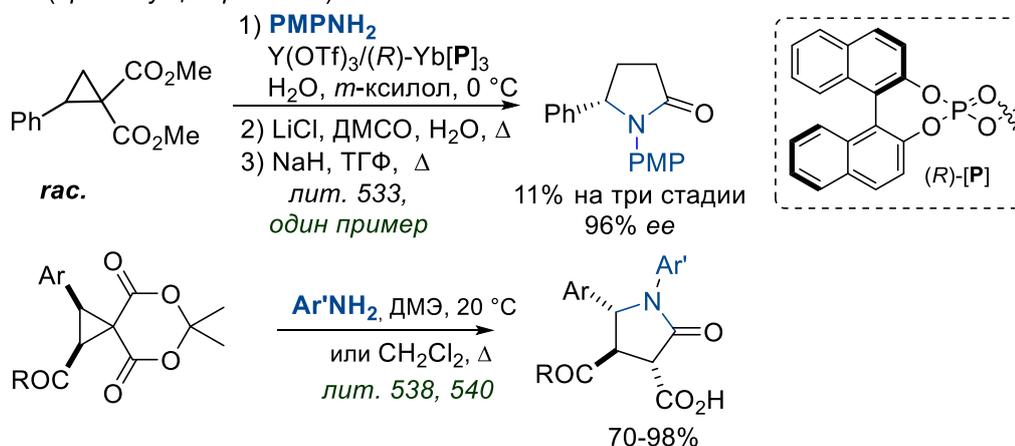
б) Раскрытие ДА циклопропанов азид-ионом в синтезе 2-пирролидонов

(наша предыдущая работа, лит. 478):



в) Раскрытие ДА циклопропанов аминами в синтезе 2-пирролидонов

(предыдущие работы):



d) Синтез 2-пирролидонов (данная работа)



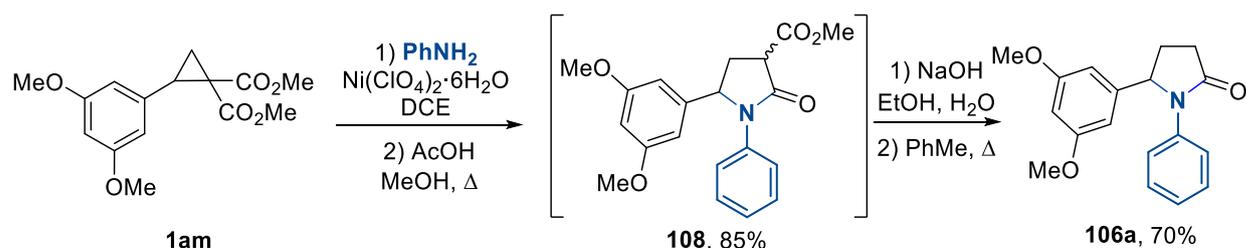
Необходимо отметить, что реакции ДАЦП с первичными аминами достаточно хорошо изучены, они могут приводить к получению как ациклических, так и различных циклических продуктов в зависимости от строения реагентов и условий реакции [16, 469, 471, 472, 478, 480, 501, 521-544]. Однако описано лишь несколько примеров использования этой реакционной способности для синтеза 1,5-функционализированных пирролидин-2-онов [469, 480, 537-544]. При этом в этих примерах сообщается о синтезе пирролидонов как о постмодификациях первичных ациклических продуктов [439, 480, 537-540], что не дает принципиального преимущества перед другими многостадийными превращениями. Одностадийное образование целевых пирролидонов

описано либо на специфических субстратах [471, 472, 543-544] (Схема 105, с), т.е. имело ограниченное применение, либо протекало в жестких условиях, давая пирролидоны с умеренными выходами [538, 540].

В этом разделе нами был разработан короткий и эффективный одностадийный подход к фармакологически важным функционально замещенным пирролидин-2-онам **106**, **107** из синтетически доступных ДАЦП, обладающих сложноэфирной группой в качестве одного из акцепторных заместителей и анилинов или бензиламинов (Схема 106).

В результате короткого скрининга условий реакции раскрытия малого цикла анилином на примере циклопропана **1am** было обнаружено, что это взаимодействие протекает эффективно в присутствии 20 мол% $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в дихлорэтаноле при комнатной температуре в течение 1-3 ч и приводит к образованию ациклического продукта раскрытия циклопропанов аминами типа **108** с высоким выходом. Ациклический продукт, в свою очередь, легко превращается в пирролидон **106a** при кипячении с уксусной кислотой в метаноле. Удаление сложноэфирной группы в пирролидоне **106a** 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.

Схема 106



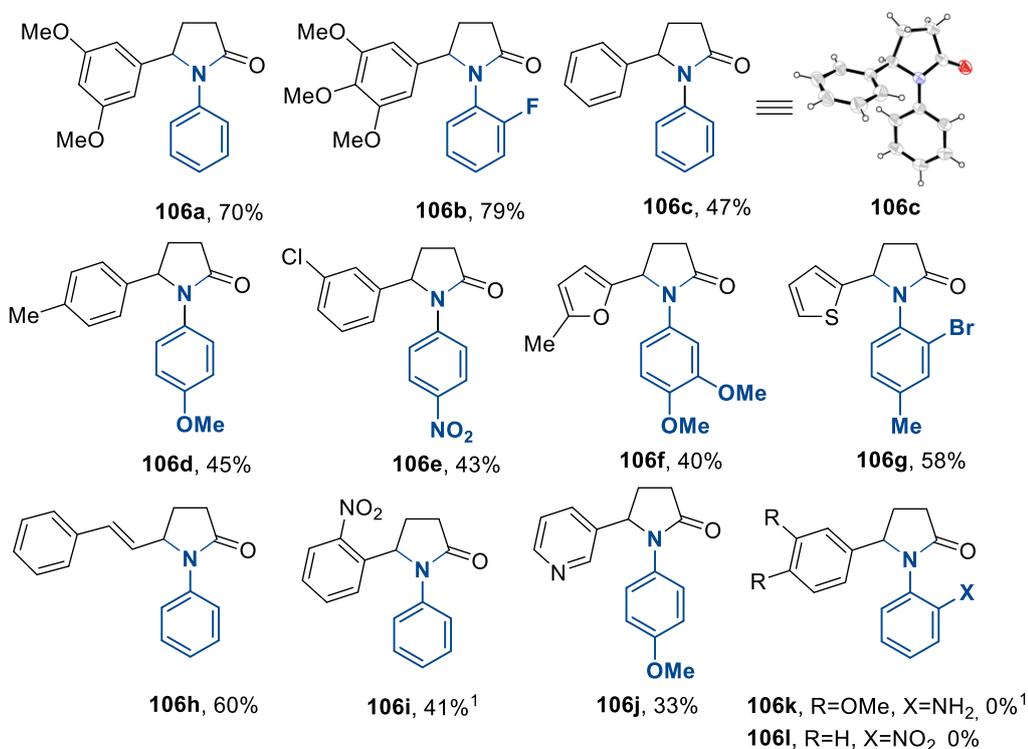
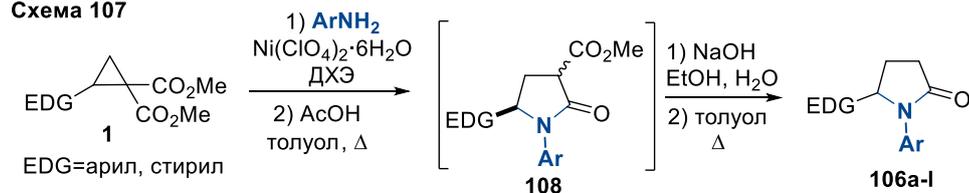
Определив оптимальные условия для синтеза пирролидонов **106**, мы исследовали возможности реакции с использованием различных ДАЦП и ряда анилинов (Схема 107). Мы обнаружили, что этот *one pot* процесс эффективно работает для ряда ДАЦП, обладающих электронобогатым гет(арильным) заместителем или стирильной группой в качестве донора. В этих превращениях могут быть использованы циклопропаны и анилины, имеющие разнообразные заместители в ариле, например галоген, алкильные и алкокси-группы. Выходы полученных пирролидонов **106**

варьировались в широких пределах от умеренных до высоких, однако следует учитывать, что в схеме приведены суммарные выходы для четырехстадийной методики. В частности, умеренный выход пирролидона **106f**, полученного из высоко реакционноспособного фурилзамещенного ДАЦП, предположительно обусловлен хорошо известной ацидофобностью фуранового цикла [545, 546]. Напротив, соединение **106b** образовалось с выходом 79%, что соответствует выходу более 94% на каждой из четырех стадий превращения. Другие реакционноспособные ДАЦП, например, тиенил- и стирилзамещенные циклопропаны давали соответствующие пирролидоны **106g,h** с выходом около 60%. Однако эти умеренные, на первый взгляд, выходы соответствуют 88% выходам на каждой из четырех стадий всего процесса. Взаимодействие менее реакционноспособных 2-фенил- и 2-(*n*-толил)замещенных циклопропанов приводит к получению соответствующих пирролидонов **106c,d** с выходами 47 и 45% соответственно. Строение соединения **106c** однозначно подтверждено данными РСА (CCDC 2180495). Циклопропан-1,1-диэфиры, содержащие 2-нитрофенильную или 3-пиридинильную группы при атоме С(2) малого кольца, дают целевые пирролидоны **106i,j** с низкими выходами. Однако выход **106i** был улучшен за счет использования в качестве инициатора вместо перхлората никеля 20 мол% Y(OTf)₃.

Отметим, что в разработанном методе синтеза пирролидонов могут быть использованы анилины, содержащие как электрооакцепторные, так и электронодонорные заместители, в том числе фтор или бром в *орто*-положении. При использовании 4-нитроанилина необходимо применение более жестких условий: первая стадия происходит только при кипячении реакционной смеси в 1,2 – дихлорэтане. В случае применения 2-нитроанилина и 1,2-фенилендиамина процесс останавливался на стадии образования ациклических продуктов **109b,c** (см. ниже); а продукты их циклизации в реакционных смесях в изученных нами условиях не были обнаружены даже в следовых количествах.

Для того чтобы продемонстрировать эффективность разработанной *one pot* методологии, мы масштабировали синтез соединения **106b**, используя 1.00 г (3.08 ммоль) 3,4,5-триметоксифенилзамещенного циклопропана **1h** и 472 мг (3.08 ммоль) 2-фторанилина. При такой загрузке выход целевого соединения **106b** составил 841 мг (79%).

Схема 107

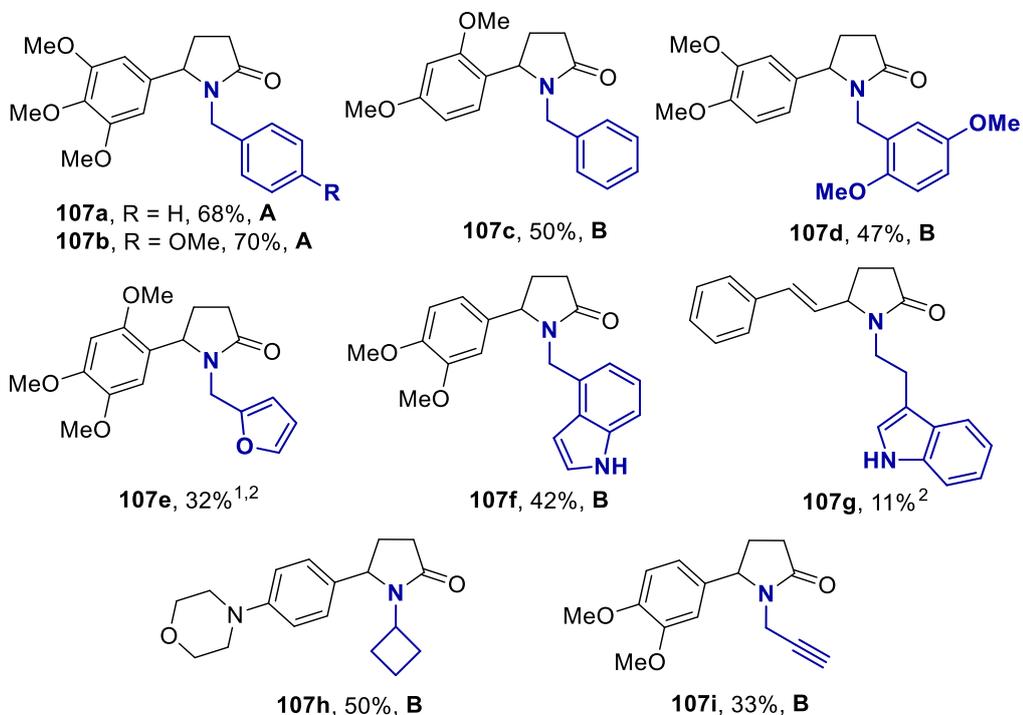
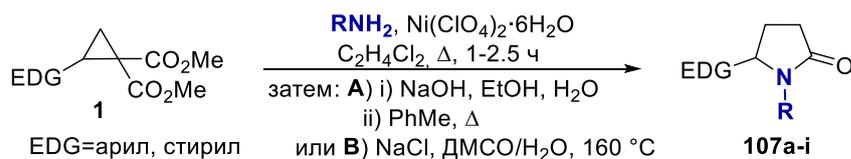


¹ В качестве катализатора использовали 20 мол% Y(OTf)₃.

Стоит также отметить, что, несмотря на потенциальную способность анилинов выступать в качестве амбидентных нуклеофилов, в изученных реакциях они атакуют трехчленный цикл исключительно атомом азота, не образуя изомерных продуктов за счет C-алкилирования по типу реакции Фриделя-Крафтса электронобогатым ароматическим заместителем.

Далее нами было показано, что разработанная методология имеет широкую область применения, и не только разнообразные замещенные анилины, но и более нуклеофильные бензиламины и другие первичные амины, такие как триптамин, циклобутиламин, пропаргиламин также могут быть использованы в синтезе пирролидонов типа **107** (Схема 108). Известно, что бензиламины более нуклеофильны, чем соответствующие анилины. Повышенная реакционная способность бензиламинов позволяет с высокими выходами синтезировать пирролидоны **107** на основе прямого их взаимодействия с ДАЦП **1** при кипячении в дихлорэтано в присутствии Ni(ClO₄)₂·6H₂O без дополнительной стадии лактамизации.

Схема 108



¹ Реакцию проводили при комнатной температуре. ² Реакция включала стадию лактамизации при кипячении с обратным холодильником в присутствии AcOH в толуоле..

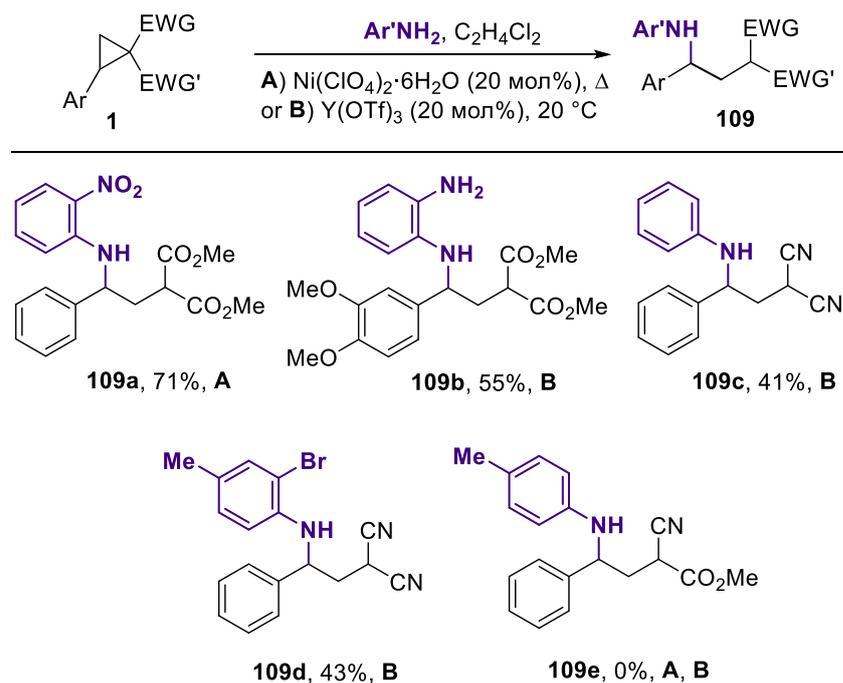
Для удаления сложноэфирной группы в 3-ем положении пирролидонов нами были использованы два метода деалкоксикарбонилирования. Первый включал щелочной гидролиз с последующим термическим декарбосилированием по методу, разработанному для пирролидонов **106** (метод **A**, Схема 108). Альтернативный подход к пирролидонам **107** был основан на деалкоксикарбонилировании с использованием метода Крапчо во влажном ДМСО в присутствии хлорида натрия при 160 °С в условиях микроволнового облучения (метод **B**, Схема 107). При использовании бензиламина и алкоксизамещенных бензиламинов пирролидоны **107a–d** образуются с выходами до 70%. В реакциях ДАЦП **1** с фурфуриламином и (1*H*-индол-3-ил)метиламином соответствующие пирролидоны **107e** и **107f** были получены с выходами 32% и 42% соответственно. Учитывая, что эти выходы соответствуют четырехстадийной последовательности, реализованной в *one pot* варианте, эти выходы можно считать приемлемыми.

Кроме того, этот же метод мы применили для синтеза 1-алкил-5-арилпирролидонов типа **107** из ДАЦП **1** и некоторых алифатических аминов (Схема 108). Установлено, что циклобутиламин и пропаргиламин весьма эффективно участвуют в этом превращении, образуя соответствующие пирролидоны **107h,i** с выходами, близкими к выходам **107c-f**, хотя для этих субстратов требовалось более продолжительное время проведения реакции. Напротив, триптамин дал соответствующий продукт **107g** с выходом всего 11%, что связано с значительным осмолением реакционной смеси на первой стадии. При взаимодействии низших первичных алифатических аминов, таких как метиламин или этиламин, с циклопропаном **1am** в тех же условиях реакции образовывалась только сложная смесь продуктов.

Выше отмечалось, что *o*-нитроанилин и 1,2-фенилендиамин не образуют целевых продуктов **106** в стандартных условиях. Мы более детально изучили их реакционную способность по отношению к ДАЦП **1** (Схема 109). Было показано, что полная конверсия фенилзамещенного циклопропана **1b** в катализируемой $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ реакции с *o*-нитроанилином достигается за 2 ч при кипячении в 1,2-дихлорэтане. В этих условиях ожидаемый ациклический продукт **109a** был получен с выходом 71%. Реакция 3,4-диметоксифенилзамещенного циклопропана **1aj** с 1,2-фенилендиамином в тех же условиях приводила к ациклическому продукту **109b** лишь с низким выходом. Однако ациклическое соединение **109b** было получено с приемлемым выходом при комнатной температуре с использованием $\text{Y}(\text{OTf})_3$ в качестве инициатора (Схема 109).

Для демонстрации общего характера раскрытия ДАЦП анилинами, мы попытались вовлечь в эту реакцию субстраты с другими акцепторными группами, отличными от сложноэфирных групп (Схема 109). Было обнаружено, что циклопропан-1,1-дикарбонитрил **1l** претерпевает раскрытие малого цикла анилином или 2-бром-4-метиланилином при действии 25 мол% $\text{Y}(\text{OTf})_3$ при комнатной температуре при проведении реакции в течение 4 дней. Полная конверсия этих субстратов потребовала значительно большего времени реакции по сравнению с соответствующими 1,1-диэфирами. Несмотря на мягкие условия реакции, **109c,d** были выделены лишь с выходами 41 и 43%, что, по-видимому, связано с конкурентным протеканием побочных процессов, возникающих в результате сосуществования амино- и цианогрупп. Менее реакционноспособным субстратом оказался метиловый эфир 2-фенил-1-цианоциклопропанкарбоновой кислоты **1ar**, который не присоединял анилин даже при

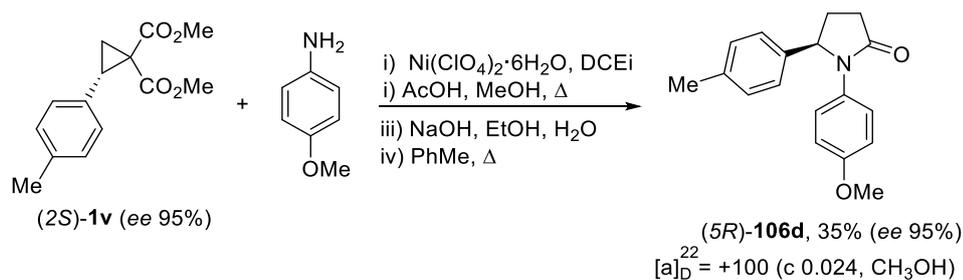
Схема 109



высокой температуре. Другие кислоты Льюиса, такие как $\text{Fe}(\text{OTf})_3$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, также не инициировали реакцию этого субстрата с анилинами.

Известно, что большинство биологически активных соединений, обладающих хиральным центром, имеют различную активность для разных стереоизомеров. Поэтому для медицинской органической химии так важны методы получения соединений в оптически чистом виде. Очевидно, это касается и биоактивных замещенных пирролидонов **106**, **107**, которые можно рассматривать как циклические аналоги ГАМК. Нами проверена возможность использования разработанной методики для синтеза хиральных пирролидонов **106** с использованием оптически активного ДАЦП **1** в качестве субстрата. Мы обнаружили, что диметил (*S*)-2-(*n*-толил)циклопропан-1,1-дикарбоксилат (*S*)-**1v** превращается в соответствующий γ -лактам **106d** с полной инверсией абсолютной конфигурации хирального центра (Схема 110). Этот результат согласуется с предыдущими исследованиями, показавшими, что

Схема 110



раскрытие ДАЦП нуклеофилами при катализе умеренно активирующими кислотами Льюиса, чаще всего, протекает по SN₂-подобному механизму, а последующие стадии (циклизация, омыление, декарбоксилирование) не затрагивают хиральный центр.

Таким образом, нами был разработан короткий и удобный подход к синтезу важных с точки зрения изучения биоактивных свойств 1,5-дизамещенных пирролидонов. Этот синтетический подход хорошо конкурирует и дополняет известные способы получения 1,5-диарил- и 5-арил-1-бензилпирролидин-2-онов, большинство из которых основано на многостадийных методиках, позволяющих получать требуемые соединения с выходами ниже среднего или же обладающих достаточно узким кругом применимости по отношению к субстрату.

3.3. Метод синтеза функционально замещенных полиоксигенированных тетрагидродибензо[с,е]пирроло[1,2-а]азепинов³⁷

Разработка новых простых и эффективных подходов к получению биоактивных азагетероциклов со сложной топологией аннелирования циклов является одной из ключевых проблем органической химии. Полученные ди- и тризамещенные пирролидин-2-оны **106**, **107** могут быть также использованы в последующих превращениях для получения различных азотсодержащих полициклических соединений, представляющих интерес для медицинской химии и фармакологии. Используя полученные N-бензилзамещенные пирролидоны **107** в качестве исходных соединений, нами предложен метод синтеза производных ранее неизученной системы тетрагидродибензо[с,е]пирроло[1,2-а]азепина **110**. Синтез родственных по структуре циклических систем был описан в работах [547-552]. Алкоксилированные 9-оксопроизводные **111** называются аллоколхициноидами, т.е. структурными аналогами мощного противоракового агента – *аллоколхицина* (Рис. 36, а). [548]. В данном разделе мы описываем подход к синтезу изомерных 7-оксопроизводных **110**, которые также можно рассматривать как аналоги *аллоколхицина*, перспективные с точки зрения изучения их биологической активности. Ключевой стадией этого подхода явилось

³⁷ При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненная автором лично, в которой, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 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[с,е]pyrrolo[1,2-а]azepines from donor–acceptor cyclopropanes. // *Org. Chem. Front.* – 2018. – V. 5. – № 19. – P. 2829–2834. (степень участия 25%).

окислительное кросс-сочетание пирролидонов **107**, обладающих двумя электронобогатыми арильными заместителями, под действием системы DDQ/BF₃·Et₂O (Рис. 36, b).

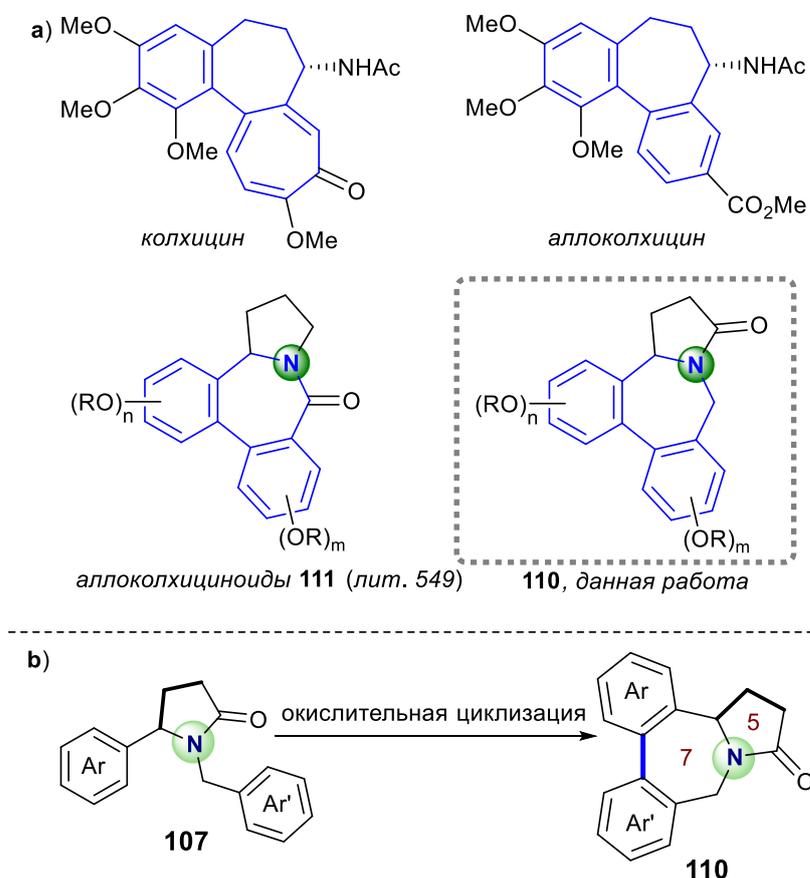
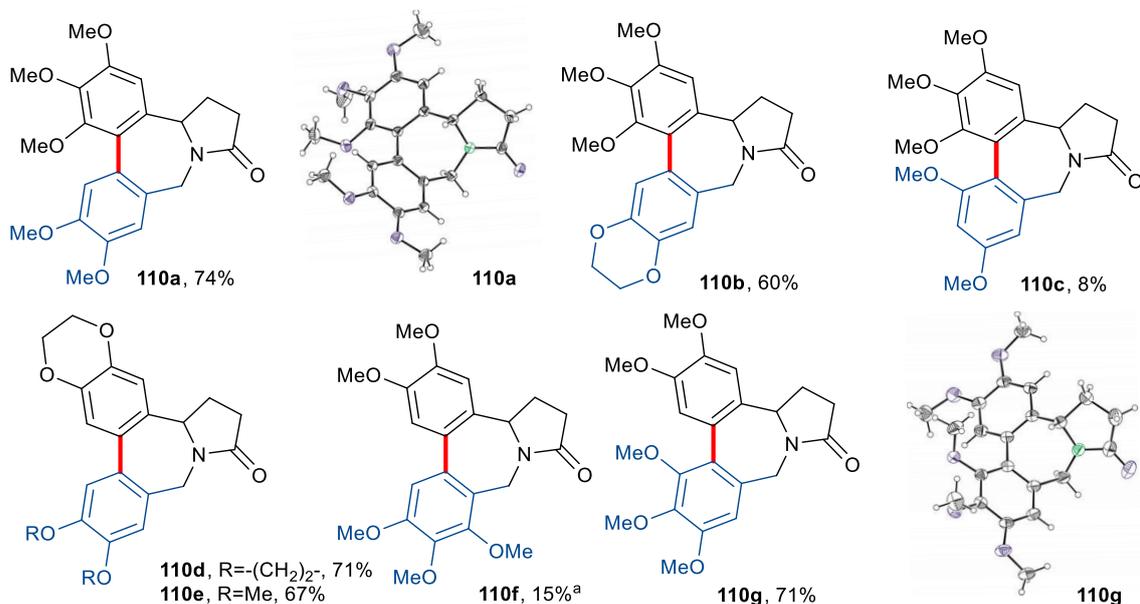
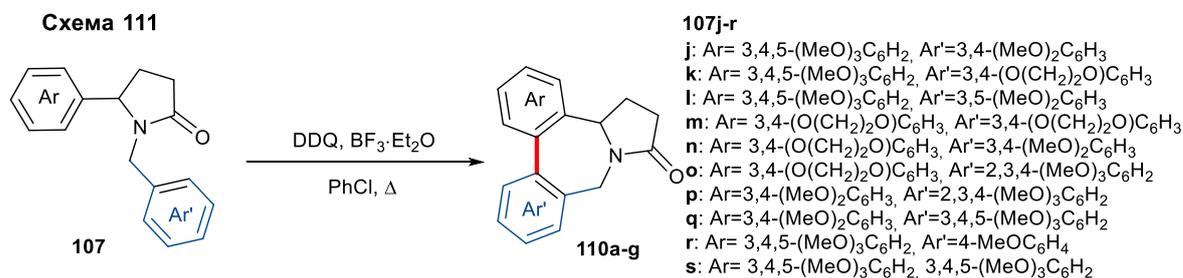


Рис. 36. Тетрациклические соединения **110** и примеры структурно родственных биоактивных соединений.

Присутствие двух электронобогатых ароматических фрагментов в соединениях **107** дает возможность сформировать новый семичленный цикл за счет окислительного кросс-сочетания этих функциональных групп [553] с образованием целевой дибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепиновой системы. Используя соединение **107j** в качестве модельного субстрата, мы опробовали несколько окислительных систем, хорошо зарекомендовавших себя в родственных процессах: PhI(OAc)₂ [554], (PhI(OCOCF₃)₂) [555] и DDQ/BF₃·Et₂O [556]. Наиболее эффективной оказалась система DDQ/BF₃·Et₂O; поэтому она была использована для синтеза ряда соединений **110**. Тем не менее, в отличие от ранее описанного дегидрирующего внутримолекулярного арил-арильного сочетания под действием DDQ/BF₃·Et₂O, протекающего при комнатной температуре [556], для эффективного образования **110a** требовалось проводить

реакцию при кипячении в хлорбензоле. Это различие, по-видимому, является результатом более жесткой структуры соединения **110** по сравнению с синтезированными ранее в работе [556] трициклическими системами.



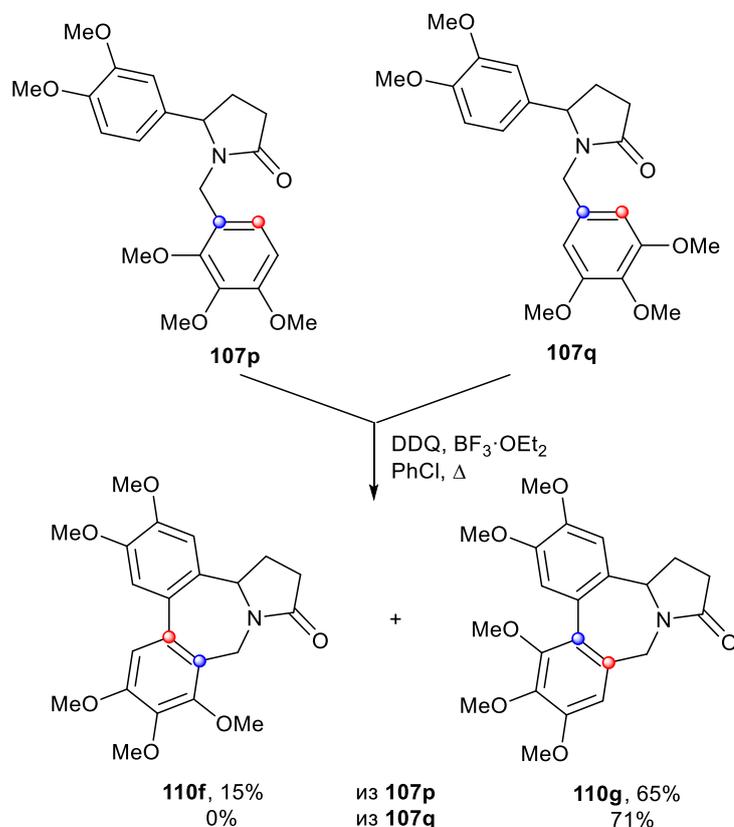
^a При окислительной циклизации пирролидона **107p**, кроме беназепина **110f**, изомерный продукт **110g** был выделен с выходом 65%.

Мы обнаружили, что окислительная система на основе DDQ и BF₃·Et₂O обеспечивает внутримолекулярное сочетание двух ароматических фрагментов для большинства изученных пирролидонов **107** достаточно эффективно, за исключением **107l**, при использовании которого соединение **110c** было выделено лишь с выходом 8% (Схема 111). Более того, окисление субстратов **107r,s** вообще не приводит к желаемым тетрациклическим продуктам **110**; длительное нагревание **107s** с DDQ привело к образованию сложной смеси, содержащей как минимум четыре неразделимых продукта.

Неожиданным для нас был результат окисления пирролидона **107p**: реакция протекала с образованием смеси двух региоизомерных продуктов **110f,g**. Примечательно, что основным продуктом при этом являлся не ожидаемый **110f**, а перегруппированный изомерный продукт **110g**, строение которого было подтверждено

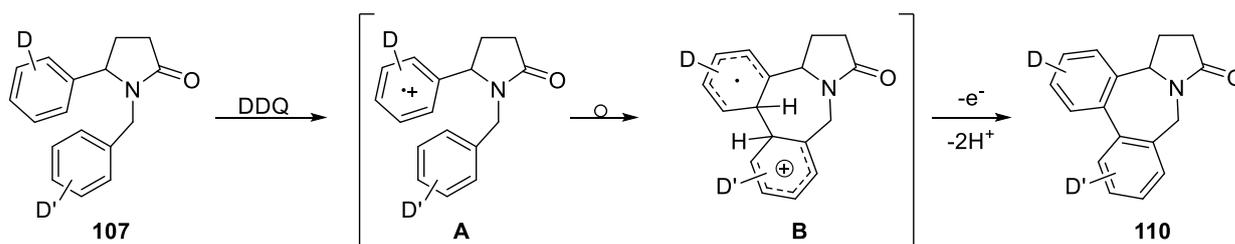
его встречным синтезом из пирролидона **107p** (Схема 112) и данными РСА (CCDC1840912 (**110a**), 1840893 (**110g**)).

Схема 112



Полученные результаты можно объяснить на основе катион-радикального механизма, предложенного ранее для инициируемой DDQ реакции Шолля (Схема 113) [557].

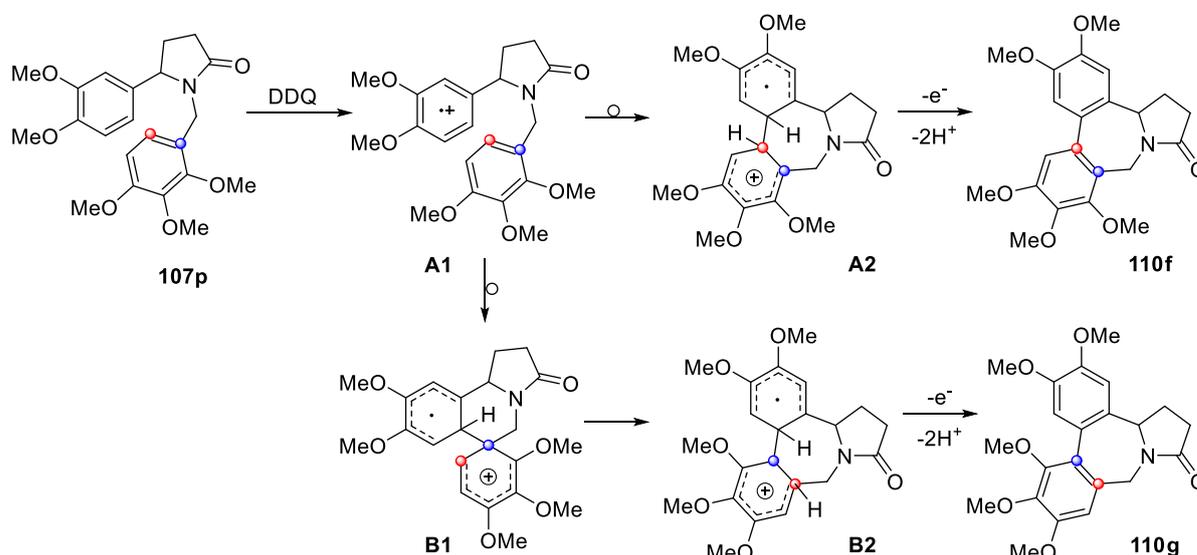
Схема 113



В общем случае реакция окислительного сдвигания начинается с переноса электрона от более электронобогатого ароматического цикла к молекуле DDQ с образованием катион-радикала **A**. Далее взаимодействие двух ароматических фрагментов в **A** приводит к генерации дистонического катион-радикала **B**, который затем превращается в продукт **110** либо посредством последовательности ET/PT/PT, либо – PT/ET/PT (где ET – перенос электрона, PT – перенос протона).

Для объяснения образования перегруппированного продукта в реакции с участием субстрата **107p** нами был предложен следующий механизм реакции (Схема 114). Перенос электрона от одного из ароматических циклов к молекуле DDQ приводит к образованию катион-радикала **A1**, который атакует второй ароматический цикл либо по *орто*-положению с образованием дистонического катион-радикала **A2**, либо по *ипсо*-положению с образованием **B1**. Интермедиат **B1** преобладает, поскольку он лучше стабилизирован за счет двух метокси-групп в 2,3,4-триметоксибензильном фрагменте по сравнению с **A2**, где стабилизацию обеспечивает лишь одна метокси-группа. Сдвиг алкильной группы в **B1** ведет к образованию нового дистонического катион-радикала **B2**, который превращается в **110g** за счет последовательных переноса электрона и переноса протонов. В свою очередь, схожим образом **A2** превращается в продукт **110f**.

Схема 114



В данной работе особое внимание было уделено синтезу аналогов колхициновых алкалоидов, поскольку они используются как антираковые агенты, а также для лечения подагры и ряда других болезней благодаря способности ингибировать полимеризацию/деполимеризацию тубулина. В связи с этим, нами были изучены цитотоксичные свойства серии синтезированных соединений по отношению к раковым клеткам. Цитотоксичность³⁸ полиоксигенированных пирролидонов **107** и тетрагидродибензо[*c,e*]пирроло[1,2]азепинов **110** была оценена с помощью МТТ-теста по отношению к клеточным линиям НЕК-293, МСF-7, А549, РС3, VА13. Было обнаружено, что ряд соединений демонстрируют умеренную цитотоксичность,

³⁸ Исследования биологической активности были проведены доц., к.х.н. Д.А. Скворцовым.

демонстрируя IC_{50} в диапазоне 13-43 μM по отношению ко всем линиям раковых клеток (Таблица 28).

Таблица 28. Избранные результаты исследования цитотоксичности для соединений **107**, **110**

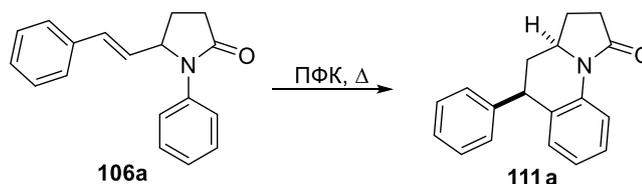
Соединение	IC_{50} , μM				
	HEK-293	MCF-7	A549	PC3	VA13
107m	12.9	18.7	21.2	25.8	16.9
107n	27.1	36.1	46.7	48.0	32.7
110a	31.1	100.1	>100	59.8	>100
110c	18.9	42.8	43.0	35.4	30.5

3.4 Метод синтеза функционально замещенных бенз[g]индолизидинов

Синтетическая значимость разработанного метода синтеза 1,5-замещенных пирролидонов **106** может быть существенно расширена за счет разнообразных постмодификаций их множественных функциональных групп, которые позволяют получать сложные азаетероциклы.

Например, 1-арил-5-стирилзамещенные пирролидоны **106** могут быть использованы в качестве исходных соединений в синтезе тетрациклических соединений - бенз[g]индолизидинов **111**. 1-Арил-5-стирилпирролидин-2-он **106h** вступает в реакцию циклизации под действием полифосфорной кислоты при нагревании на масляной бане при 100 °C с образованием производного бенз[g]индолизидина **111a** (Схема 115).

Схема 115



На основании данных спектров 1H - 1H NOESY и сравнения с литературными данными [558] для схожих соединений, было установлено, что атомы водорода у стереогенных центров обладают *цис*-конфигурацией (Рис. 37).

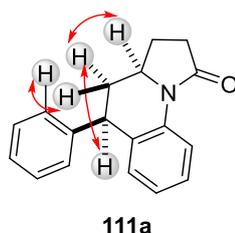


Рис. 37. Характеристичные отклики протонов в спектре NOESY соединения **111a**.

Кроме того, библиотека полиоксигенированных пирролидонов **107** и бенз[*g*]индолизидинов **111** использовалась для разработки нового универсального экспресс-метода³⁹ определения связывания соединений различной структуры с тубулином. Данные соединения были выбраны благодаря их структурному сходству с различными лигандами тубулина, содержащими два (гетеро)ароматических цикла, в том числе полиалкоксамещенные, связанные линкером. Разработанный метод позволяет не только делать предварительную оценку способности изучаемых соединений влиять на процесс образования и распада микротрубочек тубулина, но и определять, связываются ли эти соединения с колхициновым сайтом тубулина или с одним из других его сайтов. Было обнаружено, что соединения **106a** и **111a** эффективнее остальных могут связываться с колхициновым сайтом тубулина. Дальнейшее изучение показало, что эти соединения подавляют рост микротрубочек *in vitro* и ингибируют пролиферацию раковых клеток. На основании полученных результатов был сделан вывод, что бенз[*g*]индолизидин **111a** можно рассматривать как перспективное для дальнейшего изучения соединение-хит.

3.5. Простой метод синтеза производных изоиндолина⁴⁰

Стратегия использования раскрытия циклопропанов азануклеофилами в синтезе аннелированных гетероциклических систем может быть основана не только на межмолекулярном взаимодействии. В данном разделе мы приводим пример внутримолекулярного взаимодействия с участием циклопропана, в котором дополнительный нуклеофильный центр генерируется в структуре ДАЦП в составе

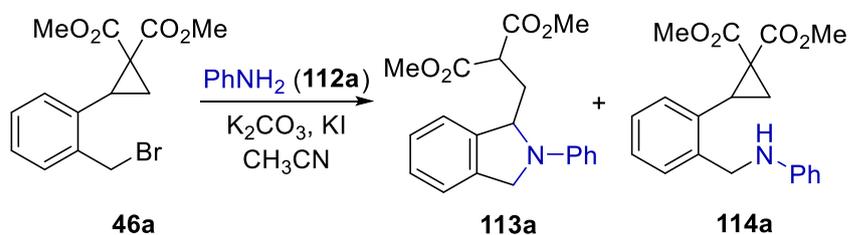
³⁹ Исследования биологической активности были проведены М.Н. Анисимовым в исследовательской группе под руководством с.н.с., д.ф.-м.н. Н.Б. Гудимчука.

⁴⁰ При подготовке данного раздела диссертации использована следующая публикация, выполненная автором лично, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 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. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2023. – V. 59. – № 1-2. – P. 54–62. (степень участия 35%).

донорного заместителя. А именно, в ходе работ по изучению взаимодействия циклопропана **46a**, содержащего в *орто*-положении ароматического заместителя бромметильную группу, с первичными аминами **112** (анилинами, бензиламинами и циклоалкиламинами) был разработан тандемный процесс, открывающий путь к синтезу производных изоиндолина **113** (Таблица 29).

На начальном этапе работы мы изучили взаимодействие синтетически доступного 2-(2-бромметил)фенилзамещенного циклопропана **46a** [559] и незамещенного анилина **112a** в присутствии поташа и иодида калия в ацетонитриле при нагревании в закрытой виале и показали, что оно ведёт к производным изоиндолина **113a** (Таблица 29).

Таблица 29. Оптимизация условий реакции циклопропана **46a** с анилином **112a**.



№	Растворитель (<i>c</i> (1), моль/л)	эквив. PhNH ₂	эквив. K ₂ CO ₃	T, °C t, мин		Выход 113a , %*	Выход 114a , %*
				T, °C	t, мин		
1	CH ₃ CN (0.75)	3	1	150	35	91	-
2	CH ₃ CN (0.75)	2	1	150	35	88	-
3	CH ₃ CN (0.75)	1.1	1	150	35	55	-
4	ДМФА (0.75)	3	1	150	35	87	-
5	CH ₃ CN (0.37)	3	1	150	35	89	-
6	CH ₃ CN (0.75)	3	1	130	35	49	40
7	CH ₃ CN (0.75)	3	1	100	35	25	66
8	CH ₃ CN (0.75)	3	1	90	35	5	89
9	CH₃CN (0.75)**	3	1	150	35	91	-
10	CH ₃ CN (0.75)	3	-	150	35	87	-

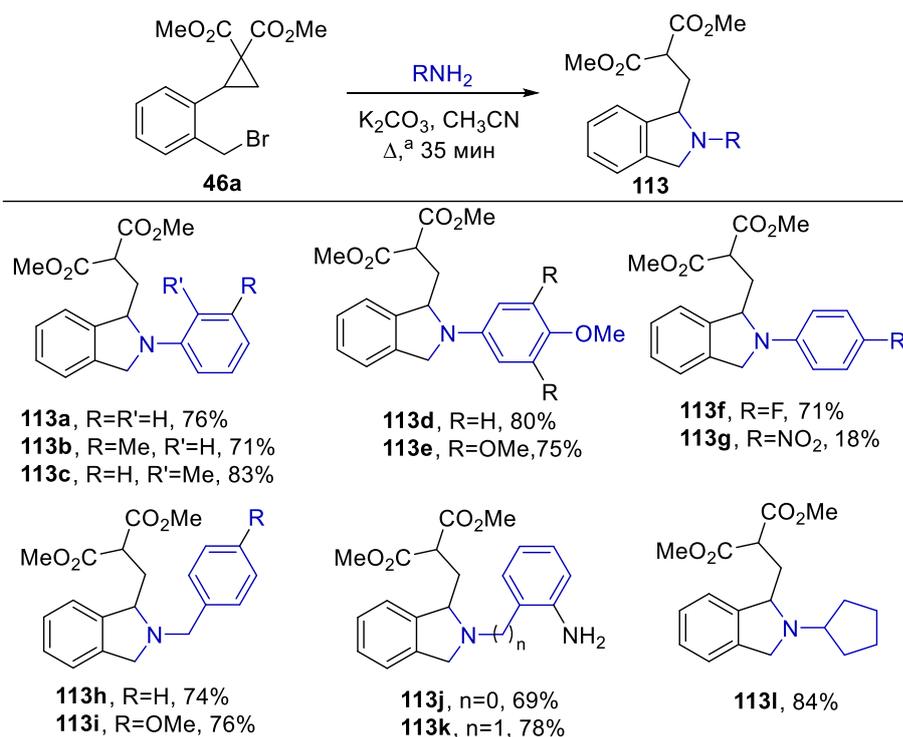
* Выходы определены по данным спектров ЯМР ¹H в присутствии гексаметилдисилоксана как внутреннего стандарта. ** Реакция проведена в отсутствие KI.

Короткая оптимизация условий показала, что методика, подобная используемой для получения вторичных аминов из анилинов [560], хорошо работала и в изучаемой нами реакции циклопропана **46a** (Таблица 29). Однако в этих условиях процесс не

останавливался на образовании вторичного амина, а приводил к синтезу изоиндолина **113a**. Нами были оптимизированы условия реакции (концентрация исходных, природа растворителя, температура проведения реакции, использование добавочных реагентов), эти данные приведены в Таблице 29. Оптимальным вариантом условий для получения изоиндолина **113a** является проведение реакции в ацетонитриле в присутствии 3 экв. анилина (**112a**) и 1 экв. поташа при нагревании в течение 35 минут в закрытой виале на бане, нагретой до 150 °С (Таблица 29, строка 7). При этом понижение температуры реакции до 90 °С позволяет селективно получить аминозамещенный циклопропан **114a** (Таблица 29, строка 8).

В ходе работы по изучению взаимодействия циклопропана **46a** с первичными аминами различного строения было найдено, что эта реакция носит общий характер и протекает с участием анилинов различного строения, бензиламинов и циклоалкиламинов и открывает путь к синтезу производных изоиндолина **113a-l** (Схема 116).

Схема 116



^a Реакции проводили при 150 °С для анилинов, при 90 °С для бензил(алкил)аминов. Выходы определены после очистки.

Взаимодействие бромметилзамещенного циклопропана **46a** с 4-фторанилином приводит к получению продукта **113f** с высоким выходом, в то время как реакция **46a** с 4-нитроанилином **2g** даже при увеличении продолжительности реакции до 1.5 часов

протекает с образованием изоиндолина **113g** с выходом всего лишь 18%. При этом основным продуктом являлся вторичный амин **114b**. Таким образом, можно сделать вывод, что введение сильных акцепторных заместителей в молекулу анилина существенно замедляет стадию внутримолекулярного раскрытия малого цикла.

При проведении реакции циклопропана **46a** с 4-нитроанилином **112g** в присутствии поташа при 90 °С в ацетонитриле в течение 8 часов продукт **114b** получен с выходом 78% (Схема 116).

Более сильные нуклеофилы, в сравнении с анилинами, бензиламины также могут быть эффективно использованы в данном процессе, при этом оптимальная температура для проведения реакции 90 °С. В то же время, мы обнаружили, что такие изоиндолины являлись менее стабильными, чем арилзамещенные аналоги, и их требовалось хранить в атмосфере аргона. Способность к легкому окислению изоиндолинов хорошо известна [561], и присутствие донорного алкильного заместителя этому способствует.

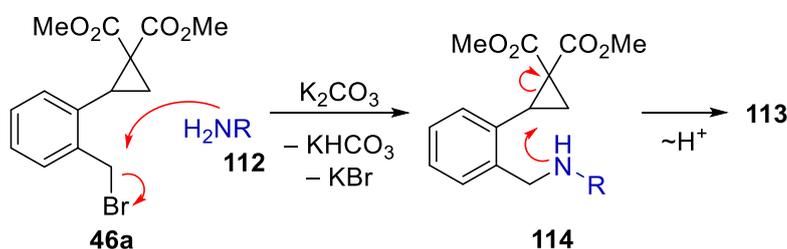
Отметим, что взаимодействие ДАЦП **46a** с *орто*-фенилендиамином **112j** и 2-(аминометил)анилином **112k** также селективно приводит к изоиндолинам **113j,k**. Анализ двумерных спектров ЯМР (HSQC ^1H - ^{13}C , HMBC ^1H - ^{13}C) продукта **113k**, полученного из 2-(аминометил)анилина **112k**, показывает, что в реакцию вступает исключительно аминотетильная группа. Кроме этого, применимость разработанного метода в отношении алифатических первичных аминов была показана на примере циклопентиламина **112l**. Например, в условиях, аналогичных реакции с бензиламинами при 90 °С, продукт **113l** был получен с выходом 84%.

Мы предполагаем, что образование изоиндолинов **113** из бромида **46a** протекает как домино-процесс, включающий последовательное алкилирование амина бромметильным фрагментом и электрофильным атомом С(2) малого цикла (Схема 117). С формальных позиций ДАЦП в этом процессе выступают в необычной для себя роли 1,4-диэлектрофила, в котором один центр находится на атоме углерода С(2) малого цикла, а второй центр у бензильного атома бромметильного фрагмента. Синтез новых производных изоиндолинов представляет значительный интерес, поскольку представители этого типа соединений обладают различными видами биоактивности [562-565].

Нужно отметить, что в отличие от межмолекулярных реакций аминов с ДАЦП или реакции родственного субстрата с 2-гидроксиметильной группой (см. раздел 2.2

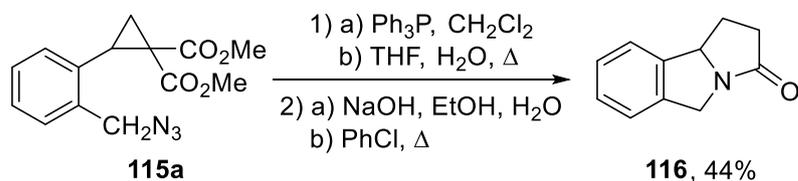
(E), [276]) для нуклеофильного раскрытия малого цикла в данном случае не требовался катализ кислотой Льюиса.

Схема 117

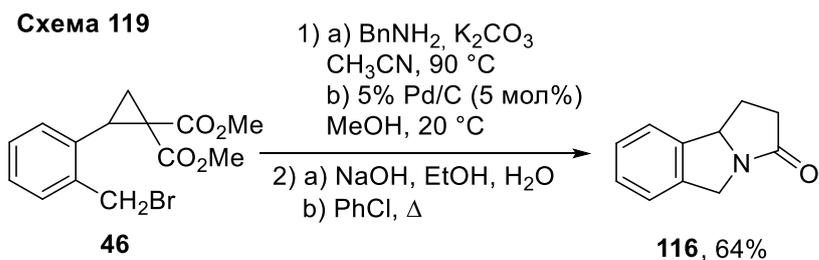


Успешный синтез простых изоиндолинов подтолкнул нас к построению на основе этой стратегии конденсированных гетероциклических систем, содержащих изоиндолиновый фрагмент, в *one pot* условиях реакций. Из доступного азида **115** при действии трифенилфосфина в CH_2Cl_2 с последующим гидролизом иминофосфорана в смеси ТГФ/ H_2O сразу образовывался трициклический скелет бензо[*b*]пирролизидина. Другими словами, после получения изоиндолина за счет взаимодействия amino- и сложноэфирной групп протекало образование пирролидонового цикла. Щелочное омыление сложноэфирной группы и термолиз позволили получить трициклический пирролидон **116** с общим выходом 44% за четыре стадии (Схема 118).

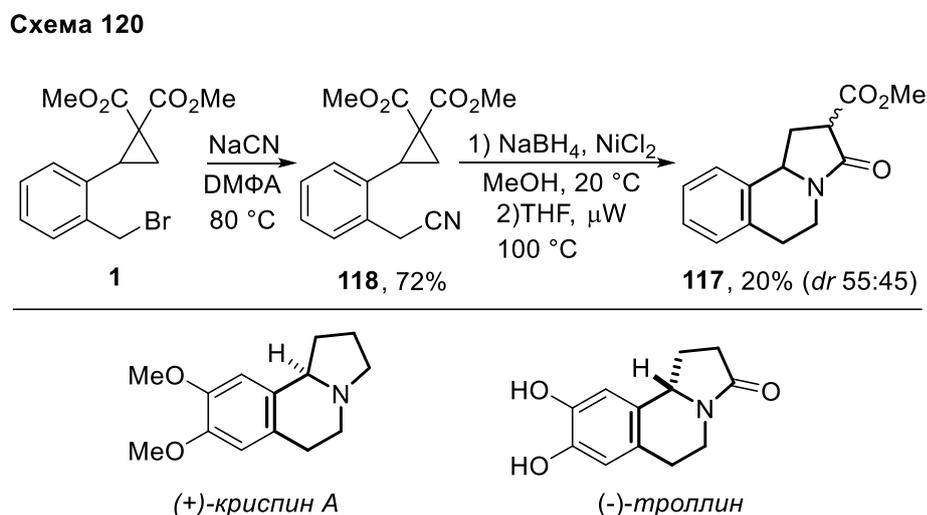
Схема 118



Было найдено, что полученный из бромметилциклопропана и бензиламина *N*-бензил-1,3-дигидроизоиндол **114** в условиях гидрогенолиза при комнатной температуре подвергается селективному расщеплению экзоциклической связи *N*- CH_2Ar с последующей самопроизвольной лактамизацией с образованием бензо[*b*]пирролизидинона **116** (Схема 119). Тот же продукт **116** был получен в результате домино-реакции, начинающейся с восстановления азидометильной группы в *орто*-положении донорного ароматического заместителя (Схема 118).



Продолжая работы в этом направлении, мы предположили, что генерация аминоэтильной группы в *орто*-позиции ароматического заместителя позволит получать тетрагидропирроло[2,1-*a*]изохинолиновый скелет **117**. И действительно, в результате реакции нуклеофильного замещения бромметилзамещенного циклопропана с цианидом натрия был получен с высоким выходом соответствующий нитрил **118**, восстановление которого боргидридом натрия в присутствии хлорида никеля приводит к генерации аминоэтильного фрагмента в *орто*-положении ароматического цикла. При нагревании полученного продукта в микроволновом реакторе в ТГФ, образовавшаяся первичная аминогруппа, в условиях реакции внутримолекулярно атакует последовательно трехчленный цикл и одну из сложноэфирных групп с образованием тетрагидропирроло[2,1-*a*]изохинолинового скелета, входящего в структуры многих биоактивных алкалоидов, таких как (+)-*кристин А*, (-)-*троллин* и др. [566] (Схема 120).



Таким образом, на основе взаимодействия циклопропана **46а**, содержащего в качестве донора ароматический фрагмент с бромметильной группой в *орто*-положении, с анилинами, бензиламинами и циклоалкиламинами был разработан метод синтеза производных изоиндолина **113**. Эта реакция протекает как домино-процесс, включающий последовательное алкилирование амина бромметильным фрагментом и электрофильным атомом С(2) малого цикла. В дополнение к этому, мы показали, что

генерация ДАЦП **114** с 2-(аминоалкил)фенильной группой в качестве донорного заместителя сопровождается протеканием двойной циклизации с образованием производных бензо[*b*]пирролизидина и бенз[*e*]индолизидина.

3.6. Реакция донорно-акцепторных циклопропанов с фенилгидразином: синтез гексагидропиридазин-3-онов⁴¹

Следующий тип изученных нами азотсодержащих нуклеофильных агентов – арилгидразины, с общей формулой $ArNHNH_2$. В то же время реакции ДАЦП с гидразинами до начала наших работ практически не были изучены. К тому времени был описан единственный пример такого взаимодействия – катализируемая кислотой Льюиса реакция фенилгидразина с 1-нитро-2-фенилциклопропан-1-карбоксилатом, приводящая к продукту раскрытия трёхчленного цикла в результате атаки NH_2 -группы на атом С(2) циклопропана (Схема 121, *a*) [567]. Напротив, при действии гидразинов на некоторые электрофильные циклопропаны были получены продукты гидразинолиза сложноэфирных [568, 569] или кето-групп [570-573, **574**]. Было показано, что образование гидразида может также сопровождаться раскрытием цикла [575, 576]; в зависимости от структуры реагирующих веществ при этом получали либо 1-аминопирролидин-2-оны (Схема 121, *b*) [575], либо пергидропиридазин-3-оны (Схема 121, *c*) [576].

В данной работе мы изучили инициируемое кислотой Льюиса взаимодействие ДАЦП, а именно 2-арил- и 2-стирилзамещенных циклопропан-1,1-диэфиров, с фенилгидразином и показали, что это взаимодействие позволяет получать труднодоступные 1-арилгексагидропиридазин-3-оны **3**, являющиеся селективными ингибиторами 5-липоксигеназы [577, 578].

Вначале на примере модельного взаимодействия 2-(3,4-диметоксифенил)циклопропан-1,1-диэфира **1aj** с фенилгидразином мы изучили влияние условий проведения реакции на её хемоселективность и выходы образующихся продуктов (Таблица 30). Оказалось, что в отсутствие кислоты Льюиса

⁴¹ При подготовке данного раздела диссертации использована следующая публикация, выполненная автором лично, в которой, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 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. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2017. – V. 53. – № 11. – P. 1220–1227. (степень участия 35%).

реакция не идёт, а при использовании $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$, ранее показавшего себя эффективным катализатором реакций ДАЦП с аминами [208, 534, 538], образуется смесь ациклического [2-(1-фенилгидразино)этил]малоната **119a** и продукта его циклизации – тетрагидропиридазин-3(2*H*)-она **120a**.

Схема 121

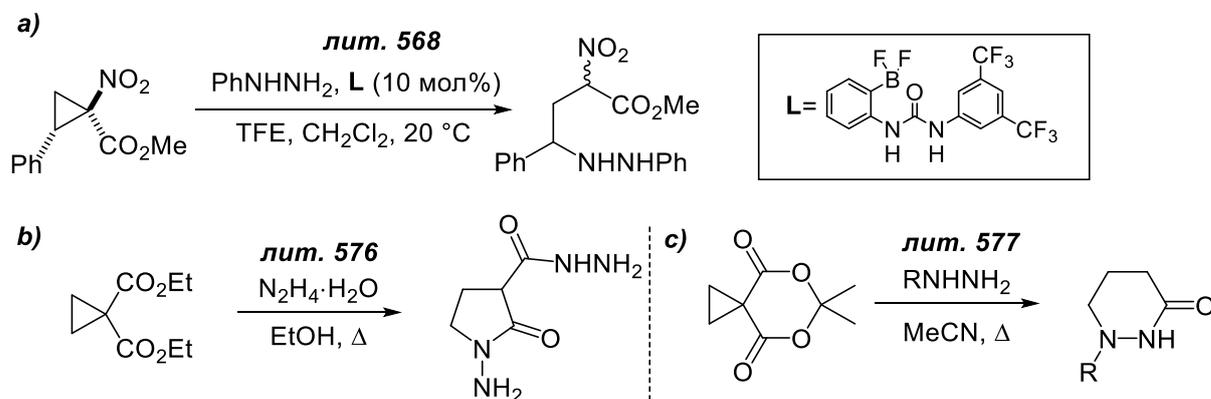
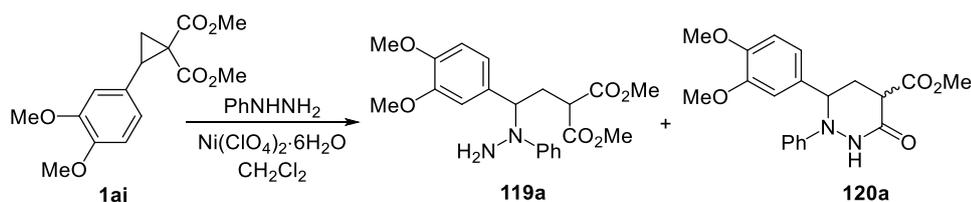


Таблица 30. Оптимизация условий реакции диэфира **1aj** с фенилгидразином



Кислота Льюиса (эквив.)	Растворитель (с 1aj), моль/л)	Т, °С	t, ч	Выход, %*	
				119a	120a
-	EtOH (0.10)	76	2.5	—**	—**
Ni(ClO₄)₄ (0.2)	CH₂Cl₂ (0.05)	40	3	46	36
Ni(ClO ₄) ₄ (0.2)	CH ₂ Cl ₂ (0.05)	40	8	21	11
Ni(ClO ₄) ₄ (0.2)	C ₂ H ₄ Cl ₂ (0.05)	83	2	11	21
Ni(ClO ₄) ₄ (0.2)	C ₆ H ₅ Cl (0.05)	131	1	—**	—**
Ni(ClO ₄) ₄ (0.4)	MeNO ₂ (0.05)	55–60	2	—**	—**

* Выходы после хроматографической очистки.

** Сложная смесь продуктов.

Строение продукта **119a** было определено на основании анализа спектра ^1H - ^{15}N НМВС: для анилинового атома азота (δ_{N} -287 м.д.) наблюдаются кросс-пики с протонами метиленовой группы и в *орто*-положении фенильного заместителя. Для

атома азота NH_2 группы (δ_N -321 м.д.) наблюдается единственный кросс-пик с протоном метиновой группы (Рис. 38).

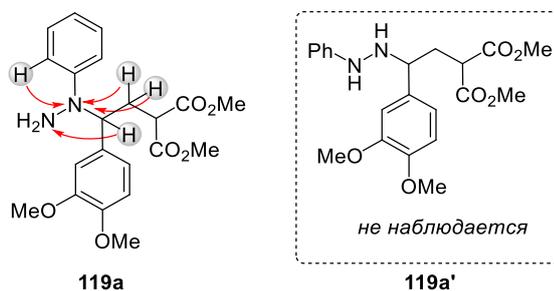


Рис. 38. Характеристические отклики в спектре $^1H-^{15}N$ HMBC соединения **119a**.

Необходимо отметить, что по данным ЯМР спектроскопии реакционной смеси образования изомерного продукта **119a'** не наблюдается. Такой региохимический результат раскрытия циклопропана оказался для нас довольно неожиданным, поскольку в работе Мэттсон с соавторами [567] сообщалось об образовании изомерного гидразина (Схема 121, а). Кроме того, в химической литературе для арилгидразинов часто постулируется более высокая нуклеофильность терминальной NH_2 -группы по сравнению с интернальной $ArNH$ - [577, 578]. Однако тщательный анализ литературных данных показывает, что это справедливо только при атаке арилгидразинов на sp^2 -гибридизованный атом углерода (то есть в реакциях с ацилгалогенидами, кетонами, альдегидами, изотиоцианатами и т.д.). Напротив, в реакциях нуклеофильного замещения при алифатическом (sp^3 -гибридизованном) атоме углерода арилгидразины дают преимущественно или исключительно продукты алкилирования по атому N(1) [579-582].

В ходе оптимизации условий раскрытия циклопропана **1a** фенилгидразином наибольший суммарный выход **119a** и **120a** был получен при кипячении реагентов в хлористом метиле в течение 3 ч в присутствии 20 мол% $Ni(ClO_4)_2$. При этом пиридазинон **120a** образуется в виде смеси диастереомеров в соотношении 56:44. Увеличение продолжительности реакции вызывает образование сложной смеси продуктов в результате протекания побочных процессов межмолекулярной конденсации. В результате выход гетероцикла **120a** не увеличивается, а понижается. По тем же причинам повышение температуры реакции за счёт использования более высококипящих растворителей также приводит к понижению как выхода пиридазинона **120a**, так и суммарного выхода обоих продуктов реакции.

Далее мы приступили к изучению возможности селективного образования гексагидропиридазинона **120a** в реакции ДАЦП **1aj** с фенилгидразином, для чего необходимо было найти условия циклизации гидразина **119a** в целевой продукт. К нашему удивлению, выяснилось, что в литературе подобные превращения не были описаны. Реакции амидирования сложных эфиров обычно катализируются либо основаниями, активирующими нуклеофильный фрагмент, либо кислотами, активирующими карбонильную группу.

Однако в данном случае оба этих метода оказались неэффективными. По-видимому, сильные основания депротонируют СН-кислотный фрагмент, тем самым дезактивируя карбонильную группу по отношению к нуклеофилам, а в присутствии кислоты Льюиса или Бренстеда повышение температуры и увеличение времени реакции приводит к образованию сложной смеси продуктов вследствие наличия в [2-(1-фенилгидразино)этил]малонатах нескольких нуклеофильных и нескольких электрофильных центров. Возможным способом решения этой проблемы является подбор таких условий активации нуклеофила, при которых депротонирование малонильного фрагмента не происходит. После ряда попыток нам удалось найти, что циклизация гидразина **119a** эффективно протекает при действии избытка NaBH_3CN и AcOH в метаноле. Более того, мы показали, что пиридазинон **120a** может быть получен в условиях телескопического синтеза [583]. Растворение смеси продуктов реакции раскрытия циклопропана **1aj** в метаноле, добавление NaBH_3CN и AcOH и кипячение полученной смеси с высоким выходом даёт целевой гетероцикл **120a**.

Определив оптимальные условия синтеза гексагидропиридазинона **120a**, мы изучили сферу применимости этого процесса. Мы нашли, что разнообразные циклопропаны, содержащие как ароматические (C_6H_5 (**1b**), 4- MeC_6H_4 (**1v**), 4- FC_6H_4 (**1p**), 4- MeOC_6H_4 (**1aa**), 3,4-(MeO) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**1aj**)), так и алкенильные ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}$ - (**1r**), $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{C}(\text{Me})$ - (**27i**)) заместители, в реакции с фенилгидразином образуют смеси ациклического и циклического продуктов **119** и **120**, которые после обработки NaBH_3CN с хорошими выходами дают гексагидропиридазины **120a-g** (Схема 122).

Строение гексагидропиридазин-3-онов **120** было установлено на основании анализа спектров ^1H - ^{15}N НМВС полученных соединений (Рис. 39) и подтверждено образованием **120a** при циклизации гидразина **119a**, строение которого было установлено независимо (см. выше).

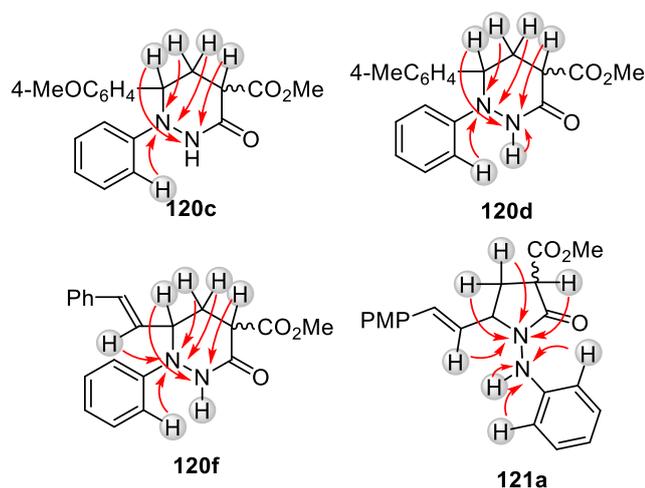
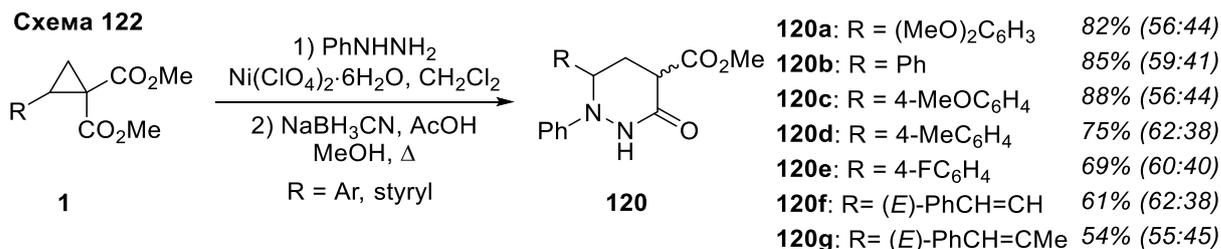
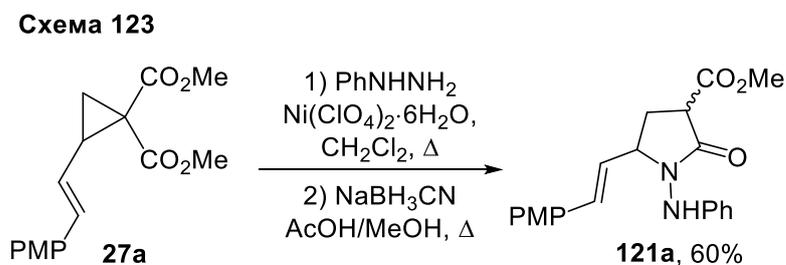


Рис. 39. Характеристические отклики в спектрах ^1H - ^{15}N НМВС соединений **120c,d,f** и **121a**. PMP = *para*-метоксифенил

Напротив, в идентичных условиях 4-метоксистирил-замещённый циклопропан **27a** даёт 5-алкенил-1-(фениламино)пирролидин-2-он **121a** (Схема 2.123), строение которого также было установлено на основе анализа совокупности спектральных данных. Наиболее информативным является спектр ^1H - ^{15}N НМВС: для эндоциклического атома азота наблюдаются кросс-пики на протонах метиленовой и метиновой C(3)H групп, а для экзоциклического атома азота наблюдаются КССВ через три связи с *орто*-протоном фенильной группы и прямая константа с протоном NH-группы (Рис. 39).



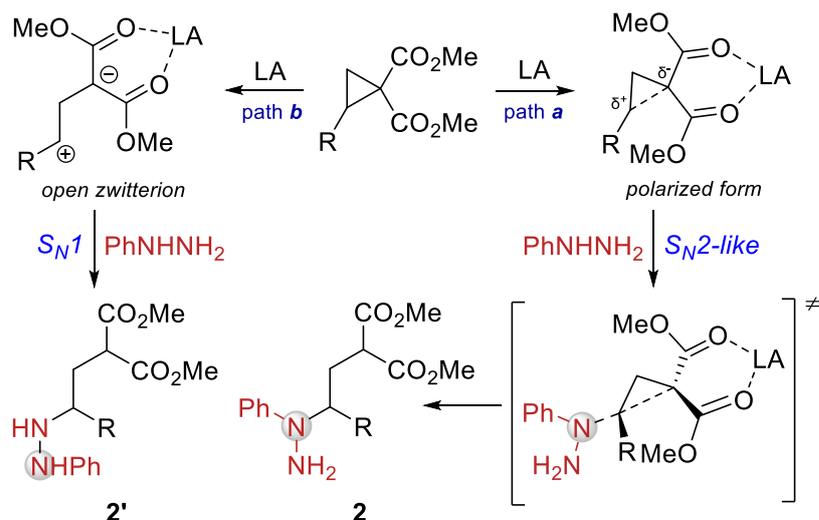
Нужно отметить, что в качестве критерия для определения строения образовавшегося циклического продукта можно использовать значения КССВ в

спектрах ЯМР ^1H : $^3J_{\text{H3-H4}}$ в пирролидоне **121a** имеют значения 5.2 и 9.5 Гц для одного диастереомера и 8.0 и 9.5 Гц для второго, в то время как в гексагидропиридазин-3-онах **120** значения соответствующих констант $^3J_{\text{H4-H5}}$ достигают 12.8 Гц. В то же время, мы нашли, что использовавшиеся ранее в качестве критериев, позволяющих дифференцировать циклические пяти- и шестичленные амиды, положение полосы поглощения амидной группы в ИК спектре (1680–1715 cm^{-1} для пятичленных лактамов, примерно 1650 cm^{-1} для шестичленных лактамов) [576, 586] и значения хим. сдвигов в спектре ЯМР ^{13}C (для соединений типа **120** δ_{C} 163–172 м.д., для 1-аминопирролидонов δ_{C} 170–177 м.д.) [587] не помогают сделать однозначный вывод о строении полученных соединений.

Изменение хемоселективности реакции при использовании циклопропана **27a** по сравнению с циклопропанами **1b,p,r,v,aa,aj**, **27i** может быть объяснено изменением механизма реакции, который зависит от степени поляризации связи C(1)–C(2) в трёхчленном цикле. Для циклопропанов **1b,p,r,v,aa,aj**, **27i** координация кислоты Льюиса по сложноэфирным группам дополнительно увеличивает поляризацию этой связи, но не приводит к её разрыву. В результате фенилгидразин реагирует с этими циклопропанами по механизму типа $S_{\text{N}}2$ [208, **209**, 531, 539, 588] и в качестве нуклеофила выступает более поляризуемая («мягкая») PhNH–группа (Схема 124, путь *a*). В циклопропане **27a** связь C(1)–C(2) более поляризована, чем в циклопропанах **1b,p,r,v,aa,aj**, **27i**. В результате координации с кислотой Льюиса происходит разрыв этой связи с образованием открытого цвиттер-иона, электрофильный центр которого атакуется более «жесткой» терминальной NH_2 -группой амбидентного фенилгидразина (механизм $S_{\text{N}}1$, схема 5, путь *b*).

В пользу данного объяснения говорят два факта. Во-первых, недавно было показано, что связь C–C между атомом, несущим две сложноэфирные группы, и атомом, связанным с винильным заместителем, разрывается легче, чем аналогичная связь с участием атома, связанного с фенильной группой [589]. Во-вторых, в отличие от других ДАЦП, в том числе **1b,p,r,v,aa,aj**, **27i** субстрат **27a** в присутствии $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ при попытке ввести его в реакцию аннелирования с акцептор-замещёнными 2-винилиндолами подвергался изомеризации в результате винилциклопропан-циклопентеновой перегруппировки, протекавшей через образование открытого цвиттер-иона [590].

Схема 124



Таким образом, мы разработали простой подход к замещённым гексагидропиридазин-3-онам, основанный на $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$ -катализируемой реакции 2-арил- и 2-алкенилциклопропан-1,1-диэфиров в CH_2Cl_2 с фенилгидразином с последующей обработкой смеси продуктов NaBH_3CN и AcOH в метаноле. Используя методику «телескопического» синтеза, мы получили целевые гексагидропиридазины с выходом до 88%. В то же время 2-(4-метоксицирил)циклопропан-1,1-диэфир в тех же условиях с выходом 60% превращается в изомерный пиридазину 1-(фениламино)пирролидин-2-он.

3.7. Реакция (3+3)-циклоприсоединения донорно-акцепторных циклопропанов с диазиридинами. Разработка синтетических подходов к производным гексагидропиридазина

В финальном разделе данной диссертационной работы представлены результаты изучения процесса, имеющего отношение ко всем трем направлениям проводимых нами исследований: к реакциям циклоприсоединения, димеризации и к раскрытию малого цикла азануклеофилами. Аккумулированные нами данные и опыт позволили нам реализовать концептуально новый тип превращений ДАЦП – кросс-вариант димеризации или (3+3)-циклоприсоединения двух разных трехчленных циклов – циклопропанов и диазиридинов.

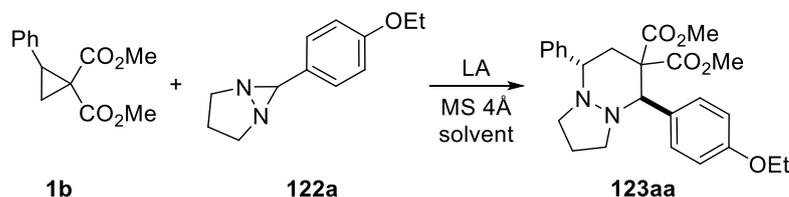
Разработка новых приемов сборки циклических молекул в одну стадию из простых строительных блоков — одна из важнейших задач современной органической химии. Чаще всего для этой цели используются реакции циклоприсоединения, аннелирования и домино-реакции, а типичными строительными блоками являются

аннелировании двух разных насыщенных трехчленных циклов до данной работы не сообщалось. Мы полагаем, это связано с трудностями достижения селективного протекания подобных реакций [610]. Известные на момент проведения исследований реакции ДАЦП с азиридинами [611], оксиранами [612, 613], оксазиридинами [614] приводили к различным продуктам, отличающимся от (3+3)-циклоаддуктов.

Используя амбифильную природу ДАЦП, нам удалось реализовать множество различных путей их циклодимеризации (см. раздел 2.4). В данной части работы нами было показано, что этот прием можно использовать и для поисков *кросс*-циклодимеризации с участием двух разных малых циклов (Схема 125, с). Нами была найдена катализируемая кислотами Льюиса реакция формального (3+3)-циклоприсоединения ДАЦП **1** с 1,2,3-замещенными диазиридинами **122**. 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. Наши исследования мы начали с определения оптимальных условий аннелирования, используя в качестве модельных соединений 2-фенилциклопропан-1,1-диэфир **1b** и легкодоступный бициклический диазиридин **122a**. Скрининг кислот Льюиса, которые ранее себя зарекомендовали как эффективные инициаторы реакций ДАЦП с различными азотсодержащими нуклеофилами, [62, 528-531, 537, **615**], варьирование продолжительности и температуры реакции, а также соотношения и концентрации исходных соединений (Таблица 31) показали, что наилучшие выходы целевого гексагидропиридазина **123a** были получены при катализе $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (Таблица 31, строка 4) или $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Таблица 31, строки 6, 7) в дихлорметане. Примечательно, что более мягкие кислоты Льюиса не инициировали процесс аннелирования, тогда как сильно активирующие кислоты Льюиса, а также нагревание реакционной смеси выше 60 °С способствовали разложению диазиридина, приводящему к низкой конверсии ДАЦП.

Таблица 31. Оптимизация реакции (3+3)-аннелирования циклопропана **1b** и диазиридина **122a**.^a



№	LA (мол%)	Растворитель	T [°C]	T [ч]	Выход 123aa [%] ^b (<i>транс:цис</i>) ^c
1	SnCl ₄ (110)	CH ₂ Cl ₂	rt	1	-
2	Sn(OTf) ₂ (10)	CH ₂ Cl ₂	rt	4	следы
3	Sn(OTf) ₂ (10)	CH ₂ Cl ₂	40	4	25 ^d
4	Sc(OTf) ₃ (10)	CH ₂ Cl ₂	40	4	78 (69:31)
5	Ni(OTf) ₂ (20)	CH ₂ Cl ₂	40	4	10 ^d
6	Ni(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O (20)	CH ₂ Cl ₂	40	4	73 (89:11) ^e
7	Ni(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O (20)	CH ₂ Cl ₂	40	4	79 (92:8) ^f
8	Ni(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O (20)	(CH ₂ Cl) ₂	83	4	- ^g
9	Ni(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O (20)	CH ₃ NO ₂	80	2	- ^g

^a Условия реакции: 0.05 М раствор циклопропана **1b**, 1.5 экв. азиридина **122a**. ^b Приведены выходы изолированных продуктов. ^[c] Соотношение диастереомеров (*dr*) определяли по данным спектров ЯМР ¹H реакционных смесей. ^[d] Наблюдалась низкая конверсия циклопропана **1b**; *dr* не определяли. ^[e] Азиридин **122a** добавляли одной порцией. ^[f] Азиридин **122a** добавляли порционно. ^[g] Наблюдали разложение **122a**.

Определив оптимальные условия реакции, мы исследовали сферу применимости найденного процесса (3+3)-аннелирования, варьируя заместители в структуре обоих реагентов (Схема 126). Было обнаружено, что реакция протекает эффективно для широкого ряда циклопропанов, содержащих электронобогатые (**1h,aa,aj,ab**) и электронейтральные (**1b,g,p,v-h**) ароматические или гетероароматические (**1al**) заместители в качестве донорной группы. Более того, было обнаружено, что алкенилзамещенный ДА циклопропан **1as** также успешно может быть вовлечен в процесс (3+3)-аннелирования.

С другой стороны, большое разнообразие бициклических диазиридинов **122**, как с арильными, алкильными, алкенильными, циклопропильными группами у атома углерода трехчленного цикла, так и незамещенные у этого атома (**122j**), эффективно участвовали в (3+3)-аннелировании. Однако электроноакцепторные заместители как в

ароматической группе ДАЦП **1**, так и в диазиридине **122** значительно замедляли изучаемый процесс. Все попытки использовать 2-(2-нитрофенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилат **1as** в реакции (3+3)-аннелирования оказались безуспешными. Аналогично, диазиридин **122s**, содержащий 4-пиридильный заместитель, оказался инертным по отношению к циклопропанам **1** в используемых условиях. Моноциклический триэтилдиазирин **122h** продемонстрировал промежуточное поведение. Его реакция с ДАЦП **1h** дала продукт (3+3)-аннелирования только с выходом 36% из-за низкой конверсии (около 50%) этого высокореакционноспособного циклопропана. Другими словами, выход в расчете на вступивший в реакцию циклопропан составил 72%. По-видимому, *транс*-расположение этильных заместителей при двух атомах азота [616] затрудняет нуклеофильную атаку диазиридина на циклопропан и приводит к более высокой доле разложения диазиридина.

Из дитературных данных было известно, что в присутствии кислот Льюиса исходные диазириды могут подвергаться (3+3)-циклодимеризации; а полученные димеры в реакциях с ненасыщенными соединениями, как сообщалось, демонстрируют аналогичную реакционную способность, что и исходные диазириды, давая те же самые продукты [617, 618]. Возможным объяснением этих результатов является генерация одного и того же промежуточного 1,3-диполя в реакциях как диазиридов **122**, так и соответствующих циклодимеров **124**.

Для проверки справедливости этой гипотезы, мы изучили реакцию циклопропанов **1** с димерными соединениями **124** и обнаружили, что это взаимодействие также протекает с образованием производных пироло[1,2-а]пиридазина **123**. Однако было обнаружено удивительное изменение диастереоселективности реакции. Когда в качестве исходных соединений использовались субстраты **122**, в качестве основных или единственных продуктов образовывались *транс*-изомеры **123**, в то время как в реакциях димеров диазиридинов **124** с ДАЦП было отмечено преимущественное образование *цис*-диастеромеров **123** (Схема 127). Более того, было найдено, что использование $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ вместо $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, в отличие от реакции между **1** и **122**, не приводило к ускорению реакции ДАЦП **1** с димерами **124**.

Схема 126

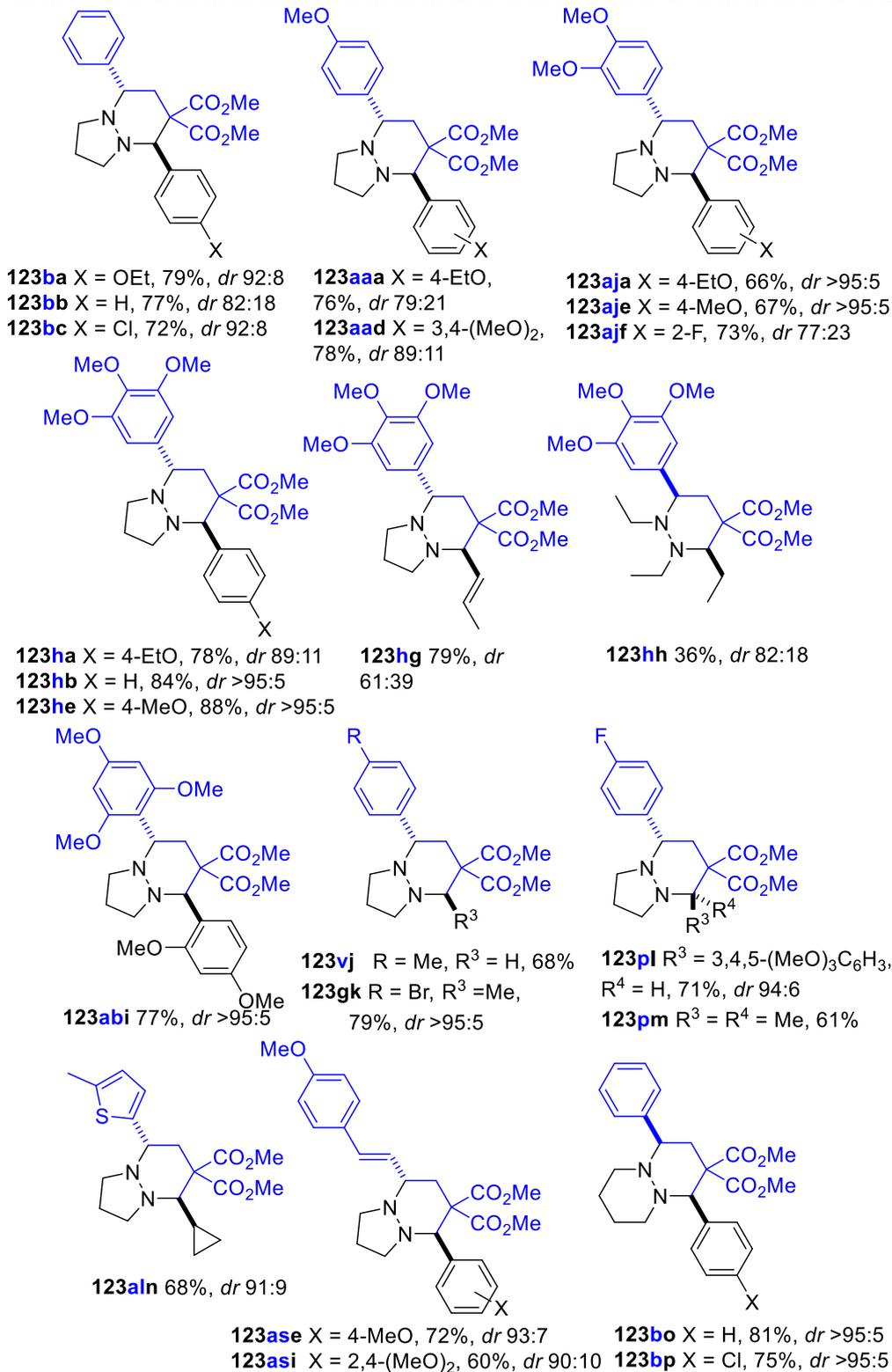
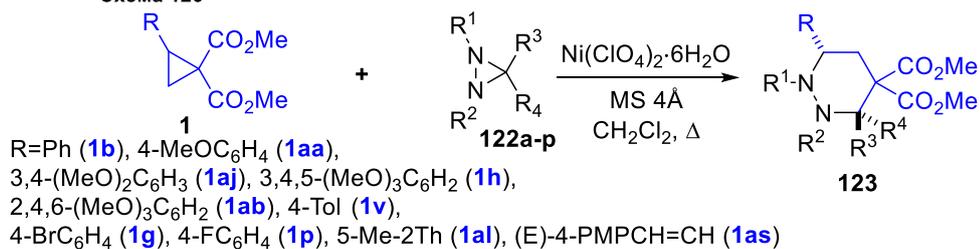
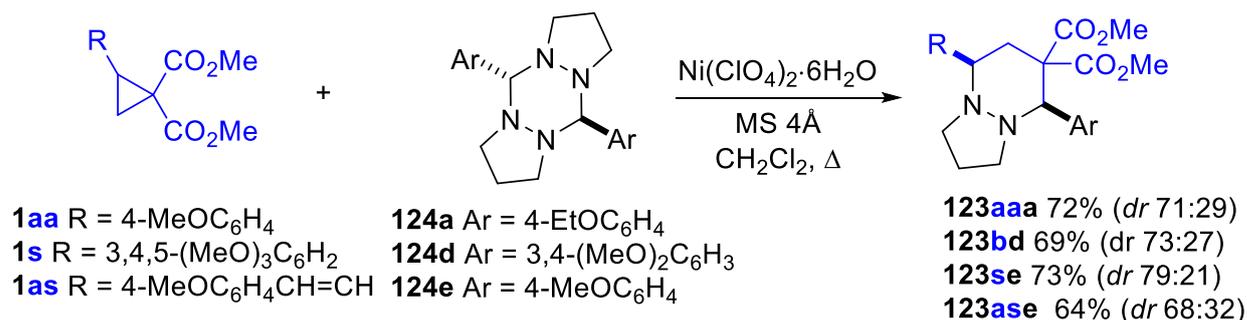


Схема 127

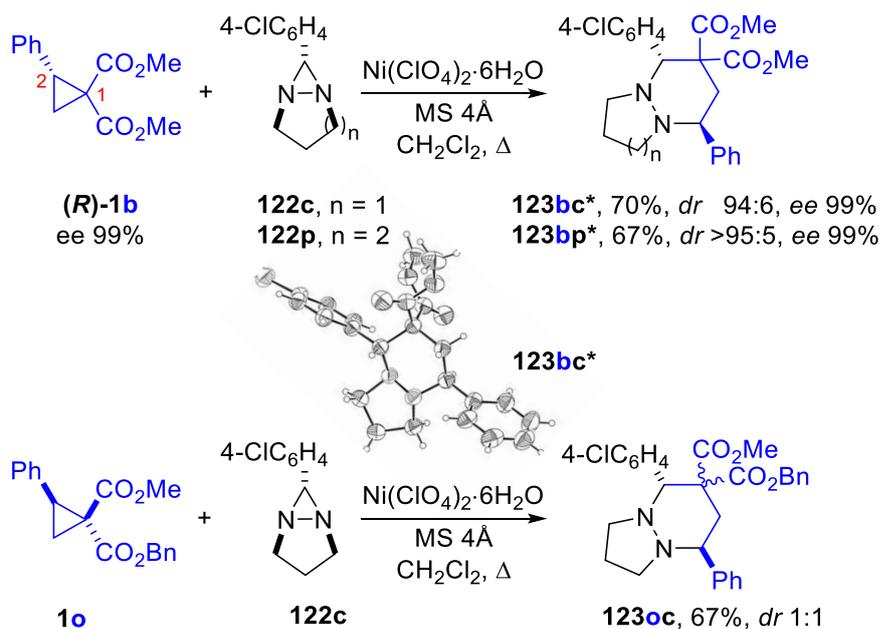


Строение соединений **123aja**, **123pl**, **123bo**, **122p** и **124d** было однозначно подтверждено данными (CCDC1582038 (**122p**), CCDC1582039 (**124d**·CHCl₃), CCDC1581835 ((*5RS,8SR*)-**123aja**), CCDC1581838 ((*5RS,8SR*)-**123pl**) и CCDC1581841 ((*5RS,8RS*)-**123bo**)).

Были проведены квантово-химические расчеты методом B3LYP теории функционала плотности при использовании базиса 6-311G** для модельного соединения **123b** с фенильными группами при атомах C-5 и C-8. Согласно этим расчетам, *цис*-аддукт оказался на 1.34 кДж/моль стабильнее, чем соответствующий *транс*-аддукт. Данный результат, а также тот факт, что в условиях реакции не наблюдалась взаимной эимеризации *цис*- и *транс*-изомеров, убедительно доказывает кинетический контроль стереоселективности данной реакции, а также дает основания предполагать, что ключевыми интермедиатами в реакциях 1,5-диазабицикло(3.1.0)гексанов и их димеров с ДАЦП являются разные частицы.

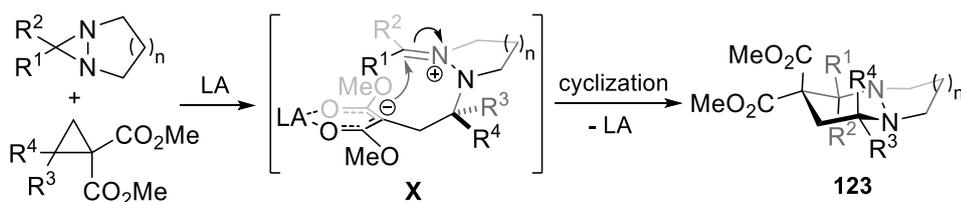
Для прояснения механизма взаимодействия ДАЦП с диазиридинами, мы изучили ее стереохимические особенности (Схема 128). Показано, что взаимодействие оптически чистого циклопропана (*R*)-**1b** с диазиридинами **122c**, **p** протекает с полной инверсией стереоцентра при C(2) атоме. Строение продукта ((*5R,8S*)-**123bc***) было однозначно подтверждено данными PCA (CCDC1585886). С другой стороны, реакция диастереомерно чистого циклопропана **1o** с двумя различными акцепторными группами с диазиридином **122c** приводит к эквимольной смеси диастереомеров **123oc** (Схема 128).

Схема 128



Инверсия конфигурации C(2) атома циклопропана, а также рандомизация двух акцепторных групп в процессе реакции позволяет предположить, что: а) раскрытие малого цикла идет по S_N2 «подобному» механизму; и б) заключительной стадией образования продуктов **123** является циклизацией 1,6-цвиттер-иона **X** (Схема 129). Можно предположить, что диастереоселективность реакции определяется конфигурацией иминиевого фрагмента и его относительным расположением по отношению к фрагменту, возникшему из циклопропана. При этом такие особенности являются одинаковыми для всех интермедиатов типа **X**, получающихся в реакциях 1,5-диазабицикло[3.1.0]гексанов (**122a-g,i,k,l**). Но один из двух параметров в реакциях димеров **124** и 1,6-диазабицикло[3.1.0]гексанов **122o,p** отличается. Из этого можно сделать вывод, что циклизация интермедиата **X** протекает быстрее, чем *Z*-/*E*-изомеризация и инверсия sp^3 азота, что может обеспечить подход малоната к иминиевому иону как из *Re*-, так и из *Si*-плоскостей (в противном случае соединения **122** и **124** должны были бы давать одну и ту же реакционную смесь).

Схема 129

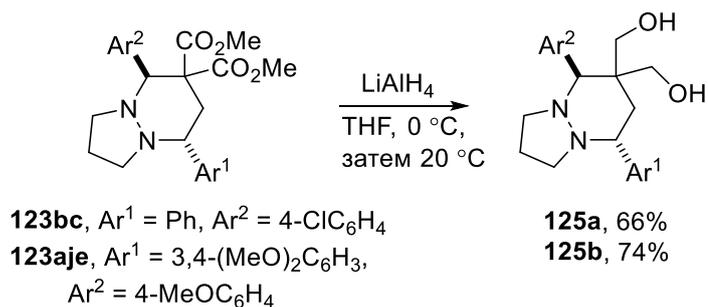


В свою очередь, интермедиат **X** образуется в результате нуклеофильной атаки диазиридина на ДАЦП с последующим конротаторным раскрытием цикла азиридина,

изоэлектронного анионам циклопропана [619, 620]. Из-за стерических ограничений, вызванных малым размером линкера между двумя атомами азота, это раскрытие может происходить только в одном направлении, давая интермедиат **X** с *Z*-конфигурацией иминиевого фрагмента. Таким образом, диастереоселективность реакции, в первую очередь, определяется относительным расположением фрагментов малоната и иминиевого фрагмента в **X**, которое является результатом различных подходов различных диазиридинов к ДАЦП на первоначальном этапе S_N2 раскрытия циклопропана диазиридином (Схема 130).

Поскольку 1,5-диазабицикло[3.1.0]гексаны имеют конформацию *псевдо-ванны* [621, 622], стерические отталкивания при их подходе к циклопропану будут минимальными, когда метиновый водород у атома С(2) циклопропана направлен к атому С(6) диазиридина. Напротив, именно это направление сближения двух реагентов становится неблагоприятным из-за конформации «ванны» шестичленного цикла в диазиридинах **122o,p** [622]. Поэтому диазиридины **122o,p** подходят к ДАЦП таким образом, что метиновый водород у атома С(2) циклопропана направлен к связи С(3)–С(4) диазиридина. В результате интермедиаты **A** и **A'** обладают разной диастереоселективностью. Дальнейшее раскрытие диазиридинового кольца и циклизация образовавшихся промежуточных продуктов **B** (**B'**) протекают стереоселективно, давая *транс*-**123** и *цис*-**123** соответственно. Предложенный механизм приведен на Схеме 2.130.

Схема 131



Таким образом, катализируемая кислотами Льюиса реакция ДАЦП с диазиридинами открывает путь к получению производных пергидропиридазина с высокими выходами и диастереоселективностью. При этом природа субстрата оказывает ключевое влияние на диастереоселективность процесса. При введении в реакцию 1,5-диазабицикло(3.1.0)гексанов преимущественно получались аддукты с *транс*-расположением заместителей в шестичленном цикле **123**. 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 **124**, которые являются продуктами димеризации 1,5-диазабицикло(3.1.0)гексанов, в ходе превращения преимущественно давали аддукты с *цис*-расположением заместителей в шестичленном цикле **123**.

В заключении раздела отметим, что поиск новых способов сборки циклических молекул на основе реакций аннелирования ДАЦП, в которых малые циклы служат универсальной трехатомной компонентой, не теряет своей актуальности и продолжает оставаться бурно развивающейся областью органической химии уже многие годы [623-625]. Разработанная стратегия открывает новую интересную страницу химии активированных малых циклов: способность к (3+3)-аннелированию двух различных трехчленных циклов. Найденный процесс и родственные с ним превращения могут стать эффективным инструментом для синтеза разнообразных несимметрично замещенных шестичленных циклов.

4. Экспериментальная часть

Строение синтезированных соединений было определено с помощью методов одномерной (^1H , ^{13}C , ^{19}F) и двумерной спектроскопии ЯМР (HSQC, HMBC ^1H - ^{13}C , HMBC ^1H - ^{15}N , NOESY ^1H - ^1H). Спектры ЯМР зарегистрированы на спектрометрах Bruker Avance 500, Avance 600 и Agilent 400-MR при комнатной температуре; химические сдвиги δ измеряли в м.д. по отношению к растворителю (^1H : CDCl_3 , $\delta = 7.27$ м.д.; CD_3OD , $\delta = 3.35$ м.д.; DMCO-d_6 , $\delta = 2.50$ м.д.; D_2O , $\delta = 4.79$ м.д.; ^{13}C : CDCl_3 , $\delta = 77.0$ м.д.; CD_3OD , $\delta = 49.9$ м.д.; DMCO-d_6 , $\delta = 39.5$ м.д.). Сигналы обозначаются как с, синглет; д, дублет; т, триплет; м, мультиплет; к, квадруплет; дд., дублет дублетов; ддд., дублет дублета дублетов; дддд., дублет дублета дублета дублетов; септ, септет; уш., уширенный. Константы спин-спинового взаимодействия (J) даны в герцах. ИК спектры записывали на Фурье-спектрометрах Thermo Nicolet IR200 и Infracum FT-801. Масс-спектры высокого разрешения записывали на приборах Bruker micrOTOF-QTM ESI-TOF и Thermo Scientific* LTQ Orbitrap. Элементный анализ выполнен на приборе Fisons EA-1108. Температуры плавления измерены на приборе Electrothermal 9100. Реакции с микроволновым облучением проводили в реакторах Monowave 300 или Monowave 200 фирмы Anton Paar в герметичных реакционных сосудах. Реакции в потоке проводили на приборе ThalesNano H-Cube с использованием ВЭЖХ насоса для прокачки реакционной смеси (0.3 мл/мин). Рентгеноструктурный анализ выполнен на дифрактометре STOE STADI VARI PILATUS-100K. Структуры были разрешены прямыми методами. Все расчеты были проведены с использованием программного набором SHELXT и SHELXL-1514. Аналитическую тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинах с силикагелем (силикагель 60, F254); выявление производили УФ-лампой (254 или 365 нм). Колоночную хроматографию проводили на силикагеле 60 (230-400 меш, Merck). Измерение углов оптического вращения осуществляли с помощью поляриметра Krüss P8000. Энантиомерная чистота оптически активных соединений была определена методом ВЭЖХ на хроматографе Hitachi LaChrome Elite-2000 с использованием колонки с хиральным носителем Daicel Chiralpac AD-H (0.46×25 см) и смеси гептан-изопропанол (80:20, 1 мл/мин) в качестве элюэнта при комнатной температуре. Определение пиков осуществлялось с помощью УФ детектора при 219 нм. Все реакции проводились в свежеперегнанных и высушенных растворителях. Коммерчески доступные реактивы использовались без дополнительной очистки.

Подробности и детали большинства экспериментальных процедур, представленных в данной работе, включая описание методик, спектральных данных, данных РСА, изображений спектров ЯМР, данных ВЭЖХ, находятся в свободном доступе в сети Интернет. Следуя принципам свободного распространения научных данных, экспериментальные данные в большинстве случаев были оформлены в соответствии с требованиями издательств в виде Supporting Information (SI) и доступ к ним может быть получен по следующим ссылкам:

http://www.wiley-vch.de/contents/jc_2002/2008/z704438_s.pdf (36 стр)

https://onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1002%2Fadsc.201000783&file=adsc_201000783_sm_miscellaneous_information.pdf (77 стр)

https://onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1002%2Fadsc.201000636&file=adsc_201000636_sm_miscellaneous_information.pdf (32 стр)

https://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/acs.joc.7b02351/suppl_file/jo7b02351_si_001.pdf (160 стр)

https://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/acs.orglett.8b03491/suppl_file/ol8b03491_si_001.pdf (242 стр)

<https://www.mdpi.com/1420-3049/24/1/57> (32 стр)

https://static-content.springer.com/esm/art%3A10.1007%2Fs10593-023-03162-6/MediaObjects/10593_2023_3162_MOESM1_ESM.pdf (59 стр)

https://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/jacs.1c07088/suppl_file/ja1c07088_si_001.pdf (188 стр)

Раздел 2

https://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/jo201612w/suppl_file/jo201612w_si_005.pdf (99 стр)

<https://www.rsc.org/suppdata/cc/c3/c3cc44475a/c3cc44475a.pdf> (41 стр)

https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1002%2Fchem.201502287&file=chem201502287-sup-0001-misc_information.pdf (96 стр)

https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1002%2Fchem.201101687&file=chem_201101687_sm_miscellaneous_information.pdf (100 стр)

https://www.thieme-connect.de/media/synlett/201416/supmat/sup_st-2014-s0427-c_10-1055_s-0034-1378372.pdf (69 стр)

Раздел 3.

<https://www.rsc.org/suppdata/d3/ob/d3ob01769a/d3ob01769a1.pdf> (54 стр)

<https://www.mdpi.com/article/10.3390/molecules27238468/s1> (65 стр)

<https://www.rsc.org/suppdata/c8/qo/c8qo00742j/c8qo00742j1.pdf> (78 стр)

[anie201805258-sup-0001-misc_information.pdf](#) (88 стр)

Ниже представлены общие методики получения ключевых классов соединений, синтетические подходы к которым были разработаны в данной диссертационной работе. Кроме этого, приведены спектральные и физико-химические данные для одного соединения из каждой серии различных классов соединений в качестве репрезентативного описания.

4.1. Эксперимент к разделам 1.1-1.5

(3+4)-Циклоприсоединение ДА циклопропанов **1** к 1,3-дифенилизобензофурану (2а) (общая методика)

1,1-Дифенилизобензофуран (**2а**) (284 мг, 1.05 ммоль), циклопропан **1** (1 ммоль) и Yb(OTf)₃ (31 мг, 0.05 ммоль) растворяли в сухом хлористом метиле (ДХМ, 4 мл) и перемешивали в присутствии активированных молекулярных сит 4 Å в атмосфере аргона при комнатной температуре или при кипячении в течение времени, указанного на схеме 2.2. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и данных спектров ЯМР ¹H. После исчезновения циклопропана **1** реакционную смесь фильтровали, растворитель упаривали на роторном испарителе, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, элюент: гексан – CHCl₃, 1:1).

Диэтиловый эфир 5,8,9-трифенил-5,7,8,9-тетрагидро-6H-5,9-эпоксibenzo[7]аннулен-6,6-дикарбоксилат (3а)

Т. пл. 52-53 °С (**B**). Выход 85%; *R_f* 0.59 (**B**), *R_f* = 0.49 (**A**) (CHCl₃).

A (экзо-изомер)

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц): δ = 0.68 (т, ³J = 7.2 Гц, 3H, CH₃), 1.25 (т, ³J = 7.2 Гц, 3H, CH₃), 2.53 (дд, ²J = 14.3 Гц, ³J = 6.8 Гц, 1H, CH₂), 2.76 (дд, ²J = 14.3 Гц, ³J = 1.5 Гц, 1H, CH₂), 3.10 (дк, ²J = 10.8 Гц, ³J = 7.2 Гц, 1H, OCH₂), 3.69 (дк, ²J = 10.8 Гц, ³J = 7.2 Гц, 1H, OCH₂), 3.72 (дд, ³J = 6.8 Гц, ³J = 1.5 Гц, 1H, CH), 4.21 (дк, ²J = 10.8 Гц, ³J = 7.2 Гц, 1H, OCH₂), 4.28-4.45 (м, 1H, OCH₂), 6.87-6.92 (м, 1H, Ph), 7.03-7.07 (м, 1H, Ph), 7.10-7.16 (м, 2H, Ph), 7.19-7.45 (м, 9H, Ph), 7.46-7.52 (м, 2H, Ph), 7.59-7.63 (м, 2H, Ph), 7.82-7.87 (м, 2H, Ph).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 100 МГц): δ = 13.2 (CH₃), 13.8 (CH₃), 36.8 (CH₂), 43.0 (CH), 59.0 (C), 60.5 (CH₂O), 61.7 (CH₂O), 88.8 (C), 89.4 (C), 120.2 (CH), 124.5 (CH), 125.4

(2×CH), 125.6 (CH), 125.8 (2×CH), 126.9 (2×CH), 127.0 (CH), 127.7 (2×CH), 127.7 (2×CH), 128.2 (3×CH), 129.9 (2×CH), 141.4 (C), 141.6 (C), 142.1 (C), 142.6 (C), 147.3 (C), 168.1 (CO₂Et), 170.5 (CO₂Et).

В (*эндо*-изомер)

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц): δ = 0.91 (т, ³J = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 1.27 (т, ³J = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 2.02 (дд, ²J = 14.1 Гц, ³J = 12.2 Гц, 1H, CH₂), 2.69 (дд, ²J = 14.1 Гц, ³J = 4.6 Гц, 1H, CH₂), 3.93 (дд, ³J = 12.2 Гц, ³J = 4.6 Гц, 1H, CH), 3.96-4.09 (м, 2H, OCH₂), 4.19-4.34 (м, 2H, OCH₂), 6.92 (д, ³J = 7.7 Гц, 2H, Ph), 7.15 (д, ³J = 7.6 Гц, 1H, Ph), 7.18-7.44 (м, 13H, Ph), 7.67 (д, ³J = 7.6 Гц, 1H, Ph), 7.84 (д, ³J = 7.8 Гц, 2H, Ph).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 100 МГц): δ = 13.5 (CH₃), 14.0 (CH₃), 36.7 (CH₂), 47.0 (CH), 60.9 (CH₂O), 61.5 (C), 61.6 (CH₂O), 87.6 (C), 89.8 (C), 123.3 (CH), 125.7 (CH), 125.7 (2×CH), 126.7 (2×CH), 126.8 (CH), 127.1 (CH), 127.3 (2×CH), 127.3 (CH), 127.6 (2×CH), 127.7 (2×CH), 127.9 (2×CH), 129.8 (2×CH), 139.5 (C), 140.6 (C), 141.7 (C), 142.6 (C), 144.3 (C), 168.8 (CO₂Et), 170.9 (CO₂Et).

Найдено %: С, 78.65; Н, 5.89. С₃₅Н₃₂О₅. Вычислено %: С, 78.92; Н, 6.06.

Синтез циклических полуацеталей 4 (общая методика)

К раствору циклопропана **1** (0.75 ммоль) и 1,3-дифенилизобензофурана **2a** (1 экв.) в ДХМ (10 мл) при комнатной температуре прибавили раствор Me₃SiOTf (1.2 экв.) в 1 мл ДХМ. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение указанного времени, после чего выливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (20 мл), экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Экстракт промывали раствором трилона В (3×10 мл), водой (3×10 мл), сушили над Na₂SO₄. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Продукт **4** выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле.

1-[3,3-Бис(метоксикарбонил)-1-фенилпропил]-1,3-дифенил-1,3-дигидроизобензофуран-3-ол (4a)

Время реакции 20 ч; смесь диастереомеров (**A**:**B**:**C**:**D** = 40:36:15:9); выход 88 %; белая пена; (петрол. эфир – CHCl₃, 2:1), выделено две фракции. Анализировалась фракция **I** R_f 0.10 (CHCl₃), содержащая основные изомеры **A** и **B**.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц) смеси диастереомеров **A** + **B**: δ = 2.25 (ддд, ²J = 13.8 Гц, ³J = 2.8 Гц, ³J = 10.6 Гц, 1H, CH₂, **A**), 2.32-2.44 (м, 2H, CH₂, **B**), 2.55 (ддд, ²J = 13.8 Гц, ³J = 4.3 Гц, ³J = 12.6 Гц, 1H, CH₂, **A**), 2.86 (уш. с, 1H + 1H, OH, **A** + **B**), 3.01 (дд, ³J = 3.6, ³J = 11.4 Гц, 1H, CH, **A**), 3.08 (дд, ³J = 4.3 Гц, ³J = 10.6 Гц, 1H, CH, **B**), 3.51 (дд, ³J = 2.8 Гц, ³J = 10.6 Гц, 1H, CH, **B**), 3.53 (с, 3H, CH₃O), 3.54 (с, 3H, CH₃O), 3.66 (дд, ³J = 2.4

Гц, $^3J = 6.4$ Гц, 1H, CH, A), 3.68 (с, 3H, CH₃O), 3.69 (с, 3H, CH₃O), 7.06-7.59 (м, 19H + 19H, CH, Ph, A + B).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃, 100 МГц.) смеси диастереомеров): $\delta = 30.0$ (CH₂), 30.8 (CH₂), 49.6 (CH), 50.1 (CH), 52.3 (CH₃O), 52.4 (CH₃O), 52.5 (2×CH₃O), 54.1 (CH), 55.2 (CH), 92.4 (OC), 94.0 (OC), 107.4 (ОСОН), 107.5 (ОСОН), 122.8 (CH, Ph), 123.7 (CH, Ph), 124.0 (CH, Ph), 124.1 (CH, Ph), 125.97 (CH, Ph), 126.00 (CH, Ph), 126.6 (CH, Ph), 126.8 (CH, Ph), 126.9 (CH, Ph), 127.7 (CH, Ph), 127.7 (CH, Ph), 127.8 (CH, Ph), 127.9 (CH, Ph), 128.0 (CH, Ph), 128.1 (CH, Ph), 128.4 (CH, Ph), 128.7 (CH, Ph), 128.8 (CH, Ph), 129.2 (CH, Ph), 129.3 (CH, Ph), 138.1 (C), 138.5 (C), 141.9 (C), 142.2 (2×C), 142.6 (C), 142.9 (C), 143.4 (C), 144.3 (C), 144.4 (C), 169.3 (CO₂Me), 169.6 (2×CO₂Me), 169.7 (CO₂Me).

ИК-спектр (вазелиновое масло): $\nu = 3450$ (ОН), 2940, 1730 (СО), 1605, 1495, 1460, 1410, 1383, 1240, 1260, 1030, 923, 770, 710 см⁻¹.

Найдено %: С, 75.65; Н, 5.60. С₃₃Н₃₀О₆. Вычислено %: С, 75.84; Н, 5.79.

Общая методика для реакции разложения циклоаддуктов 3

Смесь Yb(OTf)₃ (31 мг, 0.05 ммоль) и циклоаддукта **3** (1.0 ммоль) в сухом бензоле (4 мл) кипятили с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение времени, указанного в Таблице 2.2. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ и данных спектров ЯМР ^1H) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, элюент: гексан – CHCl₃, 1:1).

{2-[(Z)-1,2-Дифенилвинил]фенил}(фенил)метанон (**5a**)

Выход 85%; белое твердое вещество; $R_f = 0.85$ (CHCl₃); т. пл. 103-104 °С.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃, 400 МГц): $\delta = 6.92$ (уш. с, 1 H), 6.96-7.04 (м, 2 H), 7.06-7.12 (м, 3 H), 7.15-7.33 (м, 7 H), 7.35-7.46 (м, 6 H), 7.48-7.55 (м, 1 H).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100 МГц): $\delta = 126.7$ (CH), 126.8 (CH), 127.5 (CH), 127.7 (2×CH), 127.7 (2×CH), 128.0 (2×CH), 128.1 (2×CH), 128.7 (CH), 129.6 (2×CH), 129.7 (CH), 129.9 (2×CH), 130.7 (CH), 132.3 (CH), 132.4 (CH), 136.9 (C), 137.3 (C), 139.7 (C), 140.7 (C), 141.4 (C), 142.7 (C), 196.8 (CO).

Вычислено %: С₂₇Н₂₀О: С, 89.97; Н, 5.59. Найдено %: С, 89.82; Н, 5.62.

3-Бензил-1,3-диметил-1,3-дигидро-2-бензофуран-1-ол (**6**)

К раствору 1,3-дифенилизобензофурана **2a** (0.5 ммоль) и бензилбромида (1 экв.) в ДХМ (7 мл) добавили при комнатной температуре раствор SnCl₄ (1.1 экв.) в 1 мл

ДХМ. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 5 ч, в насыщенный раствор NaHCO_3 (20 мл), экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл). Экстракт промывали раствором трилона В (3×10 мл), водой (3×10 мл), сушили над Na_2SO_4 . Растворитель упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (петрол. эфир – Et_2O , 1:1). Смесь диастереомеров (**A**:**B** = 57:43); выход 77%; светло-зеленое твердое вещество; $T_{\text{пл}} = 81\text{-}82$ °C; $R_f = 0.25$ (CHCl_3).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц) смеси диастереомеров: $\delta = 2.69$ (уш. с., 1H + 1H, OH), 3.59 (AB-система, $^2J = 13.8$ Гц, 1H, CH_2), 3.63 (AB-система, $^2J = 13.8$ Гц, 1H, CH_2), 3.67 (AB-система, $^2J = 13.4$ Гц, 2H, CH_2), 7.54-7.71 (м, 16H + 16H, CH, Ph), 7.67-7.77 (м, 3H + 3H, CH, Ph).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц) смеси диастереомеров: $\delta = 48.9$ (CH_2 , **B**), 49.4 (CH_2 , **A**), 90.7 (C, **B**), 92.0 (C, **A**), 107.3 (ОСОН, **B**), 108.0 (ОСОН, **A**), 122.9 (**B**), 123.1 (**A**), 123.6 (**B**), 123.8 (**A**), 125.7 ($\times 2$), 125.9 ($\times 2$), 126.4 ($\times 3$), 126.4, 126.6, 127.2, 127.5, 127.8, 127.9 ($\times 2$), 128.0 ($\times 7$), 128.2, 128.4, 128.4 ($\times 3$), 128.7 (**B**), 128.9 (**A**), 128.9 (**B**), 129.0 (**A**), 131.2 ($\times 2$), 131.3 ($\times 2$), (CH, Ph), 136.2 (**B**), 136.8 (**A**), 141.9, 142.0, 142.4, 143.0, 143.1, 143.5, 144.7, 145.5 (C).

ИК-спектр (KBr): $\nu = 3540, 2945, 2880, 1670, 1600, 1460, 1380, 1180, 1070, 1030, 985, 945, 925, 770, 710$ cm^{-1} .

Найдено %: С, 85.99; Н, 5.84. $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{O}_2$. Вычислено %: С, 85.69; Н, 5.86.

3-Азидо-1-[3,3-бис(метоксикарбонил)-1-(дифенил)-1,3-дифенил-1,3-дигидроизобензо-фуран (7a)

К раствору циклопропана **1a** (0.85 ммоль) и 1,3-дифенилизобензофурана **2a** (1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавили при комнатной температуре раствор Me_3SiOTf (1.2 экв.) в 2 мл ДХМ. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 21 ч, после чего вылили в 6 % раствор NaN_3 (15 мл), экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Экстракт промыли водой (3×10 мл), сушили над Na_2SO_4 . Растворитель отогнали при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (петрол. эфир – Et_2O , 1:1). Смесь диастереомеров (**A**:**B**:**C**:**D** = 58:26:9:7); выход 85%; белая пена; $R_f = 0.41$ (петрол. эфир – Et_2O , 1:1).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц) смеси диастереомеров **A** и **B**: $\delta = 2.13\text{-}2.22$ (м, 2H + 2H, CH_2), 2.81-2.98 (м, 1H + 1H, CH), 3.40 (с, 3H, CH_3O), 3.43 (с, 3H, CH_3O), 3.47 (с, 3H,

CH₃O), 3.49-3.65-3.70 (м, 1H + 1H, CH), 3.56 (с, 3H, CH₃O), 6.87-7.40 (м, 19H + 19H, CH, Ph).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 100 МГц) смеси диастереомеров **A** и **B**: δ = 29.3, 30.6 (CH₂); 49.5, 49.6 (CH); 52.2 (×2), 52.3 (×2) (CH₃O); 54.4, 54.8 (CH); 93.9, 94.9 (OC); 103.4, 103.9 (OCN₃); 123.3, 123.3, 123.4, 123.4, 125.5, 125.9, 126.0, 126.5, 126.6, 126.7, 127.3, 127.3, 127.6, 127.6, 127.9, 127.9, 128.2, 128.4, 128.6, 128.8, 129.5, 129.8, 130.6, 132.2, 132.3 (CH, Ph); 136.78, 136.82, 137.2, 137.7, 139.6, 139.9, 140.6, 141.3, 142.4, 142.6 (C, Ph); 169.2, 169.3, 169.5, 169.6 (CO₂Me).

ИК-спектр (вазелиновое масло): ν = 3005, 2110, 1740, 1605, 1512, 1460, 1370, 1290, 1040, 875, 855 см⁻¹.

Найдено %: С, 72.68; Н, 5.45. С₃₃H₂₉N₃O₅. Вычислено %: С, 72.38; Н, 5.34.

3-Метокси-1-[3,3-бис(метоксикарбонил)-1-фенилпропил]-1,3-дифенил-1,3-дигидро-изобензофуран (7b)

К раствору циклопропана **1a** (0.43 ммоль) и 1,3-дифенилизобензофурана **2a** (1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавили при комнатной температуре раствор Me₃SiOTf (1.2 экв.) в 1 мл ДХМ. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 26 ч, после чего выливали в метанольный раствор Et₃N (0.28 мл Et₃N в 5 мл MeOH), экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Экстракт промыли водой (3×10 мл), сушили над Na₂SO₄. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (петрол. эфир – Et₂O, 1:1). Смесь диастереомеров (**A**:**B**:**C**:**D** = 61:22:9:8); выход 98 %; белая пена; R_f = 0.20 (петрол. эфир – Et₂O, 1:1).

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц) смеси диастереомеров: δ = 2.35-2.63 (м, 2H + 2H + 2H + 2H, CH₂), 3.00-3.07 (м, 1H + 1H + 1H + 1H, CH), 2.88 (с, 3H, CH₃O, **B**), 2.89 (с, 3H, CH₃O, **C**), 2.90 (с, 3H, CH₃O, **D**), 2.96 (с, 3H, CH₃O, **A**), 3.48-3.54 (м, 1H + 1H + 1H + 1H, CH), 3.49 (с, 3H, CH₃O, **D**), 3.51 (с, 3H, CH₃O, **A**), 3.54 (с, 3H, CH₃O, **C**), 3.57 (с, 3H, CH₃O, **B**), 3.66 (с, 3H, CH₃O, **B**), 3.68 (с, 3H, CH₃O, **A**), 3.69 (с, 3H, CH₃O, **C**), 3.72 (с, 3H, CH₃O, **D**), 6.94-7.70 (м, 19H + 19H + 19H + 19H, CH, Ph).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 100 МГц) диастереомера **A**⁴²: δ = 30.9 (CH₂), 49.8 (CH), 51.5 (CH), 52.3 (CH₃O), 52.4 (CH₃O), 55.3 (CH₃O), 92.6 (OC), 110.9 (OCOMe), 123.9 (CH, Ph), 124.1 (CH, Ph), 126.0 (CH, Ph), 126.8 (CH, Ph), 127.8 (CH, Ph), 128.0 (CH, Ph), 128.7 (CH,

⁴² Из-за низкой интенсивности и перекрывания сигналов минорных диастереомеров произвести их отнесение невозможно.

Ph), 129.2 (CH, Ph), 137.3 (C), 138.3 (C), 140.8 (C), 141.2 (C), 142.8 (C), 169.5 (CO₂Me), 169.7 (CO₂Me).

Найдено (%): С, 75.93; Н, 5.98. С₃₄Н₃₂О₆. Вычислено (%): С, 76.10; Н, 6.01.

Катализируемая TiCl₄ или SnCl₄ реакция диэтил 2-арилциклопропан-1,1-диэтилкарбоксилатов **1 с антраценами (общая методика)**

К антрацену (1.2 ммоль) в сухом ДХМ (20 мл) при -40 °С в атмосфере аргона добавляли кислоту Льюиса (1.2 ммоль). Затем к этой смеси прикапывали раствор циклопропана **1** (1.0 ммоль) в ДХМ (20 мл) в течение 10-15 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 0.5 ч при -40 °С, отогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение указанного времени. Растворитель упаривали на роторном испарителе, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, элюент: гексан – СНCl₃, 1:1).

Диэтил 13-фенил-9,10-дигидро-9,10-пропаноантрацен-11,11-дикарбоксилат (8a**)**

TiCl₄, 4 ч. Выход 0.37 г (85%); белая пена; R_f = 0.50 (CHCl₃); т. пл. 135-136 °С.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц): δ = 1.23 (т, ³J = 7.2 Гц, 3H, CH₃), 1.28 (т, ³J = 7.2 Гц, 3H, CH₃), 1.62 (дд, ²J = 14.2, ³J = 12.4 Гц, 1H, CH₂), 2.48 (дд, ²J = 14.2 Гц, ³J = 4.0 Гц, 1H, CH₂), 3.68 (дд, ³J = 4.0 Гц, ³J = 12.4 Гц, 1H, CHPh), 3.97 (дк, ²J = 10.8 Гц, ³J = 7.2 Гц, 1H, CH₂O), 4.06 (уш. с, 1H, CH), 4.02-4.19 (м, 2H, CH₂O), 4.27 (дк, ²J = 10.8 Гц, ³J = 7.2 Гц, 1H, CH₂O), 5.02 (уш. с, 1H, CH), 7.13-7.39 (м, 12H), 7.82 (уш. д, ³J = 7.6 Гц, 1H).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 100 МГц): δ = 14.0 (2×CH₃), 35.7 (CH₂), 42.2 (CHPh), 49.4 (CH), 53.3 (CH), 56.7 (C), 61.1 (CH₂O), 61.6 (CH₂O), 125.3 (CH), 125.8 (CH), 126.5 (CH), 126.67 (CH), 126.70 (CH), 127.4 (3×CH), 127.6 (CH), 128.2 (CH), 128.7 (2×CH), 129.2 (CH), 138.1 (C), 139.0 (C), 139.6 (C), 146.3 (C), 146.7 (C), 169.8 (CO₂Et), 171.1 (CO₂Et).

Найдено (%): С, 79.26; Н, 6.55. С₂₉Н₂₈О₄. Вычислено (%): С, 79.09; Н, 6.36.

Диметил 2-[(2,3,4-триметокси-10,11-дигидро-5H-5,10-[1,2]бензодибензо[*a,d*][7]аннулен-11-ил)метил]малонат (9a**)**

SnCl₄, 18 ч. Выход 0.35 г (70%); белая пена; R_f 0.20 (CHCl₃); т. пл. 72-73 °С.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц): δ = 2.12 (м, 1H, CH₂), 2.46 (м, 1H, CH₂), 3.05 (уш. д, ³J = 11.3 Гц, 1H, CH), 3.79 (с, 3H, CH₃), 3.80 (с, 3H, CH₃), 3.89 (с, 3H, CH₃), 3.90 (с, 3H, CH₃), 4.00 (дд, ³J = 4.0 Гц, ³J = 11.6 Гц, 1H, CH(CO₂Me)₂), 4.08 (с, 3H, CH₃), 4.20 (д, ³J = 11.3 Гц, 1H, CH), 5.63 (с, 1H, CH), 6.61 (с, 1H, CH), 7.15-7.50 (м, 8H).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц): $\delta = 36.1$ (CH_2), 42.6 (CH), 43.7 (CH), 47.8 (CH), 49.9 (CH), 52.8 ($2\times\text{CH}_3$), 55.9 (CH_3), 60.8 (CH_3), 61.6 (CH_3), 111.5 (CH), 125.0 (CH), 125.9 (CH), 126.2 (CH), 126.3 (CH), 126.4 (CH), 126.6 (CH), 126.8 (CH), 127.9 (CH), 133.4 (C), 138.4 (C), 140.4 ($2\times\text{C}$), 144.7 (C), 145.4 (C), 149.3 (C), 151.9 (C), 153.2 (C), 169.7 (CO_2Me), 169.8 (CO_2Me).

Найдено (%): С, 71.50; Н, 5.91. $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{O}_7$. Вычислено (%): С, 71.70; Н, 6.02.

Диэтил [2-(10-метил-9-антрил)-2-фенилэтил]малонат (10)

TiCl_4 , 3 ч, кипячение. Выход 0.30 г (67%); желтое твердое вещество; $R_f = 0.26$ (CHCl_3); т. пл. 69-70 °С.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta = 1.06$ (т, $^3J = 7.1$ Гц, 3Н, CH_3), 1.07 (т, $^3J = 7.1$, 3Н, CH_3), 2.79 (дд, $^3J = 4.5$ Гц, $^3J = 10.4$ Гц, 1Н, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$), 3.19-3.25 (м, 1Н, CH_2), 3.18 (с, 3Н, CH_3), 3.43-3.49 (м, 1Н, CH_2), 3.85-3.96 (м, 2Н, CH_2O), 4.06-4.30 (м, 2Н, CH_2O), 5.82 (дд, $^3J = 5.2$ Гц, $^3J = 10.6$ Гц, 1Н, CHPh), 7.14-7.61 (м, 9Н, Ph), 8.20-8.45 (м, 4Н, Ph).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц): $\delta = 13.8$ ($2\times\text{CH}_3$), 14.6 (CH_3), 32.3 (CH_2), 39.8 (CHPh), 50.1 ($\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$), 61.3 ($2\times\text{CH}_2\text{O}$), 124.7 ($3\times\text{CH}$), 125.6 ($3\times\text{CH}$), 125.9 (CH), 127.0 ($3\times\text{CH}$), 128.2 (C), 128.5 ($3\times\text{CH}$), 128.7 (C), 128.8 (C), 130.0 (C), 132.4 (C), 130.3 (C), 144.6 (C), 169.2 (CO_2Et), 169.4 (CO_2Et).

Найдено (%): С, 79.40; Н, 6.70. $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{O}_4$. Вычислено (%): С, 79.27; Н, 6.65.

Диэтил [2-(9,10-диметил-2-антрил)-2-фенилэтил]малонат (11а)

TiCl_4 , 24 ч. Выход 51%; желтое масло; $R_f = 0.52$ (CHCl_3).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta = 1.25$ (т, $^3J = 7.2$ Гц, 3Н, CH_3), 1.30 (т, $^3J = 7.2$ Гц, 3Н, CH_3), 2.81-2.91 (м, 2Н, CH_2), 3.07 (с, 3Н, CH_3), 3.12 (с, 3Н, CH_3), 3.35-3.42 (м, 1Н, CH), 4.14-4.19 (м, 1Н, CH), 4.20-4.29 (м, 4Н, $2\times\text{OCH}_2$), 7.02-7.13 (м, 2Н, Ph), 7.20-7.42 (м, 4Н, Ph), 7.48-7.57 (м, 2Н, Ph), 8.21 (уш. с, 1Н, Ph), 8.23-8.37 (м, 3Н, Ph).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц): $\delta = 14.1$ ($4\times\text{CH}_3$), 34.0 (CH_2), 49.1 (CH), 50.4 (CH), 61.4 ($2\times\text{CH}_2\text{O}$), 123.4 (CH), 124.6 (CH), 124.8 (CH), 125.3 ($2\times\text{CH}$), 125.5 (CH), 126.0 (CH), 126.7 (CH), 127.5 (C), 128.0 (C), 128.1 ($2\times\text{CH}$, Ph), 128.7 ($2\times\text{CH}$, Ph), 128.9 (C), 129.8 (C), 130.2 (C), 139.1 (C), 143.3 (C), 169.5 ($2\times\text{CO}_2\text{Et}$).

Найдено (%): С, 79.26; Н, 6.53. $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{O}_4$. Вычислено (%): С, 79.46; Н, 6.88.

Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : Найдено 468.5842 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{O}_4^+$. Вычислено 468.5834.

Диэтил [2-(10-оксо-9,10-дигидроантрацен-9-ил)-2-фенилэтил]малонат (12)

TiCl₄ (1.5 экв.), 6 ч, кипячение. Выход 0.34 г (75%); светло-желтые кристаллы; $R_f = 0.35$ (CHCl₃). т. пл. 104-105 °С.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц): $\delta = 1.14$ (т, ³J = 7.2 Гц, 3H, CH₃), 1.17 (т, ³J = 7.2 Гц, 3H, CH₃), 2.31 (ддд, ²J = 14.0 Гц, ³J = 12.8 Гц, ³J = 4.4 Гц, 1H, CH₂), 2.56 (ддд, ²J = 14.0 Гц, ³J = 10.5 Гц, ³J = 3.8 Гц, 1H, CH₂), 3.05 (дд, ³J = 4.4 Гц, ³J = 10.5 Гц, 1H, CH(CO₂Et)₂), 3.12-3.17 (м, 1H, CHPh), 3.97-4.18 (м, 4H, OCH₂), 4.46 (д, ³J = 3.8 Гц, 1H, CH), 6.07 (д, ³J = 7.8 Гц, 2H, Ph), 6.91 (т, ³J = 7.8 Гц, 2H, Ph), 7.08 (т, ³J = 7.8 Гц, 1H), 7.28-7.56 (м, 6H), 7.92 (д, ³J = 7.8 Гц, 1H), 8.02 (д, ³J = 7.8 Гц, 1H).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 100 МГц): $\delta = 13.9$ (CH₃), 14.1 (CH₃), 31.8 (CH₂), 49.8 (CH), 50.2 (CH), 54.2 (CH), 61.3 (CH₂O), 61.4 (CH₂O), 126.4 (CH), 126.7 (CH), 127.1 (CH), 127.3 (CH), 127.4 (CH), 127.7 (2×CH), 128.2 (CH), 128.7 (CH), 129.1 (2×CH), 131.7 (CH), 132.3 (CH), 133.2 (C), 134.2 (C), 136.2 (C), 140.8 (C), 143.6 (C), 169.1 (CO₂Et), 169.2 (CO₂Et), 183.8 (CO).

Найдено (%): С, 76.46; Н, 6.25. C₂₉H₂₈O₅. Вычислено (%): С, 76.30; Н, 6.18.

Диэтил [2-(2,4-диметоксифенил)-2-фенилэтил]малонат (**14**)

1,3-Диметоксибензол (**13**) (110 мг, 0.8 ммоль), 2-фенил-1,1-дикарбозетоксициклопропан **1a** (0.8 ммоль) и Yb(OTf)₃ (25 мг, 0.04 ммоль) растворяли в сухом хлорбензоле (4 мл) и перемешивали в присутствии активированных молекулярных сит 4 Å в атмосфере аргона при кипячении с обратным холодильником в течение 6 ч. Затем реакционную смесь фильтровали, растворитель упаривали в вакууме, а конечный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, элюент: гексан – CHCl₃, 1:1). Выход 0.23 г (73%); $R_f = 0.20$ (CHCl₃); бесцветная жидкость.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц): $\delta = 1.26$ (т, ³J = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 1.27 (т, ³J = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 2.57-2.73 (м, 2H, CH₂), 3.30 (т, ³J = 7.3 Гц, 1H, CH(CO₂Et)₂), 3.74 (с, 3H, OCH₃), 3.77 (с, 3H, OCH₃), 4.10-4.25 (м, 4H, OCH₂), 4.40 (т, ³J = 8.1 Гц, 1H, CH), 6.45 (д, ⁴J = 2.4 Гц, 1H), 6.48 (дд, ³J = 8.4 Гц, ⁴J = 2.4 Гц, 1H), 7.10-7.35 (м, 6H).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 100 МГц): $\delta = 14.1$ (2×CH₃), 33.9 (CH₂), 40.6 (CH), 50.5 (CH), 54.2 (CH), 55.2 (CH₃O), 55.4 (CH₃O), 61.3 (2×CH₂O), 98.7 (CH, Ph), 104.3 (CH, Ph), 126.1 (CH, Ph), 128.1 (CH, Ph), 127.4 (CH, Ph), 127.7 (2×CH, Ph), 128.2 (CH, Ph), 128.7 (CH, Ph), 129.1 (2×CH, Ph), 131.7 (CH, Ph), 132.3 (CH, Ph), 133.2 (C), 134.2 (C), 136.2 (C), 140.8 (C), 143.6 (C), 169.1 (CO₂Et), 169.2 (CO₂Et), 183.8 (CO).

Найдено (%): С, 68.94; Н, 7.13. C₂₃H₂₈O₄. Вычислено (%): С, 68.98; Н, 7.05.

**Взаимодействие диалкил 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов 1 с 1,3-диенами
2g-k (общая методика)**

Раствор TiCl_4 (0.7–1.2 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли к раствору циклопропана **1** (1.0 ммоль) в ДХМ при пониженной температуре (см. ниже) в атмосфере аргона. К полученной смеси был добавлен раствор диена (2.0-4.0 ммоль) в ДХМ. Реакционную смесь перемешивали при указанной температуре в течение указанного времени, а затем вылили в 10 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 . После экстракции ДХМ (3×10 мл) объединенные органические фракции промывали водным раствором динатриевой соли ЭДТА (3×10 мл), затем водой (2 × 10 мл), сушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель упаривали в вакууме, а конечный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2) для получения циклопентанов **15**.

Диэтил 2-метил-2-(проп-1-ен-2-ил)-4-фенилциклопентан-1,1-дикарбоксилат (15a)

К раствору циклопропана **1a** (0.30 г, 1.15 ммоль) в ДХМ (7 мл) при температуре $-20\text{ }^\circ\text{C}$ добавляли раствор TiCl_4 (0.15 мл, 1.37 ммоль) в ДХМ (1 мл). К полученной смеси по каплям добавляли раствор 2,3-диметилбутадиена (**2g**) (0.30 г, 3.75 ммоль) в ДХМ (5 мл) в течение 10-15 мин. Реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры, а затем кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Обработка проводилась в соответствии с общей методикой. Выход 210 мг (53%); *dr* 85:15. (2*RS*,4*RS*)-**15a** (основной изомер) был выделен в виде светло-желтого масла; $R_f = 0.62$ (CHCl_3).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta = 1.26$ (т, $^3J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3), 1.29 (т, $^3J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3), 1.48 (с, 3H, CH_3), 1.95 (дд, $^2J = 12.3$ Гц, $^3J = 6.6$ Гц, 1H, H^a -5), 1.98 (с, 3H, CH_3), 2.60 (дд, $^2J = 14.6$ Гц, $^3J = 8.6$ Гц, 1H, H^a -3), 2.68 (уш. д, $^2J = 12.3$ Гц, 1H, H^b -5), 2.93 (дд, $^2J = 14.6$ Гц, $^3J = 10.5$ Гц, 1H, H^b -3), 3.38–3.48 (м, 1H, C-4), 4.14 (к, $^3J = 7.1$ Гц, 2H, CH_2O), 4.23 (к, $^3J = 7.1$ Гц, 2H, CH_2O), 4.85 (уш. с, 1 H, $\text{CH}_2=$), 4.95 (уш. с, 1H, $\text{CH}_2=$), 7.20–7.25 (м, 1 H, Ph), 7.31–7.36 (м, 2 H, Ph), 7.49 (уш. д, $^3J = 7.5$ Гц, 2H, Ph).

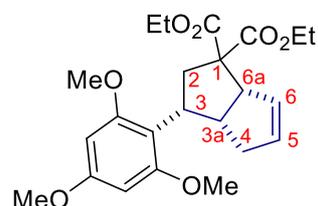
Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц): $\delta = 13.9$ (CH_3), 14.0 (CH_3), 21.9 (CH_3), 23.9 (CH_3), 40.8 (C-4), 42.8 (C-3), 47.8 (C-5), 54.5 (C-2) 60.8 (CH_2O), 61.1 (CH_2O), 66.5 (C-1), 111.7 ($\text{CH}_2=$), 126.2 (CH, Ph), 127.6 (2×CH, Ph), 128.4 (2×CH, Ph), 144.8 (C), 149.4 (C), 170.9 (CO_2Et), 172.6 (CO_2Et).

ИК-спектр (пленка): $\nu = 2960, 1748, 1730, 1453, 1371, 1251, 1188, 1097, 1037\text{ см}^{-1}$.

Найдено (%): C, 72.85; H, 8.01. $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4$. Вычислено (%): C, 73.23; H, 8.19.

Диэтил 3-(2,4,6-триметоксифенил)-3,3a,4,6a-тетрагидропентален-1,1(2H)-дикарбоксилат (15I)

К раствору циклопропана **1s** (0.2 г, 0.57 ммоль) и циклопентадиена (**2I**) (0.15 г, 2,27 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли Sn(OTf)₂ (24 мг, 10 мол% по отношению к **1s**) при -50 °С в присутствии молекулярных сит 4 Å. Реакционную смесь медленно нагревали



до -20 °С, перемешивали в течение 15 мин, затем нагревали до 5 °С и перемешивали при этой температуре еще 2 ч. Обработку проводили по общей методике, что привело к получению **15I**. Выход 155 мг (65%); белое твердое вещество; т. пл. 173-174 °С; смесь изомеров (*dr* 78:22); *R_f* = 0.38 (петролейный эфир – диэтиловый эфир, 1:1).

(3RS,3aRS,6aRS)-15I (основной изомер): Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 600 МГц): δ = 1.24 (т, ³*J* = 7.2 Гц, 3H, CH₃), 1.28 (т, ³*J* = 7.2 Гц, 3H, CH₃), 2.10–2.12 (м, 1H, H^a-4), 2.29 (дддд, ²*J* = 16.8 Гц, ³*J* = 5.1 Гц, ³*J* = 7.9 Гц, ⁴*J* = 2.6 Гц, 1H, H^b-4), 2.45 (дд, ²*J* = 12.9 Гц, ³*J* = 12.0 Гц, 1H, H^a-2), 2.51 (дд, ²*J* = 12.9 Гц, ³*J* = 7.6 Гц, 1H, H^b-2), 3.24 (дддд, ³*J* = 1.9 Гц, ³*J* = 7.9 Гц, ³*J* = 9.5 Гц, ³*J* = 10.5 Гц, 1H, H-3a), 3.71 (ддд, ³*J* = 7.6 Гц, ³*J* = 10.5 Гц, ³*J* = 12.0 Гц, 1H, H-3), 3.76 (с, 6H, CH₃O), 3.80 (с, 3H, CH₃O), 4.10–4.16 (м, 1H, H-6a), 4.13–4.19 (м, 2H, CH₂O), 4.23–4.29 (м, 2H, CH₂O), 5.51–5.58 (м, 1H, H-5), 5.65–5.68 (м, 1H, H-6), 6.15 (с, 2H, CH, Ar).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 150 МГц): δ = 14.1 (CH₃), 14.2 (CH₃), 37.7 (CH₂), 39.4 (CH₂), 40.6 (CH), 45.7 (CH), 55.2 (CH₃O), 55.7 (2×CH₃O), 57.0 (CH), 60.7 (CH₂O), 61.0 (CH₂O), 63.5 (C), 91.1 (2 × CH, Ar), 110.7 (C, Ar), 130.1 (CH=), 131.4 (CH=), 159.5 (C, Ar), 159.8 (2×C, Ar), 171.5 (CO₂Et), 172.9 (CO₂Et).

GC-MS: *m/z* (%) = 419 (27) [M+1]⁺, 418 (100) [M]⁺, 351 (43), 344 (36), 307 (35), 306 (66), 271 (47), 263 (29), 207 (43), 195 (32), 194 (49), 181 (62), 179 (29), 178 (33), 168 (49).

ИК-спектр (пленка): ν = 2960, 1735, 1580, 1455, 1235, 1140, 1050, 985, 915, 830, 810, 705 см⁻¹.

Найдено (%): C, 65.91; H, 7.34. C₂₃H₃₀O₇. Вычислено (%): C, 66.01; H, 7.32.

2,3-Дифенил-1-[(E)-стирил]-7,9-дiazаспиро[4.5]декан-6,8,10-трион (16)

К раствору циклопентана **15h** (200 мг, 0.454 ммоль) в ДМСО (0.9 мл) последовательно добавляли мочевины (163 мг, 2.72 ммоль) и *t*-BuOK (112 мг, 1.0 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали 0.1 N водн. раствором HCl (20 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×25 мл), объединенные органические фракции

промывали водой (2×25 мл) и нас. раствором соли (25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель упаривали в вакууме, а конечный остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, элюент: петролейный эфир – EtOAc, 1:1). Выход 210 мг (57%); белое твердое вещество; смесь диастереомеров (1*RS*,2*SR*,3*RS*)-**A**/(1*RS*,2*SR*,3*SR*)-**B** = 64:36); *R_f* = 0.61 (петролейный эфир – EtOAc, 1:1).

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 600 МГц): δ = 2.55 (дд, ²*J* = 13.6 Гц, ³*J* = 10.2 Гц, 1H, CH₂, **A**), 2.70 (дд, ²*J* = 13.6 Гц, ³*J* = 8.2 Гц, 1H, CH₂, **A**), 2.74 (дд, ²*J* = 14.5 Гц, ³*J* = 9.3 Гц, 1H, CH₂, **B**), 2.88 (дд, ²*J* = 14.5 Гц, ³*J* = 5.4 Гц, 1H, CH₂, **B**), 3.28-3.33 (м, 1H, CH, **A**), 3.43-3.51 (м, 2H, CH, **A**), 3.72 (дд, ³*J* = 9.6 Гц, ³*J* = 12.3 Гц, 1H, CH, **B**), 3.83 (ддд, ³*J* = 5.4 Гц, ³*J* = 9.3 Гц, ³*J* = 9.6 Гц, 1H, CH, **B**), 4.03 (дд, ³*J* = 9.4 Гц, ³*J* = 12.3 Гц, 1H, CH, **B**), 5.71 (дд, ³*J* = 9.4 Гц, ³*J* = 15.8 Гц, 1H, CH=, **B**), 5.83 (дд, ³*J* = 9.6 Гц, ³*J* = 15.8 Гц, 1H, CH=, **A**), 6.14 (д, ³*J* = 15.8 Гц, 1H, CH=, **A**), 6.32 (д, ³*J* = 15.8 Гц, 1H, CH=, **B**), 6.57 (уш. д, ³*J* = 7.3 Гц, 1H, Ph, **A**), 6.71–7.13 (м, 14H + 15H, Ph, **A**, **B**).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 150 МГц): δ = 39.1 (CH₂, **B**), 41.2 (CH₂, **A**), 50.0 (CH, **B**), 52.8 (CH, **B**), 54.4 (CH, **B**), 58.3 (CH, **A**), 59.6 (C, **A**), 61.5 (C, **B**), 64.1 (CH, **A**), 124.5 (CH, **B**), 124.6 (CH, **A**), 125.67 (CH, **B**), 125.72 (2 × CH, **B**), 126.11 (CH, **A**), 126.16 (2×CH, **A**), 126.4 (2×CH, **B**), 126.5 (CH, **A**), 127.3 (2×CH, **B**), 127.42 (CH, **A**), 127.44 (CH, **B**), 127.51 (2×CH, **A**), 127.55 (2×CH, **A**), 127.59 (2×CH, **B**), 127.61 (CH, **A**), 127.97 (CH, **B**), 128.08 (2 × CH, **A**), 128.12 (2×CH, **A**), 128.17 (2×CH, **A**), 128.18 (2×CH, **A**), 128.6 (2×CH, **B**), 128.8 (CH, **A**), 129.5 (CH, **B**), 135.2 (C, **A**), 136.1 (C, **B**), 138.1 (C, **B**), 138.6 (C, **A**), 141.4 (C, **A**), 142.5 (C, **B**), 150.1 (C+C, **A**, **B**), 172.86 (CO, **B**), 172.96 (CO, **A**), 173.8 (CO, **B**), 174.5 (CO, **A**).

Найдено (%):C, 76.78; H, 5.78; N, 6.31. C₂₈H₂₄N₂O₃. Вычислено (%):C, 77.04; H, 5.54; N, 6.42.

Метил 1,1,6а-триметил-3-оксо-5-фенилгексагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-3а-карбоксилат (17)

Раствор TiCl₄ (0.17 мл, 1.54 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) добавляли к раствору циклопропана **1b** (0.30 г, 1.28 ммоль) в ДХМ (3 мл) при -5 °С. К полученной смеси по каплям в течение 2-3 мин добавляли раствор 2,3-диметилбутадиена (**2g**) (0.30 г, 3.75 ммоль) в ДХМ (0.7 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Затем добавляли ледяную уксусную кислоту (0.73 мл, 12.8 ммоль) и смесь дополнительно кипятили в течение 5 мин. Обработка проводилась по общей методике, что привело к получению

целевого продукта **17**. Выход 209 мг (54%); светло-желтая жидкость; смесь диастереомеров; *dr* 88:12; $R_f = 0.38$ (петролейный эфир – диэтиловый эфир, 1:1).

(**3aRS,5RS,6aSR**)-**8** (основной изомер): Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц): $\delta = 1.22$ (с, 3H, CH_3), 1.41 (с, 3H, CH_3), 1.43 (с, 3H, CH_3), 1.91 (ддд, $^2J = 12.3$ Гц, $^3J = 5.5$ Гц, $^4J = 2.0$ Гц, 1H, $\text{H}^{\text{a-6}}$), 2.06 (дд, $^2J = 12.3$ Гц, $^3J = 12.5$ Гц, 1H, $\text{H}^{\text{b-6}}$), 2.40 (дд, $^2J = 14.1$ Гц, $^3J = 10.9$ Гц, 1H, $\text{H}^{\text{a-4}}$), 2.98 (ддд, $^2J = 14.1$ Гц, $^3J = 8.8$ Гц, $^4J = 2.0$ Гц, 1H, $\text{H}^{\text{b-4}}$), 3.46–3.52 (м, 1H, CHPh), 3.80 (с, 3H, CH_3O), 7.22–7.33 (м, 5H, Ph).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц): $\delta = 17.9$ (CH_3), 23.0 (CH_3), 25.5 (CH_3), 43.6 (CH_2), 44.0 (CH), 46.6 (CH_2), 52.7 (CH_3O), 58.1 (C), 65.0 (C), 86.9 (C-1), 126.8 (CH, Ph), 127.0 ($2\times\text{CH}$, Ph), 128.6 ($2\times\text{CH}$, Ph), 142.0 (C), 171.2 (CO_2Me), 176.2 (CO_2Me).

(**3aRS,5SR,6aSR**)-**8** (минорный изомер): Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц): $\delta = 1.19$ (с, 3H, CH_3), 1.50 (с, 3H, CH_3), 1.51 (с, 3H, CH_3), 2.15–2.20 (м, 2H, CH_2), 2.56 (дд, $^2J = 13.2$ Гц, $^3J = 6.7$ Гц, 1H, CH_2), 2.85 (дд, $^2J = 13.2$ Гц, $^3J = 9.3$ Гц, 1H, CH_2), 3.61 (с, 3H, CH_3O).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц): $\delta = 22.1$ (CH_3), 25.1 (CH_3), 27.2 (CH_3), 42.6 (CH_2), 42.7 (CH), 46.8 (CH_2), 52.5 (CH_3O), 58.1 (C), 65.0 (C), 86.9 (C-1), 127.5 (CH, Ph), 127.8 ($2\times\text{CH}$, Ph), 128.5 ($2\times\text{CH}$, Ph), 142.0 (C), 169.8 (CO_2Me), 175.6 (CO_2Me).

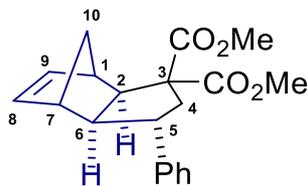
GC-MS: m/z (%) = 302 [M] $^+$ (10), 197 (10), 187 (14), 186 (14), 185 (100), 183 (14), 169 (10), 157 (22), 153 (21), 141 (14), 129 (10), 115 (12), 91 (23), 77 (10), 43 (15).

ИК-спектр (пленка): $\nu = 2730, 1770, 1740, 1460, 1732, 1440, 1380, 1280, 1250, 1160, 1130, 1110, 1090, 1040, 920, 750, 710$ cm^{-1} .

Найдено (%): C, 71.42; H, 7.48. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4$. Вычислено (%): C, 71.50; H, 7.33.

Диметил (**IRS,5SR,7SR**)-5-фенилтрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3,3-дикарбоксилат (**18**)

Раствор SnCl_4 (0.18 мл, 1.5 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли к перемешиваемому раствору циклопропана **1b** (280 мг, 1.2 ммоль) и норборнадиена (**2m**) (360 мг, 3.9 ммоль) в ДХМ (12 мл) при -60 °С в присутствии молекулярных сит 4 Å. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали еще 20 ч. Обработку проводили по общей методике, что привело к получению **18**; выход 233 мг (58%); бесцветное масло; $R_f = 0.37$ (петролейный эфир – этил ацетат, 5:1).



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц): $\delta = 1.52$ – 1.58 (м, $^2J = 9.3$ Гц, $^3J_{7,10} = 1.5$ Гц, $^3J_{1,10} = 1.5$ Гц, $^4J_{2,10} = 1.6$ Гц, $^4J_{6,10} = 1.6$ Гц, 1H, *анти*-H-10), 1.66 (уш. с, $^2J = 9.3$ Гц, 1H, *син*-H-10),

2.29–2.32 (м, $^2J = 12.5$ Гц, $^3J_{5,4''} = 12.3$ Гц, 1H, *экзо*-H-4), 2.34 (уш. т, $^3J_{2,6} = 9.3$ Гц, $^3J_{7,6} = 9.0$ Гц, 1 H, H-6), 2.54–2.59 (м, 1H, H-7), 3.09–3.13 (м, 1H, H-1), 3.18–3.22 (м, $^3J_{6,5} = 9.0$ Гц, $^3J_{4',5} = 6.2$ Гц, $^3J_{4'',5} = 12.3$ Гц, 1H, H-5), 3.21–3.25 (м, $^2J = 12.5$ Гц, $^3J_{5,4'} = 6.2$ Гц, 1H, *эндо*-H-4), 3.57 (d, $^3J_{1,2} = 3.0$ Гц, 1H, H-2), 3.61 (с, 3H, CH₃O), 3.68 (с, 3H, CH₃O), 6.00 (дд, $^3J_{7,8} = 3.0$ Гц, $^3J_{9,8} = 5.7$ Гц, 1H, H-8), 6.14 (дд, $^3J_{1,9} = 3.0$ Гц, $^3J_{8,9} = 5.7$ Гц, 1H, H-9), 7.14–7.27 (м, 5H, Ph).

¹³C NMR (CDCl₃, 150 МГц): $\delta = 42.9$ (C-10), 43.6 ($^1J_{\text{CH}} = 150$ Гц, C-1, C-7), 46.8 (C-4), 48.5 ($^1J_{\text{CH}} = 128$ Гц, C-5), 51.9 ($^1J_{\text{CH}} = 143$ Гц, C-2), 52.6 (CH₃O), 52.8 (CH₃O), 55.0 ($^1J_{\text{CH}} = 139$ Гц, C-6), 60.9 (C-3), 126.4 (CH, Ph), 127.3 (2×CH, Ph), 128.5 (2×CH, Ph), 138.3 (CH=), 139.1 (CH=), 143.5 (C, Ph), 171.6 (CO₂Me), 172.6 (CO₂Me).

Найдено (%): С, 73.35; Н, 6.54. C₂₀H₂₂O₄. Вычислено (%): С, 73.60; Н, 6.79.

Взаимодействие ДА циклопропанов с алкенами. синтеза соединений **20** и **21** (общая методика)

К 0.03 М раствору ДАЦП **1** (1 экв.) и алкена **2** (4 экв.) в дихлорметане добавляют раствор SnCl₄ в дихлорметане (1.4 экв., 1 мл) в атмосфере аргона при указанной температуре. Реакционную смесь перемешивают в течение указанного времени. За ходом реакции наблюдают методами ТСХ и ¹H ЯМР. При достижении полной конверсии циклопропана **1** реакционную смесь выливают в насыщенный раствор NaHCO₃ (1:1 по объему), органический слой отделяют, водный слой экстрагируют дихлорметаном (3×5 мл). Объединенные органические фракции промывают водным раствором Трилона Б (5 мл), высушивают безводным Na₂SO₄. Растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле.

Диметил (2*RS*,4*RS*)- и (2*RS*,4*SR*)-2-(4-бромфенил)-4-(тиофен-2-ил)циклопентан-1,1-дикарбоксилат (**20a**) был синтезирован из диметил 2-(тиофен-2-ил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата **1a** (240 мг, 1.0 ммоль) и 4-бромстирола **19a** (526 мкл, 4.0 ммоль) при действии SnCl₄ (164 мкл, 1.4 ммоль), используя общую методику (добавление кислоты Льюиса при –95 °С и медленное нагревание смеси до 40 °С в течение 2 ч). Выход 179 мг (43%); смесь диастереомеров (2*RS*,4*RS*)-**3a**:(2*RS*,4*SR*)-**3a** (A:B) = 50:50; бесцветное масло; $R_f = 0.68$ (петролейный эфир – этилацетат, 3:1).

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 600 МГц): $\delta = 2.23$ –2.28 (м, 1H, CH₂), 2.30 (уш. дд, $^2J = 13.9$ Гц, $^3J = 7.0$ Гц, 1H, CH₂), 2.35 (ддд, $^2J = 13.9$ Гц, $^3J = 8.4$ Гц, $^3J = 6.3$ Гц, 1H, CH₂), 2.50 (дддд, $^2J = 13.9$ Гц, $^3J = 12.4$ Гц, $^3J = 6.5$ Гц, $^4J = 1.4$ Гц, 1H, CH₂), 2.57 (ддд, $^2J = 13.9$ Гц,

$^3J = 8.4$ Гц, $^3J = 6.3$ Гц, 1H, CH₂), 2.66 (ддд, $^2J = 13.9$ Гц, $^3J = 7.5$ Гц, $^3J = 1.6$ Гц, 1H, CH₂), 2.93 (дд, 1H, $^3J = 13.8$ Гц, $^3J = 12.1$ Гц, CH₂), 3.15 (дд, $^3J = 13.9$ Гц, $^3J = 7.7$ Гц, 1H, CH₂), 3.19 (с, 3H, OCH₃), 3.25 (с, 3H, OCH₃), 3.40–3.48 (м, 1H, CHTh), 3.73 (с, 3H, OCH₃), 3.79 (с, 3H, OCH₃), 4.02–4.08 (м, 1H, CHTh), 4.24 (дд, $^3J = 12.1$ Гц, $^3J = 6.5$ Гц, 1H, CHAr), 4.29 (дд, $^3J = 8.4$ Гц, $^3J = 7.5$ Гц, 1H, CHAr), 6.85 (уш. д, $^3J = 3.5$ Гц, 1H, CH, Th), 6.94 (дд, $^3J = 5.1$ Гц, $^3J = 3.5$ Гц, 1H, CH, Th), 6.95 (уш. д, $^3J = 3.5$ Гц, 1H, CH, Th), 6.98 (дд, $^3J = 5.1$ Гц, $^3J = 3.5$ Гц, 1H, CH, Th), 7.16 (уш. д, $^3J = 5.1$ Гц, 1H, CH, Th), 7.19 (уш. д, $^3J = 5.1$ Гц, 1H, CH, Th), 7.20 (д, $^3J = 8.4$ Гц, 2H, 2×CH, Ar), 7.21 (д, $^3J = 8.4$ Гц, 2H, 2×CH, Ar), 7.41 (д, $^3J = 8.4$ Гц, 4H, 4×CH, Ar).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 150 МГц): $\delta = 38.8$ (CH), 38.9 (CH), 40.5 (CH₂), 41.2 (CH₂), 43.0 (CH₂), 43.6 (CH₂), 49.1 (CH), 50.1 (CH), 52.1 (OCH₃), 52.1 (OCH₃), 52.8 (OCH₃), 52.9 (OCH₃), 65.0 (C), 65.7 (C), 120.9 (C), 121.0 (C), 123.2 (CH, Th), 123.28 (CH, Th), 123.31 (CH, Th), 123.4 (CH, Th), 126.8 (CH, Th), 126.8 (CH, Th), 130.3 (2×CH, Ar), 130.4 (2×CH, Ar), 131.1 (4×CH, Ar), 138.7 (C), 139.3 (C), 146.5 (C), 148.7 (C), 170.6 (CO₂Me), 170.8 (CO₂Me), 172.2 (CO₂Me), 172.7 (CO₂Me).

ИК-спектр (тонкий слой): $\nu = 3310, 3015, 2965, 2860, 1735, 1445, 1370, 1270, 1230, 1170, 1080, 1000, 960, 935, 892, 800, 744$ см⁻¹.

Найдено (%): C, 53.65; H, 4.19. C₁₉H₁₉BrO₄S. Вычислено (%): C, 53.91; H, 4.52.

Диметил (4RS,6SR)- и (4RS,4RS)-2-[[4-(4-бромфенил)-5,6-дигидро-4H-циклопента[b]тиофен-6-ил]метил}малонат (4a) был синтезирован из диметил 2-(тиофен-2-ил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата **1t** (240 мг, 1.0 ммоль) и 4-бромстирола **19a** (535 мкл, 4.0 ммоль) при действии SnCl₄ (164 мкл, 1.4 ммоль), используя общую методику (80 °C, 3 ч). Выход 275 мг (65%); смесь диастереомеров **(4RS,6SR)-4a:(4RS,6RS)-4a** (A:B) = 50:50; бесцветное масло; $R_f = 0.15$ (петролейный эфир: этилацетат, 10:1).

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 600 МГц): $\delta = 2.11$ –2.26 (м, 2H + 2H, CH₂, **A, B**), 2.36–2.40 (м, 1H, CH₂, **B**), 2.43–2.48 (м, 1H, CH₂, **B**), 2.54 (ддд, 1H, CH₂, **A**, $^2J = 13.0$ Гц, $^3J = 7.7$ Гц, $^3J = 6.2$ Гц), 2.62 (ддд, 1H, CH₂, **A**, $^2J = 13.0$ Гц, $^3J = 8.1$ Гц, $^3J = 4.4$ Гц), 3.11 (ддд, 1H, CH, **B**, $^2J = 12.6$ Гц, $^3J = 7.8$ Гц, $^3J = 7.5$ Гц), 3.30–3.35 (м, 1H, CH, **A**), 3.58–3.61 (м, 1H + 1H, CH, **A, B**), 3.76 (с, с, 3H + 3H, CH₃O + CH₃O, **A, B**), 3.78 (с, 3H, CH₃O, **B**), 3.79 (с, 3H, CH₃O, **A**), 4.19 (д.д, 1H, CH, **B**, $^3J = 8.0$ Гц, $^3J = 7.8$ Гц), 4.31 (дд, 1H, CH, **A**, $^3J = 7.2$ Гц, $^3J = 6.9$ Гц), 6.60 (д, $^3J = 4.9$ Гц, 1H, CH, Ar, **B**), 6.64 (д, $^3J = 4.9$ Гц, 1H, CH, Ar, **A**), 6.98 (д, $^3J = 8.5$ Гц, 2H, 2×CH, Ar, **A**), 7.08 (д, $^3J = 8.6$ Гц, 2H, 2×CH, Ar, **B**), 7.23 (д, $^3J = 4.9$

Гц, 1H + 1H, CH + CH, Ar, **A, B**), 7.39 (д, $^3J = 8.5$ Гц, 2H, 2×CH, Ar, **A**), 7.42 (д, $^3J = 8.6$ Гц, 2H, 2×CH, Ar, **B**).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц): $\delta = 35.2$ (CH_2 , **A**), 35.6 (CH_2 , **B**), 39.1 (CH, **A**), 39.8 (CH, **B**), 45.5 (CH, **A**), 46.4 (CH, **B**), 47.5 (CH_2 , **A**), 47.9 (CH_2 , **B**), 50.1 (CH, **A**), 50.3 (CH, **B**), 52.6 ($2\times\text{CH}_3\text{O} + 2\times\text{CH}_3\text{O}$, **A, B**), 120.3 (C, **B**), 120.4 (C, **A**), 122.05 (CH, **B**), 122.11 (CH, **A**), 129.0 ($2\times\text{CH}$, **A**), 129.2 ($2\times\text{CH}$, **B**), 129.7 (CH, **A**), 130.0 (CH, **B**), 131.6 ($2\times\text{CH}$, **A**), 131.7 ($2\times\text{CH}$, **B**), 144.0 (C, **B**), 144.4 (C, **A**), 145.7 (C, **A**), 146.1 (C, **B**), 147.8 (C, **B**), 148.0 (C, **A**), 169.3 ($\text{CO}_2\text{Me} + \text{CO}_2\text{Me}$, **A, B**), 169.4 (CO_2Me , **B**), 169.5 (CO_2Me , **A**).

Найдено (%): C, 53.71; H, 4.29. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{BrO}_4\text{S}$. Вычислено (%): C, 53.91; H, 4.52.

Реакция донорно-акцепторных циклопропанов с нитрилами 22а-с (общая методика)

К раствору циклопропана **1** (0.75 ммоль) и нитрила **22а-с** (3.75 ммоль) в MeNO_2 (18 мл) в атмосфере аргона добавили при -50 °C раствор SnCl_4 (0.18 мл 1.5 ммоль) в 2 мл MeNO_2 . Реакционную смесь отогревали до комнатной температуры и перемешивали 3 ч при 55 °C. После чего вылили в раствор NaHCO_3 (50 мл), экстрагировали ДХМ (3×40 мл). Экстракт промыли раствором трилона В (3×20 мл), водой (3×20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель упарили. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (петрол. эфир - EtOAc , 4:1).

Диметилловый эфир 2-метил-5-фенил-4,5-дигидропиррол-3,3-дикарбоновой кислоты (23а)

Выход 74 %; бесцветное масло; $R_f = 0.31$ (петрол. эфир - EtOAc , 4:1).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц): $\delta = 2.31$ (д, $^5J = 2.3$ Гц, 3H, CH_3), 2.37 (дд, $^2J = 13.5$ Гц, $^3J = 8.1$ Гц, 1H, CH_2), 3.16 (дд, $^2J = 13.5$ Гц, $^3J = 7.3$ Гц, 1H, CH_2), 3.76 (с, 3H, CH_3O), 3.82 (с, 3H, CH_3O), 5.12 (ддд, $^3J = 8.1$ Гц, $^3J = 7.3$ Гц, $^5J = 2.3$ Гц, 1H, CHPh), 7.24-7.29 (м, 3H, Ph), 7.30-7.37 (м, 2H, Ph).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц): $\delta = 18.2$ (д, $^1J_{\text{CH}} = 128$ Гц, CH_3), 42.6 (д, $^1J_{\text{CH}} = 137$ Гц, CH_2), 53.1 (д, $^1J_{\text{CH}} = 136$ Гц, CH_3O), 53.2 (д, $^1J_{\text{CH}} = 136$ Гц, CH_3O), 72.2 (C), 73.6 (д, $^1J_{\text{CH}} = 140$ Гц, CHPh), 126.5 ($2\times\text{CH}$, Ph), 127.3 (CH, Ph), 128.5 ($2\times\text{CH}$, Ph), 142.3 (C, Ph), 168.2 (C), 168.4 (C), 169.2 (C).

ИК-спектр (пленка): $\nu = 1740$ (C=O), 1670 (C=N) cm^{-1} .

Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ): m/z (%) = 275 (33), 215 (100), 203 (15), 184 (15), 170 (38), 131 (42), 130 (42), 121 (24), 115 (32).

Найдено %: С, 65.30; Н, 6.15; N, 4.92. $C_{15}H_{17}NO_4$. Вычислено %: С, 65.44; Н, 6.22; N, 5.09.

Диметилловый эфир 2-метил-5-(4-толил)-4,5-дигидропиррол-3,3-дикарбоновой кислоты (23g).

А. К раствору 150 мг (0.6 ммоль) циклопропана (*S*)-**1v** и 123 мг (0.16 мл, 3 ммоль) ацетонитрил (**22a**) в 15 мл $MeNO_2$ добавляли 300 мг (0.13 мл, 1.15 ммоль) $SnCl_4$ в 2 мл $MeNO_2$. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч в атмосфере аргона при 55 °С, выливали в 50 мл водного раствора $NaHCO_3$, экстрагировали ДХМ (3×40 мл). Объединённые органические слои промывали раствором трилона В (3×20 мл), водой (3×20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель упаривали. Соединение **23g** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент петрол. эфир - EtOAc, 4:1).

Б. К раствору 150 мг (0.6 ммоль) циклопропана (*S*)-**1v** и 123 мг (0.16 мл, 3 ммоль) ацетонитрил (**22a**) в 15 мл ДХЭ добавляли 166 мг (0.07 мл, 0.6 ммоль) $SnCl_4$ в 2 мл ДХЭ. Реакционную смесь перемешивали 12 ч в атмосфере аргона при 20 °С, затем обрабатывали аналогично методу **А**.

Выход 149 мг (86%, метод **А**), 134 мг (77%, метод **Б**); бесцветное масло; $R_f = 0.55$ (петролейный эфир–EtOAc, 2:1).

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 600 МГц): $\delta = 2.29$ (д, $^5J = 2.2$ Гц, CH_3), 2.33 (с, 3H, $CH_3C_6H_4$), 2.36 (дд, $^2J = 13.4$ Гц, $^3J = 8.3$ Гц, 1H, C(4)H₂), 3.14 (дд, $^2J = 13.4$ Гц, $^3J = 7.2$ Гц, 1H, C(4)H₂), 3.78 (с, 3H, OCH₃), 3.82 (с, 3H, OCH₃), 5.12 (ддк, $^3J = 8.3$ Гц, $^3J = 7.2$ Гц, $^5J = 2.2$ Гц, 1H, C(5)H), 7.14–7.17 (м, 4H, Ar).

Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 150 МГц): $\delta = 18.1$ (CH_3), 21.0 (CH_3), 42.6 (C(4)H₂), 53.0 (OCH₃), 53.1 (OCH₃), 72.2 (C(3)), 73.4 (C(5)H), 126.4 (2×CH, Ar), 129.2 (2×CH, Ar), 136.8 (C, Ar), 139.3 (C, Ar), 168.2 (C), 168.3 (C), 169.2 (C).

ИК-спектр (пленка): $\nu = 3020, 2970, 1740$ (C=O), 1665 (C=N), 1520, 1440, 1380, 1290, 1095, 1030, 830 cm^{-1} .

Найдено, %: С 66.45; Н 6.71; N 5.00. $C_{16}H_{19}NO_4$. Вычислено, %: С 66.42; Н 6.62; N 4.84.

4.2. Эксперимент к разделам 2.1-2.3

Синтез стирилмалоната **24** (общая методика)

Диметил (*E*)-2-(4-бромстирил)малонат (**24b**)

Раствор TMSOTf (0.31 мл, 1.2 ммоль) в сухом хлорбензоле (1 мл) добавляли к раствору циклопропана **1b** (313 мг, 1.0 ммоль) в сухом хлорбензоле (20 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона в присутствии активированных молекулярных сит 4 Å. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч, выливали в 10 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические фракции промывали водным раствором NaHCO₃ (2×10 мл), водой (2×10 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель удаляли в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:1). Выход 250 мг (80%); желтые кристаллы; т. пл. 69-70 °С; *R_f* = 0.6 (диэтиловый эфир : петролейный эфир; 1:1).

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц): δ = 3.78 (с, 6H, 2×CH₃O), 4.22 (д, ³J = 8.8 Гц, 1H, CH), 6.41 (дд, ³J = 8.8 Гц, ³J = 16.0 Гц, 1H, CH=), 6.53 (д, ³J = 16.0 Гц, 1H, =), 7.27 (д, ³J = 8.4 Гц, 2H, Ar), 7.44 (д, ³J = 8.4 Гц, 2H, Ar).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 100 МГц): δ = 52.9 (2×CH₃), 55.4 (CH), 121.4 (CH=), 122.0 (C, Ar), 128.2 (2×CH, Ar), 131.7 (2×CH, Ar), 134.0 (CH=), 134.9 (C, Ar), 168.1 (2×CO₂Me).

ГХ-МС (ЭИ, 70 эВ): *m/z* (%) = 314 (42), 312 (47) [M]⁺, 195 (100), 193 (95), 115 (85), 58 (31).

ИК (Nujol): ν = 2970, 2875, 1745, 1630, 1590, 1455, 1405, 1270, 1205, 1155, 1080, 1020, 980, 950, 830 см⁻¹.

Найдено, %: С, 50.25; Н, 4.16. C₁₃H₁₃BrO₄. Вычислено, %: С, 49.86; Н, 4.18.

Винилциклопропан–циклопентеновая перегруппировка (общая методика)

Кислоту Льюиса (GaCl₃, AlCl₃, Ni(ClO₄)₂, Sc(OTf)₃, 1M раствор SnCl₄ в ДХМ) добавляли к 0.07 M раствору циклопропана **1r**, **27** в ДХМ (или ДХЭ) и молекулярным ситам 4 Å при указанной в Схеме 2.30 температуре в атмосфере аргона. Затем реакционную смесь перемешивали в течение указанного в Схеме 2.30 времени при комнатной температуре или при кипячении с обратным холодильником и гасили в соответствии с одной из трех процедур, приведенных ниже.

Метод А. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические фракции промывали водным раствором NaHCO₃ (2×10 мл), водой (2×10 мл) и сушили безводным Na₂SO₄. Растворитель выпаривали в вакууме. Конечный остаток очищали

колоночной хроматографией (SiO_2 , элюент – петролейный эфир : этилацетат) для получения циклопентена **28**.

Метод **В**. Реакционную смесь подкисляли до pH ~3 5% водным раствором HCl и экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Органический слой промывали водой (2×10 мл) и сушили безводным Na_2SO_4 ; растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiO_2 , элюент – петролейный эфир : этилацетат, от 10:1 до 2:1) для получения циклопентена **28**.

Метод **С**. Смесь фильтровали через слой силикагеля; растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , элюент – петролейный эфир : этилацетат, от 10:1 до 2:1) для получения циклопентена **28**.

Диметил 2-фенилциклопент-3-ен-1,1-дикарбоксилат (28a). К раствору **1r** (130 мг, 0.5 ммоль) в ДХЭ (7 мл) одной порцией при комнатной температуре добавили GaCl_3 (88 мг, 0.5 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Метод **В**; выход 108 мг (83%); бесцветное масло; $R_f = 0.55$ (петролейный эфир : этилацетат; 5:1).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta = 2.77\text{--}2.85$ (м, 1H, CH_2), 3.08 (с, 3H, CH_3O), 3.50 (ддд, $^2J = 17.5$ Гц, $^3J = 4.4$ Гц, $^4J = 2.1$ Гц, 1H, CH_2), 3.76 (с, 3H, CH_3O), 4.90 (уш. с, 1H, CH), 5.71 (ддд, $^3J = 6.5$ Гц, $^3J = 4.4$ Гц, $^3J = 2.3$ Гц, 1H, $\text{CH}=\text{}$), 5.89 (ддд, $^3J = 6.5$ Гц, $^3J = 4.4$ Гц, $^4J = 2.1$ Гц, 1H, $\text{CH}=\text{}$), 7.15–7.40 (м, 5H, Ph).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц): $\delta = 40.4$ ($^1J_{\text{CH}} = 134$ Гц, CH_2), 51.7 ($^1J_{\text{CH}} = 147$ Гц, CH_3O), 52.7 ($^1J_{\text{CH}} = 147$ Гц, CH_3O), 57.2 ($^1J_{\text{CH}} = 136$ Гц, CH), 65.0 (C), 127.1 (CH), 127.8 (2×CH), 128.6 (CH), 128.9 (2×CH), 131.9 (CH), 138.8 (C), 169.7 (CO_2Me), 172.5 (CO_2Me).

ИК-спектр (пленка): $\nu = 1739, 1603 \text{ см}^{-1}$.

GC-MS (EI, 70 eV) m/z (%) 260 (20) $[\text{M}]^+$, 228 (9), 201 (12), 200 (100), 197 (16), 172 (19), 169 (16), 168 (21), 157 (10), 142 (15), 141 (73), 139 (11), 128 (10), 115 (20).

Найдено, %: C, 69.37; H, 6.25. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4$. Вычислено, %: C, 69.22; H, 6.20.

Соединение **28a** также было получено по общей методике с использованием SnCl_4 в качестве инициатора: 1M раствор SnCl_4 в ДХМ (0.8 мл, 1.1 экв.) был добавлен к раствору циклопропана **1r** (260 мг, 0.7 ммоль) в ДХМ (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, затем обрабатывали по методу **А**. Продукт **28a** был получен с выходом 63% (164 мг).

Синтез 2-арилциклопент-2-ен-1,1-дикарбоксилатов **33** (общая методика)

К энергично перемешиваемому 0.07 М раствору циклопропана **1r**, **27** или циклопентена **28** в ДХМ или $C_2H_4Cl_2$, содержащему молекулярные сита 4Å, добавляли $GaCl_3$ (100–200 мол%) в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре или кипятили с обратным холодильником в течение указанного в каждом случае времени, выливали в 5% водн. раствор HCl (9 мл) и экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические фракции промывали водой (2×10 мл), высушивали безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , элюент – петролейный эфир : этилацетат) с получением циклопентена **33**.

Диметил 3-метил-2-фенилциклопент-2-ен-1,1-дикарбоксилат (33a) был получен из циклопропана **27n** (200 мг, 0.73 ммоль) и $GaCl_3$ (128 мг, 0.73 ммоль) по общей методике. Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в $C_2H_4Cl_2$ (11 мл) в течение 0.5 ч. Выход 144 мг (72%); бесцветное масло; $R_f = 0.72$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:1).

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 500 МГц): $\delta = 1.66$ (с, 3H, CH_3), 2.51–2.55 (м, 2H, CH_2), 2.60–2.64 (м, 2H, CH_2), 3.62 (с, 6H, $2 \times CH_3O$), 7.17–7.19 (м, 2H, Ph), 7.24–7.26 (м, 1H, Ph), 7.28–7.31 (м, 2H, Ph).

Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$): $\delta = 15.4$ (CH_3), 33.5 (CH_2), 36.3 (CH_2), 52.2 ($2 \times CH_3O$), 70.5 (C), 126.9 (CH, Ph), 127.7 ($2 \times CH$, Ph), 129.7 ($2 \times CH$, Ph), 134.5 (C), 136.4 (C), 143.4 (C), 172.1 ($2 \times CO_2Me$);

ИК-спектр (пленка): $\nu = 1740, 1602 \text{ см}^{-1}$.

GC-MS (EI, 70 eV) m/z (%) 274 (18) $[M]^+$, 242 (19), 215 (22), 214 (55), 183 (22), 156 (19), 155 (100), 154 (25), 153 (35), 141 (18), 129 (15), 128 (18), 115 (25), 77 (12), 59 (30).

Найдено, %: C, 69.80; H, 6.53. $C_{16}H_{18}O_4$. Вычислено, %: C, 70.06; H, 6.61.

Альтернативным способом, $GaCl_3$ (84 мг, 0.48 ммоль) добавляли к раствору циклопентена **28p** (130 мг, 0.47 ммоль) в ДХМ (7 мл), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, добавляли дополнительную порцию $GaCl_3$ (84 мг, 0.48 ммоль) и перемешивали еще 6 ч. Соединение **33a** получали с выходом 85% (110 мг).

Синтез 2,3-дигидробензофуранов **39** из циклопропанов **37** (общая методика)

Суспензию циклопропана **37** (1 экв.) и ацетата аммония (2 экв.) в хлорбензоле (0,02 или 0.03 М) в атмосфере аргона нагревали до 100 °С на масляной бане. Диэтилэфират бромид магния (1.2 экв.) добавляли к реакционной смеси одной

порцией при эффективном перемешивании. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение указанного времени, охлаждали, разбавляли ДХМ (30 мл) и промывали насыщенным раствором соли (3×15 мл). Объединенные органические фракции промывали водой (5-7 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент: 10–30% этилацетата в петролейном эфире) с получением целевого 2,3-дигидробензофурана **39**.

Диметил 2-(2,3-дигидро[1]бензофуран-2-ил)малонат (39a) был получен из циклопропана **37a** (200 мг, 0.8 ммоль), этилового эфира бромида магния (248 мг, 0.96 ммоль), ацетата аммония (123 мг, 1.6 ммоль), хлорбензола (40 мл), 1.5 ч. Выход 156 мг (78%); бесцветное масло; $R_f = 0.44$ (диэтиловый эфир – петролейный эфир 1:2).

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц): $\delta = 3.11$ (дд, ²J = 15.9 Гц, ³J = 6.6 Гц, 1H, CH₂), 3.49 (дд, ²J = 15.9 Гц, ³J = 9.2 Гц, 1H, CH₂), 3.75 (с, 3H, CH₃O), 3.78 (д, ³J = 9.0 Гц, 1H, CH), 3.81 (с, 3H, CH₃O), 5.34 (ддд, ³J = 9.2 Гц, ³J = 9.0 Гц, ³J = 6.6 Гц, 1H, CH), 6.78 (д, ³J = 8.0 Гц, 1H, Ar), 6.86 (дд, ³J = 8.0 Гц, ³J = 7.4 Гц, 1H, Ar), 7.11 (дд, ³J = 7.6 Гц, ³J = 7.4 Гц, 1H, Ar), 7.17 (д, ³J = 7.6 Гц, 1H, Ar).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц): $\delta = 34.0$ (CH₂), 52.68 (CH₃O), 52.74 (CH₃O), 56.7 (CH), 79.8 (CH), 109.7 (CH, Ar), 120.9 (CH, Ar), 124.9 (CH, Ar), 125.6 (C, Ar), 128.1 (CH, Ar), 158.6 (C, Ar), 166.9 (CO₂Me), 167.2 (CO₂Me).

ИК-спектр (пленка): $\nu = 3042, 2970, 2871, 1755$ (CO₂Me), 1745 (CO₂Me), 1603, 1492, 1471, 1440, 1315, 1244, 1165, 1052, 1030, 1003 см⁻¹.

Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : Найдено 251.0916 [M+H]⁺. C₁₃H₁₅O₅⁺. Вычислено 251.0914.

Найдено, %: C, 62.12; H, 5.39. C₁₃H₁₄O₅. Вычислено, %: C, 62.39; H, 5.64.

Диметил 2-(2,3-дигидро[1]бензотиофен-2-ил)малонат (40a)

Циклопропан **38a** (114 мг, 0,30 ммоль) и ацетат аммония (50 мг, 0.65 ммоль), 1,1,1,3,3,3-гексафторизопропанол (187 мг, 1.1 ммоль) и 1-2 кристалла *n*-Bu₄NBr помещали в хлорбензол (10 мл) в атмосфере аргона. Добавляли молекулярные сита 4Å. Полученную смесь помещали в масляную баню, предварительно нагретую до 100 °С, и перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли диэтилэфират бромида магния (91 мг, 0.35 ммоль) одной порцией. Полученную смесь перемешивали в течение 0.9 ч при той же температуре, охлаждали, разбавляли ДХМ (14 мл), промывали насыщенным раствором соли (5×5 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получая целевой 2,3-

дигидробензофуран **40a**. Выход 112 мг (81%); бесцветное масло; $R_f = 0.64$ (этилацетат – петролейный эфир 1:4).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц): $\delta = 3.24$ (дд, $^2J = 11.8$ Гц, $^3J = 3.1$ Гц, 1H, C(3)H₂), 3.66 (дд, $^2J = 11.8$ Гц, $^3J = 7.2$ Гц, 1H, C(3)H₂), 3.67 (с, 3H, CH₃O), 3.92 (д, $^3J = 9.3$ Гц, 1H, C(1')H), 3.77 (с, 3H, CH₃O), 4.15 (ддд, $^3J = 9.3$ Гц, $^3J = 7.2$ Гц, $^3J = 3.1$ Гц, 1H, C(2)H), 7.02 (ддд, $^3J = 8.5$ Гц, $^3J = 7.5$ Гц, $^4J = 1.1$ Гц, 1H, C(6)H), 7.12 (уш. д, $^3J = 7.5$ Гц, 1H, C(7)H), 7.15 (ддд, $^3J = 8.5$ Гц, $^3J = 7.6$ Гц, $^4J = 1.1$ Гц, 1H, C(5)H), 7.23 (уш. д, $^3J = 7.6$ Гц, 1H, C(4)H).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц): $\delta = 37.5$ (C(3)H₂), 47.0 (C(2)H), 52.4 (CH₃O), 52.7 (CH₃O), 53.2 (C(1')H), 122.7 (C(4)H, Ar), 124.2 (C(6)H, Ar), 125.0 (C(7)H, Ar), 128.5 (C(5)H, Ar), 139.0 (C(7a), Ar), 141.7 (C(3a), Ar), 168.3 (CO₂Me), 168.4 (CO₂Me).

ИК-спектр (пленка): $\nu = 3061, 3002, 2952, 2844, 1745, 1736, 1585, 1511, 1462, 1434, 1323, 1275, 1257, 1194, 1157, 1060, 1028$ см⁻¹.

Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : Найдено 289.0506 [M+Na]⁺. C₁₃H₁₄NaO₄S⁺. Вычислено 289.0505.

Диметил 2-[2-(гидроксиметил)фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксилат (**45**)

Диметил 2-[2-(бромметил)фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксилат (3.28 г, 10.0 ммоль) растворяли в 482 мл 70% водного ацетона и по каплям добавляли к раствору нитрата серебра (5.98 г, 35.0 ммоль) в 360 мл 50% водного ацетона при 50 °С. Смесь перемешивали при 50 °С в течение 1 ч, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфирные экстракты дважды промывали водой, высушивали Na₂SO₄, концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получая продукт **45** (2.36 г, 89%) в виде бесцветного масла; $R_f = 0.47$ (диэтиловый эфир – петролейный эфир 3:2).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц): $\delta = 1.79$ (дд, $^2J = 5.2$ Гц, $^3J = 9.2$ Гц, 1H, CH₂), 2.32 (дд, $^2J = 5.2$ Гц, $^3J = 8.2$ Гц, 1H, CH₂), 2.62 (уш. с, 1H, OH), 3.31 (с, 3H, CH₃O), 3.32 (дд, $^3J = 9.2$ Гц, $^3J = 8.2$ Гц, 1H, CH), 3.83 (с, 3H, CH₃O), 4.74 (дд, $^2J = 12.8$ Гц, $^3J = 5.8$ Гц, 1H, CH₂), 4.83 (дд, $^2J = 12.8$ Гц, $^3J = 2.1$ Гц, 1H, CH₂), 7.08 (уш. д, $^3J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 7.24 (ддд, $^3J = 8.4$ Гц, $^3J = 7.3$ Гц, $^4J = 1.5$ Гц, 1H, Ar), 7.29 (ддд, $^3J = 8.4$ Гц, $^3J = 7.3$ Гц, $^4J = 1.2$ Гц, 1H, Ar), 7.43 (уш. д, $^3J = 7.3$ Гц, 1H, Ar).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц): $\delta = 18.1$ (CH₂), 30.1 (CH), 36.5 (C), 52.1 (CH₃O), 52.8 (CH₃O), 62.4 (CH₂O), 127.0 (CH, Ar), 127.2 (CH, Ar), 127.8 (CH, Ar), 128.0 (CH, Ar), 131.6 (C, Ar), 141.2 (C, Ar), 167.2 (CO₂Me), 169.9 (CO₂Me).

ИК-спектр (пленка): $\nu = 3530, 2954, 2853, 1735, 1726, 1438, 1374, 1334, 1284, 1226, 1203, 1133, 1045, 1016 \text{ см}^{-1}$.

Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : Найдено 265.1078 $[M+H]^+$. $C_{14}H_{17}O_5^+$. Вычислено 265.1071.

Найдено, %: С, 63.47; Н, 6.13. $C_{14}H_{16}O_5$. Вычислено, %: С, 63.63; Н, 6.10.

Диметил 2-[(1,3-дигидро[2]бензофуран-1-ил)метил]малонат (47)

К раствору циклопропана 16 (50 мг, 1 экв.) в дихлорметане (9.4 мл) добавили $GaCl_3$ (33 мг; 1 экв.); смесь перемешивали в течение 4 ч в атмосфере аргона при комнатной температуре. Затем смесь гасили 6N HCl и экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические фракции промывали водой и водным раствором $NaHCO_3$; сушили Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Продукт **47** получали в виде бесцветного масла (40 мг, 80%).

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 500 МГц): $\delta = 2.28$ (ддд, $^2J = 14.3$ Гц, $^3J = 7.6$ Гц, $^3J = 5.5$ Гц, 1H, CH_2), 2.60 (ддд, $^2J = 14.3$ Гц, $^3J = 8.9$ Гц, $^3J = 3.4$ Гц, 1H, CH_2), 3.62 (дд, $^3J = 8.9$ Гц, $^3J = 5.5$ Гц, 1H, CH), 3.67 (с, 3H, CH_3O), 3.78 (с, 3H, CH_3O), 5.04 (д, $^2J = 12.2$ Гц, 1H, CH_2O), 5.08 (дд, $^3J = 12.2$ Гц, $^4J = 2.4$ Гц, 1H, CH_2O), 5.32 (уш. дд, $^3J = 7.6$ Гц, $^3J = 3.4$ Гц, 1H, CH), 7.20–7.24 (м, 2H, Ar), 7.28–7.30 (м, 2H, Ar).

Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 125 МГц): $\delta = 35.1$ (CH_2), 47.9 (CH), 52.50 (CH_3O), 52.54 (CH_3O), 72.7 (CH_2), 81.5 (CH), 121.0 (CH, Ar), 121.2 (CH, Ar), 127.4 (CH, Ar), 127.8 (CH, Ar), 139.3 (C, Ar), 140.4 (C, Ar), 169.8 (CO_2Me), 169.9 (CO_2Me).

ИК-спектр (пленка): $\nu = 3398, 2954, 3854, 1750, 1736, 1461, 1437, 1271, 1239, 1195, 1156, 1047, 1012, 965, 915 \text{ см}^{-1}$.

Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : Найдено 287.0897 $[M+Na]^+$. $C_{14}H_{16}NaO_5^+$. Вычислено 287.0890.

Найдено, %: С, 63.25; Н, 6.02. $C_{14}H_{16}O_5$. Вычислено, %: С, 63.63; Н, 6.10.

Синтез циклопропа[с]кумаринов 49 (общая методика)

Раствор циклопропана **37** (0.03 или 0.04 М, 1 экв.) и ледяной уксусной кислоты (2 экв.) в толуоле кипятили в течение указанного на Схеме 2.48 времени с использованием обратного холодильника без охлаждения водой, обеспечивая медленное удаление образовавшегося метанола. За ходом реакции следили методом ТСХ до исчезновения циклопропана. Затем реакционную смесь охлаждали, разбавляли эфиром (10 мл), промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (3×15 мл), сушили над

Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент: 10–50% этилацетата в петролейном эфире) для получения целевого циклопропакумарина **49**.

Метил (1aRS,7bRS)-4-метил-2-оксо-1,7b-дигидроциклопропа[с]хромен-1a(2H)-карбоксилат (49e)

Диметил 2-(3-метил-2-гидроксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилат (**37e**, 180 мг, 0.64 ммоль), AcOH (158 мг, 160 мкл, 2.6 ммоль), толуол (12 мл), кипячение в течение 10 ч. Выход 113 мг (76%); бесцветное твердое вещество; т. пл. = 82–83 °С; *R_f* = 0.75 (этилацетат:петролейный эфир 1:2).

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц): δ = 1.37 (дд, ²J = 4.9 Гц, ³J = 6.7 Гц, 1H, CH₂), 2.30 (с, 3H, CH₃), 2.46 (дд, ²J = 4.9 Гц, ³J = 9.2 Гц, 1H, CH₂), 2.90 (дд, ³J = 9.2 Гц, ³J = 6.7 Гц, 1H, CH), 3.84 (с, 3H, CH₃O), 7.03 (дд, ³J = 7.6 Гц, ³J = 7.4 Гц, 1H, Ar), 7.11 (уш. д, ³J = 7.6 Гц, 1H, Ar), 7.18 (уш. д, ³J = 7.4 Гц, 1H, Ar).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц): δ = 15.6 (CH₃), 20.9 (CH₂), 28.6 (C), 29.3 (CH), 53.1 (CH₃O), 119.6 (C, Ar), 124.0 (CH, Ar), 125.2 (CH, Ar), 126.5 (C, Ar), 130.0 (CH, Ar), 147.7 (C, Ar), 162.4 (CO), 168.1 (CO₂Me).

ИК-спектр (пленка): ν = 3106, 3040, 2957, 2924, 2853, 1746, 1730, 1471, 1434, 1395, 1327, 1292, 1230, 1192, 1116, 1098, 1057, 1039, 946, 925 (см⁻¹).

Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), *m/z*: Найдено 233.0810 [M+H]⁺. C₁₃H₁₃O₄⁺. Вычислено 233.0808.

Синтез 1,2-дигидронафталинов **51**

К 0.1 М раствору бромида **46** (1 экв.) в ацетонитриле добавляли Cs₂CO₃ (1.1 экв) и MgBr₂·Et₂O (1.2 экв). Смесь нагревали в атмосфере аргона в герметично закрытом реакторе с тефлоновой пробкой при 100 °С в течение 2 ч (метод **A**) или нагревали при 100 °С в течение 2 ч с последующим разбавлением равным объемом ДМФА и дополнительным нагреванием при 100 °С в течение 2 ч (метод **B**) или нагревали при 110 °С в течение 30 ч (метод **C**). Затем ацетонитрил упаривали; смесь разбавляли этилацетатом (6 мл) и выливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (15 мл). Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом (3×4 мл). Объединенные органические фракции промывали нас. раствором соли (3×5 мл), сушили над Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (петролейный эфир : этилацетат, от 20:1 до 4:1) на силикагеле, получая 1,2-дигидронафталины **51**.

Диметилнафталин-2,2(1H)-дикарбоксилат (51a)

1,2-Дигидронафталин **51a** был получен из бромида **46a** (483 мг, 1.48 ммоль), Cs₂CO₃ (529 мг, 1.62 ммоль) и MgBr₂·Et₂O (457 мг, 1.77 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) согласно методу А. Выход 283 мг (78%); белое твердое вещество; т.пл. 73–75 °С; *R_f* = 0.52 (петролейный эфир : этилацетат = 4 : 1).

Масштабирование методики: бромид **46a** (1.03 г, 3.16 ммоль), Cs₂CO₃ (1.13 г, 3.48 ммоль) и MgBr₂·Et₂O (0.98 г, 3.79 ммоль) в ацетонитриле (31 мл). Выход 0.59 г (76%).

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц) δ = 3.42 (с, 2H, C(1)H₂), 3.72 (с, 6H, 2×CH₃O), 6.15 (д, ³J = 9.6 Гц, 1H, C(3)H), 6.63 (д, ³J = 9.6 Гц, 1H, C(4)H), 7.10–7.05 (м, 1H, Ar), 7.20–7.14 (м, 3H, Ar).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 126 МГц) δ = 34.1 (C(1)H₂), 53.1 (2×CH₃O), 54.9 (C(2)), 124.3 (C(3)H), 126.7 (CH, Ar), 127.1 (CH, Ar), 127.9 (CH, Ar), 128.3 (CH, Ar), 129.9 (C(4)H), 131.6 (C, Ar), 132.0 (C, Ar), 170.6 (2×CO₂Me).

ИК-спектр (KBr): ν = 3480, 3021, 2995, 2901, 2844, 1735, 1636, 1490, 1453, 1435, 1269, 1237, 1119, 1108, 1051, 966, 942, 910, 880, 852, 796, 773, 754, 715, 702 см⁻¹.

Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), *m/z*: Найдено 247.0967 [M+H]⁺. C₁₄H₁₅O₄⁺. Вычислено 247.0965.

Синтез 1,4-метанобензо[с]оксепинов 62 (общая методика)

К 0.2 М раствору дигидронафталина **51** (1 экв.) в смеси ТГФ:H₂O = 3:1 добавляли NBS (1.4 экв), реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Затем ТГФ упаривали; а смесь разбавляли ДХМ (10 мл), промывали нас. раствором NaHCO₃ (2×10 мл), сушили Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Далее добавляли TsOH·H₂O (0.1 экв.), реакционную смесь разбавляли ДХМ (0.2 М) и перемешивали в течение ночи. Полученный остаток концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получая 1,4-метанобензо[с]оксепины **62**.

Метил (1RS,4SR,10RS)-10-бром-3-оксо-1,3,4,5-тетрагидро-1,4-метанобензо[с]оксепин-4-карбоксилат (62a)

Лактон **62a** был получен из дигидронафталина **51a** (138 мг, 0.561 ммоль), NBS (140 мг, 0.785 ммоль) и TsOH·H₂O (11.4 мг, 0.06 ммоль) в ТГФ:H₂O (3 мл) и ДХМ (3 мл) согласно общей методике. Выход 140 мг (80%); белое твердое вещество; т. пл. 113-114 °С; *R_f* = 0.61 (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 7.43\text{--}7.38$ (м, 1H, Ar), 7.30–7.26 (м, 3H, Ar), 5.43 (д, $^3J = 5.2$ Гц, 1H, C(1)H), 5.32 (д, $^3J = 5.2$ Гц, 1H, CHBr), 3.92 (с, 3H, CH_3O), 3.53 (д, $^2J = 18.0$ Гц, 1H, C(5) H_2), 3.42 (д, $^2J = 18.0$ Гц, 1H, C(5) H_2).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 151 МГц) $\delta = 170.4$ (C(3)), 167.3 (CO_2Me), 132.4 (C, Ar), 131.3 (C, Ar), 130.7 (CH, Ar), 129.3 (CH, Ar), 129.2 (CH, Ar), 127.3 (CH, Ar), 80.7 (C(1)H), 55.7 (C(4)), 53.7 (CH_3O), 46.1 (CHBr), 30.7 (C(5) H_2).

ИК-спектр (KBr): $\nu = 3557, 3456, 3077, 3011, 2961, 2885, 2841, 1789, 1745, 1607, 1582, 1489, 1457, 1429, 1346, 1305, 1287, 1263, 1250, 1219, 1182, 1155, 1129, 1107, 1062, 1021, 952, 917, 879, 855, 796, 764, 727, 714, 700 \text{ cm}^{-1}$.

Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : Найдено 332.9735 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}^{79}\text{BrO}_4\text{Na}^+$. Вычислено 332.9733.

Найдено, %: C, 50.26; H, 3.29. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrO}_4$. Вычислено, %: C, 50.18; H, 3.56.

Синтез *N*-арилциклопропанкарбоксамидов **65** (общая методика)

К раствору 2-арилциклопропан-1,1-диэфира **1** (1 экв.) в метаноле (4 мл на 1 ммоль **1**) добавляли 0.2 М водный раствор KOH (1.5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2–4 ч, разбавляли водой и частично упаривали метанол на роторном испарителе. Полученный остаток экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Затем к водному слою добавляли 1 М HCl до pH 2 и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические экстракты сушили безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении.

Полученный остаток растворяли в ДХМ (0.5 М) в атмосфере аргона, добавляли триэтиламин (1.1 экв.), охлаждали полученный раствор до 0 °С, добавляли изобутилхлорформиат (1.1 экв.) и перемешивали 55 мин. Затем к раствору добавляли анилин (1.1–1.25 экв.) одной порцией. После этого реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч и добавляли 1М водный раствор NaHSO_4 . Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором соли и сушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель упаривали на роторном испарителе; полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием смеси петролейного эфира и этилацетата в качестве элюента.

Метил (1*RS*,2*RS*)-1-[(4-метоксифенил)карбамоил]-2-(3,4,5-триметоксифенил)-циклопропан-1-карбоксилат (65d) был синтезирован из диметил 2-[3,4,5-

триметоксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксилата (450 мг, 1.44 ммоль) и 4-метоксианилина (222 мг, 1.80 ммоль), используя общую методику (2 ч на стадии щелочного гидролиза). Выход 377 мг (63%); бесцветное твердое вещество.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц): 2.27–2.31 (м, 2H, CH_2), 3.22–3.27 (м, 1H, CH), 3.30 (с, 3H, CH_3O), 3.80 (с, 3H, CH_3O), 3.82 (с, 3H, CH_3O), 3.85 (с, 6H, $2\times\text{CH}_3\text{O}$), 6.48 (с, 2H, $2\times\text{CH}$, Ar), 6.88 (уш. д, $^3J = 8.9$ Гц, 2H, $2\times\text{CH}$, Ar), 7.54 (уш. д, $^3J = 8.9$ Гц, 2H, $2\times\text{CH}$, Ar), 10.43 (уш. с., 1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц): 19.9 (CH_2), 35.7 (C), 38.7 (CH), 52.0 (CH_3O), 55.6 (CH_3O), 56.4 ($\text{CH}_3\text{O}\times 2$), 61.0 (CH_3O), 106.5 ($2\times\text{CH}$), 114.3 ($2\times\text{CH}$), 121.7 ($2\times\text{CH}$), 131.1 (C $\times 2$), 131.5 (C), 153.1 (C $\times 2$), 156.5 (C), 165.9 (CON), 172.0 (CO_2Me).

ИК-спектр (KBr): $\nu = 3434, 3323, 3242, 3183, 3045, 3018, 3000, 2974, 2944, 2918, 2860, 2727, 1903, 1795, 1670, 1579, 1540, 1512, 1470, 1450, 1433, 1382, 1327, 1313, 1297, 1258, 1232, 1206, 1191, 1169, 1109, 1072, 1035, 997, 967$ cm^{-1} .

Масс-спектр высокого разрешения ESI-TOF: найдено $m/z = 416.1704$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_7^+$ 416.1704.

Синтез 5-арил-2-оксопирролидинов 66 (общая методика)

1 М Раствор тетраоксида титана(IV) в ДХМ (1.2 экв.) медленно добавляли к раствору циклопропана **65** (1 экв.) в сухом дихлорэтане (0.06 М) в присутствии молекулярных сит 4 Å. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов в атмосфере аргона при комнатной температуре, вылили в насыщенный водный раствор NaHCO_3 и добавили ДХМ. После разделения фаз трижды экстрагировали соединения из водной фазы, используя ДХМ (3 \times 5 мл). Органические фракции объединили, промыли водой, затем солевым раствором, высушили безводным Na_2SO_4 . Растворители отогнали при пониженном давлении, продукт выделили методом колоночной хроматографии на силикагеле.

Метил (3RS,5RS)- и (3RS,5SR)-1-(3-метоксифенил)-2-оксо-5-(3,4,5-триметоксифенил)пирролидин-3-карбоксилат (66a) получали из циклопропана **65a** (300 мг, 0.72 ммоль) при обработке 1 М раствором тетраоксида титана в ДХМ (0.87 мл, 0.87 ммоль) согласно общей методике **В**. Выход 79% (237 мг), смесь диастереомеров **А:В** (57:43), бесцветное твердое вещество, $R_f = 0.31$ (петролейный эфир – этилацетат, 1:1).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц): 2.17 (ддд., 1H, CH_2 , $^2J = 12.5$ Гц, $^3J = 8.8$ Гц, $^3J = 4.1$ Гц, **А**), 2.34 (ддд, $\text{CH}_2^2J = 13.4$ Гц, $^3J = 9.2$ Гц, $^3J = 7.3$ Гц, 1H, **В**), 2.79 (ддд, $\text{CH}_2^2J = 13.4$ Гц, $^3J = 9.5$ Гц, $^3J = 7.8$ Гц, 1H, **В**), 2.91 (ддд, CH_2 , $^2J = 12.5$ Гц, $^3J = 8.0$ Гц, $^3J = 5.5$ Гц,

1H, **A**), 3.62 (с, 3H, CH₃O, **B**), 3.63 (с, 2×CH₃O, 6H, **A**), 3.65 (с, 3H, CH₃O, **B**), 3.70 (с, 6H, 2×CH₃O, **B**), 3.71 (с, 6H, 2×CH₃O, **A**), 3.726 (с, 3H, CH₃O, **B**), 3.730 (с, 3H, CH₃O, **A**), 3.74–3.77 (м, 1H+1H, CH, **A**, **B**), 5.07 (дд, 1H, CH, ³J = 9.5 Гц, ³J = 7.3 Гц, **B**), 5.24 (дд, 1H, CH³J = 8.0 Гц, ³J = 4.1 Гц, **A**), 6.35 (с, 2H, Ar, **A**), 6.43 (с, 2H, Ar, **B**), 6.56 (дд, 1H, CH, ³J = 8.3 Гц, ⁴J = 2.8 Гц, **B**), 6.59 (дд, 1H, CH, Ar, ³J = 8.1 Гц, ⁴J = 2.3 Гц, **A**), 6.80 (дд, CH, **B**, ³J = 8.1 Гц, ⁴J = 1.8 Гц, 1H, Ar), 6.87–6.92 (м, 1H+1, CH, Ar, **A**, **B**), 7.03–7.11 (м, 2H+1H, CH, Ar, **A**, **B**).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 150 МГц): 32.3 (CH₂, **B**), 32.8 (CH₂, **A**), 43.4 (CH, **B**), 48.3 (CH, **A**), 48.6 (CH, **B**), 52.5 (CH, **A**), 55.0 (CH₃O+CH₃O, **A**, **B**), 55.9 (2×CH₃O+2×CH₃O, **A**, **B**), 60.4 (CH₃O+CH₃O, **A**, **B**), 62.1 (CH₃O, **B**), 62.4 (CH₃O, **A**), 102.4 (2×CH, **A**), 103.3 (2×CH, **B**), 108.0 (CH, **A**), 109.3 (CH, **B**), 110.8 (CH, **A**), 111.2 (CH, **B**), 114.1 (CH, **A**), 115.3 (CH, **B**), 129.0 (CH, **A**), 129.2 (CH, **B**), 136.0 (2×C, **A**), 137.1 (2×C, **B**), 138.2 (C, **B**), 138.7 (C, **A**), 153.2 (2×C, **B**), 153.5 (2×C, **A**), 159.4 (C, **B**), 159.5 (C, **A**), 169.36 (CO, **B**), 169.42 (CO, **A**), 169.8 (CO₂Me, **A**), 170.1 (CO₂Me, **B**).

ИК-спектр (KBr): ν = 3000, 2944, 2839, 1742, 1701, 1594, 1464, 1425, 1354, 1239, 1170, 1126, 1041, 1008 см⁻¹.

Масс-спектр высокого разрешения ESI-TOF: найдено *m/z* = 416.1705 [M+H]⁺; вычислено для C₂₂H₂₆NO₇⁺ 416.1704.

Синтез тетрагидробенз[*b*]азепинов 68 (общая методика)

К 0.06 М раствору циклопропана **70** и молекулярных сит (4Å) в дихлорметане добавляли указанную кислоту Льюиса (1 М раствор TiCl₄ (1.2 экв.) или BF₃·Et₂O (1.2 экв.) или Sc(OTf)₃ (10 мол%) в ДХМ. Полученную смесь перемешивали в инертной атмосфере при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем смесь промывали водным раствором NaHCO₃ и ЭДТА, сушили безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получая желаемый продукт.

Метил (3*RS*,5*RS*)-5-(3,4-диметоксифенил)-6,7,8-триметокси-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бенз[*b*]азепин-3-карбоксилат (68a) был получен из циклопропана **70a** (100 мг, 0.22 ммоль) в соответствии с общей методикой с использованием TiCl₄ в качестве кислоты Льюиса. Выход 74 мг (74%); бесцветное твердое вещество; *R_f* = 0.39 (петролейный эфир/EtOAc 2:1); т. пл. 125–127 °С.

Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃): δ = 2.47 (ддд, ²J = 15.1 Гц, ³J = 8.4 Гц, ³J = 7.9 Гц, 1H, C(4)H₂), 2.55 (с, 3H, CH₃N), 3.38 (уш. дд, ²J = 15.1 Гц, ³J = 11.9 Гц, 1H, C(4)H₂), 3.54 (дд,

$^3J = 11.9$ Гц, $^3J = 7.9$ Гц, 1H, C(3)H), 3.78 (с, 3H, CH₃O), 3.82 (с, 3H, CH₃O), 3.83 (с, 3H, CH₃O), 3.86 (с, 3H, CH₃O), 3.95 (с, 3H, CH₃O), 3.98 (с, 3H, CH₃O), 4.83 (уш. д, $^3J = 8.4$ Гц, 1H, C(5)H), 6.45 (уш. с, 1H, Ar), 6.69 (уш. с, 1H, Ar), 6.71 (дд, $^3J = 8.8$ Гц, $^4J = 2.1$ Гц, 1H, Ar), 6.78 (д, $^3J = 8.8$ Гц, 1H, Ar).

Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl₃): $\delta = 31.3$ (C(4)H₂), 33.4 (C(5)H), 33.9 (CH₃N), 46.9 (C(3)H), 51.3 (CH₃O), 54.8 (CH₃O), 54.9 (CH₃O), 55.1 (CH₃O), 60.0 (CH₃O), 60.8 (CH₃O), 103.7 (CH), 109.4 (CH), 110.0 (CH), 117.7 (CH), 125.4 (C), 134.1 (C), 137.0 (C), 139.6 (C), 146.1 (C), 147.5 (C), 150.2 (C), 151.5 (C), 167.8 (C(2)O), 169.1 (CO₂Me).

ИК-спектр (KBr): $\nu = 3469, 3097, 2997, 2949, 2841, 1744, 1655, 1590, 1519, 1458, 1413, 1352, 1268, 1230, 1115, 1031, 1005, 917, 882$ см⁻¹.

Масс-спектр высокого разрешения ESI-TOF: найдено $m/z = 460.1975$ [M+H]⁺; вычислено для C₂₄H₃₀NO₈⁺ 460.1966.

Найдено, %: C, 62.77, H 6.44, N 3.18. C₂₄H₂₉NO₈. Вычислено, %: C 62.73, H 6.36, N 3.05.

Синтез *транс*-бенз[*b*]азепин-2-онов **71** (общая методика)

К 0.06 М раствору циклопропана **70** в дихлорметане, содержащему молекулярные сита (4Å), по каплям добавляли BF₃·OEt₂ (1.1 экв.). Полученную смесь перемешивали в инертной атмосфере в течение 1 дня. Смесь гасили водным раствором NaHCO₃, промывали нас. раствором соли, сушили безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получая желаемый продукт **71**.

Метил (3*RS*,5*SR*)-5-(3,4-диметоксифенил)-6,7,8-триметокси-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бенз[*b*]азепин-3-карбоксилат (71а) был получен из циклопропана **70а** (150 мг, 0.33 ммоль) в соответствии с общей методикой. Выход 117 мг (78%); бесцветное твердое вещество; $R_f = 0.45$ (петролейный эфир/EtOAc 1:1); т. пл. 55–57 °С.

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl₃): $\delta = 2.67$ (уш. с, 3H, CH₃N), 3.05–3.09 (м, 2H, CH₂), 3.40 (с, 3H, CH₃O), 3.57 (дд, $^3J = 6.0$ Гц, $^3J = 3.1$ Гц, 1H, CH), 3.82 (с, 3H, CH₃O), 3.84 (с, 3H, CH₃O), 3.85 (с, 3H, CH₃O), 3.93 (с, 6H, 2×CH₃O), 4.80 (уш. с, $\nu_{1/2} = 17.0$ Гц, 1H, CH), 6.34 (уш. с, 1H, Ar), 6.65 (д, $^4J = 2.1$ Гц, 1H, Ar), 6.73 (ддд, $^3J = 8.5$ Гц, $^4J = 2.1$ Гц, $^4J = 0.9$ Гц, 1H, Ar), 6.79 (уш. д, $^3J = 8.5$ Гц, 1H, Ar).

Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl₃): $\delta = 31.9$ (CH₂), 35.1 (CH + CH₃N), 50.4 (CH), 52.0 (CH₃O), 55.9 (CH₃O), 56.0 (CH₃O), 56.2 (CH₃O), 61.0 (CH₃O), 61.2 (CH₃O), 104.5 (CH),

110.6 (CH), 110.9 (CH), 118.6 (CH), 127.0 (C), 135.5 (C), 137.3 (C), 141.2 (C), 147.2 (C), 148.7 (C), 151.3 (C), 152.7 (C), 169.2 (CO), 169.7 (CO₂Me).

ИК-спектр (KBr): $\nu=2985, 2954, 2921, 2832, 1745, 1659, 1586, 1523, 1457, 1345, 1268, 1196, 1138, 1109, 988 \text{ см}^{-1}$.

Масс-спектр высокого разрешения ESI-TOF: найдено $m/z = 460.1970 [M+H]^+$; вычислено для C₂₄H₃₀NO₈⁺ 460.1966.

Найдено, %: C, 62.68; H, 6.45; N, 3.08. C₂₄H₂₉NO₈. Вычислено, %: C, 62.73; H, 6.36; N, 3.05.

7-(3,4,5-Триметоксифенил)-1,2,6,7-тетрагидроазепино[3,2,1-*hi*]индол-4(5H)-он (74a)

К 0.06 М раствору циклопропана **72a** (300 мг, 0.85 ммоль) и молекулярных сит (4Å) в дихлорметане по каплям добавляли BF₃·Et₂O (1.1 экв.). Полученную смесь перемешивали в инертной атмосфере в течение 1 ч. Смесь промывали NaHCO₃ и нас. раствором соли, сушили безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Продукт растворяли в ДМСО, получая примерно 0.5 М раствор. Затем добавляли LiCl (3 экв.) и H₂O (1 экв.); полученную смесь кипятили в течение 6 ч. Полученную смесь промывали нас. раствором соли и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получая целевой продукт в виде бесцветного твердого вещества. Выход 129 мг (43%); $R_f = 0.47$ (EtOAc); т.пл. 46–48 °С.

Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃): $\delta = 2.19\text{--}2.24$ (м, 1H, CH₂), 2.28–2.33 (м, 1H, CH₂), 2.68–2.72 (м, 2H, CH₂), 3.10–3.15 (м, 2H, CH₂), 3.77 (с, 6H, 2×CH₃O), 3.83 (с, 3H, CH₃O), 4.12–4.18 (м, 1H, CH₂), 4.22–4.27 (м, 1H, CH₂), 4.32 (дд, ³J = 7.7 Гц, ³J = 4.0 Гц, 1H, CH), 6.24 (с, 2H, Ar), 6.86 (уш. д, ³J = 7.7 Гц, 1H, Ar), 6.91 (дд, ³J = 7.7 Гц, ³J = 7.1 Гц, 1H, Ar), 7.12 (уш. д, ³J = 7.1 Гц, 1H, Ar).

Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃): $\delta = 26.7$ (CH₂), 28.7 (CH₂), 34.0 (CH₂), 47.8 (CH₂), 49.1 (CH), 56.1 (2×CH₃O), 60.8 (CH₃O), 105.6 (2×CH), 123.4 (CH), 124.0 (CH), 128.5 (CH), 130.9 (C), 134.2 (C), 136.7 (C), 139.4 (C), 140.7 (C), 153.2 (2×C), 172.2 (CO).

ИК-спектр (KBr): $\nu = 2934, 2921, 2836, 1734, 1653, 1588, 1507, 1456, 1436, 1388, 1328, 1233, 1125, 1006, 830, 753 \text{ см}^{-1}$.

Масс-спектр высокого разрешения ESI-TOF: найдено $m/z = 354.1696 [M+H]^+$; вычислено для C₂₁H₂₄NO₄⁺ 354.1700.

Найдено, %: C, 71.57; H, 6.48; N, 3.69. C₂₁H₂₃NO₄. Вычислено, %: C, 71.37; H, 6.56; N, 3.96.

4.3. Эксперимент к разделам 2.4.1-2.4.3

Димеризация циклопропанов **1** под действием кислоты Льюиса (общая методика).

К интенсивно перемешиваемому раствору циклопропана **1**, содержащему молекулярные сита 4 Å, добавляли кислоту Льюиса (AlCl_3 , $\text{Sn}(\text{OTf})_2$, ZnCl_2) или раствор кислоты Льюиса (SnCl_4 , TiCl_4) в сухом растворителе (1 мл). Полученную смесь выдерживали при указанных в разделе 2.2.4.1.1. условиях и выливали в 10 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 . После экстракции ДХМ (3×10 мл) объединенные органические фракции промывали водным раствором Трилона Б (3×10 мл) и водой (2×10 мл) и сушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель упаривали в вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2) с получением целевого продукта.

Тетраэтиловый эфир *цис*-2,5-бис(2,4,6-триметоксифенил)циклогексан-1,1,4,4-тетракарбоновой кислоты (**80a**)

Раствор **1s** (350 мг, 1.0 ммоль) в CH_3NO_2 (14 мл) обрабатывали SnCl_4 (280 мг, 0.13 мл, 1.1 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 55 °С в течение 3 ч. Выход 292 мг (83%); белая пена; т. пл. 153–154 °С; $R_f = 0.50$ (диэтиловый эфир).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta = 0.69$ (т, $^3J = 7.1$ Гц, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.37 (т, $^3J = 7.1$ Гц, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 2.14 (дд, $^2J = 13.7$ Гц, $^3J = 5.2$ Гц, 2H, $2 \times \text{CH}^a\text{H}$), 3.36 (дд, $^2J = 13.7$ Гц, $^3J = 13.6$ Гц, 2H, $2 \times \text{CH}^b\text{H}$), 3.43–3.51 (м, 2H, OCH_2), 3.57–3.66 (м, 2H, OCH_2), 3.73 (с, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.78 (с, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.82 (с, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 4.01–4.09 (м, 2H, OCH_2), 4.44–4.52 (м, 2H, OCH_2), 4.85 (дд, $^3J = 5.2$ Гц, $^3J = 13.6$ Гц, 2H, $2 \times \text{CH}$), 6.06 (уш. с, 2H, $2 \times \text{CH}$, Ar), 6.12 (уш. с, 2H, $2 \times \text{CH}$, Ar).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц): $\delta = 13.4$ ($2 \times \text{CH}_3$), 14.2 ($2 \times \text{CH}_3$), 29.9 ($2 \times \text{CH}$), 30.3 ($2 \times \text{CH}_2$), 54.5 ($2 \times \text{OCH}_3$), 55.3 ($2 \times \text{OCH}_3$), 56.8 ($2 \times \text{OCH}_3$), 58.6 ($2 \times \text{C}$), 60.2 ($2 \times \text{OCH}_2$), 61.5 ($2 \times \text{OCH}_2$), 90.9 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 91.4 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 113.6 ($2 \times \text{C}$, Ar), 159.3 ($2 \times \text{C}$, Ar), 159.6 ($2 \times \text{C}$, Ar), 159.9 ($2 \times \text{C}$, Ar), 170.4 ($2 \times \text{CO}_2\text{Et}$), 172.3 ($2 \times \text{CO}_2\text{Et}$);

ИК-спектр (Nujol): $\nu = 2930, 2870, 1720, 1600, 1480, 1380, 1335, 1160, 1125, 1070, 965, 880, 820, 740 \text{ cm}^{-1}$.

Найдено, %: С, 61.21; Н, 7.01. $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{O}_{14}$. Вычислено, %: С, 61.35; Н, 6.86.

Тетраэтил (*5E*)-3,6-бис(2,4,6-триметоксифенил)гекс-5-ен-1,1,4,4-тетракарбоксилат (**81a**)

К раствору **1s** (180 мг, 0.51 ммоль) в ДХМ при –50 °С (10 мл) в один прием добавили AlCl_3 (70 мг, 0.53 ммоль). Полученную смесь нагрели до –25 °С и выдержали

при этой температуре в течение 1 ч, затем нагрели до 5 °С, выдержали при этой температуре еще 22 ч и обрабатывали, как описано выше. Выход 126 мг (70%) в виде бесцветного масла. $R_f = 0.54$ (диэтиловый эфир).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta = 1.12$ (т, $^3J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3), 1.20 (т, $^3J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3), 1.27 (т, $^3J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3), 1.31 (т, $^3J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3), 2.55 (ддд, $^2J = 13.6$ Гц, $^3J = 3.6$ Гц, $^3J = 8.8$ Гц, 1H, CH^aH), 2.82 (ддд, $^2J = 13.6$ Гц, $^3J = 5.6$ Гц, $^3J = 12.1$ Гц, 1H, CH^bH), 3.07 (дд, $^3J = 5.6$, $^3J = 8.8$ Гц, 1H, CH), 3.52 (с, 3H, OCH_3), 3.66 (с, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.70 (с, 3H, OCH_3), 3.77 (с, 3H, OCH_3), 3.78 (с, 3H, OCH_3), 3.83–3.96 (м, 2H, OCH_2), 4.05 (дк, $^2J = 10.8$ Гц, $^3J = 7.1$ Гц, 1H, OCH_2), 4.12–4.27 (м, 4H, OCH_2), 4.34 (дк, $^2J = 10.6$ Гц, $^3J = 7.1$ Гц, 1H, OCH_2), 4.43 (дд, $^3J = 3.6$ Гц, $^3J = 12.1$ Гц, 1H, CH), 5.96 (д, $^4J = 2.5$ Гц, 1H, Ar), 6.02 (д, $^4J = 2.5$ Гц, 1H, Ar), 6.04 (с, 2H, Ar), 6.45 (д, $^3J = 17.3$ Гц, 1H, $\text{CH}=\text{}$), 6.77 (д, $^3J = 17.3$ Гц, 1H, $\text{CH}=\text{}$).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц): $\delta = 13.9$ ($2 \times \text{CH}_3$), 14.1 ($2 \times \text{CH}_3$), 28.9 (CH_2), 39.3 (CH), 51.5 (CH), 54.9 (OCH_3), 55.1 (OCH_3), 55.2 (OCH_3), 55.4 (OCH_3), 55.5 ($2 \times \text{OCH}_3$), 60.6 (OCH_2), 60.8 (OCH_2), 60.9 ($2 \times \text{OCH}_2$), 64.0 (C), 90.1 (CH), 90.3 (CH), 90.5 ($2 \times \text{CH}$), 107.2 (C), 108.1 (C), 120.0 (CH), 129.1 (CH), 159.2 ($2 \times \text{C}$), 159.6 (C), 160.08 (C), 160.14 (C), 160.5 (C), 169.5 (CO_2Et), 170.1 (CO_2Et), 170.5 (CO_2Et), 172.9 (CO_2Et).

ИК-спектр (Nujol): $\nu = 2960, 2860, 1730, 1600, 1470, 1380 \text{ cm}^{-1}$.

Масс-спектр MALDI–TOF: найдено $m/z = 704$ [M] $^+$; вычислено для $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{O}_{14}^+$ 704.

Найдено, %: C, 61.44; H, 6.75. $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{O}_{14}$. Вычислено, C, 61.35; H, 6.86.

Диметил 6-метокси-1-[3-метокси-2-(метоксикарбонил)-3-оксопропил]-4-(4-метоксифенил)-3,4-дигидронафталин-2,2-(1H)-дикарбоксилат (82a)

К раствору **1d** (260 мг, 1.00 ммоль) в C_6H_6 (13 мл) при комнатной температуре добавили раствор SnCl_4 (260 мг, 0.12 мл, 1.0 ммоль) в CH_3NO_2 (1 мл), полученную смесь перемешивали в течение 24 ч. Выход 210 мг (81%); *dr* 91:9. (1*RS*,4*RS*)-**82a** (основной изомер): белые кристаллы; т. пл. 72–73 °С; $R_f = 0.28$ (диэтиловый эфир/гексан 1:1).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta = 2.02$ (ддд, $^2J = 13.6$ Гц, $^3J = 5.1$ Гц, $^3J = 10.6$ Гц, 1H, CH_2), 2.12 (ддд, $^2J = 13.6$ Гц, $^3J = 3.0$ Гц, $^3J = 10.3$ Гц, 1H, CH_2), 2.34 (дд, $^2J = 14.4$ Гц, $^3J = 11.9$ Гц, 1H, CH_2), 2.75 (ддд, $^2J = 14.4$ Гц, $^3J = 7.2$ Гц, $^4J = 1.5$ Гц, 1H, CH_2), 3.44 (ддд, $^3J = 3.0$ Гц, $^3J = 10.6$ Гц, $^4J = 1.5$ Гц, 1H, CH), 3.60 (дд, $^3J = 5.1$ Гц, $^3J = 10.3$ Гц, 1H, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$), 3.61 (с, 3H, OCH_3), 3.64 (с, 3H, OCH_3), 3.66 (с, 3H, OCH_3), 3.79 (с, 3H, OCH_3), 3.80 (с, 3H, OCH_3), 3.84 (с, 3H, OCH_3), 3.90 (дд, $^3J = 7.2$ Гц, $^3J = 11.9$ Гц, 1H, CH),

6.35 (д, $^4J = 2.7$ Гц, 1H, CH, Ar), 6.73 (дд, $^3J = 8.6$ Гц, $^4J = 2.7$ Гц, 1H, CH, Ar), 6.86 (уш. д, $^3J = 8.6$ Гц, 2H, 2×CH, Ar), 7.09–7.11 (м, 3H, 3×CH, Ar).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц): $\delta = 33.2$ (CH_2), 33.9 (CH_2), 40.1 (CH), 42.8 (CH), 49.5 ($\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$), 52.7 (OCH_3), 52.8 (3× OCH_3), 55.2 (OCH_3), 55.3 (OCH_3), 58.6 (C), 112.3 (CH, Ar), 114.1 (2×CH, Ar), 115.2 (CH, Ar), 129.6 (2×CH, Ar), 129.9 (C, Ar), 130.3 (CH, Ar), 137.8 (C, Ar), 138.5 (C, Ar), 158.3 (2×C, Ar), 169.4 (CO_2Me), 169.5 (CO_2Me), 170.3 (CO_2Me), 170.5 (CO_2Me).

ИК-спектр (Nujol): $\nu = 2960, 2870, 1735, 1610, 1515, 1470, 1360, 1055, 845, 740$ cm^{-1} .

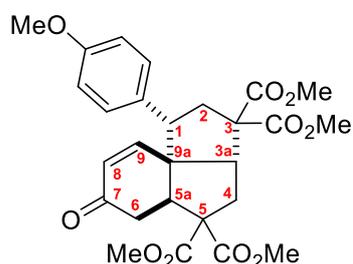
Масс-спектр GC-MS m/z (%) 528 (96) $[\text{M}]^+$, 362 (32), 347 (100), 265 (72), 207 (63), 145 (72), 134 (70), 121 (25).

Масс-спектр MALDI-TOF: найдено $m/z = 528$ $[\text{M}]^+$; вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_{10}^+$ 528.

Найдено, %: C, 63.81; H, 6.21. $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_{10}$. Вычислено, C, 63.63; H, 6.10.

Тетраметил (1*RS*,3*aSR*,5*aRS*,9*aSR*)-1-(4-метоксифенил)-7-оксо-3*a*,4,6,7-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]инден-3,3,5,5(2*H*,5*aH*)-тетракарбоксилат (83)

Раствор SnCl_4 (287 мг, 0.13 мл, 1.1 ммоль) в C_6H_6 (1 мл) был добавлен к раствору **1aа**



(200 мг, 0.76 ммоль) в C_6H_6 (10 мл) при 40 °С, и полученная смесь была выдержана при этой температуре в течение 2 ч, что дало **82а** (120 мг, 59%, *dr* 90:10) и **83** (60 мг, 30%). Продукт **83**: бесцветные кристаллы; т. пл. 159–160 °С; $R_f = 0.40$ (диэтиловый эфир).

Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3): $\delta = 0.78$ (дд, $^2J = 18.7$ Гц, $^3J = 7.8$ Гц, 1H, C(6) H_2), 1.34 (дд, $^2J = 12.5$ Гц, $^3J = 10.6$ Гц, 1H, C(4) H_2), 2.30 (уш. д, $^2J = 18.7$ Гц, 1H, C(6) H_2), 2.36 (ддд, $^2J = 12.8$ Гц, $^3J = 4.6$ Гц, $^4J = 1.0$ Гц, 1H, C(2) H_2), 2.57 (дд, $^2J = 12.5$ Гц, $^3J = 8.6$ Гц, 1H, C(4) H_2), 2.84 (уш. д, $^3J = 7.8$ Гц, 1H, C(5a)H), 2.89 (дд, $^2J = 12.8$ Гц, $^3J = 14.6$ Гц, 1H, C(2) H_2), 2.94 (дд, $^3J = 14.6$ Гц, $^3J = 4.6$ Гц, 1H, C(1)H), 3.47 (с, 3H, OCH_3), 3.64–3.67 (м, 1H, C(3a)H), 3.69 (с, 3H, OCH_3), 3.78 (с, 3H, OCH_3), 3.79 (с, 3H, OCH_3), 3.80 (с, 3H, OCH_3), 5.86 (д, $^3J = 10.3$ Гц, 1H, C(8)H), 6.84 (д, $^3J = 7.8$ Гц, 2H, C(3')H, C(5')H), 6.95 (дд, $^3J = 10.3$ Гц, $^4J = 1.7$ Гц, 1H, C(9)H), 7.13 (уш. д, $^3J = 7.8$ Гц, 2H, C(2')H, C(6')H).

Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3): $\delta = 33.9$ (C(2) H_2), 34.0 (C(6) H_2), 35.5 (C(4) H_2), 45.7 (C(5a)H), 48.7 (C(1)H), 51.9 (CH_3), 52.1 (C(3a)H), 52.3 (CH_3), 52.4 (CH_3), 52.8 (CH_3), 53.6 (C(9a)), 54.8 (CH_3), 61.7 (C), 61.9 (C), 114.3 (C(3')H, C(5')H), 127.1 (C(8)H), 127.8 (C(1')),

128.4 (C(2')H), 154.5 (C(6')H), 154.5 (C(9)H), 158.8 (C(4')), 169.6 (CO₂Me), 170.1 (CO₂Me), 170.3 (CO₂Me), 171.9 (CO₂Me), 195.8 (C(7)).

Найдено, %: С, 63.23; Н, 5.94. C₂₇H₃₀O₁₀. Вычислено, С 63.03; Н, 5.88.

Тетраметил 2,2'-[(1,2,3,5,6,7-гексаметокси-9,10-дигидроантрацен-9,10-диил)-ди(метилен)]дималонат (84a)

К раствору **1h** (210 мг, 0.65 ммоль) в CH₃NO₂ (12 мл) при температуре –20 °С добавили раствор SnCl₄ (339 мг, 0.15 мл, 1.3 ммоль) в CH₃NO₂ (1 мл). Полученную смесь нагрели до 50 °С, перемешивали при этой температуре в течение 1 ч и обработали, как описано выше, получив (**9RS,10SR**)-**84a** (93 мг, 44%) и (**9RS,10RS**)-**84a** (67 мг, 32%); *dr* 58:42. (**9RS,10SR**)-**9a** (основной изомер): белые кристаллы; т. пл. 214–215 °С; *R_f* = 0.42 (диэтиловый эфир).

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 600 МГц): δ = 2.47 (ддд, ²*J* = 14.2 Гц, ³*J* = 5.8 Гц, ³*J* = 4.7 Гц, 2H, 2×CH^aH), 2.63 (дд, ³*J* = 5.8 Гц, ³*J* = 6.8 Гц, 2H, 2×CH), 2.86 (ддд, ²*J* = 14.2 Гц, ³*J* = 6.8 Гц, ³*J* = 3.8 Гц, 2H, 2×CH^bH), 3.39 (с, 6H, OCH₃), 3.45 (с, 6H, OCH₃), 3.90 (с, 12H, OCH₃), 4.01 (с, 6H, OCH₃), 4.45 (дд, ³*J* = 3.8 Гц, ³*J* = 4.7 Гц, 2H, 2×CH), 6.61 (с, 2H, 2×CH, Ar);

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 150 МГц): δ = 36.1 (2×CHAr), 37.9 (2×CH₂), 47.6 (2×CH(CO₂Me)₂), 52.2 (4×OCH₃), 55.9 (4×OCH₃), 60.7 (2×OCH₃), 106.2 (2×CH, Ar), 121.9 (2×C, Ar), 131.6 (2×C, Ar), 140.7 (2×C, Ar), 150.9 (2×C, Ar), 152.5 (2×C, Ar), 169.79 (2×CO₂Me), 169.84 (2×CO₂Me).

ИК-спектр (Nujol): ν = 2970, 2855, 1745, 1602, 1505, 1480, 1366, 1245, 1120, 1007, 875 см⁻¹.

Найдено, %: С, 59.23; Н, 6.33. C₃₂H₄₀O₁₄. Вычислено, С, 59.25; Н, 6.22.

(**9RS,10RS**)-**9a** (минорный изомер): бесцветное масло; *R_f* = 0.58 (диэтиловый эфир).

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 600 МГц): δ = 2.21–2.34 (м, 4H, 2×CH₂), 3.66 (дд, ³*J* = 7.3 Гц, ³*J* = 8.1 Гц, 2H, 2×CH), 3.75 (с, 6H, 2×OCH₃), 3.78 (с, 6H, 2×OCH₃), 3.88 (с, 6H, 2×OCH₃), 3.90 (с, 6H, 2×OCH₃), 3.92 (с, 6H, 2×OCH₃), 4.17 (дд, ³*J* = 6.9 Гц, ³*J* = 8.5 Гц, 2H, 2×CH), 6.77 (с, 2H, Ar).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 150 МГц): δ = 37.6 (2×CHAr), 39.3 (2×CH₂), 50.2 (2×CH(CO₂Me)₂), 52.4 (2×OCH₃), 52.5 (2×OCH₃), 55.6 (2×OCH₃), 56.0 (2×OCH₃), 60.7 (2×OCH₃), 107.9 (2×CH, Ar), 124.6 (2×C, Ar), 134.8 (2×C, Ar), 140.3 (2×C, Ar), 150.7 (2×C, Ar), 152.1 (2×C, Ar), 169.6 (2×CO₂Me), 170.1 (2×CO₂Me).

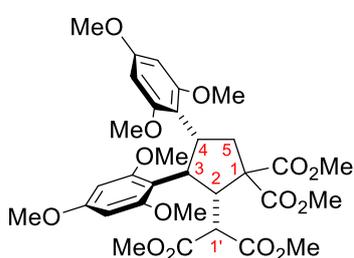
Найдено, %: С, 59.34; Н, 6.35. C₃₂H₄₀O₁₄. Вычислено, С, 59.25; Н, 6.22.

Синтез циклопентанов (85) на основе катализируемой кислотами Льюиса

(3+2)-циклодимеризации циклопропанов (общая методика)

Yb(OTf)₃ (5 мол%) или Sn(OTf)₂ (10 мол%) добавляли к раствору циклопропана **1** (1 ммоль) в указанном в Таблице 2.20 растворителе (10 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3-5 ч. Катализатор удаляли фильтрацией через небольшой слой силикагеля. Растворитель удаляли в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле для получения желаемых продуктов.

Диметил (2*RS*,3*RS*,4*SR*)-2-[2-метокси-1-(метоксикарбонил)-2-оксоэтил]-3,4-бис(2,4,6-триметоксифенил)циклопентан-1,1-дикарбоксилат (85a)



Sn(OTf)₂ (10 моль %), кипячение в хлорбензоле в течение 3 ч; выход 252 мг (78%); $R_f = 0.35$ (диэтиловый эфир); белое твердое вещество; т. пл. 78-79 °С.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 600 МГц): $\delta = 2.46$ (дд, ² $J_{5-5} = 13.4$ Гц, ³ $J_{5a-4} = 8.4$ Гц, 1H^a, C(5)H₂), 3.12 (дд, ² $J_{5-5} = 13.4$ Гц, ³ $J_{5b-4} = 10.6$ Гц, 1H^b, C(5)H₂), 3.09 (с, 3H, CH₃O), 3.41 (с, 3H, CH₃O), 3.57 (с, 3H, CH₃O), 3.67 (с, 6H, 2×CH₃O), 3.68 (с, 3H, CH₃O), 3.70 (с, 6H, 2×CH₃O), 3.79 (с, 3H, CH₃O), 3.85 (с, 3H, CH₃O), 4.03 (уш. д, 1H, ³ $J = 9.6$ Гц, 1H, C(2)H), 4.33-4.38 (м, 1H, C(4)H), 4.36 (д, ³ $J = 9.6$ Гц, 1H, C(1')H), 4.41-4.45 (м, 1H, C(3)H), 5.82 (д, ⁴ $J = 2.1$ Гц, 1H, Ar), 5.94 (уш. с, 2H, Ar), 5.98 (д, ⁴ $J = 2.1$ Гц, 1H, Ar).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 150 МГц): $\delta = 35.5$ (C(4)H), 38.1 (C(5)H₂), 41.5 (C(1')H), 46.0 (C(3)H), 51.6 (CH₃O), 51.9 (CH₃O), 52.0 (CH₃O), 52.6 (CH₃O), 53.9 (C(2)H), 55.05 (2×CH₃O), 55.08 (2×CH₃O), 55.3 (CH₃O), 55.9 (CH₃O), 61.6 (C(1)), 90.3 (CH, Ar), 90.9 (CH, Ar), 91.2 (2×CH, Ar), 109.1 (C, Ar), 110.6 (C, Ar), 159.1 (C, Ar), 159.3 (C, Ar), 160.0 (C, Ar), 160.1 (2×C, Ar), 160.9 (C, Ar), 168.6 (CO₂Me), 169.4 (CO₂Me), 172.2 (C(1)CO₂Me), 173.3 (C(1)CO₂Me).

ИК-спектр (пленка): $\nu = 3005, 2970, 2850, 1735, 1600, 1500, 1460, 1440, 1380, 1335, 1205, 1160, 1125, 1070, 1050, 960, 930, 825, 750, 715$ см⁻¹.

Масс-спектр MALDI-TOF: найдено $m/z = 648$ [M]⁺; вычислено для C₃₂H₄₀O₁₄⁺ 648.

Найдено, %: C, 59.17; H, 6.30. C₃₂H₄₀O₁₄. Вычислено, C, 59.25; H, 6.22.

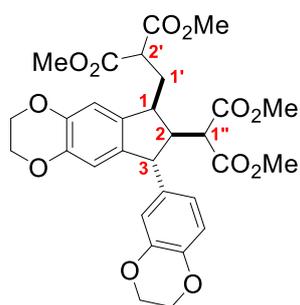
Синтез инданов **87** на основе (3+2)-циклодимеризации ДА циклопропанов Общая методика для Sn(OTf)₂-катализируемой циклодимеризации (метод А)

$\text{Sn}(\text{OTf})_2$ (125 мг, 30 моль %) добавляли в атмосфере аргона к предварительно нагретому до 60 °С и энергично перемешиваемому раствору циклопропана **1** (1.0 ммоль) в CH_3NO_2 (5 мл), содержащему молекулярные сита 4 Å. Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение указанного времени, а затем выливали в 5 мл нас. водного раствора NaHCO_3 . После экстракции ДХМ (3×2 мл) объединенные органические фракции промывали водным раствором NaHCO_3 (3×2 мл) и водным раствором Трилона Б (2×2 мл). Органический слой затем сушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель упаривали в вакууме, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , элюент – диэтиловый эфир : петролейный эфир, 3:1).

Общая методика для кросс-димеризации, катализируемой $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ (метод В)

$\text{Sn}(\text{OTf})_2$ (125 мг, 60 моль %) добавляли в атмосфере аргона к предварительно нагретому до 100 °С и энергично перемешиваемому раствору циклопропана **1** (0.5 ммоль) и алкена **15** (0.5 ммоль) в CH_3NO_2 (5 мл), содержащему молекулярные сита 4 Å. Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 0.5 ч, а затем выливали в 5 мл нас. водного NaHCO_3 . После экстракции ДХМ (3×2 мл) объединенные органические фракции промывали водным NaHCO_3 (3×2 мл) и водным Трилоном Б (2×2 мл). Органический слой затем сушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель упаривали под вакуумом, а остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , элюент – диэтиловый эфир : петролейный эфир, 3:1).

Диметил $\{[(6R,7SR,8SR)\text{-}8\text{-}(2,3\text{-дигидро-}1,4\text{-бензодиоксин-}6\text{-ил})\text{-}7\text{-}[2\text{-метокси-}1\text{-}(метоксикарбонил)\text{-}2\text{-оксоэтил}]\text{-}2,3,7,8\text{-тетрагидро-}6H\text{-индено}[5,6\text{-}b][1,4]\text{диоксин-}6\text{-ил}\}\text{-метил}\}$ малонат (**87a**)



Циклодимер **87a** был получен по методу А из диметил 2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (**1ak**) (292 мг, 1 ммоль) при катализе $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ (125 мг, 0.3 ммоль), время реакции 0.5 ч. Выход 234 мг (80%); белая пена; $R_f = 0.5$ (диэтиловый эфир); т. пл. 170–171 °С.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) $\delta = 1.70$ (ддд, $^2J = 12.8$, $^3J_{1',2'} = 3.6$, $^3J_{1',1} = 12.5$ Гц, 1H, C(1')H₂), 2.04 (ддд, $^2J = 12.8$ Гц, $^3J_{1',1} = 3.3$ Гц, $^3J_{1',2'} = 11.8$ Гц, 1H, C(1')H₂), 3.09 (с, 3H, OCH₃), 3.21 (ддд, $^3J_{1',1} = 3.3$ Гц, $^3J_{1,2} = 6.9$ Гц, $^2J_{1',1} = 12.5$ Гц, 1H, C(1)H), 3.29 (ддд, $^3J_{2,1} = 6.9$ Гц, $^3J_{2,3} = 10.7$ Гц, $^3J_{2,1''} = 11.3$ Гц, 1H, C(2)H), 3.57 (дд, $^3J_{2',1'} = 3.6$ Гц, $^3J_{2',1'} = 11.8$ Гц, 1H, C(2')H), 3.68 (с, 3H, OCH₃), 3.74 (д, $^3J_{1',2} = 11.3$ Гц, 1H, C(2)H), 3.77 (с, 3H, OCH₃), 3.84 (с, 3H, OCH₃), 4.00 (д, $^3J_{3,2} = 10.7$ Гц, 1H, C(3)H),

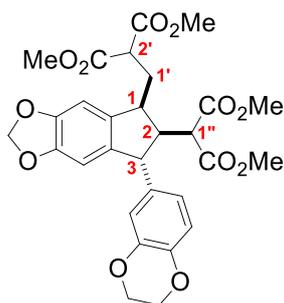
4.18–4.27 (м, 8H, OCH₂), 6.18 (с, 1H, Ar), 6.60 (уш. д, ³J = 8.2 Гц, 1H, Ar), 6.62 (уш. с, 1H, Ar), 6.76 (уш. д, ³J = 8.2 Гц, 1H, Ar), 6.78 (уш. с, 1H, Ar).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 150 МГц) δ = 29.0 (¹J_{CH} = 130 Гц, CH₂), 42.7 (¹J_{CH} = 135 Гц, CH), 49.1 (¹J_{CH} = 134 Гц, CH), 51.3 (¹J_{CH} = 135 Гц, CH), 52.0 (¹J_{CH} = 135 Гц, CH), 52.7 (¹J_{CH} = 135 Гц, CH), 52.6 (¹J_{CH} = 148 Гц, OCH₃), 52.7 (¹J_{CH} = 148 Гц, 2×OCH₃), 52.8 (¹J_{CH} = 148 Гц, OCH₃), 64.2 (¹J_{CH} = 148 Гц, OCH₂), 64.26 (¹J_{CH} = 148 Гц, OCH₂), 64.33 (¹J_{CH} = 148 Гц, OCH₂), 64.37 (¹J_{CH} = 148 Гц, OCH₂), 113.3 (CH, Ar), 114.2 (CH, Ar), 116.8 (CH, Ar), 117.9 (CH, Ar), 122.2 (CH, Ar), 134.8 (C, Ar), 136.2 (C, Ar), 139.7 (C, Ar), 142.3 (C, Ar), 142.3 (C, Ar), 143.1 (C, Ar), 143.1 (C, Ar), 168.1 (CO₂Me, Ar), 168.4 (CO₂Me), 169.5 (CO₂Me, Ar), 169.6 (CO₂Me).

ИК-спектр (Nujol): ν = 2960, 2870, 1730, 1510, 1470, 1380, 1290, 1160, 1080 см⁻¹.

Найдено, %: С, 59.17; Н, 6.30. С₃₀Н₃₂О₁₂. Вычислено, С, 61.64; Н, 5.52.

Диметил ((5*R*,6*SR*,7*SR*)-7-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-6-[2-метокси-1-(метокси-карбонил)-2-оксоэтил]-6,7-дигидро-5*H*-индено[5,6-*d*][1,3]диоксол-5-ил}метил)малонат (87d)



Кросс-димер **87d** был получен по методу **B** из диметил 2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (**1an**) (139 мг, 0.5 ммоль) и диметил [(*E*)-2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)винил]малоната (146 мг, 0.5 ммоль) при катализе Sn(OTf)₂ (125 мг, 0.3 ммоль). Выход 205 мг (72%); белая пена; *R*_f = 0.58 (диэтиловый эфир); т. пл. 85–87 °С.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 600 МГц) δ = 1.74 (ддд, ²J = 13.4 Гц, ³J_{1',2'} = 3.7 Гц, ³J_{1',1} = 12.4 Гц, 1H, C(1')H₂), 2.07 (ддд, ²J = 13.4 Гц, ³J_{1',1} = 3.3 Гц, ³J_{1',2'} = 11.9 Гц, 1H, C(1')H₂), 3.12 (с, 3H, OCH₃), 3.24 (ддд, ³J_{1,1'} = 3.3 Гц, ³J_{1,2} = 6.9 Гц, ³J_{1,1'} = 12.4 Гц, 1H, C(1)H), 3.33 (ддд, ³J_{2,1} = 6.9 Гц, ³J_{2,3} = 10.7 Гц, ³J_{2,1''} = 11.0 Гц, 1H, C(2)H), 3.55 (дд, ³J_{2',1'} = 3.7 Гц, ³J_{2',1'} = 11.9 Гц, 1H, C(2')H), 3.70 (с, 3H, OCH₃), 3.78 (с, 3H, OCH₃), 3.79 (д, ³J_{1'',2} = 11.0 Гц, 1H, C(1'')H), 3.85 (с, 3H, OCH₃), 4.02 (д, ³J_{3,2} = 10.7 Гц, 1H, C(3)H), 4.24 (с, 4H, OCH₂CH₂O), 5.90 (АВ-система, ²J = 13.2 Гц, OCH₂O), 6.15 (уш. с, 1H, Ar), 6.62 (дд, ³J = 8.2 Гц, ⁴J = 2.0 Гц, 1H, Ar), 6.64 (д, ⁴J = 2.0 Гц, 1H, Ar), 6.78 (уш. с, 1H, Ar), 6.79 (д, ³J = 8.2 Гц, 1H, Ar).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 150 МГц) δ = 29.2 (¹J_{CH} = 131 Гц, CH₂), 43.0 (¹J_{CH} = 136 Гц, CH), 49.2 (¹J_{CH} = 135 Гц, CH), 51.6 (¹J_{CH} = 139 Гц, CH), 51.8 (¹J_{CH} = 131 Гц, CH), 51.9 (¹J_{CH} = 147 Гц, OCH₃), 52.6 (¹J_{CH} = 132 Гц, CH), 52.65 (¹J_{CH} = 148 Гц, OCH₃), 52.67 (¹J_{CH}

= 148 Гц, 2×OCH₃), 64.3 (¹J_{CH} = 149 Гц, OCH₂), 64.4 (¹J_{CH} = 150 Гц, OCH₂), 101.1 (OCH₂O), 105.2 (CH, Ar), 106.2 (CH, Ar), 116.9 (CH, Ar), 118.0 (CH, Ar), 122.2 (CH, Ar), 134.8 (C, Ar), 136.4 (C, Ar), 139.7 (C, Ar), 142.4 (C, Ar), 143.2 (C, Ar), 146.6 (C, Ar), 147.3 (C, Ar), 168.0 (CO₂Me), 168.4 (CO₂Me), 169.4 (CO₂Me), 169.5 (CO₂Me).

ИК (Nujol): ν = 2940, 2880, 1750, 1735, 1720, 1470, 1380, 1320, 1270, 1210, 1170, 1160, 1050, 950, 800, 780 см⁻¹.

Масс-спектр MALDI-TOF: найдено m/z = 593 [M+Na]⁺; вычислено для C₂₉H₃₀NaO₁₂⁺ 593.

Найдено, %: C, 61.21; H, 5.30. C₂₉H₃₀O₁₂. Вычислено, C, 61.05; H, 5.30.

4.4 Эксперимент к разделу 2.4.3

Циклодимеризация индолилциклопропанов

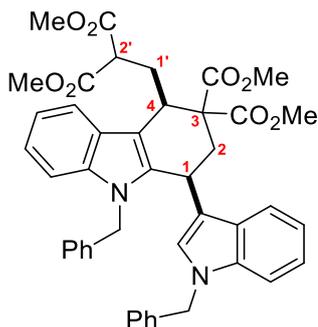
Синтез 1-индолил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазолов **90** и индоло(3,2-*b*)карбазолов **91** (общая методика)

К интенсивно перемешиваемому раствору циклопропана **88** и **89** (0.53 ммоль) в CH₃NO₂ (9 мл), содержащему молекулярные сита 4Å, в атмосфере аргона добавляли Ga(OTf)₃ (55 мг, 20 моль %). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0.5 ч, выливали в 9 мл нас. водного раствора NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические фракции промывали водным раствором NaHCO₃ (2×10 мл), водой (2×10 мл), сушили безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. а) Соединения **90a-e**, **91e** очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле. б) Для соединений **90a-d,g** сырой продукт суспендировали в MeOH (2 мл), осадок отфильтровывали и промывали MeOH (2 мл). Затем осадок промывали ДХМ (4×10 мл), объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении, получая основной *транс*-изомер **91**. Метанольный фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а сырой остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, получая минорный *цис*-изомер **91**.

Диметил 9-бензил-1-(1-бензил-1*H*-индол-3-ил)-4-[3-метокси-2-(метоксикарбонил)-3-оксопропил]-1,2,4,9-тетрагидро-3*H*-карбазол-3,3-дикарбоксилат (**90a**)

Обработка циклопропана **88a** (200 мг, 0.53 ммоль) с Ga(OTf)₃ (55 мг, 20 моль %) в CH₃NO₂ (9 мл) приводит к **90a**; выход 130 мг (65%); *цис:транс* = 90:10.

(**1*RS*,4*SR***)-**90a** (основной изомер) был выделен в виде бесцветных кристаллов; т. пл. 190 °С (диэтиловый эфир : петролейный эфир, 1:2); R_f = 0.25 (диэтиловый эфир : петролейный эфир, 1:1).



Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , 600 МГц, 323 К): δ = 2.20–2.22 (м, 2Н, C(1')H₂), 2.40–2.50 (м, 1Н, C(2)H₂), 2.75–2.90 (м, 1Н, C(2)H₂), 3.47 (с, 3Н, OCH₃), 3.59 (с, 3Н, OCH₃), 3.68 (дд, $^3J_{2',1'} = 6.7$ Гц, $^3J_{2',1'} = 8.3$ Гц, 1Н, C(2')H), 3.74 (с, 3Н, OCH₃), 3.83 (с, 3Н, OCH₃), 3.98 (дд, $^3J_{4,1'} = 6.4$ Гц, $^3J_{4,1'} = 8.6$ Гц, 1Н, C(4)H), 4.12–4.20 (м, 1Н, C(1)H), 4.71 (д, $^2J = 17.1$ Гц, 1Н, NCH₂Ph), 5.20 (д, $^2J = 17.1$ Гц, 1Н, NCH₂Ph), 5.33 (д, $^2J = 15.9$ Гц, 1Н, NCH₂Ph), 5.36 (д, $^2J = 15.9$ Гц, 1Н, NCH₂Ph), 6.43–6.44 (уш. с, 2Н, CH, Ar), 6.67–6.87 (уш. с, 1Н, CH, Ar), 7.05–7.33 (м, 14Н, CH, Ar), 7.43 (уш. д, $^3J = 8.2$ Гц, 1Н, CH, Ar), 7.63 (д, $^3J = 7.8$ Гц, 1Н, CH, Ar).

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , 150 МГц, 309 К): δ = 29.8 (CH), 33.4 (CH₂), 34.3 (CH₂), 35.1 (CH), 46.4 (CH₂Ph), 49.6 (CH₂Ph), 50.2 (CH), 53.95 (OCH₃), 52.98 (OCH₃), 53.1 (OCH₃), 53.2 (OCH₃), 59.5 (C), 110.3 (CH), 111.0 (CH), 113.0 (C), 118.3 (CH), 118.8 (CH), 119.5 (CH), 119.9 (CH), 121.9 (CH), 122.1 (CH), 125.9 (2×CH), 127.2 (C), 127.3 (C), 127.4 (4×CH), 127.8 (CH), 128.7 (2×CH), 129.0 (2×CH), 130.7 (C), 135.9 (C), 137.2 (C), 137.9 (C), 138.3 (C), 138.6 (C), 169.5 (CO₂Me), 169.6 (CO₂Me), 169.7 (CO₂Me), 170.5 (CO₂Me).

Масс-спектр MALDI–TOF: найдено $m/z = 726$ [M]⁺; вычислено для C₄₄H₄₂N₂O₈⁺ 726.

Найдено, %: С, 72.73; Н, 6.03; N, 3.84. C₄₄H₄₂N₂O₈. Вычислено, С, 72.71; Н, 5.82; N, 3.85.

Тетраметил 2,2'-[(5,11-диметил-5,6,11,12-тетрагидроиндоло[3,2-*b*]карбазол-6,12-диил)ди(метилен)]дималонат (91a)

Обработка циклопропана **89a** (200 мг, 0.69 ммоль) с Ga(OTf)₃ (72 мг, 20 моль%) в CH₃NO₂ (15 мл) приводит к **91a**; выход 152 мг (76%); *транс:цис* = 85:15.

(**6RS,12SR**)-**4a** (основной изомер) был выделен в виде белых кристаллов; т.пл. 263–265 °С (разл.); $R_f = 0.34$ (петролейный эфир : диэтиловый эфир 1:2). Соединение плохо растворимо в CHCl₃, CH₂Cl₂, нерастворимо в метаноле и ацетонитриле.

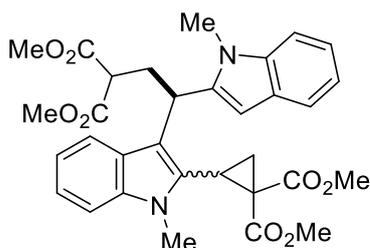
Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃, 600 МГц): δ = 2.71 (дд, $^3J = 5.0$ Гц, $^3J = 7.7$ Гц, 2Н, CH), 2.85 (дд, $^2J = 14.5$ Гц, $^3J = 3.8$ Гц, $^3J = 7.7$ Гц, 2Н, CH^aH), 2.89 (с, 6Н, CH₃), 3.00 (дд, $^2J = 14.5$ Гц, $^3J = 3.6$ Гц, $^3J = 5.0$ Гц, 2Н, CH^bH), 3.13 (с, 6Н, CH₃), 3.89 (с, 6Н, CH₃), 4.83–4.85 (м, 2Н, CH), 7.13–7.16 (м, 2Н, CH, Ind), 7.22–7.25 (м, 2Н, CH, Ind), 7.35 (уш. д, $^3J = 8.1$ Гц, 2Н, CH, Ind), 7.67 (уш. д, $^3J = 7.8$ Гц, 2Н, CH, Ind).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃, 150 МГц): δ = 30.5 ($^1J_{\text{CH}} = 130$ Гц, 2×CH), 30.7 ($^1J_{\text{CH}} = 138$ Гц, 2×NCH₃), 32.2 ($^1J_{\text{CH}} = 133$ Гц, 2×CH₂), 47.1 ($^1J_{\text{CH}} = 132$ Гц, 2×CH(CO₂Me)₂), 51.89 ($^1J_{\text{CH}} = 148$ Гц, 2×OCH₃), 51.93 ($^1J_{\text{CH}} = 148$ Гц, 2×OCH₃), 109.1 (2×CH, Ind), 109.5 (2×C, Ind),

118.7 (2×CH, Ind), 119.3 (2×CH, Ind), 121.6 (2×CH, Ind), 125.0 (2×C, Ind), 135.8 (2×C, Ind), 138.6 (2×C, Ind), 169.3 (4×CO₂Me).

Масс-спектр ESI-HRMS: найдено $m/z = 597.2214$ [M+Na]⁺; вычислено для C₃₂H₃₄N₂NaO₈⁺ 597.2207.

Диметил 2-{3-[4-метокси-3-(метоксикарбонил)-1-(1-метил-1*H*-индол-2-ил)-4-оксобутил]-1-метил-1*H*-индол-2-ил}циклопропан-1,1-дикарбоксилат (92)



К интенсивно перемешиваемому раствору циклопропана **89a** (287 мг, 1.0 ммоль) в CH₃NO₂ (17 мл), содержащему молекулярные сита 4Å, в атмосфере аргона добавляли Ga(OTf)₃ (103 мг, 20 моль %). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин и выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (5 мл). После экстракции ДХМ (3×2 мл) объединенные органические фракции промывали водным раствором NaHCO₃ (3×2 мл) и водным раствором Трилона Б (2×2 мл). Органический слой сушили безводным Na₂SO₄. Растворитель выпаривали в вакууме, а остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, элюент – диэтиловый эфир : петролейный эфир, 3:1). Выход 224 мг. (78%), *dr* **A**:**B** 50:50.

Изомер **A** был выделен в виде розовых кристаллов; т. пл. 85–86 °С; $R_f = 0.48$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир, 1:2).

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 600 МГц, 293 К): δ = 1.93 (дд, ²J = 4.9 Гц, ³J = 9.3 Гц, 1H, CH₂, су-Pr), 2.19 (дд, ²J = 4.9 Гц, ³J = 8.2 Гц, 1H, CH₂, су-Pr), 2.80–2.88 (м, 2H, CH₂), 3.10 (дд, ³J = 8.2 Гц, ³J = 9.3 Гц, 1H, CH, су-Pr), 3.21 (с, 3H, CH₃), 3.45 (дд, ³J = 6.2 Гц, ³J = 8.6 Гц, 1H, CH), 3.60 (с, 3H, CH₃), 3.71 (с, 3H, CH₃), 3.74 (с, 3H, CH₃), 3.77 (с, 3H, CH₃), 3.86 (с, 3H, CH₃), 4.67 (дд, ³J = 6.6 Гц, ³J = 9.2 Гц, 1H, CH), 6.40 (с, 1H, CH, Ind), 6.97–6.99 (м, 1H, CH, Ind), 7.07–7.10 (м, 1H, CH, Ind), 7.18–7.22 (м, 2H, CH, Ind), 7.28–7.31 (м, 2H, CH, Ind), 7.39 (д, ³J = 8.0 Гц, 1H, CH, Ind), 7.51 (д, ³J = 7.8 Гц, 1H, CH, Ind).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 150 МГц, 293 К): δ = 20.6 (¹J_{CH} = 165 Гц, CH₂), 24.3 (¹J_{CH} = 166 Гц, CH), 29.9 (¹J_{CH} = 138 Гц, NCH₃), 30.3 (¹J_{CH} = 138 Гц, NCH₃), 32.9 (¹J_{CH} = 126 Гц, CH), 33.8 (¹J_{CH} = 135 Гц, CH₂), 34.7 (C), 49.76 (¹J_{CH} = 132 Гц, CH), 52.5 (¹J_{CH} = 148 Гц, OCH₃), 52.5 (¹J_{CH} = 147 Гц, OCH₃), 52.6 (¹J_{CH} = 148 Гц, OCH₃), 53.2 (¹J_{CH} = 147 Гц, OCH₃), 100.6 (CH, Ind), 109.0 (CH, Ind), 109.2 (CH, Ind), 113.0 (C, Ind), 119.2 (CH, Ind), 119.3 (CH, Ind), 119.6 (CH, Ind), 120.1 (CH, Ind), 120.9 (CH, Ind), 122.0 (CH, Ind), 126.1 (C, Ind),

127.5 (C, Ind), 130.38 (C, Ind), 137.43 (C, Ind), 137.7 (C, Ind), 141.7 (C, Ind), 166.8 (CO₂Me), 169.6 (CO₂Me), 169.8 (CO₂Me), 170.0 (CO₂Me).

Масс-спектр MALDI-TOF MS: найдено $m/z = 597$ [M+Na]⁺; вычислено C₃₂H₃₄N₂NaO₈⁺ 597.

Масс-спектр ESI-HRMS: найдено $m/z = 575.2388$ [M+H]⁺; вычислено для C₃₂H₃₅N₂O₈⁺ 575.2388.

Изомер **B** был выделен в виде бесцветных кристаллов; т. пл. 93–95 °C; $R_f = 0.35$ (диэтиловый эфир : петролейный эфир, 1:2).

¹H NMR (DMSO-d₆, 600 МГц, 338 К): $\delta = 2.14$ (дд, ² $J = 5.1$ Гц, ³ $J = 9.5$ Гц, 1H, CH₂, cy-Pr), 2.37 (дд, ² $J = 5.1$ Гц, ³ $J = 8.4$ Гц, 1H, CH₂, cy-Pr), 2.61 (ддд, ² $J = 14.0$ Гц, ³ $J = 6.5$ Гц, ³ $J = 8.4$ Гц, 1H, CH₂), 3.19 (дд, ³ $J = 8.4$ Гц, ³ $J = 9.5$ Гц, 1H, CH, cy-Pr), 3.02 (ддд, ² $J = 14.0$ Гц, ³ $J = 4.4$ Гц, ³ $J = 9.5$ Гц, 1H, CH₂), 3.27 (уш. с, 3H, CH₃), 3.56 (уш. с, 3H, CH₃), 3.63 (уш. с, 3H, CH₃), 3.68 (с, 3H, CH₃), 3.62–3.66 (м, 1H, CH), 3.70 (с, 3H, CH₃), 3.81 (с, 3H, CH₃), 4.61 (дд, ³ $J = 6.5$ Гц, ³ $J = 9.5$ Гц, 1H, CH), 6.60 (уш. с, 1H, CH, Ind), 6.88–6.91 (м, 1H, CH, Ind), 6.94–6.97 (м, 1H, CH, Ind), 7.01–7.07 (м, 2H, CH, Ind), 7.28 (уш. д, ³ $J = 8.2$ Гц, 1H, CH, Ind), 7.31 (уш. д, ³ $J = 8.2$ Гц, 1H, CH, Ind), 7.48 (уш. д, ³ $J = 7.9$ Гц, 1H, CH, Ind), 7.66 (уш. д, ³ $J = 7.9$ Гц, 1H, CH, Ind).

Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, 150 МГц, 338 К): $\delta = 19.9$ (¹ $J_{CH} = 165$ Гц, CH₂), 24.3 (¹ $J_{CH} = 166$ Гц, CH), 29.7 (¹ $J_{CH} = 138$ Гц, NCH₃), 30.2 (¹ $J_{CH} = 138$ Гц, NCH₃), 32.6 (¹ $J_{CH} = 127$ Гц, CH), 33.0 (¹ $J_{CH} = 135$ Гц, CH₂), 34.9 (C), 50.1 (¹ $J_{CH} = 134$ Гц, CH), 52.6 (¹ $J_{CH} = 148$ Гц, OCH₃), 52.7 (¹ $J_{CH} = 147$ Гц, OCH₃), 52.9 (¹ $J_{CH} = 148$ Гц, OCH₃), 53.3 (¹ $J_{CH} = 147$ Гц, OCH₃), 99.6 (CH, Ind), 109.5 (CH, Ind), 109.9 (CH, Ind), 113.8 (C, Ind), 119.2 (CH, Ind), 119.4 (CH, Ind), 120.1 (CH, Ind), 120.3 (CH, Ind), 121.1 (CH, Ind), 121.9 (CH, Ind), 125.9 (C, Ind), 127.6 (C, Ind), 130.5 (C, Ind), 137.7 (2×C, Ind), 141.6 (C, Ind), 167.1 (CO₂Me), 169.3 (CO₂Me), 169.8 (2×CO₂Me).

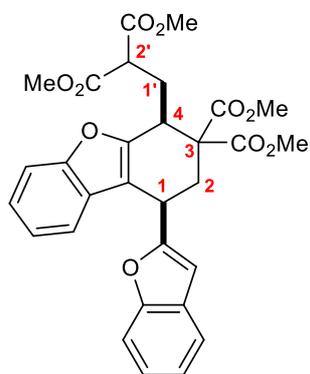
ИК-спектр (пленка): $\nu = 2960, 2870, 1750, 1735, 1480, 1450, 1330, 1295, 1230, 1150, 800, 760$ см⁻¹.

Масс-спектр MALDI-TOF MS: найдено $m/z = 597$ [M+Na]⁺; вычислено C₃₂H₃₄N₂NaO₈⁺ 597.

Найдено, %: C, 66.73; H, 5.93; N, 4.67. C₃₂H₃₄N₂O₈. Вычислено, C, 66.89; H, 5.96; N, 4.88.

Диметил 1-(1-бензофуран-2-ил)-4-[3-метокси-2-(метоксикарбонил)-3-оксопропил]-1,4-дигидробензо[*b,d*]фуран-3,3(2*H*)-дикарбоксилат (95)

К энергично перемешиваемому раствору циклопропана **93** (164 мг, 0.59 ммоль) в CH_3NO_2 (5 мл), содержащему молекулярные сита 4\AA , в атмосфере аргона добавляли $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ (150 мг, 60 моль%). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, выливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 (5 мл) и экстрагировали ДХМ (3×5 мл). Объединенные органические фракции промывали водным раствором NaHCO_3 (2×5 мл), водой (2×5 мл), сушили безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Очистка колоночной хроматографией (SiO_2) приводила к получению целевого продукта **95** (33 мг, 20%, *цис:транс* 95:5) в виде желтоватого масла; $R_f = 0.80$ (диэтиловый эфир).



1RS,4SR-8 (основной изомер): Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц): $\delta = 2.15\text{--}2.23$ (м, 2H, $\text{C}(1')\text{H}_2$), 2.61 (дд, $^2J = 14.1$ Гц, $^3J_{2,1} = 11.1$ Гц, 1H, $\text{C}(2)\text{H}_2$), 3.00 (дд, $^2J = 14.1$ Гц, $^3J_{2,1} = 6.1$ Гц, 1H, $\text{C}(2)\text{H}_2$), 3.64 (с, 3H, OCH_3), 3.74 (с, 3H, OCH_3), 3.74 (с, 3H, OCH_3), 3.81 (дд, $^3J_{2',1'} = 2.9$ Гц, $^3J_{2',1'} = 9.5$ Гц, 1H, $\text{C}(2')\text{H}$), 3.88 (с, 3H, OCH_3), 3.95 (дд, $^3J_{4,1'} = 5.8$ Гц, $^3J_{4,1'} = 8.9$ Гц, 1H, $\text{C}(4)\text{H}$), 4.21 (дд, $^3J_{1,2} = 6.1$ Гц, $^3J_{1,2} = 11.1$ Гц, 1H, $\text{C}(1)\text{H}$), 6.57 (уш. с, 1H, Ar), 7.05 (дд, $^3J = 7.2$ Гц, $^3J = 7.8$ Гц, 1H, Ar), 7.13 (д, $^3J = 7.8$ Гц, 1H, Ar), 7.21–7.27 (м, 3H, Ar), 7.45 (уш. д, $^3J = 8.2$ Гц, 1H, Ar), 7.46 (уш. д, $^3J = 8.2$ Гц, 1H, Ar), 7.52 (д, $^3J = 7.8$ Гц, 1H, Ar).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц): $\delta = 31.2$ ($^1J_{\text{CH}} = 133$ Гц, CH_2), 31.3 ($^1J_{\text{CH}} = 134$ Гц, CH_2), 31.4 ($^1J_{\text{CH}} = 129$ Гц, CH), 36.2 ($^1J_{\text{CH}} = 139$ Гц, CH), 49.8 ($^1J_{\text{CH}} = 131$ Гц, $\text{C}(2')\text{H}$), 52.7 ($^1J_{\text{CH}} = 147$ Гц, OCH_3), 52.8 ($^1J_{\text{CH}} = 147$ Гц, OCH_3), 53.1 ($^1J_{\text{CH}} = 147$ Гц, OCH_3), 53.2 ($^1J_{\text{CH}} = 147$ Гц, OCH_3), 58.7 (C(3)), 103.4 (CH), 111.1 (CH), 111.4 (CH), 111.5 (C), 120.2 (CH), 120.8 (CH), 122.7 (CH), 122.7 (CH), 123.8 (CH), 124.0 (CH), 126.7 (C), 128.4 (C), 154.8 (C), 154.9 (C), 155.0 (C), 157.9 (C), 169.1 (CO_2Me), 169.3 (CO_2Me), 169.4 (CO_2Me), 169.7 (CO_2Me).

ИК-спектр (Nujol): $\nu = 2950, 1760, 1730, 1450, 1435, 1240, 1220, 1170, 1150, 1030, 750$ cm^{-1} .

Масс-спектр ESI-HRMS: найдено $m/z = 571.1568$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{NaO}_{10}^+$ 571.1575.

Тетраметил 2,2'-{6,12-дигидробензо[1,2-b:4,5-b']бис(1-бензотиофен)-6,12-диил}ди(метилен)}дималонат (96)

Раствор циклопропана **94** (290 мг, 1.0 ммоль) в CH_3NO_2 (5 мл), содержащий молекулярные сита 4\AA , нагревали при $60\text{ }^\circ\text{C}$ в атмосфере аргона; $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ (125 мг, 30 мол.%) добавляли к энергично перемешиваемому раствору. Полученную смесь нагревали с использованием масляной бани при $100\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 0.5 ч и обрабатывали, как описано выше. Выход 197 мг (68%), *транс* : *цис* 57:43.

(9RS,10SR)-94 (основной изомер): бесцветные кристаллы; т.пл. $193\text{--}194\text{ }^\circ\text{C}$; $R_f = 0.26$ (диэтиловый эфир: петролейный эфир, 1:1).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц): $\delta = 2.83$ (ддд, $^2J = 14.5$ Гц, $^3J = 3.2$ Гц, $^3J = 4.6$ Гц, 2H, CH^aH), 2.94 (дд, $^3J = 4.6$ Гц, $^3J = 8.8$ Гц, 2H, CH), 2.96 (с, 6H, OCH_3), 3.16 (ддд, $^2J = 14.5$ Гц, $^3J = 3.6$ Гц, $^3J = 8.8$ Гц, 2H, CH^bH), 3.43 (с, 6H, OCH_3), 4.91 (дд, $^3J = 3.2$ Гц, $^3J = 3.6$ Гц, 2H, CH), 7.38 (ддд, $^3J = 7.0$ Гц, $^3J = 7.9$ Гц, $^4J = 0.8$ Гц, 2H, CH, Ar), 7.46 (ддд, $^3J = 7.0$ Гц, $^3J = 8.0$ Гц, $^4J = 0.9$ Гц, 2H, CH, Ar), 7.86 (д, $^3J = 7.9$ Гц, 2H, CH, Ar), 7.89 (д, $^3J = 8.0$ Гц, 2H, CH, Ar).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц): $\delta = 34.9$ ($^1J_{\text{CH}} = 133$ Гц, $2\times\text{CH}_2$), 35.6 ($^1J_{\text{CH}} = 134$ Гц, $2\times\text{CH}$), 47.6 ($^1J_{\text{CH}} = 131$ Гц, $2\times\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$), 51.8 ($^1J_{\text{CH}} = 148$ Гц, $2\times\text{OCH}_3$), 52.5 ($^1J_{\text{CH}} = 148$ Гц, $2\times\text{OCH}_3$), 122.2 ($2\times\text{CH}$, Ar), 122.7 ($2\times\text{CH}$, Ar), 124.4 ($2\times\text{CH}$, Ar), 124.6 ($2\times\text{CH}$, Ar), 129.3 ($2\times\text{C}$, Ar), 137.4 ($2\times\text{C}$, Ar), 139.2 ($2\times\text{C}$, Ar), 139.8 ($2\times\text{C}$, Ar), 168.5 ($2\times\text{CO}_2\text{Me}$), 169.4 ($2\times\text{CO}_2\text{Me}$).

ИК-спектр (Nujol): $\nu = 2950, 2870, 1750, 1735, 1465, 1450, 1290, 1230, 1180, 970, 950, 780\text{ cm}^{-1}$.

Масс-спектр MALDI-TOF MS: найдено $m/z = 603$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$; вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{NaO}_8\text{S}_2^+ 603$.

Найдено, %: C, 61.95; H, 4.78. $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{O}_8\text{S}_2$. Вычислено, C, 62.05; H, 4.86.

(9RS,10RS)-94 (минорный изомер): бесцветные кристаллы; т.пл. $48\text{--}49\text{ }^\circ\text{C}$; $R_f = 0.32$ (диэтиловый эфир: петролейный эфир, 1:1).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц): $\delta = 2.32$ (ддд, $^2J = 14.2$ Гц, $^3J = 4.7$ Гц, $^3J = 10.1$ Гц, 2H, CH^aH), 2.97 (ддд, $^2J = 14.2$ Гц, $^3J = 2.9$ Гц, $^3J = 10.7$ Гц, 2H, CH^bH), 3.57 (с, 6H, OCH_3), 3.94 (с, 6H, OCH_3), 4.11 (дд, $^3J = 4.7$ Гц, $^3J = 10.7$ Гц, 2H, CH), 4.56 (дд, $^3J = 2.9$ Гц, $^3J = 10.1$ Гц, 2H, CH), 7.39 (ддд, $^3J = 7.0$ Гц, $^3J = 8.1$ Гц, $^4J = 0.9$ Гц, 2H, CH, Ar), 7.49 (ддд, $^3J = 7.0$ Гц, $^3J = 8.0$ Гц, $^4J = 0.9$ Гц, 2H, CH, Ar), 7.86 (д, $^3J = 8.0$ Гц, 2H, CH, Ar), 8.04 (д, $^3J = 8.1$ Гц, 2H, CH, Ar).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц): $\delta = 35.6$ ($^1J_{\text{CH}} = 131$ Гц, $2\times\text{CH}$), 36.6 ($^1J_{\text{CH}} = 133$ Гц, $2\times\text{CH}_2$), 49.6 ($^1J_{\text{CH}} = 132$ Гц, $2\times\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$), 52.6 ($^1J_{\text{CH}} = 148$ Гц, $2\times\text{OCH}_3$), 52.9 ($^1J_{\text{CH}} =$

148 Гц, 2×OCH₃), 121.6 (2×CH, Ar), 122.5 (2×CH, Ar), 124.5 (2×CH, Ar), 124.7 (2×CH, Ar), 132.1 (2×C, Ar), 137.6 (2×C, Ar), 138.6 (2×C, Ar), 139.3 (2×C, Ar), 169.1 (2×CO₂Me), 169.8 (2×CO₂Me).

ИК-спектр (Nujol): $\nu = 2950, 1720, 1700, 1430, 1255, 1226, 1200, 1160, 1140, 765, 730 \text{ см}^{-1}$.

Масс-спектр ESI-HRMS: найдено $m/z = 603.1114 [M+Na]^+$; вычислено для C₃₀H₂₈NaO₈S₂⁺ 603.1118.

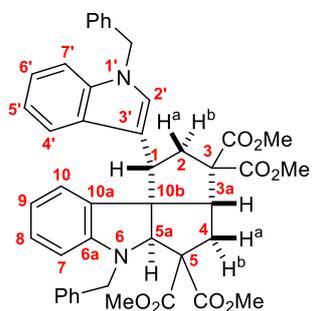
Найдено, %: С, 62.36; Н, 4.74. C₃₀H₂₈O₈S₂. Вычислено, С, 62.05; Н, 4.86.

Синтез производных пенталено[1,6a-b]индола **97** (общая методика)

К раствору циклопропана **88** (1 ммоль) в нитрометане (15 мл), содержащему активированные молекулярные сита 4 Å, при комнатной температуре в атмосфере аргона добавили раствор SnCl₄ (0.15 мл, 1.26 ммоль) в сухом нитрометане (2 мл). Колбу с полученной смесью поместили в масляную баню, нагретую до 60 °С. Смесью перемешивали в течение 2-3 ч, выливали в 15 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ (3×15 мл). Объединенные органические фракции промывали водным раствором NaHCO₃ (2×10 мл), водой (2×10 мл) и нас. водным раствором Трилона Б, сушили безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Очистка методом колоночной хроматографии (SiO₂) приводила к целевому продукту **97**.

Тетраметил (1*RS*,3*aSR*,5*aRS*,10*bSR*)-6-бензил-1-(1-бензил-1*H*-индол-3-ил)-

1,2,3,3*a*,4,5,5*a*,6-октагидропенталено[1,6a-b]индол-3,3,5,5-тетракарбоксилат (**97a**)



1H, H-2'), 7.05-7.09 (м, 1H, CH), 7.16-7.19 (м, 3H, CH), 7.21 (уш. д, $^3J = 8.3$ Гц, 1H, CH), 7.76 (д, $^3J = 7.8$ Гц, 1H, H-10).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц): $\delta = 35.9$ (C(4)H₂), 36.6 (C(2)H₂), 46.6 (C(1)H), 49.9 (CH₂N(1')), 50.5 (CH₂N(6)), 52.0 (CH₃O), 52.7 (CH₃O), 52.8 (CH₃O), 53.1 (C(3a)H), 53.4 (CH₃O), 62.5 (C(3)), 64.8 (C(5)), 65.4 (C(10b)), 77.2 (C(5a)H), 107.0 (CH), 109.3 (CH), 112.8 (C), 118.2 (CH), 119.1 (CH), 119.8 (CH), 121.9 (CH), 123.5 (CH), 124.9 (CH), 125.8 (CH), 126.6 (2×CH), 126.8 (2×CH), 127.5 (CH), 127.8 (2×CH), 128.0 (CH), 128.3 (C), 128.6 (2×CH), 135.0 (C(10a)), 136.7 (C), 137.4 (C), 138.7 (C), 149.5 (C(6a)), 170.4 (2×CO₂Me), 171.9 (2×CO₂Me).

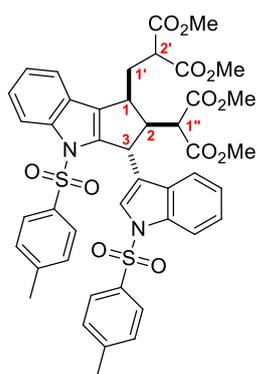
ИК-спектр (Nujol): $\nu = 2930, 2865, 1725, 1600, 1490, 1470, 1380, 1255, 1160, 1155, 1110, 1080, 980, 750$ см⁻¹.

Масс-спектр MS MALDI-TOF: найдено $m/z = 726$ [M]⁺; вычислено для C₄₄H₄₂N₂O₈⁺ 726. Найдено, %: C, 72.70; H, 6.00; N, 3.72. C₄₄H₄₂N₂O₈. Вычислено, C, 72.71; H, 5.82; N, 3.85.

Синтез индолилзамещенных циклопента(*b*)индолов **99** (общая методика)

BF₃•Et₂O (1 ммоль, 0.12 мл) добавляли к раствору циклопропана **98** (0.5 ммоль) в ДХМ (8.5 мл), содержащему активированные молекулярные сита 4 Å, при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали в течение указанного в таблице 2.25 времени, выливали в 10 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические фракции промывали водным раствором NaHCO₃ (2×10 мл), водой (2×10 мл), сушили безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂).

Диметил **{(1*SR*,2*RS*,3*RS*)-1-[3-метокси-2-(метоксикарбонил)-3-оксопропил]-4-тозил-3-(1-тозил-1*H*-индол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[*b*]индол-2-ил}малонат (**2a**)**



Время реакции 100 мин (комнатная температура); выход 85%; белые кристаллы; т. пл. 139–140 °C; $R_f = 0.45$ (диэтиловый эфир: петролейный эфир, 2:1).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц): $\delta = 2.04$ (ддд, $^2J = 13.9$ Гц, $^3J = 10.0$ Гц, $^3J = 4.3$ Гц, 1H, C(1')H₂), 2.21 (с, 3H, CH₃), 2.24 (с, 3H, CH₃), 2.24-2.27 (м, 1H, C(1')H₂), 2.97 (с, 3H, OCH₃), 3.55 (дд, $^3J = 10.6$ Гц, $^3J = 4.3$ Гц, 1H, C(2')H), 3.65-3.68 (м, 1H, C(1)H), 3.67 (с, 3H, OCH₃), 3.72 (с, 3H, OCH₃), 3.75 (с, 3H, OCH₃), 3.80 (уш. дд, $^3J = 10.3$ Гц, $^3J = 7.5$ Гц,

1H, C(2)H), 3.87 (д, $^3J = 10.3$ Гц, 1H, C(1'')H), 4.96 (дд, $^3J = 7.5$ Гц, $^4J = 0.9$ Гц, 1H, C(3)H), 6.67 (д, $^3J = 8.0$ Гц, 2H, Ts), 6.91 (д, $^3J = 8.3$ Гц, 2H, Ts), 6.92-6.95 (м, 1H, Ind), 7.00-7.03 (м, 1H, Ind), 7.14-7.16 (м, 1H, Ind), 7.16 (д, $^3J = 8.3$ Гц, 2H, Ts), 7.27-7.33 (м, 3H, Ind), 7.74 (д, $^3J = 7.9$ Гц, 1H, Ind), 7.76-7.78 (м, 1H, Ind), 7.77 (д, $^3J = 8.0$ Гц, 2H, Ts), 7.91 (д, $^3J = 8.1$ Гц, 1H, Ind);

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц): $\delta = 21.40$ ($^1J_{\text{CH}} = 127$ Гц, CH_3), 21.43 ($^1J_{\text{CH}} = 127$ Гц, CH_3), 31.0 ($^1J_{\text{CH}} = 132$ Гц, CH_2), 37.7 ($^1J_{\text{CH}} = 136$ Гц, CH), 40.7 ($^1J_{\text{CH}} = 136$ Гц, CH), 50.2 ($^1J_{\text{CH}} = 131$ Гц, CH), 51.9 ($^1J_{\text{CH}} = 147$ Гц, OCH_3), 52.4 ($^1J_{\text{CH}} = 137$ Гц, CH), 52.7 ($^1J_{\text{CH}} = 147$ Гц, OCH_3), 52.7 ($^1J_{\text{CH}} = 147$ Гц, OCH_3), 52.8 ($^1J_{\text{CH}} = 147$ Гц, OCH_3), 53.4 ($^1J_{\text{CH}} = 139$ Гц, CH), 113.3 (CH, Ind), 114.2 (CH, Ind), 119.9 (CH, Ind), 120.4 (CH, Ind), 120.6 (C, Ind), 123.1 (CH, Ind), 123.8 (CH, Ind), 124.1 (CH, Ind), 124.2 (CH, Ind), 125.6 (2×CH, Ts), 125.8 (CH, Ind), 126.1 (C), 127.1 (2×CH, Ts), 128.1 (C), 129.2 (2×CH, Ts), 129.3 (C), 129.8 (2×CH, Ts), 134.8 (C), 135.3 (2×C), 140.5 (C), 143.3 (C), 144.1 (C), 144.8 (C), 167.9 (CO_2Me), 168.4 (CO_2Me), 169.1 (CO_2Me), 169.3 (CO_2Me).

ИК-спектр (Nujol): $\nu = 2980, 2950, 2870, 1760, 1740, 1460, 1380, 1185, 1140, 1100, 1030, 990, 760 \text{ см}^{-1}$.

Масс-спектр MS MALDI-TOF: найдено $m/z = 893$ $[\text{M}+\text{K}]^+$; вычислено для $\text{C}_{44}\text{H}_{42}\text{KN}_2\text{O}_{12}\text{S}_2^+ 893$.

Найдено, %: C, 61.83; H, 4.96; N, 3.29. $\text{C}_{44}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{S}_2$. Вычислено, C, 61.81; H, 4.95; N, 3.28.

Синтез 1,3-бис(индолил)циклопентана **101**

Димеризация циклопропана **100** при действии хлорида титана(IV) в нитрометане

Раствор 35 мкл (0.32 ммоль) TiCl_4 в 1 мл MeNO_2 добавляли к раствору 120 мг (0.32 ммоль) циклопропана **100** в 2.2 мл MeNO_2 при 0 °С. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч, после чего выливали в 4 мл нас. водного раствора NaHCO_3 . Продукт экстрагировали ДХМ (3×4 мл), объединенные органические фракции промывали водным раствором трилона В (3×4 мл) и водой (2×4 мл), после чего сушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюента системы петролейный эфир – диэтиловый эфир (2:1) и выделяли циклопентан **101** и [2-(индол-3-ил)винил]малонат **24h**.

Диметиловый эфир (2*RS*,3*RS*,4*SR*)-2,4-бис(1-бензил-2-метил-1*H*-индол-3-ил)-3-[2-метокси-1-(метоксикарбонил)-2-оксоэтил]циклопентан-1,1-дикарбоновой кислоты (101)

Выход 74 мг (61%), белые кристаллы, т. пл. 230–231 °С, R_f 0.25 (петролейный эфир – Et₂O, 1:1).

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 600 МГц): δ = 2.38 (с, 3H, CH₃), 2.41–2.48 (м, 1H, CH₂), 3.87 (д, д, ² J = 13.4 Гц, ³ J = 12.8 Гц, 1H, CH₂), 2.48 (с, 3H, CH₃), 2.57 (с, 3H, OCH₃), 3.01 (с, 3H, OCH₃), 3.20 (с, 3H, OCH₃), 3.28 (д, ³ J = 4.0, 1H, CH), 3.75 (с, 3H, OCH₃), 3.93–3.99 (м, 1H, CH), 4.23–4.27 (м, 1H, CH), 4.63 (уш. д, ³ J = 12.8 Гц, 1H, CH), 5.26 (д, ² J = 16.9 Гц, 1H, CH₂Ph), 5.37 (д, ² J = 16.9 Гц, 1H, CH₂Ph); 5.33 (д, ² J = 17.0 Гц, 1H, CH₂Ph), 5.35 (д, ² J = 17.0 Гц, 1H, CH₂Ph), 6.91 (уш. д, ³ J = 7.3 Гц, 2H, Ar), 7.04–7.31 (м, 14H, Ar), 7.81 (д, ³ J = 7.8 Гц, 1H, Ar), 8.40 (д, ³ J = 7.8 Гц, 1H, Ar).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 150 МГц): δ = 10.4 (¹ J_{CH} = 128 Гц, CH₃), 10.5 (¹ J_{CH} = 128 Гц, CH₃), 37.7 (¹ J_{CH} = 129 Гц, CH), 39.1 (¹ J_{CH} = 130 Гц, CH₂), 46.0 (¹ J_{CH} = 137 Гц, CH), 46.5 (¹ J_{CH} = 137 Гц, CH₂Ph), 46.6 (¹ J_{CH} = 137 Гц, CH₂Ph), 47.3 (¹ J_{CH} = 131 Гц, CH), 50.4 (¹ J_{CH} = 132 Гц, CH), 50.7 (¹ J_{CH} = 147 Гц, OCH₃), 51.4 (¹ J_{CH} = 147 Гц, OCH₃), 52.5 (¹ J_{CH} = 147 Гц, OCH₃), 52.7 (¹ J_{CH} = 147 Гц, OCH₃), 61.0 (C), 106.9 (C), 109.0 (CH), 109.2 (CH), 119.1 (CH), 119.4 (CH), 120.0 (CH), 120.3 (CH), 120.6 (2×CH), 125.8 (2×CH), 126.2 (2×CH), 126.3 (C), 126.4 (C), 126.5 (C), 127.2 (2×CH), 128.7 (4×CH), 135.3 (C), 136.9 (C), 137.0 (2×C), 137.9 (2×C), 168.8 (CO₂Me), 169.1 (CO₂Me), 172.8 (CO₂Me), 173.5 (CO₂Me).

ИК-спектр (Nujol): ν = 1730, 1670, 1470, 1450 см⁻¹.

Масс-спектр MS MALDI-TOF: найдено m/z = 777 [M+Na]⁺; вычислено для C₄₆H₄₆N₂NaO₈⁺ 777.

Найдено, %: C 73.40; H 6.01; N 3.50. C₄₆H₄₆N₂O₈. Вычислено, %: C 73.19; H 6.14; N 3.71.

Диметиловый эфир [(*E*)-2-(1-бензил-2-метил-1*H*-индол-3-ил)винил]малоновой кислоты (24h). Выход 30 мг (25%), белые кристаллы, т. пл. 132–134 °С, R_f 0.30 (петролейный эфир – Et₂O, 2:1).

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 600 МГц): 2.39 (с, 3H, CH₃), 3.81 (с, 6H, 2×OCH₃), 4.26 (1H, д, ³ J = 9.2, CH(CO₂Me)₂), 5.32 (2H, с, CH₂Ph), 6.38 (дд, ³ J = 15.9 Гц, ³ J = 9.2 Гц, 1H, CH=), 6.79 (дд, ³ J = 15.9 Гц, ⁵ J = 0.8 Гц, CH=, 1H), 6.96–6.98 (м, 2H, Ar), 7.15–7.21 (м, 2H, Ar), 7.22–7.29 (м, 4H, Ar), 7.93 (дд, ³ J = 6.8 Гц, ⁴ J = 1.2 Гц, 1H, Ar).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц): 10.6 (CH_3), 46.6 (CH_2Ph), 52.8 ($2\times\text{OCH}_3$), 56.9 (CH), 109.3 (CH), 109.8 (C), 116.9 (CH), 119.7 (CH), 120.5 (CH), 121.7 (CH), 125.9 (C , $2\times\text{CH}$), 127.4 (CH), 128.0 (CH), 128.8 ($2\times\text{CH}$), 136.3 (C), 137.0 (C), 137.3 (CH), 169.1 ($2\times\text{CO}_2\text{Me}$).
Найдено, %: С 73.45; Н 6.06; N 3.76. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 73.19; Н 6.14; N 3.71.

4.3. Эксперимент к разделам 3.1-3.7

Синтез 2-оксопирролидин-3-карбоксамидов 102 (общая методика 1)

К циклопропану (1 экв.) в стеклянной вialsе с завинчивающейся крышкой добавляли примерно 6 М метанольный раствор NH_3 (10 экв.) так, чтобы объем раствора не превышал 1/3 объема вialsы. Вialsу плотно закрывали, реакционный сосуд немедленно погружали в масляную баню, предварительно нагретую до 130 °С, и энергично перемешивали в течение 9–18 ч, пока контроль ТСХ не показывал полную конверсию исходного циклопропана. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и ждали выпадения осадка. Если порошок не выпадал, одну треть по объему метанольного раствора упаривали и стенки вialsы растирали шпателем. Затем смесь фильтровали и промывали минимальным количеством холодной смеси $\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$ (2:1). Полученное твердое вещество упаривали и тщательно сушили в вакууме мембранного насоса в течение 2-3 ч, получая чистый 2-оксопирролидин-3-карбоксамид 102.

Общая методика 2

К циклопропану (1 экв.) в стеклянной вialsе объемом 5 мл добавляли раствор амина (10 экв.) в метаноле одной порцией так, чтобы объем раствора не превышал 1/3 объема вialsы. Вialsу плотно закрывали, и сразу помещали в масляную баню, предварительно нагретую до 130 °С, и энергично перемешивали в течение 9 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.

(3*RS*,5*SR*)-2-Оксо-5-(*n*-толил)пирролидин-3-карбоксамид (2a) был получен из диметил 2-(*n*-толил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата **1v** (350 мг, 1.4 ммоль) и NH_3 (6 М раствор в MeOH , 2.4 мл, 14 ммоль) согласно общей методике **1**, но дополнительная порция NH_3 (6 М раствор в MeOH , 2.4 мл, 14 ммоль) была добавлена через 9 ч, и реакция продолжалась еще 9 ч. Белое твердое вещество (246 мг, 80%); т.пл. 184–185 °С (ЯМР спектры были зарегистрированы сразу после приготовления образца).

Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD , 600 МГц): $\delta = 2.23\text{--}2.24$ (м, 1H, CH_2), 2.32 (с, 3H, CH_3), 2.68–2.71 (м, 1H, CH_2), 3.52–3.55 (м, 1H, CH), 4.66–4.69 (м, 1H, CH), 7.16 (д, $^3J = 7.9$ Гц, 2H, Ar), 7.26 (д, $^3J = 7.9$ Гц, 2H, Ar).

Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD , 150 МГц): $\delta = 22.0$ (CH_3), 36.6 (CH_2), 36.7 (CH), 58.4 (CH), 128.2 (2 \times CH), 131.3 (2 \times CH), 139.7 (C), 141.2 (C), 174.8 (CO), 177.5 (CO).

ИК-спектр (KBr): $\nu = 3385, 3186, 3026, 2920, 2864, 1668, 1614, 1515, 1456, 1428, 1375, 1306, 1281, 1273, 1221, 1184, 1113, 1090, 1043, 1021, 1011$ cm^{-1} .

Масс-спектр ESI-HRMS: найдено $m/z = 219.1135$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2^+$ 219.1128.

Синтез гидрохлоридов γ -замещенных γ -аминомасляных кислот **103**·HCl

(общая методика)

К циклопропану (1 экв.) в стеклянной вialsе с завинчивающейся крышкой добавляли 6 М метанольный раствор NH_3 (10 экв.) так, чтобы объем раствора не превышал 1/3 объема вialsы. Реакционный сосуд плотно закрывали и сразу погружали в масляную баню, предварительно нагретую до 130 °С, и реакционную смесь энергично перемешивали в течение 9 ч. Затем раствор охлаждали до комнатной температуры, а MeOH упаривали. Полученное твердое вещество сушили в вакууме мембранного насоса в течение 2-3 ч и переносили в круглодонную колбу. Затем добавляли HCl (6 М водный раствор, 20 экв.), и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 6–8 ч. Реакционную смесь охлаждали и упаривали на роторном испарителе. Остаток очищали добавлением небольших порций сухого бензола и последующим упариванием на роторном испарителе при нагревании бани выше 70 °С (метод **A**) или методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент: EtOAc/*i*-PrOH/ H_2O , 3:3:1 (метод **B**).

4-Амино-4-(*o*-толил)масляная кислота гидрохлорид (103g·HCl) был синтезирован из диметил 2-(*o*-толил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата **1g** (425 мг, 1.7 ммоль), NH_3 (6 М метанольный раствор, 3 мл, 18.0 ммоль) и HCl (6 М водный раствор, 4.0 мл, 24 ммоль) в соответствии с общей методикой (очистка методом **A**). Белое твердое вещество (288 мг, 89%), т. пл. 228–229 °С.

Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD , 400 МГц): $\delta = 2.17\text{--}2.32$ (м, 3H, CH_2), $2.32\text{--}2.40$ (м, 1H, CH), 2.42 (с, 3H, CH_3), 4.74 (дд, $^3J = 8.9$ Гц, $^3J = 5.8$ Гц, 1H, CH), $7.26\text{--}7.38$ (м, 3H, Ar), $7.49\text{--}7.53$ (м, 1H, Ar).⁴³

Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD , 100 МГц): $\delta = 17.7$ (CH_3), 28.8 (CH_2), 28.9 (CH_2), 49.3 (CH), 124.8 (CH), 126.5 (CH), 128.4 (CH), 130.5 (CH), 134.2 (C), 136.2 (C), 174.0 (CO_2H).

ИК-спектр (KBr): $\nu = 3390, 2960, 2776, 2509, 2343, 2202, 2155, 1712, 1606, 1584, 1496, 1415, 1402, 1358, 1301, 1193, 1180, 1163, 1061, 1027$ cm^{-1} .

Масс-спектр ESI-HRMS: найдено $m/z = 194.1182$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_2^+$ 194.1176 .

Гидрохлорид 4-аминогекс-5-еновой кислоты (103i·HCl) синтезировали из диэтилового эфира 2-винилциклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты **1i** (500 мг, 2.7 ммоль), NH_3 (6 М метанольный раствор, 4.5 мл, 27.0 ммоль) и HCl (6 М водный раствор, 4.5 мл, 27.0 ммоль) в соответствии с общей методикой (очистка методом **B**). Желтоватое твердое вещество (255 мг, 57%); т.пл. $208\text{--}209$ °С (лит. $207\text{--}209$ °С [626]). Спектры ЯМР соответствуют описанным ранее [626].

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , 400 МГц): $\delta = 1.79\text{--}1.68$ (м, 1H, CH_2), $1.99\text{--}1.88$ (м, 1H, CH_2), $2.29\text{--}2.19$ (м, 2H, CH_2), 3.60 (уш. с, 1H, CH), $5.33\text{--}5.24$ (м, 2H, $\text{CH}_2=$), 5.75 (ддд, $^3J = 17.6$ Гц, $^3J = 10.0$ Гц, $^3J = 7.7$ Гц, 1H, $\text{CH}=\text{}$), 8.48 (уш. с, 3H, NH_3).⁴⁴

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , 100 МГц): $\delta = 27.5$ (CH_2), 29.6 (CH_2), 52.4 (CH), 120.0 ($=\text{CH}_2$), 134.3 ($=\text{CH}$), 173.6 (CO_2H).

Метод синтеза пирролидин-2-онов 106 с использованием в качестве нуклеофилов анилинов и бензиламинов

Метод А. К раствору анилина или бензиламина (1.0–1.2 экв.) в ДХЭ (0.2 М) в атмосфере аргона добавляли молекулярные сита (4 Å) и кислоту Льюиса ($\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ или $\text{Y}(\text{OTf})_3$, 0.2 экв.). Затем к полученной смеси добавляли циклопропан **1** и перемешивали при комнатной температуре в течение 1–3 часов. После этого реакционную смесь разбавляли ДХМ и фильтровали через слой силикагеля, используя этилацетат в качестве элюэнта. Фильтрат упаривали на роторном испарителе, после чего остаток растворяли в толуоле (0.13 М), добавляли уксусную кислоту (2.0 экв.) и кипятили при перемешивании в течение 7 часов. Далее растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток растворяли в этаноле (0.17 М). Затем к

⁴³ Сигналы CO_2H и NH_3 -групп не наблюдались.

⁴⁴ Сигнал протона CO_2H -группы не наблюдался.

полученному раствору прибавляли водный раствор NaOH (1 М, 2.0 экв.) одной порцией и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После этого этанол упаривали на роторном испарителе, остаток разбавляли водой и затем подкисляли до pH 1 с помощью водного раствора HCl (1 М). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фракции сушили безводным Na₂SO₄, после чего растворитель упаривали на роторном испарителе. Затем остаток растворяли в толуоле (0.07 М) и кипятили в течение 7 часов. Растворитель упаривали на роторном испарителе, после чего полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂).

Метод Б. К раствору циклопропана **1** и бензиламина (1.2 экв.) в ДХЭ или ДХМ в атмосфере аргона добавляли молекулярные сита (4 Å) и Ni(ClO₄)₂·6H₂O (0.1 экв.). Полученную смесь помещали в предварительно разогретую до 45 °С масляную баню и перемешивали в течение 1–2.5 часов, после чего ее охлаждали до комнатной температуры и разбавляли ДХМ. Полученный раствор фильтровали через слой силикагеля, используя в качестве элюэнта смесь петролейного эфира и этилацетата (1:1). Фильтрат упаривали на роторном испарителе, после чего остаток растворяли в смеси ДМСО и воды (3:1, 0.16 М). К полученному раствору добавляли NaCl (1.5 экв.) и полученную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 160 °С в течение 4–6 часов. После этого реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фракции сушили безводным Na₂SO₄, растворитель упаривали на роторном испарителе, после чего полученный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂).

1-(3,4-Диметоксифенил)-5-(3,4,5-триметоксифенил)пирролидин-2-он (106a) был получен из диметил 2-(3,4,5-триметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (300 мг, 0.925 ммоль), 3,4-диметоксианилина (142 мг, 0.927 ммоль), Ni(ClO₄)₂·6H₂O (66 мг, 0.18 ммоль), ДХЭ (4.6 мл), уксусной кислоты (110 мкл), толуола (8.0 мл), NaOH (74 мг, 1.85 ммоль), этанола (5.3 мл) и воды (1.8 мл) по методу А. Выход 265 мг (74%); вязкое желтое масло; R_f = 0.29 (этилацетат).

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 600 МГц): δ = 1.95–2.00 (м, 1H, CH₂), 2.54–2.61 (м, 2H, CH₂), 2.70–2.75 (м, 1H, CH₂), 3.75–3.77 (м, 9H, 3×CH₃O), 3.77 (с, 6H, 2×CH₃O), 5.06 (дд, ³J = 4.5 Гц, ³J = 6.9 Гц, 1H, CH), 6.38 (с, 2H, Ar), 6.68–6.72 м (2H, Ar), 7.14 д (⁴J = 2.0 Гц, 1H, Ar).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц): $\delta = 29.0$ (CH_2), 31.1 (CH_2), 55.8 (CH_3O), 55.9 (CH_3O), 56.1 ($2\times\text{CH}_3\text{O}$), 60.8 (CH_3O), 64.7 (CH), 102.8 ($2\times\text{CH}$, Ar), 107.2 (CH , Ar), 110.9 (CH , Ar), 114.8 (CH , Ar), 131.6 (C , Ar), 137.3 ($2\times\text{C}$, Ar), 146.5 (C , Ar), 148.7 (C , Ar), 153.6 ($2\times\text{C}$, Ar), 174.8 (CO).

ИК-спектр (пленка): $\nu = 3196, 3064, 2931, 2837, 2746, 2593, 2463, 2381, 2281, 2249, 2159, 2015, 1959, 1835, 1691, 1594, 1512, 1463, 1394, 1235, 1180, 1127, 1101, 1038, 946, 922 \text{ см}^{-1}$.

Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : Найдено 388.1747 $[M+H]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_6^+$ Вычислено 388.1755.

1-Бензил-5-(3,4,5-триметоксифенил)пирролидин-2-он (107a)

К раствору диметил 2-(3,4,5-триметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (**1h**) (550 мг, 1.70 ммоль) в ДХЭ (8.5 мл) в атмосфере аргона добавляли молекулярные сита (4 Å), $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (63.4 мг, 0.17 ммоль) и бензиламин (222 мкл, 2.03 ммоль). Затем полученную смесь кипятили в течение 1.5 часов. После этого реакцию смесь разбавляли ДХМ и фильтровали через слой силикагеля, используя этилацетат в качестве элюэнта. Фильтрат упаривали на роторном испарителе, а остаток растворяли в этаноле (9.8 мл). Затем к полученному раствору прибавляли водный раствор NaOH (136 мг, 3.40 ммоль; 3.5 мл) одной порцией и полученную реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После этого этанол упаривали на роторном испарителе, остаток разбавляли водой и затем подкисляли до pH 1 с помощью водного раствора HCl (1 М). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фракции сушили безводным Na_2SO_4 , после чего растворитель упаривали на роторном испарителе. Затем остаток растворяли в толуоле (0.07 М) и кипятили в течение 7 часов. Растворитель упаривали на роторном испарителе, после чего полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2). Выход: 393 мг (68%); желтоватое твердое вещество; т. пл. 99–102 °С; $R_f = 0.69$ (этилацетат).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц): $\delta = 1.85\text{--}1.91$ м (1H, CH_2), 2.35–2.41 м (1H, CH_2), 2.45–2.51 м (1H, CH_2), 2.60–2.65 м (1H, CH_2), 3.62 д ($^2J = 14.5$ Гц, 1H, CH_2), 3.79 с (6H, $2\times\text{CH}_3\text{O}$), 3.84 с (3H, CH_3O), 4.32 д.д. ($^3J = 7.9$ Гц, $^3J = 6.1$ Гц, 1H, CH), 5.01 д ($^2J = 14.5$ Гц, 1H, CH_2), 6.29 с (2H, Ar), 7.21–7.27 м (3H, Ar), 7.07–7.08 м (2H, Ar).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц): $\delta = 28.3$ (CH_2), 30.4 (CH_2), 44.6 (CH_2), 56.2 ($2\times\text{CH}_3\text{O}$), 60.9 (CH_3O), 61.9 (CH), 103.5 ($2\times\text{CH}$, Ar), 127.5 (CH , Ar), 128.5 ($2\times\text{CH}$, Ar), 128.6 ($2\times\text{CH}$, Ar), 136.4 (C, Ar), 136.5 (C, Ar), 137.6 (C, Ar), 153.7 ($2\times\text{C}$, Ar), 175.4 (CO).

ИК-спектр: 2926, 1672, 1594, 1247, 1117, 1008, 700 cm^{-1} .

Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : Найдено 342.1700 $[M+H]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_4^+$. Вычислено 342.1700.

1-(2,5-Диметоксибензил)-5-(3,4-диметоксифенил)пирролидин-2-он (17q) был получен из диметил 2-(3,4-диметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (300 мг, 1.02 ммоль), 2,5-диметоксибензиламина (0.184 мл, 1.22 ммоль), $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (37 мг, 0.101 ммоль), NaCl (85 мг, 1.5 ммоль) и ДХМ (0.5 мл) по методу **Б** (1 ч на первой стадии и 6 ч на второй стадии). Выход: 178 мг (47%); желтое масло; $R_f = 0.49$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:3).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц): $\delta = 6.81$ д ($^3J = 8.2$ Гц, 1H, Ar), 6.73 д.д. ($^3J = 8.8$ Гц, $^4J = 2.9$ Гц, 1H, Ar), 6.70 д ($^3J = 8.8$ Гц, 1H, Ar), 6.66 д.д. ($^3J = 8.2$ Гц, $^4J = 2.0$ Гц, 1H, Ar), 6.63 д ($^4J = 2.9$ Гц, 1H, Ar), 6.57 д ($^4J = 2.0$ Гц, 1H, Ar), 4.85 д ($^2J = 14.8$ Гц, 1H, CH_2), 4.42 д.д. ($^3J = 8.1$ Гц, $^3J = 5.8$ Гц, 1H, CH), 3.86 с (3H, CH_3O), 3.81 с (3H, CH_3O), 3.78 д ($^2J = 14.8$ Гц, 1H, CH_2), 3.70 с (3H, CH_3O), 3.61 с (3H, CH_3O), 2.57–2.64 м (1H, CH_2), 2.42–2.50 м (1H, CH_2), 2.35–2.45 м (1H, CH_2), 1.82–1.90 м (1H, CH_2).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц): $\delta = 28.3$ (CH_2), 30.1 (CH_2), 39.4 (CH_2), 55.53 (CH_3O), 55.59 (CH_3O), 55.7 (CH_3O), 55.8 (CH_3O), 61.7 (CH), 109.3 (CH, Ar), 111.0 (CH, Ar), 111.1 (CH, Ar), 112.8 (CH, Ar), 115.8 (CH, Ar), 118.8 (CH, Ar), 125.5 (C, Ar), 133.7 (C, Ar), 148.5 (C, Ar), 149.2 (C, Ar), 151.6 (C, Ar), 153.3 (C, Ar), 175.3 (CO).

ИК-спектр (пленка): $\nu = 3074$, 2998, 2940, 2912, 2835, 2251, 2063, 1693, 1608, 1593, 1518, 1500, 1465, 1412, 1357, 1315, 1303, 1278, 1260, 1218, 1154, 1138, 1120, 1046, 1026 cm^{-1} .

Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : Найдено 372.1817 $[M+H]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_5^+$. Вычислено 372.1805.

Диметил 2-(2-[(2-нитрофенил)амино]-2-фенилэтил)малонат (109a)

К раствору диметил 2-фенилциклопропан-1,1-дикарбоксилата (200 мг, 0.85 ммоль) в ДХЭ (4.3 мл) в атмосфере аргона добавляли молекулярные сита (4 Å), $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (62 мг, 0.17 ммоль) и 2-нитроанилин (118 мг, 0.85 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, разбавляли ДХМ и фильтровали через слой силикагеля. Фильтрат упаривали на ротаторном испарителе,

после чего остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂). Выход: 226 мг (71%); желтое масло; $R_f = 0.47$ (петролейный эфир : этилацетат; 3:1).

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц): $\delta = 2.59\text{--}2.47$ м (2H, CH₂), 3.50 т (³J = 7.2 Гц, 1H, CH), 3.71 с (3H, CH₃O), 3.77с (3H, CH₃O), 4.65–4.69 м (1H, CH), 6.63–6.65 м (1H, Ar), 6.73 д (³J = 8.7 Гц, 1H, Ar), 7.29–7.38 м (6H, Ar), 8.15–8.17 м (1H, Ar), 8.45 д (³J = 6.9 Гц, 1H, NH).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц): $\delta = 37.0$ (CH₂), 49.0 (CH), 53.0 (CH₃O), 53.0 (CH₃O), 55.8 (CH), 69.4 (CO₂Me), 115.0 (CH, Ar), 116.2 (CH, Ar), 126.4 (2×CH, Ar), 126.9 (CH, Ar), 128.2 (CH, Ar), 129.3 (2×CH, Ar), 132.7 (C, Ar), 136.3 (CH, Ar), 140.9 (C, Ar), 144.4 (C, Ar), 169.3 (CO₂Me).

ИК-спектр (пленка): $\nu = 3373, 3084, 3032, 3007, 2959, 2921, 2886, 2851, 1751, 1727, 1619, 1584, 1575, 1512, 1504, 1451, 1440, 1418, 1359, 1339, 1317, 1281, 1262, 1232, 1205, 1169, 1159, 1121, 1096, 1062, 1041, 1028, 1011, 985, 961$ см⁻¹.

Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : Найдено 373.1394 [M+H]⁺. C₁₉H₂₁N₂O₆⁺. Вычислено 373.1394.

Метод синтеза тетрагидродибензо[с,е]пирроло[1,2-а]азепин-7-онов 110

К раствору пирролидона **107** в сухом хлорбензоле (PhCl, 0.1 М) добавляли последовательно DDQ (1.2 экв.) и BF₃·Et₂O (12 экв.) после чего полученную смесь кипятили в течение 0.5-0.75 часа. Затем реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фракции промывали насыщенным раствором NaCl и сушили безводным Na₂SO₄. Растворитель упаривали на ротонном испарителе, после чего полученный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂).

1,2,3,11,12-Пентаметокси-4b,5,6,9-тетрагидродибензо[с,е]пирроло[1,2-а]азепин-7-он (110a) был получен из пирролидона **107p** (101 мг, 0.25 ммоль) после кипячения в течение 0.5 часов с DDQ (68 мг, 0.3 ммоль) и BF₃·Et₂O (0.37 мл, 3 ммоль) в PhCl (2.5 мл) по общему методу. Выход 74 мг (74%); бесцветное твердое вещество; т. пл. 135–137 °C; $R_f = 0.54$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:1).

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц): $\delta = 2.25\text{--}2.19$ (м, 1H, CH₂), 2.46–2.37 (м, 1H, CH₂), 2.59–2.46 (м, 2H, CH₂), 3.56 (д, ²J = 13.6 Гц, 1H, CH₂), 3.58 (с, 3H, CH₃O), 3.90 (с, 3H, CH₃O), 3.93 (с, 3H, CH₃O), 3.95 (с, 3H, CH₃O), 3.96 (с, 3H, CH₃O), 4.22 (дд, ³J = 9.3 Гц, ³J = 6.3 Гц, 1H, CH), 4.81 (д, ²J = 13.6 Гц, 1H, CH₂), 6.75 (с, 1H, CH, Ar), 6.90 (с, 1H, CH, Ar), 7.12 (с, 1H, CH, Ar).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц): $\delta = 22.0$ (CH_2), 31.7 (CH_2), 43.7 (CH_2), 55.9 (CH_3O), 56.0 (CH_3O), 56.1 (CH_3O), 57.5 (CH), 60.8 (CH_3O), 61.1 (CH_3O), 104.2 (CH , Ar), 111.5 (CH , Ar), 113.7 (CH , Ar), 125.9 (C, Ar), 126.1 (C, Ar), 127.8 (C, Ar), 130.3 (C, Ar), 142.5 (C, Ar), 147.9 (C, Ar), 148.4 (C, Ar), 151.1 (C, Ar), 152.9 (C, Ar), 172.1 (CO).

ИК-спектр (KBr): $\nu = 3087, 2988, 2965, 2868, 2839, 1680, 1601, 1518, 1466, 1429, 1369, 1320, 1244, 1199, 1066, 1033, 991, 978 \text{ см}^{-1}$.

Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : Найдено 400.1759 $[M+H]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_6^+$. Вычислено 400.1755.

Метод синтеза тетрагидропирроло[1,2-*a*]хинолин-1(2H)-она 111a

В трижды вакуумированной и заполненной аргоном виале пирролидон **20** растворяли в полифосфорной кислоте (ПФК, 2 г/ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение 45 минут, охлаждали, после чего к реакционной смеси приливали насыщенный водный раствор NaHCO_3 . Затем полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×5 мл) и объединенные органические фракции сушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель упаривали на роторном испарителе, после чего полученный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2).

(3*aRS*,5*RS*)-5-Фенил-3,3*a*,4,5-тетрагидропирроло[1,2-*a*]хинолин-1(2H)-он (111a) был получен из пирролидона **106a** (50 мг, 0.19 ммоль) и ПФК (400 мг) по общему методу. Выход 27 мг (54%); темно желтое твердое вещество; т. пл. 174–176 °С; $R_f = 0.69$ (петролейный эфир : этилацетат; 1:1).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц): $\delta = 1.73$ –1.80 (м, 1H, CH_2), 1.93–1.97 (м, 1H, CH_2), 2.29–2.35 (м, 1H, CH_2), 2.39 (ддд, $^2J = 13.3$ Гц, $^3J = 5.8$ Гц, $^3J = 2.3$ Гц, 1H, CH_2), 2.55 (ддд, $^2J = 17.1$ Гц, $^3J = 9.7$ Гц, $^3J = 2.3$ Гц, 1H, CH_2), 2.63 ддд ($^2J = 17.1$ Гц, $^3J = 10.8$ Гц, $^3J = 9.9$ Гц, 1H, CH_2), 4.10–4.14 (м, 1H, CH), 4.17 (дд, $^3J = 12.4$ Гц, $^3J = 5.8$ Гц, 1H, CH), 6.77 (д, $^3J = 7.9$ Гц, 1H, CH, Ar), 6.87–6.91 (м, 1H, CH, Ar), 7.16 (уш. д, $^3J = 7.2$ Гц, 2H, 2×CH, Ar), 7.21–7.23 (м, 1H, CH, Ar), 7.26–7.28 (м, 1H, CH, Ar), 7.32–7.35 (м, 2H, 2×CH, Ar), 8.71 (д, $^3J = 8.3$ Гц, 1H, CH, Ar).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 150 МГц): $\delta = 173.9$ (CO), 145.0 (C, Ar), 136.7 (C, Ar), 130.0 (CH, Ar), 129.7 (C, Ar), 128.8 (2×CH, Ar), 128.6 (2×CH, Ar), 127.2 (CH, Ar), 126.9 (CH, Ar), 123.9 (CH, Ar), 119.1 (CH, Ar), 57.9 (CH), 45.0 (CH), 40.2 (CH_2), 32.1 (CH_2), 25.0 (CH_2).

ИК-спектр (KBr): $\nu = 3080, 3064, 3021, 2985, 2934, 2916, 2849, 1682, 1645, 1598, 1580, 1487, 1449, 1439, 1385, 1372, 1320, 1307, 1294, 1271, 1240, 1227, 1202, 1184, 1166, 1147, 1124, 1116, 1066, 1042, 1032, 1024 \text{ см}^{-1}$.

Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : Найдено 264.1390 $[M+H]^+$. $C_{18}H_{18}NO^+$. Вычислено 264.1383.

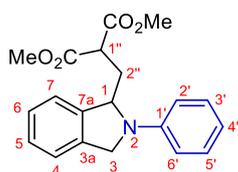
Найдено, %: C, 82.43; H, 6.29; N, 5.12. $C_{18}H_{17}NO$. Вычислено, %: C, 82.10; H, 6.51; N, 5.32.

Получение соединений **113a–l**, **114a,b** (общая методика)

В винтовую виалу на 4 мл помещали 0.75 М раствор циклопропана **1** в MeCN, добавляли 1 экв. K_2CO_3 и 3 экв. амина **112a–l**. Реакционную смесь перемешивали в закрытой виале, нагревая на масляной бане при 150 °С (в реакции с анилинами **112a–g,j**) или при 90 °С (в реакциях с бензиламинами **112h,i** и циклопентиламином **112l**) в течение 35 мин, после чего фильтровали через силикагель, используя EtOAc в качестве элюента. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент петролейный эфир – EtOAc, градиент от 12:1 до 3:1).

Диметил[(2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-ил)метил]пропандиоат (**113a**)

получали из 100 мг (0.31 ммоль) циклопропана **1** и 83 мкл (0.92 ммоль) анилина **2a**.



Выход 79 мг (76%); оранжевое масло; $R_f = 0.43$ (петролейный эфир – EtOAc, 4:1).

Спектр ЯМР 1H (600 МГц): $\delta = 2.56$ (ддд, $^2J = 14.1$ Гц, $^3J = 4.3$ Гц, $^3J = 2.1$ Гц, 1H, C(2'')H₂), 3.03 (дд, $^3J = 9.4$ Гц, $^3J = 4.3$ Гц, 1H, C(1'')H), 3.09 (ддд, $^2J = 14.1$ Гц, $^3J = 9.4$ Гц, $^3J = 5.0$ Гц, 1H, C(2'')H₂), 3.22 (с, 3H, OCH₃), 3.56 (с, 3H, OCH₃), 4.50 (д, $^2J = 13.1$ Гц, 1H, C(3)H₂), 4.73 (дд, $^2J = 13.1$ Гц, $^4J = 3.5$ Гц, 1H, C(3)H₂), 5.26–5.29 (м, 1H, C(1)H), 6.74 (д, $^3J = 7.3$ Гц, 2H, C(2',6')H), 6.76–6.79 (1H, м, H-4'), 7.26–7.36 (м, 6H, Ar).

Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц): $\delta = 32.9$ (C(2'')H₂), 47.4 (C(1'')H), 51.9 (OCH₃), 52.6 (OCH₃), 55.4 (C(3)H₂), 61.7 (C(1)H), 112.6 (C(2',6')H), 117.0 (C(4')H), 122.5 (C(7)H), 122.7 (C(4)H), 127.6 (C(5)H), 127.9 (C(6)H), 129.3 (C(3',5')H), 138.1 (C(3a)), 139.5 (C(7a)), 146.4 (C(1')), 168.6 (CO₂Me), 169.9 (CO₂Me).

ИК-спектр (Nujol): $\nu = 3641, 3466, 3030, 2953, 2844, 2387, 2287, 1743, 1727, 1599, 1502, 1466, 1436, 1376, 1343, 1240, 1198, 1151, 1041, 868, 751, 695 \text{ см}^{-1}$.

Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : Найдено 340.1055 $[M+H]^+$. $C_{20}H_{22}NO_4^+$. Вычислено 340.1043.

Диметил-2-[2-(анилинометил)фенил]циклопропан-1,1-дикарбоксилат (114a)

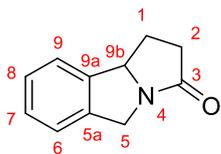
получали при температуре 90°C из 80 мг (0.24 ммоль) циклопропана **1** и 67 мкл (0.73 ммоль) анилина (**2a**) в течение 35 мин. Выход 49 мг (59%); белое твердое вещество; т. пл. 101–102 °C (Et₂O); $R_f = 0.38$ (петролейный эфир – EtOAc, 4:1).

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): $\delta = 1.79$ (дд, 1H, ² $J = 5.3$ Гц, ³ $J = 9.2$ Гц, CH₂), 2.38 (дд, ² $J = 5.3$ Гц, ³ $J = 8.3$ Гц, 1H, CH₂), 3.31 (дд, ³ $J = 9.2$ Гц, ³ $J = 8.3$ Гц, 1H, CH), 3.39 (с, 3H, OCH₃), 3.63 (с, 3H, OCH₃), 4.32–4.48 (м, 3H, CH₂N, NH), 6.64 (уш. д, ³ $J = 8.5$ Гц, 2H, Ph), 6.70–6.72 (м, 1H, Ph), 7.07–7.11 (м, 1H, Ar), 7.19 (дд, ³ $J = 8.5$ Гц, ³ $J = 7.3$ Гц, 2H, Ph), 7.22–7.29 (2H, м, Ar), 7.39–7.40 (1H, м, Ar).

Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃): $\delta = 18.2, 30.6, 37.1, 46.4, 52.4, 52.9, 112.6$ (2×C), 117.2, 127.0, 127.3, 128.0, 128.9, 129.2 (2×C), 132.5, 139.5, 148.2, 167.2, 169.9.

Найдено, m/z : 340.1540 $[M+H]^+$. $C_{20}H_{22}NO_4$. Вычислено, m/z : 340.1543.

1,2,5,9b-Тетрагидро-3H-пирроло[2,1-a]изоиндол-3-он (116). К раствору 160 мг (0.49 ммоль) циклопропана **1** в 0.640 мл MeCN добавляли 68 мг (0.49 ммоль) K₂CO₃ и 161 мкл (1.47 ммоль) бензиламин (**2h**). Реакционную смесь перемешивали в закрытой виале, нагревая на масляной бане при 90°C в течение 35 мин, после чего фильтровали через силикагель с использованием в качестве элюента системы петролейный эфир – EtOAc, 2:1. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученные 157 мг остатка растворяли в 11 мл MeOH, добавляли 94 мг (0.044 ммоль) 5% Pd/C, смесь перемешивали в атмосфере H₂ в течение 26.5 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целита, промывая MeOH, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученные 110 мг сырого продукта, растворяли в 1.7 мл EtOH, добавляли 0.6 мл 1 М водного раствора NaOH и перемешивали 2 ч при комнатной температуре. После подкисляли 1 М HCl до pH 2, экстрагировали EtOAc (3×3 мл), промывали насыщенным раствором NaCl и сушили безводным Na₂SO₄. Затем растворитель упаривали при пониженном давлении, разбавляли 5 мл хлорбензола, после кипятили в течение 7 ч в круглодонной колбе с обратным холодильником. Хлорбензол упаривали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент петролейный эфир–EtOAc, от 5:1 к 1:1). Выход 54 мг (64%); коричневое твердое вещество; т. пл. 72–75 °C; $R_f = 0.31$ (петролейный эфир – EtOAc, 2:1).



Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3): $\delta = 2.06\text{--}1.99$ (м, 1H, C(1)H₂), 2.42–2.38 (м, 1H, C(2)H₂), 2.74–2.69 (м, 1H, C(1)H₂), 2.85–2.79 (м, 1H, C(2)H₂), 4.23 (д, $^2J = 15.1$ Гц, 1H, C(5)H₂), 4.93 (д, $^2J = 15.1$ Гц, 1H, C(5)H₂), 5.18–5.15 (м, 1H, C(9b)H), 7.31–7.24 (м, 4H, Ar).

Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3): $\delta = 29.3$ (C(1)H₂), 33.9 (C(2)H₂), 48.5 (C(5)H₂), 65.9 (C(9b)H), 121.9 (C(7)H), 123.3 (C(8)H), 127.9 (C(6)H), 128.0 (C(9)H), 139.1 (C(5a)), 141.8 (C(9a)), 177.3 (C(3)).

ИК (пленка): $\nu = 3476, 2867, 1694, 747$ cm^{-1} .

Найдено, m/z : 174.0912 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}$. Вычислено, m/z : 174.0913.

$\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$ -катализируемое взаимодействие циклопропана **1a с фенилгидразином**

К суспензии 55 мг (0.15 ммоль, 20 мол%) $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в 15 мл хлористого метилена добавляли молекулярные сита 4 \AA и перемешивали при комнатной температуре 15 мин, после чего добавляли 220 мг (0.75 ммоль) циклопропана **1a** и 120 мг (1.11 ммоль) фенилгидразина. Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч, после чего выливали в 15 мл насыщенного водного раствора трилона Б. Органический слой промывали насыщенным водным раствором трилона Б (3×8 мл) и водой (2×4 мл) до тех пор, пока органический слой не станет прозрачным, после чего сушили его безводным Na_2SO_4 . Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюента системы (петролейный эфир – этилацетат, 1:1) и выделяли гидразин **119a** и 1-аминопирролидин-2-он **120a**.

Диметилловый эфир 2-[2-(3,4-диметоксифенил)-2-(1-фенилгидразино)этил]малоновой кислоты (119a**)**

Выход 138 мг (46%), бледно-желтое стеклующееся масло, $R_f = 0.64$ (петролейный эфир – EtOAc, 1:1).

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3): $\delta = 2.43$ (ддд, $^2J = 14.0$ Гц, $^3J = 6.4$ Гц, $^3J = 4.2$ Гц, 1H, CH_2), 2.96 (ддд, $^2J = 14.0$ Гц, $^3J = 11.3$ Гц, $^3J = 7.6$ Гц, 1H, CH_2), 3.06 (уш. с, 2H, NH_2), 3.64 (с, 3H, OCH_3), 3.67 (с, 3H, OCH_3), 3.74 (дд, $^3J = 7.6$ Гц, $^3J = 6.4$ Гц, 1H, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$), 3.75 (с, 3H, OCH_3), 3.83 (с, 3H, OCH_3), 4.95 (дд, $^3J = 11.3$ Гц, $^3J = 4.2$ Гц, 1H, CH), 6.58 (1H, с, CH , Ar), 6.74 (1H, д, $^3J = 8.3$, CH , Ar), 6.77 (1H, д, $^3J = 8.3$ Гц, CH , Ar), 6.81–6.84 (1H, м, CH , Ar), 7.02 (2H, д, $^3J = 8.2$ Гц, CH , Ar), 7.22–7.25 (2H, м, CH , Ar).

Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3): $\delta = 29.6$ (CH_2), 49.3 (CH), 52.0 (OCH_3), 52.1 (OCH_3), 55.1 (OCH_3), 55.3 (OCH_3), 63.4 (CH), 110.2 (CH), 110.7 (CH), 114.9 ($2\times\text{CH}$), 118.9 (CH), 119.3 (CH), 128.4 (2CH). 129.0 (C), 148.09 (C), 148.14 (C), 151.6 (C), 169.3 (CO_2Me), 169.6 (CO_2Me).

^{15}N ЯМР (50.7 МГц), δ , м. д.: -321 (NH_2), -287 (NPh).

Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : Найдено 403.1864 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6^+$.
Вычислено 403.1864.

Метилловый эфир 6-(3,4-диметоксифенил)-3-оксо-1-фенилгексагидропиридазин-4-карбоновой кислоты (120а)

Выход 100 мг (36%); dr (A:B) 56:44; желтое стеклующееся масло; $R_f = 0.29\text{--}0.40$ (петролейный эфир – EtOAc, 1:1).

Спектр ЯМР ^1H смеси изомеров (500 МГц, CDCl_3): $\delta = 2.27$ (ддд, $^2J = 13.7$ Гц, $^3J = 7.2$ Гц, $^3J = 5.1$ Гц, 1H, CH_2 , A), 2.61 (ддд, $^2J = 13.7$ Гц, $^3J = 12.3$ Гц, $^3J = 8.1$ Гц, 1H, CH_2 , B), 2.95 (ддд, $^2J = 13.7$ Гц, $^3J = 8.3$ Гц, $^3J = 5.5$ Гц, 1H, CH_2 , B), 3.11 (ддд, $^2J = 13.7$ Гц, $^3J = 7.6$ Гц, $^3J = 5.3$ Гц, 1H, CH_2 , A), 3.39 (с, 3H, OCH_3 , A), 3.41 (дд, $^3J = 12.3$, $^3J = 5.5$, CH, 1H, B), 3.51 (дд, $^3J = 5.3$ Гц, $^3J = 5.1$ Гц, 1H, CH, A), 3.78 (с, 3H, OCH_3 , B), 3.87 (с, 6H, $2\times\text{OCH}_3$, A), 3.88 (с, 6H, $2\times\text{OCH}_3$, B), 5.04 (дд, $^3J = 8.3$ Гц, $^3J = 8.1$ Гц, 1H, CH, B), 5.09 (дд, $^3J = 7.6$ Гц, $^3J = 7.2$ Гц, 1H, CH, A), 6.86–6.99 (м, CH, Ar, 8H+8H, A, B), 8.03 (уш. с, $\nu_{1/2} = 34$ Гц, 1H, NH, B), 8.20 (уш. с, $\nu_{1/2} = 36$ Гц, 1H, NH, A).

Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3): 32.1 (CH_2 , A), 33.6 (CH_2 , B), 45.4 (CH, B), 46.5 (CH, A), 51.9 (OCH_3 , A), 52.0 (OCH_3 , B), 55.4 ($2\times\text{OCH}_3$, A), 55.5 ($2\times\text{OCH}_3$, B), 59.6 (CH, A), 61.9 (CH, B), 108.7 (CH, A), 108.9 (CH, B), 110.9 (CH, B), 111.0 (CH, A), 112.9 ($2\times\text{CH}$, B), 113.0 ($2\times\text{CH}$, A), 117.4 (CH, A), 117.9 (CH, B), 120.2 (CH, A), 120.5 (CH, B), 128.7 ($2\times\text{CH}$, A), 129.1 ($2\times\text{CH}$, B), 132.7 (C, A), 133.3 (C, B), 148.0 (C, A), 148.1 (C, B), 148.2 (C, A), 148.9 (C, B), 149.0 (C, A), 149.3 (C, B), 167.7 (CO_2Me , A), 168.5 (CO_2Me , B), 170.7 (CON, A), 172.7 (CON, B).

Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : Найдено 371.1603 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5^+$.
Вычислено 371.1601.

Синтез метиловых эфиров 3-оксо-1-фенилгексагидропиридазин-4-карбоновых кислот 120 (общая методика)

К суспензии 73 мг (0.20 ммоль, 20 мол%) $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в 20 мл ДХМ добавляли молекулярные сита 4 Å и перемешивали 15 мин при комнатной температуре,

после чего добавляли циклопропан **1** (1.00 ммоль) и фенилгидразин (152 мг, 1.40 ммоль). Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч, после чего выливали в 20 мл насыщенного водного раствора трилона Б. Органический слой промывали насыщенным водным раствором трилона Б (3×7 мл) до тех пор, пока органический слой не стал прозрачным, после чего сушили безводным Na₂SO₄. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в 7 мл метанола, добавляют NaBH₃CN (189 мг, 3.00 ммоль), AcOH (362 мг, 6.00 ммоль) и кипятили в течение 3–5 ч. Полноту протекания реакции контролировали при помощи ТСХ. После окончания реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом (10 мл) и выливали в насыщенный раствор NaHCO₃. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), объединенный органический слой промывали водой (2×10 мл) и сушили безводным Na₂SO₄. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюента системы (петролейный эфир – этилацетат, 1:1) и выделяли соответствующий 2-оксопирролидин **120**.

Метилловый эфир 3-оксо-1,6-дифенилгексагидро-пиридазин-4-карбоновой кислоты (120b)

Выход 238 мг (85%), *dr* (A:B) 59:41; желтое стеклующееся масло; *R_f* = 0.59–0.71 (петролейный эфир – EtOAc, 1:1).

Спектр ЯМР ¹H смеси изомеров (400 МГц, CDCl₃): δ = 2.21 (1H, ддд, ²*J* = 13.7 Гц, ³*J* = 7.3 Гц, ³*J* = 5.0 Гц, CH₂, A), 2.52 (1H, ддд, ²*J* = 13.8 Гц, ³*J* = 12.8 Гц, ³*J* = 8.7 Гц, CH₂, B), 2.94 (1H, ддд, ²*J* = 13.8 Гц, ³*J* = 8.4 Гц, ³*J* = 5.0 Гц, CH₂, B), 3.13 (1H, ддд, ²*J* = 13.7 Гц, ³*J* = 7.6 Гц, ³*J* = 4.7 Гц, CH₂, A), 3.34 (3H, с, OCH₃, A), 3.39 (1H, дд, ³*J* = 12.8 Гц, ³*J* = 5.0 Гц, CH, B), 3.47 (1H, дд, ³*J* = 5.0 Гц, ³*J* = 4.7 Гц, CH, A), 3.73 (3H, с, OCH₃, B), 5.03 (1H, дд, ³*J* = 8.7 Гц, ³*J* = 8.4 Гц, CH, B), 5.13 (1H, дд, ³*J* = 7.6 Гц, ³*J* = 7.3 Гц, CH, A), 6.83–6.91 (3H+3H, м, CH, Ar, A, B), 7.16–7.42 (7H+7H, м, CH, Ar, A, B), 8.58 (1H+1H, уш. с, ν_{1/2} = 28 Гц, NH, A, B).

Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃): δ = 32.9 (CH₂, A), 34.8 (CH₂, B), 46.0 (CH, B), 47.0 (CH, A), 52.3 (OCH₃, A), 52.4 (OCH₃, B), 59.8 (CH, A), 62.6 (CH, B), 113.0 (2×CH, B), 113.1 (2×CH, A), 120.4 (CH, A), 120.7 (CH, B), 125.8 (2×CH, A), 126.0 (2×CH, B), 127.48 (2×CH, B), 127.54 (CH, B), 128.8 (2×CH, B), 128.9 (2×CH, A), 129.1 (2CH, A), 129.5 (CH, A), 140.8 (C, A), 141.6 (C, B), 148.5 (C, A), 149.8 (C, B), 168.1 (CO₂Me, A), 168.9 (CO₂Me, B), 171.6 (CON, A), 173.4 (CON, B).

Спектр ЯМР ^{15}N (50.7 МГц): $\delta = -279$ (NPh, **A**), -278 (NPh, **B**), -244 (NH, **B**), -242 (NH, **A**).

ИК-спектр (Nujol): $\nu = 3197, 3086, 3027, 2950, 1749, 1684, 1597, 1497, 1450, 1373, 1276, 1225, 1164, 1029, 750 \text{ см}^{-1}$.

Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : Найдено 311.1390 $[M+H]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3^+$. Вычислено 311.1390.

Метилловый эфир 5-[(E)-2-(4-метоксифенил)этинил]-2-оксо-1-(фениламино)пирролидин-3-карбоновой кислоты (121a)

Выход 199 мг (60%), dr (**A:B**) 52:48, бесцветное стеклующееся масло, $R_f = 0.42\text{--}0.51$ (петролейный эфир – EtOAc, 1:1).

Спектр ЯМР ^1H смеси изомеров (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 2.17$ (ддд, $^2J = 13.4$ Гц, $^3J = 9.5$ Гц, $^3J = 5.7$ Гц, 1H, CH_2 , **A**), 2.39 (ддд, $^2J = 13.5$ Гц, $^3J = 8.0$ Гц, $^3J = 7.1$ Гц, 1H, CH_2 , **B**), 2.59 (ддд, $^2J = 13.5$ Гц, $^3J = 9.5$ Гц, $^3J = 7.7$ Гц, 1H, CH_2 , **B**), 2.71 (ддд, $^2J = 13.4$ Гц, $^3J = 7.7$ Гц, $^3J = 5.2$ Гц, 1H, CH_2 , **A**), 3.62 (дд, $^3J = 9.5$ Гц, $^3J = 8.0$ Гц, 1H, CH, **B**), 3.67 (дд, $^3J = 9.5$ Гц, $^3J = 5.2$ Гц, 1H, CH, **A**), 3.78 (с, 3H, OCH_3 , **B**), 3.79 (с, 3H, OCH_3 , **A**), 3.80 (с, 3H, OCH_3 , **B**), 3.83 (с, 3H, OCH_3 , **A**), 4.34 (ддд, $^3J = 8.8$ Гц, $^3J = 7.7$ Гц, $^3J = 7.1$ Гц, 1H, CH, **B**), 4.58 (ддд, $^3J = 8.6$ Гц, $^3J = 7.7$ Гц, $^3J = 5.7$ Гц, 1H, CH, **A**), 5.88 (дд, $^3J = 15.7$ Гц, $^3J = 8.6$ Гц, 1H, $\text{CH}=\text{}$, **A**), 6.03 (дд, $^3J = 15.7$ Гц, $^3J = 8.8$ Гц, 1H, $\text{CH}=\text{}$, **B**), 6.21 (с, 1H, NH, **A**), 6.26 (с, 1H, NH, **B**), 6.42 (д, $^3J = 15.7$ Гц, 1H, $\text{CH}=\text{}$, **B**), 6.42 (д, $^3J = 15.7$ Гц, 1H, $\text{CH}=\text{}$, **A**), $6.74\text{--}6.93$ (м, 5H+5H, CH, Ar, **A, B**), $7.19\text{--}7.29$ (м, 4H+4H, CH, Ar, **A, B**).

Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3): $\delta = 28.1$ (CH_2 , **B**), 28.6 (CH_2 , **A**), 45.9 (CH, **A**), 46.0 (CH, **B**), 52.9 ($\text{OCH}_3+\text{OCH}_3$, **A, B**), 55.3 ($\text{OCH}_3+\text{OCH}_3$, **A, B**), 59.5 (CH, **A**), 60.0 (CH, **B**), 113.9 (2CH, **B**), 114.00 (2CH, **B**), 114.03 (CH, **A**), 114.10 (CH, **A**), 121.1 (CH, **B**), 121.2 (CH, **A**), 124.3 (CH, **A**), 124.9 (CH, **B**), 128.0 ($2\times\text{CH}+2\times\text{CH}$, **A, B**), 128.5 (C, **A**), 128.6 (C, **B**), 129.2 ($2\times\text{CH}$, **B**); 129.3 ($2\times\text{CH}$, **A**), 134.7 (CH+CH, **A, B**), 145.63 (C, **A**), 145.97 (C, **B**), 159.7 (C, **B**), 159.8 (C, **A**), 168.8 (CO_2Me , **A**), 168.9 (CO_2Me , **B**), 170.5 (CON, **A**), 170.6 (CON, **B**).

Спектр ЯМР ^{15}N (50.7 МГц): $\delta = -291$ (NH), -229 (NC(O)).

ИК-спектр (Nujol): $\nu = 3284, 3030, 2953, 2837, 2358, 2248, 1739, 1713, 1604, 1512, 1437, 1339, 1247, 1174, 1030, 969, 752 \text{ см}^{-1}$.

Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : Найдено 367.1654 $[M+H]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4^+$. Вычислено 367.1652.

Найдено, %: C 68.72; H 6.01; N 7.53. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 68.84; H 6.05; N 7.65.

Синтез пергидропиразоло[1,2-*a*]пиридазинов **123** (общая методика)

К 0.05 М раствору циклопропана **1** в ДХМ добавляли кислоту Льюиса ($\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ или $\text{Sc}(\text{OTf})_3$) и молекулярные сита 4 Å. Реакционную смесь нагревали до кипения и порциями добавляли раствор диазиридина **122** (1.25–3 экв.) или соответствующего димера **124** (0.75–3 экв.) в ДХМ в течение 1–1.5 ч (по 0.25 экв. каждые 15 мин), после чего перемешивали при кипячении до тех пор, пока весь исходный циклопропан не израсходовался. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и гасили водным раствором динатриевой соли ЭДТА. Органический слой промывали водным раствором динатриевой соли ЭДТА (4–5 раз), нас. раствором соли и сушили безводным Na_2SO_4 ; растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (SiO_2 , элюент – петролейный эфир : этилацетат, от 10:1 до 2:1) с получением пергидропиразоло[1,2-*a*]пиридазинов **123**.

Диметиловый эфир 5-(4-этоксифенил)-8-фенилтетрагидро-1H-пиразоло[1,2-*a*]пиридазин-6,6(5H)-дикарбоновой кислоты (123aa) получен из циклопропана **1b** (150 мг, 0.64 ммоль) и диазиридина **122a**^{S111} (196 мг, 0.96 ммоль) через 4 ч по общей методике; выход 205 мг (73%); **(5RS,8SR)-3a:(5RS,8RS)-123aa** = 92:8.

(5RS,8SR)-123a был выделен в виде белой пены; R_f = 0.32 (петролейный эфир: этилацетат; 3:1).

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3): δ = 1.41 (т, 3J = 6.9 Гц, 3H, CH_3), 1.65–1.76 (м, 2H, CH_2), 2.06 (дд, $^2J_{\text{H,H}}$ = 13.5 Гц, $^3J_{\text{H,H}}$ = 11.6 Гц, 1H, C(7) H_2), 2.09–2.17 (м, 1H, CH_2), 2.31–2.39 (м, 1H, CH_2), 2.51 (дд, 2J = 13.5 Гц, 3J = 2.5 Гц, 1H, C(7) H_2), 2.83–2.92 (м, 2H, CH_2), 3.55 (с, 3H, CH_3O), 3.58 (с, 3H, CH_3O), 4.02 (к, 3J = 6.9 Гц, 2H, CH_2O), 4.11 (дд, 3J = 11.6 Гц, 3J = 2.5 Гц, 1H, C(8)H), 4.14 (с, 1H, C(5)H), 6.79–6.81 (м, 2H, Ar), 7.27–7.37 (м, 5H, Ar), 7.44–7.46 (м, 2H, Ar).

Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3): δ = 15.0 (CH_3), 21.7 (CH_2), 42.0 (CH_2), 51.7 (CH_3O), 52.4 (CH_3O), 53.0 (CH_2), 54.1 (CH_2), 58.7 (C), 63.4 (CH_2), 66.0 (CH), 72.0 (CH), 113.1 (2×CH), 127.80 (2×CH), 127.83 (CH), 128.7 (2×CH), 130.5 (C), 131.2 (2×CH), 142.4 (C), 158.5 (C), 170.5 (CO_2Me), 171.2 (CO_2Me).

ИК-спектр (KBr): ν = 2990, 2830, 1730, 1495, 1440, 1430, 1285, 1255, 1205, 1120, 1075, 865 cm^{-1} .

Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : Найдено 439.2236 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ $^+$. Вычислено 439.2227.

Диметил (1*RS*,4*RS*)-1,4-дифенилгексагидропиридазино[1,2-*a*]пиридазин-2,2(1*H*)-дикарбоксилат (123bo) был получен из циклопропана **1b** (140 мг, 0.60 ммоль) и диазиридина **122o** (156 мг, 0.90 ммоль) через 4 ч в соответствии с общей процедурой; выход 202 мг (81%); (*5RS,8RS*):(*5RS,8RS*)-3ао > 95:5.

(*5RS,8RS*)-3ао был выделен в виде бесцветных кристаллов; т. пл. = 161–162 °С; R_f = 0,46 (петролейный эфир : этилацетат; 4:1).

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц): δ = 1.27–1.35 (м, 1H), 1.43–1.50 (м, 2H), 1.53–1.59 (м, 1H, CH₂), 1.89 (ддд, ²J = 14.3 Гц, ³J = 11.9 Гц, ³J = 2.4 Гц, 1H, CH₂), 2.36–2.40 (м, 1H, CH₂), 2.52 (ддд, ²J = 15.0 Гц, ²J = 11.9 Гц, ³J = 3.1 Гц, 1H, CH₂), 2.68 (дд, ²J = 14.3 Гц, ³J = 12.8 Гц, 1H, CH₂), 2.69–2.72 (м, 1H, CH₂), 2.87–2.90 (м, 1H, CH₂), 3.30 (дд, ³J = 3.1 Гц, ³J = 12.8 Гц, 1H, CH), 3.30 (с, 3H, CH₃O), 3.92 (с, 3H, CH₃O), 4.85 (с, 1H), 7.30–7.42 (м, 9H, Ph), 7.93 (уш. с, 1H, Ph).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц): δ = 24.2 (CH₂), 25.0 (CH₂), 33.0 (CH₂), 52.4 (CH₃O), 53.1 (CH₃O), 54.3 (CH₂), 55.7 (CH₂), 58.8 (C), 68.2 (CH), 68.7 (CH), 127.5 (CH), 127.7 (CH), 127.8 (4×CH), 128.8 (2×CH), 131.1 (2×CH), 137.5 (C), 143.4 (C), 168.8 (CO₂Me), 170.3 (CO₂Me).

ИК-спектр (KBr): ν = 3470, 2950, 2810, 1740, 1495, 1445, 1255, 1195, 1165, 1125, 1100, 1065, 980, 950, 770, 755, 705 см⁻¹.

Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), *m/z*: Найдено 409.2121 [M+H]⁺. C₂₄H₂₉N₂O₄⁺. Вычислено 409.2122.

Синтеза 5,11-бис(арил)тетрагидро-1*H*,7*H*-дипиразоло[1,2-*a*;1',2'-*d*][1,2,4,5]тетразинов (124)

К раствору 6-арил-1,5-диазабицикло[3.1.0]гексана (1.5 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли 3 капли BF₃·Et₂O и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 5 мл холодного диэтилового эфира и высушивали на воздухе в течение 12 ч при комнатной температуре.

***транс*-5,11-Бис(4-этоксифенил)тетрагидро-1*H*,7*H*-дипиразоло[1,2-*a*;1',2'-*d*][1,2,4,5]-тетразин (124а)**

Выход 435 мг (72%); белое твердое вещество; т. пл. = 178–180 °С (с разл.); R_f = 0.56 (CHCl₃ : MeOH; 10:1).

Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃): δ = 1.43 (т, ³J = 6,6 Гц, 6H, 2×CH₃), 1.72–1.95 (м, 4H, 2×CH₂), 2.27–2.55 (м, 4H, C(1)H_{экв}, C(3)H_{экв}, C(7)H_{экв}, C(9)H_{экв}), 2.55–2.80 (м, 4H,

C(1)H_{акс}, C(3)H_{акс}, C(7)H_{акс}, C(9)H_{акс}), 4.04 (с, 2H, 2×CH), 4.05 (кв, $^3J = 6.6$ Гц, 4H, 2×CH₂O), 6.75–6.90 (д, $^3J = 7.9$ Гц, 4H, Ar), 7.35–7.60 (д, $^3J = 7.9$ Гц, 4H, Ar).

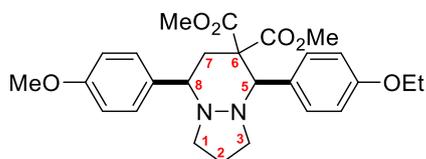
Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl₃): $\delta = 5.4$ (2×C), 23.3 (2×C), 49.4 (4×C), 63.9 (2×C), 89.3 (2×C), 114.6 (2×C), 130.5 (8×C), 159.9 (2×C).

ИК-спектр (KBr): $\nu = 3463, 2973, 2905, 2846, 2834, 2802, 2361, 2343, 1614, 1584, 1513, 1484, 1394, 1363, 1301, 1246, 1174, 1137, 1115, 1104, 1051$ см⁻¹.

Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : Найдено 409.2584 [M+H]⁺. C₂₄H₃₃N₄O₂⁺. Вычислено 409.2598.

Диметил (5*RS*,8*RS*)-5-(4-этоксифенил)-8-(4-метоксифенил)тетрагидро-1*H*-пиразоло[1,2-*a*]пиридазин-6,6(5*H*)-дикарбоксилат (123ааа)

Продукт (5*RS*,8*RS*)-123ааа был получен в виде смеси с (5*RS*,8*SR*)-3ба в соотношении 71:29 из циклопропана 1аа (80 мг, 0.30 ммоль) и дипиразоло[1,2-*a*;1',2'-*d*][1,2,4,5]тетразина (124а) (124 мг, 0.30 ммоль) через 4 ч в соответствии с общей методикой; выход 102 мг (72%); белая пена; $R_f = 0.45$ (петролейный эфир : этилацетат; 4:1).



Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃, 500.18 МГц): $\delta = 1.44$ (т, $^3J = 7.0$ Гц, 3H, CH₃CH₂O), 1.62–1.67 (м, 1H, C(2)H₂), 1.79–1.86 (м, 1H, C(2)H₂), 2.03 (ддд, $^2J = 9.2$ Гц, $^3J = 9.0$ Гц, $^3J = 8.8$ Гц, 1H, C(3)H₂), 2.43 (дд, $^2J = 14.3$ Гц,

$^3J = 2.5$ Гц, 1H, C(7)H₂), 2.48 (дд, $^2J = 9.3$ Гц, $^3J = 9.1$ Гц, $^3J = 8.9$ Гц, 1H, C(1)H₂), 2.66 (дд, $^2J = 14.4$ Гц, $^3J = 12.3$ Гц, 1H, C(7)H₂), 2.77–2.81 (м, 1H, C(3)H₂), 2.94 (ддд, $^2J = 9.3$ Гц, $^3J = 9.0$ Гц, $^3J = 3.4$ Гц, $^3J = 3.4$ Гц, 1H, C(3)H₂), 3.16 (дд, $^3J = 12.3$ Гц, $^3J = 2.5$ Гц, 1H, C(8)H), 3.40 (с, 3H, CH₃O), 3.84 (с, 3H, CH₃O), 3.88 (с, 3H, CH₃O), 4.05 (к, $^3J = 7.0$ Гц, 2H, CH₃CH₂O), 5.02 (с, 1H, C(5)H), 6.87 (д, $^3J = 7.6$ Гц, 2H, Ar), 6.93 (д, $^3J = 8.2$ Гц, 2H, Ar), 7.39 (д, $^3J = 8.2$ Гц, 2H, Ar), 7.80 (д, $^3J = 7.6$ Гц, 2H, Ar).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃, 125.77 МГц): $\delta = 15.0$ (CH₃), 22.1 C(2)H₂, 34.0 (C(7)H₂), 49.0 (C(1)H₂), 52.4 (CH₃O), 52.6 (C(3)H₂), 53.1 (CH₃O), 55.4 (CH₃O), 59.8 (C), 63.4 (CH₃CH₂O), 64.6 (C(8)H), 67.8 (C(5)H), 113.7 (2×CH), 114.0 (2×CH), 128.3 (C), 128.7 (2×CH), 132.6 (2×CH), 134.9 (C), 158.7 (C), 159.2 (C), 169.0 (CO₂Me), 170.8 (CO₂Me).

ИК-спектр (KBr): $\nu = 3390, 2985, 2880, 1740, 1610, 1510, 1455, 1315, 1245, 1175, 1120, 1025, 960, 855, 790, 760, 700$ см⁻¹.

Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), m/z : Найдено 491.2155 [M+Na]⁺. C₂₆H₃₂N₂O₆Na⁺. Вычислено 491.2153.

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)_2 , SnCl_2 , ZnCl_2 , GaCl_3 и MgI_2 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 С2 малого цикла ароматические, гетероароматические и винильные заместители. Напротив, при использовании в этом взаимодействии в качестве инициаторов Me_3SiOTf , TiCl_4 , SnCl_4 или $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ 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=C 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 Δ^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 иницируемой кислотами Льюиса изомеризации алкенилзамещенных ДАЦП.

в) иницируемые кислотами Льюиса превращения ДАЦП, содержащих гидрокси-, тиольную, 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, дигидронафталином, 1,4-метанобензо[*c*]оксепинам.

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

3. Открыты различные типы иницируемых 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 *bis*-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 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 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.

5. Используя в качестве ключевых стадий взаимодействие ДАЦП с азотсодержащими нуклеофилами, разработаны подходы к синтезу различных ациклических и гетероциклических соединений: γ -производных ГАМК, производных γ -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.

6. Изучена цитотоксичность серий синтезированных индолилзамещенных тетрагидрокарбазолов, индоло[3,2-*b*]карбазолов, пенталено[1,6*a-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.

Список литературы

1. Reissig H.-U., Hirsch E. Donor-Acceptor Substituted Cyclopropanes: Synthesis and Ring Opening to 1,4-Dicarbonyl Compounds. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **1980**. – V. 19. – P. 813-814.
2. *Donor-Acceptor Cyclopropanes in Organic Synthesis.* / Eds.: P. Banerjee, A. T. Biju, Wiley-VCH, Weinheim, **2024**, 368 pp.
3. Adhikari A. S., Majumdar N. Catalytic Asymmetric Ring Opening Reactions of Vinylcyclopropanes. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2024**. – e202301225.
4. Deepthi A., Meenakshy C. B., Mohan M. Synthesis of Heterocycles from Donor-Acceptor Cyclopropanes: A Five-Year Recap. // *Synthesis.* – **2023**. – V. 55. –N 23. – P. 3875-3894.
5. Bao M., Doyle M. P. Asymmetric [3+n]-Cycloaddition Reactions of Donor-Acceptor Cyclopropanes. // *ChemCatChem.* – **2023**. – V. 15. – N 23. – e202301090.
6. Eitzinger A., Ofial A. R. Reactivity of electrophilic cyclopropanes. // *Pure Appl. Chem.* – **2023**. – V. 95. – P. 389-400.
7. Ghosh K., Das S. Recent advances in ring-opening of donor acceptor cyclopropanes using C-nucleophiles. // *Org. Biomol. Chem.* – **2021**. – V. 19. – N 5. – P. 965-982.
8. Pirenne V., Muriel B., Waser J. Catalytic Enantioselective Ring-Opening Reactions of Cyclopropanes. // *Chem. Rev.* – **2021**. – V. 121. – N 1. – P. 227-263.
9. Augustin A. U., Werz D. B. Exploiting Heavier Organochalcogen Compounds in Donor–Acceptor Cyclopropane Chemistry. // *Acc. Chem. Res.* – **2021**. – V. 54. – N 6. – P. 1528-1541.
10. Xia Y., Liu X., Feng X. Asymmetric Catalytic Reactions of Donor–Acceptor Cyclopropanes. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2021**. – V. 60. – N 17. – P. 9192-9204.
11. Singh P., Varshnaya R. K., Dey R., Banerjee P. Donor–Acceptor Cyclopropanes as an Expedient Building Block Towards the Construction of Nitrogen-Containing Molecules: An Update. // *Adv. Synth. Catal.* – **2020**. – V. 362. – N 7. – P. 1447-1484.
12. Sarkar T., Das B. K., Talukdar K., Shah T. A., Punniyamurthy T. Recent Advances in Stereoselective Ring Expansion of Spirocyclopropanes: Access to the Spirocyclic Compounds. // *ACS Omega.* – **2020**. – V. 5. – N 41. – P. 26316-26328.
13. Ivanova O. A., Trushkov I. V. Donor-Acceptor Cyclopropanes in the Synthesis of Carbocycles. // *Chem. Rec.* – **2019**. – V. 19. – N 11. – P. 2189-2208.

14. Liu J., Liu R., Wei Y., Shi M. Recent Developments in Cyclopropane Cycloaddition Reactions. // *Trends in Chemistry*. – 2019. – V. 1. – N 8. – P. 779-793.
15. **Tomilov Y. V., Menchikov L. G., Novikov R. A., Ivanova O. A., Trushkov I. V. Methods for the synthesis of donor-acceptor cyclopropanes. // *Rus. Chem. Rev.* – 2018. – V. 87. – N 3. – P. 201–250.**
16. Budylnina E. M., Ivanov K. L., Sorokin I. D., Melnikov M. Ya. Ring Opening of Donor–Acceptor Cyclopropanes with N-Nucleophiles. // *Synthesis*. – 2017. – V. 49. – N 14. – P. 3035-3068.
17. Pagenkopf B. L., Vemula N. Cycloadditions of Donor–Acceptor Cyclopropanes and Nitriles. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2017. – V. 2017. – N 18. – P. 2561-2567.
18. Meazza M., Guo H., Rios R. Synthetic applications of vinyl cyclopropane opening. // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – V. 152479-2490.
19. Gharpure S. J., Nanda L. N. Application of oxygen/nitrogen substituted donor-acceptor cyclopropanes in the total synthesis of natural products. // *Tetrahedron Lett.* – 2017. – V. 58. – P. 711-720.
20. *Isr. J. Chem.* – 2016. – V. 56. – N 6-7, тематические выпуски, посвященные донорно-акцепторным циклопропанам и циклобутанам.
21. Grover H. K., Emmett M. R., Kerr M. A. Carbocycles from donor–acceptor cyclopropanes. // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – V. 13. – P. 655-671.
22. Novikov R. A., Tomilov Y. V. Dimerization of donor–acceptor cyclopropanes. // *Mendeleev Commun.* – 2015. – V. 25 – P. 1-10.
23. Kumar I. 1,3-Carbon D–A strategy for [3 + 2] cycloadditions/annulations with imines: synthesis of functionalized pyrrolidines and related alkaloids. // *RSC Adv.* – 2014. – V. 4. – P. 16397-16408.
24. de Nanteuil F., De Simone F., Frei R., Benfatti F., Serrano E., Waser J. Cyclization and annulation reactions of nitrogen-substituted cyclopropanes and cyclobutanes. // *Chem. Commun.* – 2014. – V. 50. – N 75. – P. 10912-10928.
25. Schneider T. F., Kaschel J., Werz D. B. A New Golden Age for Donor–Acceptor Cyclopropanes. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2014. – V. 53. – N 22. – P. 5504-5523.
26. Grandi M. J. Di Nazarov-like cyclization reactions. // *Org. Biomol. Chem.* – 2014. – V. 12. – P. 5331-5345.

27. Liao S., Sun X.-L., Tang Y. Side Arm Strategy for Catalyst Design: Modifying Bisoxazolines for Remote Control of Enantioselection and Related. // *Acc. Chem. Res.* – 2014. – V. 47. – P. 2260-2272.
28. Cavitt M. A., Phun L. H., France S. Intramolecular donor–acceptor cyclopropane ring-opening cyclizations. // *Chem. Soc. Rev.* – **2014**. – V. 43. – N 3. – P. 804-818.
29. Tang P., Qin Y. Recent Applications of Cyclopropane-Based Strategies to Natural Product Synthesis. // *Synthesis*. – **2012**. – V. 44. – N 19. – P. 2969-2984.
30. Wang Z. Polar Intramolecular Cross-Cycloadditions of Cyclopropanes toward Natural Product Synthesis. // *Synlett*. – **2012**. – V. 23. – N 16. – P. 2311-2327.
- 31. Mel'nikov M. Ya., Budynina E. M., Ivanova O. A., Trushkov I. V. Recent advances in ring-forming reactions of donor–acceptor cyclopropanes. // *Mendeleev Commun.* – 2011. – V. 21. – N 6. – P. 293-301.**
32. Campbell M. J., Johnson J. S., Parsons A. T., Pohlhaus P. D., Sanders S. D. Complexity-Building Annulations of Strained Cycloalkanes and C=O π Bonds. // *J. Org. Chem.* – **2010**. – V. 75. – P. 6317-6325.
33. Lebold T. P., Kerr M. A. Intramolecular annulations of donor–acceptor cyclopropanes. // *Pure Appl. Chem.* **2010**. – V. 82. – P. 1797-1812.
34. Simone F. De, Waser J. Cyclization and Cycloaddition Reactions of Cyclopropyl Carbonyls and Imines. // *Synthesis* **2009**. – P. 3353-3374.
35. Carson C. A., Kerr M. A. Heterocycles from cyclopropanes: applications in natural product synthesis. // *Chem. Soc. Rev.* – **2009**. – V. 38. – N 11. – P. 3051-3060.
36. Agrawal D., Yadav V. K. Silylmethyl-substituted cyclopropyl and other strained ring systems: cycloaddition with dipolarophiles. // *Chem. Commun.* – **2008**. – P. 6471-6488.
37. Yu M., Pagenkopf B. L. Recent advances in donor–acceptor (DA) cyclopropanes. // *Tetrahedron* – **2005**. – V. 61. – P. 321-347.
38. Reissig H.-U., Zimmer R. Donor–Acceptor-Substituted Cyclopropane Derivatives and Their Application in Organic Synthesis. // *Chem. Rev.* – **2003**. – V. 103. – N 4. – P. 1151-1196.
39. Reissig H.-U. Donor-acceptor-substituted cyclopropanes: Versatile building blocks in organic synthesis. // *Top. Curr. Chem.* – 1988. – V. 144. – P. 73-135.
40. Reiser O. Catalytic Conversion of Furans and Pyrroles to Natural Products and Analogues Utilizing Donor-Acceptor Substituted Cyclopropanes as Key Intermediates. // *Isr. J. Chem.* – 2016. – V. 56. – P. 531-539.

41. Candish L., Gillard R. M., Fernando J. E. M., Levens A., Lupton D. W. All-carbon N-heterocyclic Carbene-catalyzed (3+2) Annulation using Donor-Acceptor Cyclopropanes. // *Isr. J. Chem.* – **2016**. – V. 56. – P. 522-530.
42. Ganesh V., Sridhar P. R., Chandrasekaran S. Synthetic Applications of Carbohydrate-derived Donor-Acceptor Cyclopropanes. // *Isr. J. Chem.* – **2016**. – V. 56. – P. 417-430.
43. Sergeev P. G., Novikov R. A., Tomilov Yu. V. Cyclization reactions of cyclopropane derivatives with conjugated carbo- and heterosystems. *Russ. Chem. Rev.* – **2024**. – V. 93. – RCR5111.
44. Martin M. C., Shenje R., France S. The Catalytic, Formal Homo-Nazarov Cyclization as a Template for Diversity-Oriented Synthesis. // *Isr. J. Chem.* – **2016**. – V. 56. – P. 499-511.
45. Wang L., Tang Y. Asymmetric Ring-Opening Reactions of Donor-Acceptor Cyclopropanes and Cyclobutanes. // *Isr. J. Chem.* – **2016**. – V. 56. – P. 463-475.
46. Novikov R. A., Borisov D. D., Tarasova A. V., Tkachev Y. V., Tomilov Y. V. Three-Component Gallium(III)-Promoted Addition of Halide Anions and Acetylenes to Donor-Acceptor Cyclopropanes. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2018**. – V. 57. – P. 10293-10298.
47. O'Connor N. R., Wood J. L., Stolz B. M. Synthetic Applications and Methodological Developments of Donor-Acceptor Cyclopropanes and Related Compounds. // *Isr. J. Chem.* – **2016**. – V. 56. – P. 431-444.
- 48. 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.**
49. *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*. – Ed: Z. Rappoport. –Wiley & Sons. – New York. –**1987, 1995**. – Vol. 1, 2.
50. de Meijere A. Bonding Properties of Cyclopropane and Their Chemical Consequences. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **1979**. – V. 18. – P. 809-826.
51. Danishefsky S. Electrophilic cyclopropanes in organic synthesis. // *Acc. Chem. Res.* – **1979**. – V. 12. – P. 66-72.
52. Verhe R., de Kimpe N. *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*. – Ed: Z. Rappoport. – Wiley & Sons, Chichester. – **1987**, – V. 1. – P. 445-564.
53. Angerer S. *Carbocyclic Three- and Four-membered Ring Compounds*. In *Houben-Weyl, Methods of Organic Chemistry*. – Ed: A. de Meijere. – Thieme, Stuttgart. – **1997**. – V. E 17c. – P. 2041-2120.

54. Tsuji T., Nishida S. Thermal ring-opening cycloadditions of cyclopropyl derivatives with activated olefins. // *Acc. Chem. Res.* – **1984**. – V. 17. – P. 56-61.
55. Saigo K., Shimada S., Shibasaki T., Hasegawa M. Lewis Acid-Mediated Reaction of 2,2-Dialkoxycyclopropanecarboxylic Esters with Ketene Silyl Acetals. Synthesis of Cyclopentenones. // *Chem. Lett.* – **1990**. – P. 1093-1096.
56. Komatsu M., Suerhiro I., Horiguchi Y., Kuwajima I. [3+2] Cycloaddition of 2-Alkoxycyclopropyl Carbonyl Compounds with Enol Silyl Ethers for Functionalized Cyclopentane Formation. // *Synlett.* – **1991**. – P. 771-773.
57. Sugita Y., Kawai K., Hosoya H., Yokoe I. Lewis Acid-mediated Ring Expansion Reaction of 2,3-Methanochromanones with Silyl Enol Ethers. // *Heterocycles* – **1999**. – V. 51. – P. 2029-2033.
58. Sugita Y., Kimura C., Hosoya H., Yamadoi S., Yokoe I. Synthesis of 4-oxepanones by the Lewis acid-promoted ring-expansion reaction of cyclopropapyranones. // *Tetrahedron Lett.* – **2001**. – V. 42. – P. 1095-1098.
59. Sugita Y., Kimura C., Yokoe I. Synthesis of 4-oxepanones by the Lewis acid-promoted ring-expansion reaction of cyclopropapyranones. // *Heterocycles* – **2001**. – V. 55. – P. 855-859.
60. Sugita Y., Yamadoi S., Hosoya H., Yokoe I. Lewis Acid-Promoted Cycloaddition Reaction of Cyclopropanes with Allylsilanes. // *Chem. Pharm. Bull.* – **2001**. – V. 49. – P. 657-658.
61. Shimada S., Hashimoto Y., Sudo A., Hasegawa M., Saigo K. Diastereoselective ring-opening aldol-type reaction of 2,2-dialkoxycyclopropanecarboxylic esters with carbonyl compounds. Synthesis of cis-3,4-substituted γ -lactones. // *J. Org. Chem.* – **1992**. – V. 57. – P. 7126-7133.
62. Shimada S., Hashimoto Y., Saigo K. Ring-opening aldol-type reaction of 2,2-dialkoxycyclopropanecarboxylic esters with carbonyl compounds. The diastereoselective synthesis of 2,3,4-trisubstituted γ -lactones. // *J. Org. Chem.* – **1993**. – V. 58. – P. 5226-5234.
63. Shimada S., Hashimoto Y., Nagashima T., Hasegawa M., Saigo K. Diastereoselective ring-opening aldol-type reaction of 2,2-dialkoxycyclopropanecarboxylic esters with carbonyl compounds. 2. Synthesis of cis-2,3-substituted- γ -lactones. // *Tetrahedron* – **1993**. – V. 49. – P. 1589-1604.
64. Pohlhaus P. D., Johnson J. S. Highly diastereoselective synthesis of tetrahydrofurans via Lewis acid-catalyzed cyclopropane/aldehyde cycloadditions. // *J. Org. Chem.* – **2005**. – V. 70. – P. 1057-1059.

65. Graziano M. L., Iesce M. R. Ring-opening reactions of cyclopropanes. 1. Formal [3+2]-cycloaddition of *trans*-ethyl 2,2-dimethoxy-3-methylcyclopropane-1-carboxylate to phenyl isocyanate. Ring-opening reactions of cyclopropanes. 2. Investigation on the reactivity of ethyl 2,2-dimethoxy-cyclopropane-1-carboxylates towards phenyl isothiocyanate. // *J. Chem. Res. (S)* – **1987**. – P. 362-363.
66. Saigo K., Shimada S., Hasegawa M. Highly Diastereoselective Synthesis of *cis*-3,4-Disubstituted γ -Lactams by the Reaction of Ethyl 2,2-Dialkoxyecyclopropanecarboxylates with *N*-Tosyl Aldimines. // *Chem. Lett.* – **1990**. – P. 905-908.
67. Graziano M. L., Cimminiello G. Ring-opening reactions of cyclopropanes. 2. Investigation on the reactivity of ethyl 2,2-dimethoxy-cyclopropane-1-carboxylates towards phenyl isothiocyanate. // *J. Chem. Res. (S)* – **1989**. – P. 42-43.
68. Yu M., Pagenkopf B. L. A Powerful New Strategy for Diversity-Oriented Synthesis of Pyrroles from Donor-Acceptor Cyclopropanes and Nitriles. // *Org. Lett.* – **2003**. – V. 5. – P. 5099-5101.
69. Young, I. S., Kerr M. A. A Homo [3+2] Dipolar Cycloaddition: The Reaction of Nitrones with Cyclopropanes. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2003**. – V. 42. – P. 3023-3026.
70. Perreault C., Goudreau S. R., Zimmer L. E., Charette A. B. Cycloadditions of Aromatic Azomethine Imines with 1,1-Cyclopropane Diesters. // *Org. Lett.* – **2008**. – V. 10. – P. 689-692.
71. Turro N. J. Cyclopropanones. // *Acc. Chem. Res.* – **1969**. – V. 2. – P. 25-32.
72. Mann J. The synthetic utility of oxyallyl cations. // *Tetrahedron* **1986**. – V. 42. – P. 4611-4659.
73. Salaun J.-Y. Cyclopropanone hemiacetals. // *Chem. Rev.* **1983**. – V. 83. – P. 619-632.
74. Pasto D. J., Fu-Tai Chen A. Cycloaddition reactions of substituted vinylcyclopropanes with 4-phenyl-1,2,4-triazoline-3,5-dione and chlorosulfonylisocyanate. // *Tetrahedron Lett.* – **1973**. – P. 713-716.
75. Sarel S., Felzenstein A., Yovell J. Alternative modes of addition of dienophiles to vinylcyclopropane systems. // *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* – **1973**. – P. 859-860.
76. Sarel S., Felzenstein A., Yovell J. Conjugative cycloaddition of chlorosulfonyl isocyanate (CSI) to vinylcyclopropane unit in spiro[2.x]alkanes. New pathways towards homoisoquinoline and aza-azulene systems. // *Tetrahedron Lett.* – **1976**. – P. 451-452.
77. Klarner F. G., Schroer D. Organische Reaktionen unter hohem Druck: Zum Mechanismus der homo-Diels-Alder-Reaktion von Homofuran (2-Oxabicyclo[3.1.0]hex-3-en). // *Chem. Ber.* – **1989**. – V. 122. – P. 179-185.

78. Jang, D. O., Kim, D. D., Pyun, D. K., Beak P. Synthesis of Highly Enantioenriched All-Carbon Quaternary Centers: Conjugate Additions of Chiral Organolithium Nucleophiles to α,α -Dinitrile β,β -Disubstituted Olefins. // *Org. Lett.* – **2003**. – V. 5. – P. 4155-4157.
79. Pohlhaus P. D., Sanders S. D., Parsons A. T., Li W., Johnson J. S. Scope and Mechanism for Lewis Acid-Catalyzed Cycloadditions of Aldehydes and Donor–Acceptor Cyclopropanes: Evidence for a Stereospecific Intimate Ion Pair Pathway. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2008**. – V. 130. – P. 8642-8650.
80. A. Karadeolian, M. A. Kerr, Examination of Homo-[3 + 2]-Dipolar Cycloaddition: Mechanistic Insight into Regio- and Diastereoselectivity. // *J. Org. Chem.* – **2007**. – V. 72. – P. 10251-10253.
81. Sliwinska A., Czardybon W., Warkentin J. Zwitterion from a Cyclopropane with Geminal Donor and Acceptor Groups. // *Org. Lett.* – **2007**. – V. 9. – P. 695-698.
- 82. Volkova Yu. A., Budynina E. M., Kaplun A. E., Ivanova O. A., Chagarovskiy A. O., Skvortsov D. A., Rybakov V. B., Trushkov I. V., Melnikov M. Ya. Duality of Donor-Acceptor Cyclopropane Reactivity as Three-Carbon Component in a Five-Membered Ring Construction: (3+2) Annulation vs (3+2) Cycloaddition. // *Chem. Eur. J.* – **2013**. – V. 19. – P. 6586-6590.**
83. Fang J., Ren J., Wang Z. Sc(OTf)₃-catalyzed smooth tandem [3+2] cycloaddition/ring opening of donor–acceptor cyclopropane 1,1-diesters with enol silyl ethers. // *Tetrahedron Lett.* – **2008**. – V. 49. – P. 6659-6662.
84. Qu J.-P., Deng C., Zhou J., Sun X.-L., Tang Y. Switchable Reactions of Cyclopropanes with Enol Silyl Ethers. Controllable Synthesis of Cyclopentanes and 1,6-Dicarbonyl Compounds. // *J. Org. Chem.* – **2009**. – V. 74. – P. 7684-7689.
- 85. 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 // *Eur. J. Org. Chem.* – **2008**. – V. 31. – P. 5329-5335.**
- 86. 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. // *J. Org. Chem.* – **2015**. – V. 80. – P. 12212-12223.**
87. Tsuge O., Kanemasa S., Otsuka T., Suzuki T. Synthesis and Acid-Catalyzed Ring Opening of 1-Alkenyl Cyclopropyl Ketones. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – **1988**. – P. 2897-2908.
88. Harrington P., Kerr M. A. The high pressure reaction of cyclopropanes with indoles catalyzed by ytterbium triflate. // *Tetrahedron Lett.* – **1997**. – V. 38. – P. 5949-5952.

89. Kerr M. A., Keddy R. G. // *Tetrahedron Lett.* The annulation of 3-alkylindoles with 1,1-cyclopropanediester. – **1999**. – V. 40. – P. 5671-5675.
90. England D. B., Kuss T. D. O., Keddy R. G., Kerr M. A. Cyclopentannulation of 3-Alkylindoles: A Synthesis of a Tetracyclic Subunit of the Kopsane Alkaloids. // *J. Org. Chem.* – **2001**. – V. 66. – P. 4704-4709.
91. England D. B., Woo T. K., Kerr M. A. The reactions of 3-alkylindoles with cyclopropanes: An unusual rearrangement leading to 2,3-disubstitution. // *Can. J. Chem.* – **2002**. – V. 80. – P. 992-998.
92. Venkatesh C., Singh P. P., Ila H., Junjappa H. Highly Diastereoselective [3+2] Cyclopenta[b]annulation of Indoles with 2-Arylcyclopropyl Ketones and Diesters. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2006**. – P. 5378-5386.
93. W. S. Murphy, S. Wattanasin. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* – **1982**. – P. 1029-1035.
94. Hantawong K., Murphy W. S., Russell N. A serendipitous route to the benzidine nucleus. Structural elucidation by needs. // *Tetrahedron Lett.* – **1984**. – V. 25. – P. 999-1000.
- 95. Chagarovskiy A. O., Budynina E. M., Ivanova O. A., Grishin, I. V. Trushkov Yu. K., Verteletskii P. V. Lewis acid-catalyzed reactions of donor-acceptor cyclopropanes with furan derivatives. // *Tetrahedron.* – **2009**. – V. 65. – P. 5385-5392.**
96. Grover H. K., Lebold T. P., Kerr M. A. Tandem Cyclopropane Ring-Opening/Coniaine Reactions of 2-Alkynyl Indoles: A [3 + 3] Annulative Route to Tetrahydrocarbazoles. // *Org. Lett.* – **2011**. – V. 13. – P. 220-223.
97. Emmett M. R., Kerr, M. A. Nucleophilic Ring Opening of Cyclopropane Hemimalonates Using Internal Brønsted Acid Activation. // *Org. Lett.* – **2011**. – V. 13. – P. 4180-4183.
98. Wales S. M., Walker M. M., Johnson J. S. Asymmetric Synthesis of Indole Homo-Michael Adducts via Dynamic Kinetic Friedel–Crafts Alkylation with Cyclopropanes. // *Org. Lett.* – **2013**. – V. 15. – P. 2558-2561.
99. Zhu J., Liang Y., Wang L., Zheng Z.-B., Houk K. N., Tang Y. Remote Ester Groups Switch Selectivity: Diastereodivergent Synthesis of Tetracyclic Spiroindolines. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2014**. – V. 136. – P. 6900–6903
100. Kim A., Kim S.-G. Lewis-Acid-Catalysed Friedel–Crafts Alkylation of Donor–Acceptor Cyclopropanes with Electron-Rich Benzenes to Generate 1,1-Diaryllkanes. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2015**. – V. 2015. – P. 6419-6422.

101. Kaicharla T., Roy T., Thangaraj M., Gonnade R. G., Biju A. T. Lewis Acid Catalyzed Selective Reactions of Donor–Acceptor Cyclopropanes with 2-Naphthols. // *Angew. Chem., Int. Ed.* – **2016**. – V. 55. – P. 10061-10064.
102. Talukdar R., Saha A., Tiwari D. P., Ghorai M. K. Ring opening of DA-cyclopropanes with electron rich arene/heteroarene: synthesis of 2-(2,2-diarylethyl)malonates. // *Tetrahedron* – **2016**. – V. 72. – P. 613- 624.
103. Sin S., Kim S.-G. Stereoselective Cascade Reactions of Donor–Acceptor Cyclopropanes with m-N,N-Dialkylaminophenyl α,β -Unsaturated Carbonyls: Diastereoselective Synthesis of cis- and trans-Tetralins. // *Adv. Synth. Catal.* – **2016**. – V. 358. – P. 2701-2706.
104. Chang F., Lin L., Xia Y., Zhang H., Dong S., Liu X., Feng X. Chiral N,N'-Dioxide/ScIII Complex-Catalyzed Asymmetric Ring-Opening Reaction of Cyclopropyl Ketones with Indoles. // *Adv. Synth. Catal.* – **2018**. – V. 360. – P. 2608-2612.
105. Maloney T. P., Murphy K. L., Mainsah T. L., Nolin K. A. Friedel-Crafts alkylation of benzo[*b*]furan with activated cyclopropanes catalyzed by a calcium(II) complex. // *Tetrahedron Lett.* – **2018**. – V. 59. – P. 18-21.
106. Lee J., Ko K. M., Kim S.-G. Ni(ClO₄)₂-Catalyzed Friedel–Crafts Reaction of Coumarin-Fused Donor–Acceptor Cyclopropanes with Indoles: Stereoselective Synthesis of trans-3,4-Disubstituted-3,4-dihydrocoumarins. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2018**. – V. 2018. – P. 4166-4170.
107. Richmond E., Vuković V. D., Moran J. Nucleophilic Ring Opening of Donor–Acceptor Cyclopropanes Catalyzed by a Brønsted Acid in Hexafluoroisopropanol. // *Org. Lett.* – **2018**. – V. 20. – P. 574-577.
108. Okabe A., Harada S., Takeda T., Nishida A. One-Pot Synthesis of Cycloocta[*b*]indole Through Formal [5+3] Cycloaddition Using Donor–Acceptor Cyclopropanes. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2019**. – V. 2019. – P. 3916-3920.
109. Mondal B., Das D., Saha J. Multicomponent, Tandem 1,3- and 1,4-Bisarylation of Donor–Acceptor Cyclopropanes and Cyclobutanes with Electron-Rich Arenes and Hypervalent Arylbismuth Reagents. // *Org. Lett.* – **2020**. – V. 22. – P. 5115-5120.
110. Ortega A., Uria U., Tejero T., Prieto L., Reyes E., Merino P., Vicario J. L. Brønsted Acid Catalyzed (4 + 2) Cyclocondensation of 3-Substituted Indoles with Donor–Acceptor Cyclopropanes. // *Org. Lett.* – **2021**. – V. 23. – P. 2326-2333.

111. Ahlburg L., Freese T., Kolb S., Mummel S., Schmidt A., Werz D. B. Functionalization of Sydnone with Donor-Acceptor Cyclopropanes, Cyclobutanes, and Michael Acceptors. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2021**. – V. 2021. – P. 1603-1606.
112. Xu H., Hu J.-L., Wang L., Liao S., Tang Y. Asymmetric Annulation of Donor-Acceptor Cyclopropanes with Dienes. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2015**. – V. 137. – P. 8006–8009.
113. Garve L. K. B., Pawliczek M., Wallbaum J., Jones P. G., Werz D. B. [4+3] Cycloaddition of Donor-Acceptor Cyclopropanes with Amphiphilic Benzodithioimine as Surrogate for ortho-Bisthioquinone. // *Chem. – Eur. J.* – **2016**. – V. 22. – P. 521-525.
114. Wang Z.-H., Zhang H.-H., Wang D.-M., Xu P.-F., Luo Y.-C. Lewis acid catalyzed diastereoselective [3+4]-annulation of donor-acceptor cyclopropanes with anthranils: synthesis of tetrahydro-1-benzazepine derivatives. // *Chem. Commun.* – **2017**. – V. 53. – P. 8521-8524.
115. Cheng Q., Xie J.-H., Weng Y.-C., You S.-L. Pd-Catalyzed Dearomatization of Anthranils with Vinylcyclopropanes by [4+3] Cyclization Reaction. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2019**. – V. 58. – P. 5739-5743.
116. Augustin A. U., Merz J. L., Jones P. G., Młostoń G., Werz D. B. (4+3)-Cycloaddition of Donor-Acceptor Cyclopropanes with Thiochalcones: A Diastereoselective Access to Tetrahydrothiepinones. // *Org. Lett.* – **2019**. – V. 21. – P. 9405-9409.
117. Nicolai S., Waser J. (4+3) Annulation of Donor-Acceptor Cyclopropanes and Azadienes: Highly Stereoselective Synthesis of Azepanones. // *Angew. Chem., Int. Ed.* – **2022**. – V. 61. – No. e202209006.
118. Jiang Y., Ma H.-J., Wang X.-L., Yang Y. Yb(OTf)₃-Catalyzed Formal (4 + 3) Cycloaddition Reactions of 3-Benzylideneindoline-2-thiones with Donor-Acceptor Cyclopropanes. // *J. Org. Chem.* – **2023**. – V. 88. – P. 14587-14600.
- 119. Ivanova O. A., Budynina E. M., Kaplun, A. E., Chagarovskiy A. O., Trushkov I. V., Melnikov M. Ya. Lewis Acid-Catalyzed (3+4)-Annulation of 2-(Heteroaryl)-cyclopropane-1,1-dicarboxylates with Cyclopentadiene. // *Adv. Synth. Catal.* – **2011**. – V. 353. – P. 1125-1134.**
- 120. Rakhmankulov E. R., Ivanov K. L., Budynina E. M., Ivanova O. A., Chagarovskiy A. O., Skvortsov D. A., Latyshev G. V., Trushkov I. V., Melnikov M. Ya. Lewis and Bronsted Acid-Induced (3+2)-Annulation of Donor-Acceptor Cyclopropanes to Alkynes: Indene Assembly. // *Org. Lett.* – **2015**. – V. 17. – P. 770-773.**

121. 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. // *Chem. Commun.* – 2013. – V. 49. – P. 11482-11484.
122. 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. // *J. Org. Chem.* – 2011. – V. 76. – P. 8852-8868.
123. Curtin, D. Y., Dayagi S. Effects on the N.M.R. spectra of the stereochemistry of 3,4-diaryl stereochemistry of 3,4-diaryladipicester and 1,2-diarylcyclopentanes. // *Can. J. Chem.* – 1964. – V. 42. – P. 867-877.
124. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Zakrzewski V. G., Montgomery J. A., Stratmann R. E., Burant J. C., Dapprich S., Millam J. M., Daniels A. D., Kudin K. N., Strain M. C., Farkas O., Tomasi J., Barone V., Cossi M., Cammi R., Mennucci B., Pomelli C., Adamo C., Clifford S., Ochterski J., Petersson G. A., Ayala P. Y., Cui Q., Morokuma K., Salvador P., Dannenberg J. J., Malick D. K., Rabuck A. D., Raghavachari K., Foresman J. B., Cioslowski J., Ortiz J. V., Baboul A. G., Stefanov B. B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Gomperts R., Martin R. L., Fox D. J., Keith T., Al Laham M. A., Peng C. Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P. M. W., Johnson B., Chen W., Wong M. W., Andres J. L., Gonzalez C., Head-Gordon M., Replogle E. S., Pople J. A. *Gaussian 98, Revision A.11*, Gaussian, Inc., Pittsburgh (PA), 2001.
125. Krapcho A. P., Weimaster J. F. Stereochemistry of decarbalkoxylation of cyclic geminal diesters effected by water and lithium chloride in dimethyl sulfoxide. // *J. Org. Chem.* – 1980. – V. 45. – P. 4105-4111.
126. Wu Y.-T., Linden A., Siegel J. S. Formal [(2+2)+2] and [(2+2)+(2+2)] Nonconjugated Dienediyne Cascade Cycloadditions. // *Org. Lett.* – 2005. – V. 7. – P. 4353-4355.
127. Tenaglia A., Gaillard S. Ruthenium-Catalyzed Intramolecular Homo-Diels–Alder Reaction of Alkyne-Tethered Norbornadienes. An Entry to Fused Angular Triquinanes. // *Org. Lett.* – 2007. – V. 9. – P. 3607-3610.
128. Huisgen R., Grashey R., Hauck H., Seidl H. 1.3-Dipolare Cycloadditionen, XL. Isoxazolidine aus Nitronen und gewöhnlichen oder winkel-gespannten Alkenen. // *Chem. Ber.* 1968. – V. 101. – P. 2043-2055.
129. Barton D. H. R., Robson M. J. Preparation and properties of p-dimethylamino-N-thiosulphinylaniline. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1974. – P. 1245-1247.

130. Singh G., Elango M., Subramanian V., Ishar M. P. S. Regio- and Exo-p-Facial Selective 1,3-Dipolar Cycloaddition of α -(3-Pyridyl)-N-phenylnitrone to Norbornadiene: Activation of a p-Bond of Norbornadiene and Control of Regiochemistry of Nitrone Cycloaddition by Nitrone Addition to the Other Double Bond. // *Heterocycles*. – **2006**. – V. 68. – P. 1409-1419.
131. Qu J.-P., Liang Y., Xu H., Sun X.-L., Yu Z.-X., Tang Y. Highly Diastereoselective Construction of Fused Carbocycles from Cyclopropane-1,1-dicarboxylates and Cyclic Enol Silyl Ethers: Scope, Mechanism, and Origin of Diastereoselectivity. // *Chem. Eur. J.* – **2012**. – V. 18. – P. 2196-2201.
132. Xu H., Qu J.-P., Liao S., Xiong H., Tang Y. Highly Enantioselective [3+2] Annulation of Cyclic Enol Silyl Ethers with Donor–Acceptor Cyclopropanes: Accessing 3 α -Hydroxy [n.3.0]Carbocycles. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2013**. – V. 52. – P. 4004-4007.
133. Verma K., Banerjee P. Lewis Acid-Catalyzed [3+2] Cycloaddition of Donor-Acceptor Cyclopropanes and Enamines: Enantioselective Synthesis of Nitrogen-Functionalized Cyclopentane Derivatives. // *Adv. Synth. Catal.* – **2016**. – V. 358. – P. 2053-2058.
134. Verma K., Banerjee P. Lewis Acid Catalyzed Formal [3+2] Cycloaddition of Donor-Acceptor Cyclopropanes and 1-Azadienes: Synthesis of Imine Functionalized Cyclopentanes and Pyrrolidine Derivatives. // *Adv. Synth. Catal.* – **2017**. – V. 359. – P. 3848-3854.
135. Dey R., Banerjee P. Lewis Acid Catalyzed Diastereoselective Cycloaddition Reactions of Donor–Acceptor Cyclopropanes and Vinyl Azides: Synthesis of Functionalized Azidocyclopentane and Tetrahydropyridine Derivatives. // *Org. Lett.* – **2017**. – V. 19. – P. 304-307.
136. Xu C., Wei N., Zhu D., Wang M. Cyclopentene Synthesis by a Catalytic [3+2] Annulation of Donor-Acceptor Cyclopropanes with Polarized Alkenes. // *ChemistrySelect.* – **2020**. – V. 5. – P. 11399-11402.
137. He Y., Zhu X., Hu C., Hong H., Wang L. Scandium(III) Trifluoromethanesulfonate Catalyzed Reactions of Donor-Acceptor Cyclopropanes with 1,1-Diarylethylenes. // *ChemistrySelect.* – **2019**. – V. 4. – P. 1437-1440.
138. Knyazev D. A., Belaya M. A., Volodin A. D., Korlyukov A. A., Novikov R. A., Tomilov Y. V. Gallium trichloride-mediated reactions of ‘double’ donor–acceptor cyclopropanes with alkenes and dienes. // *Mendeleev Commun.* – **2023**. – V. 33. – P. 30-33.
139. Novikov R. A., Tarasova A. V., Korolev V. A., Shulishov E. V., Timofeev V. P., Tomilov Y. V. Donor–Acceptor Cyclopropanes as 1,2-Dipoles in GaCl₃-Mediated [4 + 2]-

Annulation with Alkenes: Easy Access to the Tetralin Skeleton. // *J. Org. Chem.* – **2015**. – V. 80. – P. 8225-8235.

140. Qu J.-P., Liang Y., Xu H., Sun X.-L., Yu Z.-X., Tang Y. Highly Diastereoselective Construction of Fused Carbocycles from Cyclopropane-1,1-dicarboxylates and Cyclic Enol Silyl Ethers: Scope, Mechanism, and Origin of Diastereoselectivity. // *Chem. Eur. J.* – **2012**. – V. 18. – P. 2196-2201.

141. Wang J., Miller D. D., Li W. Molecular interactions at the colchicine binding site in tubulin: An X-ray crystallography perspective. // *Drug Discov. Today.* – **2022**. – V. 27. – P. 759-776.

142. Ghawanmeh A. A., Al-Bajalan H. M., Mackeen M. M., Alali F. Q., Chong K. F. Recent developments on (–)-colchicine derivatives: Synthesis and structure-activity relationship. // *Eur. J. Med. Chem.* – **2020**. – V. 185. – 111788.

143. Li L., Jiang S., Li X., Liu Y., Su J., Chen J. Recent advances in trimethoxyphenyl (TMP) based tubulin inhibitors targeting the colchicine binding site. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 151. – P. 482-494.

144. Yu M., Pagenkopf B. L. Formal [3+2] Cycloadditions of Donor-Acceptor Cyclopropanes and Nitriles. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2003**. – V. 125. – P. 8122-8123.

145. Yu M., Pagenkopf B. L. A Powerful New Strategy for Diversity-Oriented Synthesis of Pyrroles from Donor-Acceptor Cyclopropanes and Nitriles. // *Org. Lett.* – **2003**. – V. 5. – P. 5099-5101.

146. Yu M., Pantons D., Sessler J. L., Pagenkopf B. L. Synthesis of 2,2'-Bipyrroles and 2,2'-Thienylpyrroles from Donor-Acceptor Cyclopropanes and 2-Cyanoheteroles. // *Org. Lett.* – **2004**. – V. 6. – P. 1057-1059.

147. Morra N. A., Morales C. L., Bajtos B., Wang X., Jang H., Wang J., Yu M., Pagenkopf B. L. Synthesis of indolizines and benzoindolizines by annulation of donor-acceptor cyclopropanes with electron-deficient pyridines and quinolines. // *Adv. Synth. Catal.* – **2006**. – V. 348. – P. 2385-2390.

148. Morales C. L., Pagenkopf B. L. Total Synthesis of (±)-Goniomitine via a Formal Nitrile/Donor-Acceptor Cyclopropane [3+2] Cyclization. // *Org. Lett.* – **2008**. – V. 10. – P. 157-159.

149. Bajtos B., Pagenkopf B. L. Total Synthesis of (±)-Quebrachamine via [3+2] Cycloaddition and Efficient Chloroacetamide Photocyclization. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2009**. – P. 1072-1077.

150. Moustafa M. M. A. R., Pagenkopf B. L. Synthesis of 5-Azaindoles via a Cycloaddition Reaction between Nitriles and Donor-Acceptor Cyclopropanes. // *Org. Lett.* – **2010**. – V. 12. – P. 3168-3171.
151. G. Sathishkannan, K. Srinivasan. Highly Diastereoselective Synthesis of 1-Pyrrolines via SnCl_4 -Promoted [3 + 2] Cycloaddition between Activated Donor-Acceptor Cyclopropanes and Nitriles. // *Org. Lett.* – **2011**. – V. 13. – P. 6002-6005.
152. Chambers T. S., Kistyakowsky G. B., Kinetics of the Thermal Isomerization of Cyclopropane. // *J. Am. Chem. Soc.* **1934**. – V. 56. – P. 399-405.
153. Lifshitz A., Tamburu C., Dubnikova F., Reactions of 1-Naphthyl Radicals with Acetylene. Single-Pulse Shock Tube Experiments and Quantum Chemical Calculations. Differences and Similarities in the Reaction with Ethylene. // *J. Phys. Chem. A.* – **2009**. – V. 113. – P. 10446-10451.
154. Kopinke F. D., Zimmerman G., Aust J., Scherzer K. Gasphasenpyrolyse von [2,2,3,3- D_4] Phenylcyclopropan. // *Chem. Ber.* – **1989**. – V. 122. – P. 721-725.
155. K. Mizuno K., Ichinose N., Otsuji Y. Direct observation of a 1,3-biradical. // *J. Am. Chem. Soc.* – **1985**. – V. 107. – P. 5797-5798.
156. Zimmerman H. E., Kamath A. P. Diradical rearrangements. Part 211. An unusual 1,2-shift in a photochemically generated 1,3-diradical. Mechanistic and exploratory organic photochemistry. Part 151. // *J. Am. Chem. Soc.* – **1988**. – V. 110. – P. 900-911.
157. Hixson S. S., Franke L. A. Arylcyclopropane photochemistry. Effects of electron-donating and electron-withdrawing aromatic substituents on the photochemical rearrangements of 1,1-diarylcyclopropanes. // *J. Org. Chem.* – **1988**. – V. 53. – P. 2706-2711.
158. Rubin M., Rubina M., Gevorgyan V. Transition Metal Chemistry of Cyclopropenes and Cyclopropanes. // *Chem. Rev.* – **2007**. – V. 107. – P. 3117-3179.
159. De Simone F., Andres J., R. Torosantucci R., Waser J. Catalytic Formal Homo-Nazarov Cyclization. // *Org. Lett.* – **2009**. – V. 11. – P. 1023-1026.
160. Vaswani R. G., Day J. J., Wood J. L. An Unexpected Phosphine-Catalyzed [3 + 2] Annulation. Synthesis of Highly Functionalized Cyclopentenes. // *Org. Lett.* – **2009**. – V. 11. – P. 4532-4535.
161. Zhang X.-M., Tu Y.-Q., Jiang Y.-J., Zhang Y.-Q., Fan C.-A., Zhang F. M. Tandem reactions of cis-2-acyl-1-alkynyl-1-aryl cyclopropanes tuned by gold(I) and silver(I) catalysts: efficient synthesis of pyran-fused indenecores and 2,4,6-trisubstituted phenols. // *Chem. Commun.* – **2009**. – P. 4726-4728.

162. Jiao L., Lin M., Yu Z.-X.. Rh(I)-catalyzed intramolecular [3 + 2] cycloaddition reactions of 1-ene-, 1-yne- and 1-allene-vinylcyclopropanes. // *Chem. Commun.* – **2010**. – P. 1059-1061.
163. Baldwin J. E. Rearrangement Reactions of 1,1-Divinyl-2-phenylcyclopropanes. // *Chem. Rev.* – **2003**. – V. 103. – P. 1197-1212.
164. Wang S. C., Tantillo D. J., Metal promoted vinylcyclopropane–cyclopentene rearrangements: Reactions ripe for mechanism-based catalyst design. // *J. Organomet. Chem.* – **2006**. – V. 691. – P. 4386-4392.
165. Bernard A. M., Frongia A., Piras P. P., Secci F., Spiga M. Regioselective Synthesis of Trisubstituted 2,3-Dihydrofurans from Donor–Acceptor Cyclopropanes or from Reaction of the Corey Ylide with α -Sulphenyl-, α -Sulfinyl-, or α -Sulfonylenones. // *Org. Lett.* – **2005**. – V. 7. – P. 4565-4568.
166. Bowman R. K., Johnson J. S. Nickel-Catalyzed Rearrangement of 1-Acyl-2-vinylcyclopropanes. A Mild Synthesis of Substituted Dihydrofurans. // *Org. Lett.* – **2006**. – V. 8. – P. 573-576.
167. Hudlicky T., Fan R. L., Reed J. W., Gadamasetti K. G. Divinylcyclopropane-Cycloheptadiene Rearrangement. *Org. React.* – **1992**. – V. 42. – P. 1-133.
168. Oe Y., Ito H., Kume M. (Toppan Printing Co., Ltd.), Jpn. Kokai Tokkyo Koho 11161141. – **1999**, *Chem. Abstr.* – **1999**. – V. 131. – 94929.
169. Hilborn J. W., Lu Z.-H., Jurgens A. R., Fang Q. K., Byers P., Wald S. A., Senanayake C. H. A practical asymmetric synthesis of (R)-fluoxetine and its major metabolite (R)-norfluoxetine. // *Tetrahedron Lett.* – **2001**. – V. 42. – P. 8919-8921.
170. Hoye T. R., Richardson W. S. A short, oxetane-based synthesis of (\pm)-sarracenin. // *J. Org. Chem.* – **1989**. – V. 54. – P. 688-693.
171. Novikov R. A., Tarasova A. V., Tomilov Y. V. GaCl₃-Mediated Isomerization of Donor–Acceptor Cyclopropanes into (2-Arylalkylidene)malonate. // *Synlett.* – **2016**. – V. 27. – P. 1367-1370.
172. Borisov D. D., Chermashentsev G. R., Novikov R. A., Tomilov Y. V. Synthesis of Substituted β -Styrylmalonates by Sequential Isomerization of 2-Arylcyclopropane-1,1-dicarboxylates and (2-Arylethylidene)malonates. // *Synthesis.* – **2021**. – V. 53. – P. 2253-2259.
173. Borisov D. D., Novikov R. A., Tomilov Y. V. Three-Component Synthesis of Substituted Perhydropyrans from β -Styrylmalonates, Aldehydes, and Alkoxyaluminum Dichlorides. // *Org. Lett.* – **2024**. – V. 26. – P. 1022–1027.

174. Borisov D. D., Chermashentsev G. R., Novikov R. A., Tomilov Y. V. Coupling of Styrylmalonates with Furan and Benzofuran Carbaldehydes: Synthesis and Chemistry of Substituted (4-Oxocyclopent-2-enyl)malonates. // *J. Org. Chem.* – **2021**. – V. 86. – P. 8489-8499.
175. Borisov D. D., Novikov R. A., Tomilov Y. V. Reactions of Styrylmalonates with Aromatic Aldehydes: Detailed Synthetic and Mechanistic Studies. // *J. Org. Chem.* – **2021**. – V. 86. – P. 4457-4471.
176. Borisov D. D., Chermashentsev G. R., Novikov R. A., Tomilov Y. V. // “Four-component” assembly of polyaromatic 4H-cyclopenta[*b*]thiophene structures based on GaCl₃-promoted reaction of styrylmalonates with 5-phenylthiophene-2-carbaldehyde. // *Tetrahedron Lett.* – **2019**. – V. 60. – P. 746-750.
177. Borisov D. D., Novikov R. A., Eltysheva A. S., Tkachev Y. V., Tomilov Y. V. Styrylmalonates as an Alternative to Donor–Acceptor Cyclopropanes in the Reactions with Aldehydes: A Route to 5,6-Dihydropyran-2-ones. // *Org. Lett.* – **2017**. – V. 19. – P. 3731-3734.
178. Borisov D. D., Novikov R. A., Tomilov Y. V. Highly diastereoselective formation of 3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octan-2-ones in reaction of 2-arylcyclopropanedicarboxylates with aromatic aldehydes using 1,2-zwitterionic reactivity type. // *Tetrahedron Lett.* – **2017**. – V. 58. – P. 3712-3716.
179. Borisov D. D., Novikov R. A., Tomilov Y. V. GaCl₃-Mediated Reactions of Donor–Acceptor Cyclopropanes with Aromatic Aldehydes. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2016**. – V. 55. – P. 12233-12237.
180. Hudlicky T., Reed J. W. From Discovery to Application: 50 Years of the Vinylcyclopropane–Cyclopentene Rearrangement and Its Impact on the Synthesis of Natural Products. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2010**. – V. 49. – P. 4864-4876.
181. Goldschmidt Z., Crammer B. Vinylcyclopropane rearrangements. // *Chem. Soc. Rev.* – **1988**. – V. 17. – P. 229-267.
182. Orr D., Percy J. M., Tuttle T., Kennedy A. R., Harrison Z. A. Evaluating the Thermal Vinylcyclopropane Rearrangement (VCPR) as a Practical Method for the Synthesis of Difluorinated Cyclopentenes: Experimental and Computational Studies of Rearrangement Stereospecificity. // *Chem. Eur. J.* – **2014**. – V. 20. – P. 14305-14316.
183. Schneider T. F., Werz D. B. Ring-Enlargement Reactions of Donor–Acceptor-Substituted Cyclopropanes: Which Combinations are Most Efficient? // *Org. Lett.* – **2011**. – V. 13. – P. 1848-1851.

184. Sicking W., Sustmann R., Mulzer J., Huisgen R. The Rearrangement of 2,2-Diphenyl-1-[(E)-2-phenylethenyl]cyclopropane to 3,4,4-Triphenylcyclopent-1-ene: a DFT Analysis. 1-[(E)-2-Arylethenyl]-2,2-diphenylcyclopropanes: Kinetics and Mechanism of Rearrangement to Cyclopentenenes. // *Helv. Chim. Acta.* – **2011.** – V. 94. – P. 1389-1405.
185. Mulzer J., Huisgen, R., Arion, V., Sustmann, R. 1-[(E)-2-Arylethenyl]-2,2-diphenylcyclopropanes: Kinetics and Mechanism of Rearrangement to Cyclopentenenes. // *Helv. Chim. Acta.* – **2011.** – V. 94. – P. 1359-1388.
186. Wang S. C., Troast D., Conda-Sheridan M., Zuo G., LaGarde D., Louie J., Tantillo D. J. Mechanism of the Ni(0)-Catalyzed Vinylcyclopropane–Cyclopentene Rearrangement. // *J. Org. Chem.* – **2009.** – V. 74. – P. 7822-7833.
187. Doering W. E., Barsa E. A. Fate of Diradicals in the Caldera: Stereochemistry of Thermal Stereomutation and Ring Enlargement in *cis*- and *trans*-1-Cyano-2(*E*)-propenylcyclopropanes. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2004.** – V. 126. – P. 12353-12362.
188. Kataoka T., Nakamura Y., Matsumoto H., Iwama T., Kondo H., Shimizu H., Muraoka O., Tanabe G. Synthesis and reactions of lactam sulfonium salts with a sulfonio bridgehead. Part 1. 4,4a,5,6-Tetrahydro-5-oxo-1H-thiopyrano[1,2-*a*]-1,4-benzothiazinium perchlorates. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* – **1997.** – P. 309-316.
189. Luis-Barrera J., Laina-Martin V., Rigotti T., Peccati F., Solans-Monfort X., Sodupe M., Mas-Balleste R., Liras M., Aleman J. Visible-Light Photocatalytic Intramolecular Cyclopropane Ring Expansion. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2017.** – V. 56. – P. 7826-7830.
190. Armesto D., Ortiz M. J., Agarrabeitia A. R. Photochemical Vinylcyclopropane Rearrangements of 1-Substituted-3-(2,2-diphenylvinyl)-2,2-dimethylcyclopropanes to Cyclopentenenes and Different Heterocycles. // *J. Org. Chem.* – **1999.** – V. 64. – P. 1056-1060.
191. Hay E. B., Zhang H., Curran D. P. Rearrangement Reactions of 1,1-Divinyl-2-phenylcyclopropanes. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2015.** – V. 137. – P. 322-327.
192. Hudlicky T., Fleming A., Radesca L. The [2 + 3] and [3 + 4] annulation of enones. Enantiocontrolled total synthesis of (-)-retigeranic acid. // *J. Am. Chem. Soc.* – **1989.** – V. 111. – P. 6691-6707.
193. Lingam K. A. P., Shanmugam, P. A facile and efficient synthesis of 3-spirocyclopentene-2-oxindoles via palladium mediated vinylcyclopropane–cyclopentene rearrangement of oxindole derived vinylcyclopropanes. // *Tetrahedron Lett.* – **2013.** – V. 54. – P. 4202-4206.

194. Hiroi K., Yoshida, Y., Kaneko, Y. Participation of the chiral sulfinyl functionality in palladium-catalyzed asymmetric vinylcyclopropane-cyclopentene rearrangements. // *Tetrahedron Lett.* – **1999**. – V. 40. – P. 3431-3434.
195. Morizawa, Y., Oshima, K. and Nozaki, H. Pd(O) promoted rearrangement of 2-(1,3-butadienyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate esters to 2-alkenyl-3-cyclopentene-1,1-dicarboxylate esters. // *Tetrahedron Lett.* – **1982**. – V. 23. – P. 2871-2874.
196. Morizawa, Y., Oshima, K. and Nozaki, H. Transition metal-catalyzed asymmetric vinylcyclopropane-cyclopentene rearrangements. Asymmetric synthesis of cyclopentane derivatives using chiral sulfoxides as chiral sources. // *Isr. J. Chem.* – **1984**. – V. 24. – P. 149-152.
197. Goldberg A. F. G., Craig R. A., O'Connor N. R., Stoltz B. M. Highly functionalized donor-acceptor cyclopropanes applied toward the synthesis of the Melodinus alkaloids. // *Tetrahedron Lett.* – **2015**. – V. 56. – P. 2983-2990.
198. Li X., Zhang M., Shu D., Robichaux P. J., Huang S., Tang W. Rhodium-Catalyzed Ring Expansion of Cyclopropanes to Seven-membered Rings by 1,5 C-C Bond Migration. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2011**. – V. 50. – P. 10421-10424.
199. Kumagai N., Muncipinto G., Schreiber S. L. Short Synthesis of Skeletally and Stereochemically Diverse Small Molecules by Coupling Petasis Condensation Reactions to Cyclization Reactions. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2006**. – V. 45. – P. 3635-3638.
200. Zuo G., Louie J. Selectivity in Nickel-Catalyzed Rearrangements of Cyclopropylenynes. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2005**. – V. 127. – P. 5798-5799.
201. Buchert M., Reissig H.-U. Rearrangement of Donor-Acceptor-Substituted Vinylcyclopropanes to Functionalized Cyclopentene Derivatives: Evidence for Zwitterionic Intermediates. // *Liebigs Ann.* – **1996**. – P. 2007-2013.
202. Budynina E. M., Ivanov K. L., Chagarovskiy A. O., Rybakov V. B., Trushkov I. V., Melnikov M. Ya. From Umpolung to Alternation: Modified Reactivity of Donor-Acceptor Cyclopropanes Towards Nucleophiles in Reaction with Nitroalkanes. // *Chem. Eur. J.* – **2016**. – V. 22. – P. 3692-3696.
203. Trushkov I. V., Uchuskin M. G., Butin A. V. Furan's Gambit: Electrophile-Attack-Triggered Sacrifice of Furan Rings for the Intramolecular Construction of Azaheterocycles. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2015**. – P. 2999-3016.
204. Piutti C., Quartieri F. The Piancatelli Rearrangement: New Applications for an Intriguing Reaction. // *Molecules.* – **2013**. – V. 18. – P. 12290-12312.

205. Piancatelli G., D'Auria M., D'Onofrio F. Synthesis of 1,4-Dicarbonyl Compounds and Cyclopentenones from Furans. // *Synthesis*. – **1994**. – P. 867-889.
206. Wenz D. R., Read de Alaniz J. Aza-Piancatelli Rearrangement Initiated by Ring Opening of Donor–Acceptor Cyclopropanes. // *Org. Lett.* – **2013**. – V. 15. – P. 3250-3253.
207. Morizawa Y., Hiyama T., Oshima K., Nozaki H. Bis(trimethylsilyl) Sulfate Catalysis in γ -Lactonization of Cyclopropanecarboxylates Activated by Carbonyl Substituents on α -Carbon. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – **1984**. – V. 57. – P. 1123-1127.
208. Zhou Y.-Y., Wang L.-J., Li J., Sun X.-L., Tang Y. Side-Arm-Promoted Highly Enantioselective Ring-Opening Reactions and Kinetic Resolution of Donor–Acceptor Cyclopropanes with Amines. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2012**. – V. 134. – P. 9066-9069.
- 209. Ivanov K. L., Villemson E. V., Budynina E. M., Ivanova O. A., Trushkov I. V., Melnikov M. Ya. // Ring Opening of Donor–Acceptor Cyclopropanes with the Azide Ion: A Tool for Construction of N-Heterocycles. // *Chem. Eur. J.* – **2015**. – V. 21. – P. 4975-4987.**
210. Tejada J. E. C., Landschoot B. K., Kerr M. A. Radical Cyclizations for the Synthesis of Pyrroloindoles: Progress toward the Flinderoles. // *Org. Lett.* – **2016**. – V. 18. – P. 2142-2145.
211. Xia A.-J., Kang T.-R., He L., Chen L.-M., Li W.-T., Yang J.-L., Liu Q.-Z. Metal-Free Ring-Expansion Reaction of Six-membered Sulfonylimines with Diazomethanes: An Approach toward Seven-Membered Enesulfonamides. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2016**. – V. 55. – P. 1441-1444.
212. Niu H.-Y., Du C., Xie M.-S., Wang Y., Zhang, Q., Qu G.-R., Guo H.-M. Diversity-oriented synthesis of acyclic nucleosides via ring-opening of vinyl cyclopropanes with purines. // *Chem. Commun.* – **2015**. – V. 51. – P. 3328-3331.
213. Matsuoka S., Numata K., Suzuki M. Lewis Acid-catalyzed Ring-opening Addition Reactions of Alcohols to Vinylcyclopropane. // *Chem. Lett.* – **2015**. – V. 44. – P. 1532-1534.
214. Fang J., Hu B., Ren J., Wang, Z.-W. Sc(OTf)₃-Catalyzed Tandem [3+2] Cycloaddition/Nucleophilic Ring-Opening Reaction of Cyclopropane 1,1-Diesters with Azomethine Ylides. // *Asian J. Chem.* – **2011**. – V. 23. – P. 1479-1487.
215. Novikov R. A., Tarasova A. V., Korolev V. A., Timofeev V. P., Tomilov Yu. V. A New Type of Donor–Acceptor Cyclopropane Reactivity: The Generation of Formal 1,2- and 1,4-Dipoles. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2014**. – V. 53. – P. 3187-3191.

216. Novikov R. A., Balakirev D. O., Timofeev V. P., Tomilov Yu. V. Complexes of Donor–Acceptor Cyclopropanes with Tin, Titanium, and Gallium Chlorides — Mechanism Studies. // *Organometallics* – **2012**. – V. 31. – P. 8627-8638,
217. Novikov R. A., Timofeev V. P., Tomilov Yu. V. New dimerization and cascade oligomerization reactions of dimethyl 2-phenylcyclopropan-1,1-dicarboxylate catalyzed by Lewis acids. // *Tetrahedron Lett.* – **2011**. – V. 52. – P. 4996-4999.
218. Lin C.-H., Pursley D., Klein J. E. M. N., Teske J., Allen J. A., Rami F., Köhn A., Plietker B. Non-decarbonylative photochemical versus thermal activation of $\text{Bu}_4\text{N}[\text{Fe}(\text{CO})_3(\text{NO})]$ – the Fe-catalyzed Cloke–Wilson rearrangement of vinyl and arylcyclopropanes. // *Chem. Sci.* – **2015**. – V. 6. – P. 7034-7043.
219. Bowman R. K., Johnson J. S. Nickel-catalyzed rearrangement of 1-acyl-2-vinylcyclopropanes. A mild synthesis of substituted dihydrofurans. // *Org. Lett.* **2006**. – V. 8. – P. 573-576.
220. Denisov D. A., Novikov R. A., Potapov K. V., Korolev V. A., Shulishov E. V., Tomilov Y. V. 1,1'-Bicyclopropyl-2,2-dicarboxylate and Cyclopropylmethylidenemalonate as Homovinyls and Vinyls of Donor-Acceptor Cyclopropanes. // *ChemistrySelect* – **2016**. – V. 1. – P. 6374-6381.
221. Thangamani M., Srinivasan K. Lewis Acid-Mediated Ring-Opening Reactions of trans-2-Aroyl-3-styrylcyclopropane-1,1-dicarboxylates: Access to Cyclopentenes and *E,E*-1,3-Dienes. // *J. Org. Chem.* – **2018**. – V. 83. – P. 571-577.
222. Richald M., Delbrassinne A., Robiette R. Unexpected Vinylcyclopropane Rearrangement: New Strategies toward Skipped Dienes Using Sulfonium Ylides. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2019**. – P. 3779-3782.
223. Miura K., Fugami K., Oshima K., Utimoto K. Triprenylstannyl radical or benzenethiyl radical promoted transformation of 1,1-dialkoxyacryloyl-2-(1,3-butadienyl)cyclopropanes into 2-ethenyl-3-cyclopentenes. // *Tetrahedron Lett.* – **1988**. – V. 29. – P. 1543-1546.
224. Zens A., Bauer F., Kolb B., Mannchen F., Seubert P., Forschner R., Flaig K. S., Köhn A., Kunz D., Laschatet S. Ni(NHC) Catalyzed Rearrangement of 1-Acyl-2-vinylcyclopropanes: Tackling a Mechanistic Puzzle by Combined Experimental and Computational Studies. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2019**. – P. 6285-6295.
225. Delbrassinne A., Richald M., Janssens J., Robiette R. Divergent Rearrangements of Vinylcyclopropane into Skipped Diene and Cyclopentene: Mechanism, Scope, and Limitations. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2021**. – P. 2862-2868.

226. Coscia R. W., Lambert T. H. Development of a Formal [4 + 1] Cycloaddition: Pd(OAc)₂-Catalyzed Intramolecular Cyclopropanation of 1,3-Dienyl β -Keto Esters and MgI₂-Promoted Vinylcyclopropane–Cyclopentene Rearrangement. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2009**. – V. 131. – P. 2496-2498.
227. Satyanarayaa J., Rao M. V. B., Ila H., Junjappa H. Synthesis and Lewis acid assisted rearrangement of novel donor-acceptor substituted cyclopropanes: Highly stereoselective [4+1] annulation approach to substituted and spiro cyclopentene derivatives. // *Tetrahedron Lett.* – **1996**. – V. 37. – P. 3565-3568.
228. Wu J., Becerril J., Lian Y., Davies H. M. L., Porco Jr. J. A., Panek J. S. Sequential Transformations to Access Polycyclic Chemotypes: Asymmetric Crotylation and Metal Carbenoid Reactions. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2011**. – V. 50. – P. 5938-5942.
229. Xu Q., Lu C.-J., Guo C.-Q., Fenga J., Liu R.-R. Palladium-catalyzed enantioselective rearrangement of dienyl cyclopropanes. // *Chem. Sci.* – **2023**. – V. 14. – P. 3346-3351.
230. Liu P., Cui Y., Chen K., Zhou X., Pan W., Ren J., Wang Z. Total Syntheses of (–)-Englerins A/B, (+)-Orientalols E/F, and (–)-Oxyphyllol. // *Org. Lett.* – **2018**. – V. 20. – P. 2517-2521.
231. Augustin A. U., Senses M., Jones P. G., Werz D. B. Stereospecific Reactions of Donor-Acceptor Cyclopropanes with Thioketones: Access to Highly Substituted Tetrahydrothiophenes. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2017**. – V. 56. – P. 14293-14296.
232. Zhang C., Tian J., Ren J., Wang Z. Intramolecular Parallel [4+3] Cycloadditions of Cyclopropane 1,1-Diesters with [3]Dendralenes: Efficient Construction of [5.3.0]Decane and Corresponding Polycyclic Skeletons. // *Chem. Eur. J.* – **2017**. – V. 23. – P. 1231-1236.
233. Wang Z., Chen S., Ren, J., Wang, Z. Cooperative Photo-/Lewis Acid Catalyzed Tandem Intramolecular [3 + 2] Cross-Cycloadditions of Cyclopropane 1,1-Diesters with α,β -Unsaturated Carbonyls for Medium-Sized Carbocycles. // *Org. Lett.* – **2015**. – V. 17. – P. 4184-4187.
234. Ma W., Fang J., Ren J., Wang Z. Lewis Acid Catalyzed Formal Intramolecular [3 + 3] Cross-Cycloaddition of Cyclopropane-1,1-Diesters for Construction of Benzobicyclo[2.2.2]octane Skeletons. // *Org. Lett.* – **2015**. – V. 17. – P. 4180-4183.
235. Suh C. W., Kwon S. J., Kim, D. Y. Synthesis of Ring-Fused 1-Benzazepines via [1,5]-Hydride Shift/7-Endo Cyclization Sequences. // *Org. Lett.* – **2017**. – V. 19. – P. 1334-1337.

236. Flisar M. E., Emmett M. R., Kerr M. A. Catalyst-Free Tandem Ring-Opening/Click Reaction of Acetylene-Bearing Donor-Acceptor Cyclopropanes. // *Synlett* – **2014**. – V. 25. – P. 2297-2300.
237. Zotova M. A., Novikov R. A., Shulishov E. V., Tomilov Y. V. GaCl₃-Mediated “Inverted” Formal [3 + 2]-Cycloaddition of Donor-Acceptor Cyclopropanes to Allylic Systems. // *J. Org. Chem.* – **2018**. – V. 83. – P. 8193-8207.
238. Novikov R. A., Tarasova A. V., Denisov D. A., Borisov D. D., Korolev V. A., Timofeev V. P., Tomilov Y. V. [4 + 2]-Annulation of Donor-Acceptor Cyclopropanes with Acetylenes Using 1,2-Zwitterionic Reactivity. // *J. Org. Chem.* – **2017**. – V. 82. – P. 2724-2738.
239. Petersen A. B., Rønne M. H., Larsen T. O., Clausen M. H. The Chemistry of Griseofulvin. // *Chem. Rev.* – **2014**. – V. 114. – P. 12088-12107.
240. Owen R. T. Ramelteon: Profile of a new sleep-promoting medication. // *Drugs Today* – **2006**. – V. 42. – P. 255-263.
241. Trost B. M., Greenspan P. D., Yang B. V., Saulnier M. G. An unusual oxidative cyclization. A synthesis and absolute stereochemical assignment of (-)-rocaglamide. // *J. Am. Chem. Soc.* – **1990**. – V. 112. – P. 9022-9024.
242. Robertson D. W., Lacefield D. B., Bloomquist W., Pfeifer W., Simon R. L., Cohen M. L., Zatosetron, a potent, selective, and long-acting 5HT₃ receptor antagonist: synthesis and structure-activity relationship. // *J. Med. Chem.* – **1992**. – V. 35. – P. 310-319.
243. Stefanachi A., Leonetti F., Pisani L., Catto M., Carotti A. Coumarin: A Natural, Privileged and Versatile Scaffold for Bioactive Compounds. // *Molecules*. – **2018**. – V. 23. – P. 250.
244. Pereira T.M., Franco D. P., Vitorio F., Kummerle A. E. Coumarin Compounds in Medicinal Chemistry: Some Important Examples from the Last Years. // *Curr. Top. Med. Chem.* – **2018**. – V. 18. – P. 124-148.
245. Srikrishna D., Godugu C., Dubey P. K. A Review of Pharmacological Properties of Coumarins. // *Mini-Rev. Med. Chem.* – **2018**. – V. 18. – P. 113-141.
246. Detsi A., Kontogiorgis C., Hajipavlou-Litina D. Coumarin derivatives: An updated patent review (2015–2016). // *Exp. Opin. Ther. Patents* – **2017**. – V. 27. – P. 1201-1226.
247. Tejada S., Martorell M., Capo X., Tur J. A., Pons A., Sureda A. Coumarin and Derivates as Lipid Lowering Agents. // *Curr. Top. Med. Chem.* – **2017**. – V. 17. – P. 391–398.

248. Hu Y.-Q., Xu Z., Zhang S., Wu X., Ding J.-W., Lv, Z.-S., Feng L.-S. Recent developments of coumarin-containing derivatives and their anti-tubercular activity. // *Eur. J. Med. Chem.* – **2017**. – V. 136. – P. 122–130.
249. Dandriyal J., Singla R., Kumar M., Jaitak V. Recent developments of C-4 substituted coumarin derivatives as anticancer agents. // *Eur. J. Med. Chem.* – **2016**. – V. 119. – P. 141–168.
250. *Advances in Structure and Activity Relationship of Coumarin Derivatives*, Penta, S. Ed., Academic Press-Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, **2015**, ISBN: 978-0-12-803797-3.
251. Medina F. G., Marrero J. G., Macias-Alonso M., Gonzalez M. C., Cordova-Guerrero I., Teissier Garcia A.G., Osegueda-Robles S. Coumarin heterocyclic derivatives: Chemical synthesis and biological activity. // *Nat. Prod. Rep.* – **2015**. – V. 32. – P. 1472–1507.
252. Emami S., Dadashpour S. Current developments of coumarin-based anti-cancer agents in medicinal chemistry. // *Eur. J. Med. Chem.* – **2015**. – V. 102. – P. 611–630.
253. Keri R. S., Sasidhar B. S., Nagaraja B. M., Santos M. A. Recent progress in the drug development of coumarin derivatives as potent antituberculosis agents. // *Eur. J. Med. Chem.* – **2015**. – V. 100. – P. 257–269.
254. Hoerr R., Noeldner M. Ensaculin (KA-672.HCl): A Multitransmitter Approach to Dementia Treatment. // *CNS Drug Rev.* – **2002**. – V. 8. – P. 143–158.
255. Steglich, W., Fugmann, B., Lang-Fugmann, S. *RÖMPP Encyclopedia Natural Products*, 1st ed., Georg Thieme Verlag: Stuttgart, Germany, **2000**, pp. 187–188.
256. Enejoh O. S., Suleiman M. M. Anthelmintics and Their Application in Veterinary Medicine. // *Res. Med. Eng. Sci.* – **2017**. – V. 2, doi:10.31031/RMES.2017.02.000536.
257. Ravina E. *The Evolution of Drug Discovery: From Traditional Medicines to Modern Drugs*, Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2011**, p. 148.
258. Lee M. M., Peterson B. R. Quantification of Small Molecule–Protein Interactions Using FRET between Tryptophan and the Pacific Blue Fluorophore. // *ACS Omega* – **2016**. – V. 1. – P. 1266–1276.
259. Widman O. Über eine neue Gruppe von Cyclopropan-Derivaten. I: Die Einwirkung von Phenyl-acylhalogeniden auf 3-Acidyl-cumarine bei Gegenwart von Natrium-alkoholat. // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – **1918**. – V. 51. – P. 533–541.
260. Widman O. Über eine neue Gruppe von Cyclopropan-Derivaten. II: Die Einwirkung einiger Analoga der Phenacylhalogenide auf 3-Acidyl-cumarine. // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – **1918**. – V. 51. – P. 907–911.

261. Bojilova A., Trendafilova A., Ivanov C., Rodios N.A. Cyclopropanation reaction of 3-acyl-2H-1-benzopyran-2-ones with phenacylbromide in phase transfer systems. // *Tetrahedron* – **1993**. – V. 49. – P. 2275–2286.
262. Bojilova A., Videnova I., Ivanov C., Rodios N. A., Terzis A., Raptopoulou C. P. Regio- and stereo-Selective 1,3-dipolar cycloaddition reactions of ethyl diazoacetate to 3-substituted 2H-1-benzopyran-2-ones. // *Tetrahedron* – **1994**. – V. 50. – P. 13023–13036.
263. Wawzonek S., Morreal C. E. The Action of Alkali on 3,4-Phenacylidene-3-acetylcoumarin. // *J. Am. Chem. Soc.* – **1960**. – V. 82. – P. 439–441.
264. Abdallah H., Gree R., Carrie R. Reactions du diméthylacétal du diazoacétaldéhyde avec des coumarines at une chromone électrophiles. // *Bull. Soc. Chim. Fr.* – **1984**. – V. 2. – P. 338–344.
265. Shchepin V. V., Silaichev P. S., Stepanyan Y. G., Kalyuzhnyi M.M., Russkikh N. Y., Kodess M. I. Cyclopropanation of N-Substituted 3-Aryl-2-cyanoprop-2-enamides and Derivatives of 5,5-Dimethyl-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carboxylic Acid and 2-Oxochromene-3-carboxylic Acid with Bromine-Containing Zinc Enolates. // *Russ. J. Org. Chem.* – **2006**. – V. 42. – P. 973–980.
266. Shchepin V. V., Silaichev P. S., Vakhrin M. I., Russkikh N. Y. Cyclopropanation of N-Substituted 2-Oxochromene-3-carboxamides and 3-Oxobenzo[f]chromene-2-carboxamides with Bromine-containing Zinc Enolate Prepared from α,α -Dibromopinacol and Zinc. // *Russ. J. Org. Chem.* – **2005**. – V. 41. – P. 1219–1221.
267. Bojilova A. Interaction of Trichloroacetic Acid with Some 3-Substituted 2H-1-Benzopyran-2-ones. // *Synth. Commun.* – **1990**. – V. 20. – P. 1967–1976.
268. Guo J., Liu Y., Li X., Liu X., Lin L., Feng, X. Nickel(II)-catalyzed enantioselective cyclopropanation of 3-alkenyl-oxindoles with phenyliodonium ylide via free carbene. // *Chem. Sci.* – **2016**. – V. 7. – P. 2717–2721.
269. Huang X., Klimczyk S., Veiros L. F., Maulide N. Stereoselective intramolecular cyclopropanation through catalytic olefin activation. // *Chem. Sci.* – **2013**. – V. 4. – P. 1105–1110.
270. Corey E. J., Chaykovsky M. Dimethyloxosulfonium Methylide ((CH₃)₂SOCH₂) and Dimethylsulfonium Methylide ((CH₃)₂SCH₂). Formation and Application to Organic Synthesis. // *J. Am. Chem. Soc.* – **1965**. – V. 87. – P. 1353–1364.
271. Gololobov Y. G., Nesmeyanov A. N., Lysenko V. P., Bordeskul I. E. Twenty-five years of dimethylsulfoxonium methylide (Corey's reagent). // *Tetrahedron*. – **1987**. – V. 43. – P. 2609–2651.

272. Yamashita M., Okuyama K., Kawajiri T., Takada A., Inagaki Y., Nakano H., Tomiyama M., Ohnaka A., Terayama I., Kawasaki I. A novel tandem reaction of 3-substituted coumarins with two equivalents of dimethylsulfoxonium ylide to 2-substituted cyclopenta[*b*]benzofuran-3-ol derivatives. // *Tetrahedron* – **2002**. – V. 58. – P. 1497–1505.
273. Arimitsu K., Nomura S., Iwasaki H., Ozeki M., Yamashita M. First total synthesis of (±)-adunclin B. // *Tetrahedron Lett.* – **2011**. – V. 52. – P. 7046–7048.
274. Yamashita M., Okuyama K., Kawasaki I., Ohta S. One-Step Synthesis of 2-Substituted Cyclopenta[*b*]benzofuran-3-ol Derivatives from 3-Substituted Coumarins. // *Tetrahedron Lett.* – **1995**. – V. 36. – P. 5603–5605.
275. Choi S., Kim S.-G. (±)-Methyl 1,1a,2,7b-Tetrahydro-2-oxocyclopropa[*c*]chromene-1a-carboxylate. // *Molbank*. – **2017**. – V. 2017. –M966.
- 276. 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. // *Org. Lett.* – **2018**. – V. 20. – P. 7947–7952.**
277. Ivanov K. L., Bezzubov S. I., Melnikov M. Ya., Budynina E. M. Donor-acceptor cyclopropanes as *ortho*-quinone methide equivalents in formal (4 + 2)-cycloaddition to alkenes. // *Org. Biomol. Chem.* – **2018**. – V. 16. – P. 3897–3909.
278. Borpatra P. J., Deka B., Rajbongshi B. K., Deb M. L., Baruah P. K. One-pot sequential multi-component reaction: Synthesis of 3-substituted indoles. // *Synth. Commun.* – **2018**. – V. 48. – P. 2074–2082.
279. Misztal S., Mokrosz J. L., Bielecka Z. Oxidation of 2,3-Bis(hydroxymethyl)indole. // *J. Prakt. Chem.* – **1989**. – V. 331. – P. 751–756.
280. Fusco R., Sannicola F. Rearrangement of Arylhydrazones of α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds in Polyphosphoric Acid. 6. // *J. Org. Chem.* – **1984**. – V. 49. – P. 4374–4378.
281. Ivanov K. L., Villemson E. V., Latyshev G. V., Bezzubov S. I., Majouga A. G., Melnikov M. Ya., Budynina, E. M. Regioselective Hydrogenolysis of Donor-Acceptor Cyclopropanes with Zn-AcOH Reductive System. // *J. Org. Chem.* – **2017**. – V. 82. – P. 9537–9549.
282. Biletskyi B., Colonna P., Masson K., Parrain J.-L., Commeiras, L., Chouraqui, G. Small rings in the bigger picture: ring expansion of three- and four-membered rings to access larger all-carbon cyclic systems. // *Chem. Soc. Rev.* – **2021**. – V. 50. – P. 7513–7538.

283. Mack D. J., Njardarson J. T. Recent Advances in the Metal-Catalyzed Ring Expansions of Three- and Four-Membered Rings. // *ACS Catal.* – **2013**. – V. 3. – P. 272–286.
284. Hesse M. Ring Enlargement in Organic Chemistry. Weinheim, VCH. – **1991**, 235 pp.
285. Leveille A. N., Allegrezza M. M., Laybourn K., Mattson A. E. Dearomatization of benzopyrylium triflates with sulfoxonium ylides. // *Chem. Commun.* – **2022**. – V. 58. – P. 12600–12603.
286. Sridhar P. R., Venukumar P. A Ring Expansion–Glycosylation Strategy toward the Synthesis of Septano-oligosaccharides. // *Org. Lett.* – **2012**. – V. 14. – P. 5558–5561.
287. Sugita Y., Kimura C., Hosoya H., Yamadoi S., Yokoe I. Synthesis of 4-oxepanones by the Lewis acid-promoted ring-expansion reaction of cyclopropapyranones. // *Tetrahedron Lett.* – **2001**. – V. 42. – P. 1095–1098.
288. Luo H.-X., Niu Y.-H., Cao X.-P., Ye X.-S. Cyclopropenes for the Synthesis of Cyclopropane-Fused Dihydroquinolines and Benzazepines. // *Adv. Synth. Catal.* – **2015**. – V. 357. – P. 2893–2902.
289. Kats-Kagan R., Herzon S. B. The Discovery of a Novel Route to Highly Substituted α -Tropolones Enables Expedient Entry to the Core of the Gukulenins. // *Org. Lett.* – **2015**. – V. 17. – P. 2030–2033.
290. Chen D., Jones E. V., Williams C. W., Huynh T.-K. N., McPhail T. C., France S. Intramolecular, Interrupted Homo-Nazarov Cascade Biscyclizations to Angular (Hetero)Aryl-Fused Polycycles. // *Chem. – Eur. J.* **2022**. – V. 28. – e202201368.
291. Henneveld J. S., Gilmer S. C. L., Lucas N. T., Hawkins B. C. Rapid Generation of 2-Acyl-4-phenyltetralones from 1,1-diacylphenylcyclopropanes. // *Asian J. Org. Chem.* – **2021**. – V. 10. – P. 2553–2556.
292. Delbrassinne A., Richald M., Janssens J., Robiette R. Divergent Rearrangements of Vinylcyclopropane into Skipped Diene and Cyclopentene: Mechanism, Scope, and Limitations. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2021**. – V. 2021. – P. 2862–2868.
293. Thangamani M., Srinivasan K. Lewis Acid-Mediated Ring-Opening Reactions of *trans*-2-Aroyl-3-styrylcyclopropane-1,1-dicarboxylates. Access to Cyclopentenes and *E,E*-1,3-Dienes. // *J. Org. Chem.* – **2018**. – V. 83. – P. 571–577.
- 294. Ivanova O. A., Chagarovskiy A. O., Shumsky A. N., Krasnobrov V. D., Levina I. I., Trushkov I. V. Lewis Acid Triggered Vinylcyclopropane–Cyclopentene Rearrangement. // *J. Org. Chem.* **2018**. – V. 83. – P. 543–560.**

295. Zhang G., Chen L, Hu, Z., Zhang Z., Bi J., Li M., Zhang X. Organocatalytic Cloke-Wilson Rearrangement: Carbocation-Initiated Tandem Ring Opening/Cyclization of Cyclopropanes under Neutral Conditions. // *J. Org. Chem.* – **2023**. – V. 88. – P. 1003–1017.
296. Thangamalar S., Thangamani M., Srinivasan K. The Cloke–Wilson rearrangement of aroyl-substituted donor–acceptor cyclopropanes containing arylethyl donors. // *Org. Biomol. Chem.* – **2022**. – V. 20. – P. 3145–3153.
297. Babu K. R., He X., Xu S. Lewis Base Catalysis Based on Homoconjugate Addition: Rearrangement of Electron-Deficient Cyclopropanes and Their Derivatives. // *Synlett* – **2020**. – V. 31. – P. 117–124.
298. Liu L., Wang X., Xiao W., Chang W., Li J. Divergent Copper-salt-controlled Reactions of Donor–Acceptor Cyclopropanes and *N*-Fluorobenzene Sulfonimide: Access to the 1,3-Haloamines and Aminoindanes. // *Chem. – Eur. J.* – **2023**. – V. 29. – e202202544.
- 299. 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. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2021**. – V. **143**. – P. **13952–13961**.**
300. Zhang W., Nay B. The Retro-Claisen Rearrangement of 2-Vinylcyclopropylcarbonyl Substrates and the Question of its Synthetic Potential. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2020**. – V. 2020. – P. 3517–3525.
301. Wu Y., Li M., Jin L., Zhao X. Mechanism of Phosphine-Catalyzed Novel Rearrangement of Vinylcyclopropylketone to Cycloheptenone: A DFT Study. // *ACS Omega* – **2020**. – V. 5. – P. 2957–2966.
302. Loughlin W. A., Pierens G. K., Petersson M. J., Henderson L. C., Healy P. C. Evaluation of novel Hyphodermin derivatives as Glycogen Phosphorylase a Inhibitors. // *Bioorg. Med. Chem.* – **2008**. – V. 16. – P. 6172–6178.
303. Buettelmann B., Alanine A., Bourson A., Gill R., Heitz M.-P., Mutel V., Pinard E., Trube G., Wyler R. 2-Styryl-pyridines and 2-(3,4-Dihydro-naphthalen-2-yl)pyridines as Potent NR1/2B Subtype Selective NMDA Receptor Antagonists. // *Chimia* – **2004**. – V. 58. – P. 630–633.
304. Nguyen L. H., Vu V. N., Phi Thi D., Tran V. H., Litaudon M., Roussi F., Nguyen V. H., Chau V. M., Doan Thi Mai H., Pham V. C. // Cytotoxic Lignans from Fruits of *Cleistanthus Tonkinensis*. *Fitoterapia*. – **2020**. – V. 140. – 104432.

305. Shang Z., Salim A. A., Khalil Z., Bernhardt P. V., Capon R. J. Fungal Biotransformation of Tetracycline Antibiotics. // *J. Org. Chem.* – **2016**. – V. 81. – P. 6186–6194.
306. Kato T., Sakashita M., Kawakami H., Kikuzato K., Shirai F. Mitochondrial permeability transition pore (mPTP)-opening Inhibitor, novel compound exhibiting mPTP-opening inhibitory activity, and use therefor. US Patent 2023/0017537 A1, 2023.
307. Valji A., Berger R., Stump C. A., Schlegel K. A. S., Mulhearn J. J., Greshock T. J., Wang D., Fraley M. E., Jones K. G., Worldwide Patent WO2017/222951.
308. Valji A., Berger R., Stump C. A., Schlegel K. A. S., Mulhearn J. J., Greshock T. J., Ginetti A. T., Wang D., Stachel S. J., Fraley M. E. Worldwide Patent WO2017/222950.
309. Mandegar M. A., Patel S., Ding P., Bhatt U., Holan M., Lee J., Li Y., Medina J., Nerurkar A., Seidl F., Sperandio D., Widjaja T. Worldwide Patent WO2021/127643.
310. Carpino P. A., Sanner M. A., Worldwide Patent WO2007/20502.
311. Liu H., He X., Phillips D., Zhu X., Yang K., Lau T., Wu B., Xie Y., Nguyen T. N., Wang X. Worldwide Patent WO2008/76754.
312. Liu H., He X., Phillips D., Zhu X., Yang K., Lau T., Wu B., Xie Y., Nguyen T. N., Wang X. US Pat. **2020**/234365.
313. Pevarello P., Brasca M. G., Orsini P., Traquandi G., Longo A., Nesi M., Orzi F., Piutti C., Sansonna P., Varasi M., Cameron A., Vulpetti A., Roletto F., Alzani R., Ciomei M., Albanese C., Pastori W., Marsiglio A., Pesenti E., Fiorentini F., Bischoff J. R., Mercurio C. 3-Aminopyrazole Inhibitors of CDK2/Cyclin A as Antitumor Agents. 2. Lead Optimization. // *J. Med. Chem.* – **2005**. – V. 48. – P. 2944-2956.
314. Bregman H., Chakka N., Guzman-Perez A., Gunaydin H., Gu Y., Huang X., Berry V., Liu J., Teffera Y., Huang L., Egge B., Mullady E. L., Schneider S., Andrews P. S., Mishra A., Newcomb J., Serafino R., Strathdee C. A., Turci S. M., Wilson C., DiMauro E. F. Discovery of Novel, Induced-Pocket Binding Oxazolidinones as Potent, Selective, and Orally Bioavailable Tankyrase Inhibitors. // *J. Med. Chem.* – **2013**. – V. 56. – P. 4320-4342.
315. Heiser U., Ramsbeck D., Sommer R., Meyer A., Hoffmann T., Boehme L., Demuth H.-U. US Patent **2011**/92501.
316. Lee E. C., Tu M., Stevens B. D., Bian J., Aspnes G., Perreault C., Sammons M. F., Wright S. W., Litchfield J., Kalgutkar A. S., Sharma R., Didiuk M. T., Ebner D. C., Filipinski K. J., Brown J., Atkinson K., Pfefferkorn J. A., Guzman-Perez A. Convergent, parallel synthesis of a series of β -substituted 1,2,4-oxadiazole butanoic acids as potent and selective $\alpha\beta$ 3 receptor antagonists. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2014**. – V. 24. – P. 839-844.

317. Webb R. L., Miller D., Traina V., Gomez H. J. Benazepril. *Cardiovascular Drug Rev.* – **1990**. – V. 8. – P. 89–104.
318. Verhoeckx K. C. M., Doornbos R. P., van der Greef J., Witkamp R. F., Rodenburg R. J. T. Inhibitory effects of the β_2 -adrenergic receptor agonist zilpaterol on the LPS-induced production of TNF- α *in vitro* and *in vivo*. // *J. Vet. Pharmacol. Ther.* – **2005**. – V. 28. – P. 531–537.
319. Miyazaki T., Fujiki H., Yamamura Y., Nakamura S., Mori T. Tolvaptan, an Orally Active Vasopressin V₂-Receptor Antagonist—Pharmacology and Clinical Trials. // *Cardiovascular Drug Rev.* – **2007**. – V. 25. – P. 1–13.
320. Ogawa H., Yamashita H., Kondo K., Yamamura Y., Miyamoto H., Kan K., Kitano K., Tanaka M., Nakaya K., Nakamura S., Mori T., Tominaga M., Yabuuchi Y. Orally Active, Nonpeptide Vasopressin V₂ Receptor Antagonists: A Novel Series of 1-[4-(benzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepines and Related Compounds. // *J. Med. Chem.* – **1996**. – V. 39. – P. 3547–3555.
321. Chen J., Chen J., Xie Y., Zhang H. Enantioselective Total Synthesis of (–)-Stenine. // *Angew. Chem., Int. Ed.* – **2012**. – V. 51. – P. 1024–1027.
322. Morimoto Y., Iwahashi M., Kinoshita T., Nishida K. Stereocontrolled Total Synthesis of the Stemona Alkaloid (–)-Stenine. // *Chem. Eur. J.* – **2001**. – V. 7. – P. 4107–4116.
323. Zhao H., Zhang X., Hodgetts K., Thurkauf A., Hammer J., Chandrasekhar J., Kieltyka A., Brodbeck R., Rachwal S., Primus R., Manly C. Design, Synthesis, and Discovery of 5-Piperazinyl-1,2,6,7-tetrahydro-5*H*-azepino[3,2,1-*hi*]indol-4-one Derivatives: A Novel Series of Mixed Dopamine D₂/D₄ Receptor Antagonist. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2003**. – V. 13. – P. 701–704.
324. Robl J. A., Karanewsky D. S., Asaad M. M. Synthesis of Benzo-Fused 7,5- and 7,6-Fused Azepinones as Conformationally Restricted Dipeptide Mimetics. // *Tetrahedron Lett.* – **1995**. – V. 36. – P. 1593–1596.
325. De Lombaert S., Blanchard L., Stamford L. B., Sperbeck D. M., Grim M. D., Jenson T. M., Rodriguez H. M. Practical syntheses of a novel tricyclic dipeptide mimetic based on a [6*H*]-azepino indoline nucleus: Application to angiotensin-converting enzyme inhibition. // *Tetrahedron Lett.* – **1994**. – V. 35. – P. 7513–7516.
326. Baldwin J. E. Rules for Ring Closure. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – **1976**. – P. 734–736.

327. Gilmore K., Alabugin I. V. Cyclizations of Alkynes: Revisiting Baldwin's Rules for Ring Closure. // *Chem. Rev.* – **2011**. – V. 111. – P. 6513–6556.
328. Alabugin I. V., Gilmore K., Manoharan M. Rules for Anionic and Radical Ring Closure of Alkynes. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2011**. – V. 133. – P. 12608–12623.
329. Tenud L., Farouq S., Seibl J., Eschenmoser A. Endocyclische S_N -Reaktionen am gesättigten Kohlenstoff. // *Helv. Chim. Acta* – **1970**. – V. 53. – P. 2059–2069.
330. Beak, P. Determinations of Transition-State Geometries by the Endocyclic Restriction Test: Mechanism of Substitution at Nonstereogenic Atoms. // *Acc. Chem. Res.* – **1992**. – V. 25. – P. 215–222.
331. Gilmore K., Mohamed R. K., Alabugin I. V. The Baldwin rules: revised and extended. *Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci.* – **2016**. – V. 6. – P. 487–514.
332. Cao D., Zhang K., An R., Xu H., Hao S., Yang X., Hou Z., Guo C. The Efficient Synthesis of Benzannulated Seven-Membered *O*-Heterocycles via the Intramolecular Ring-Opening Cyclization of Cyclopropanes. // *Org. Lett.* – **2019**. – V. 21. – P. 8948–8951.
333. Paraja M., Matile S. Primary Anion- π Catalysis of Epoxide-Opening Ether Cyclization into Rings of Different Sizes: Access to New Reactivity. // *Angew. Chem., Int. Ed.* – **2020**. – V. 59. – P. 6273–6277.
334. Ko Y. O., Jeon H. J., Jung D. J., Kim U B., Lee S. Rh(II)/Mg(O^{*t*}Bu)₂-Catalyzed Tandem One-Pot Synthesis of 1,4-Oxazepines and 1,4-Oxazines from *N*-Sulfonyl-1,2,3-triazoles and Glycidols. // *Org. Lett.* – **2016**. – V. 18. – P. 6432–6435.
335. Das S. K., Dinda S. K., Panda G. Enantioselective Synthesis of Functionalized 1-Benzoxepines by Phenoxide Ion Mediate *7-endo-tet* Carbocyclization of Cyclic Sulfates. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2009**. – V. 2009. – P. 204–207.
336. Karikomi M., D'hooghe M., Verniest G., De Kimpe N. Regio- and stereocontrolled synthesis of novel 3-sulfonamido-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepines from 2-(bromomethyl)- or 2-(sulfonyloxymethyl)aziridines. // *Org. Biomol. Chem.* – **2008**. – V. 6. – P. 1902–1904.
337. Morten C. J., Byers J. A., Van Dyke A. R., Vilotijevic I., Jamison T. F. The development of *endo*-selective epoxide-opening cascades in water. // *Chem. Soc. Rev.* – **2009**. – V. 38. – P. 3175–3192.
338. Alabugin I. V., Gilmore K. Finding the right path: Baldwin "Rules for Ring Closure" and stereoelectronic control of cyclizations. // *Chem. Commun.* – **2013**. – V. 49. – P. 11246–11250.

339. Janda K. D., Shevlin C. G., Lerner R. A. Antibody catalysis of a disfavored chemical transformation. // *Science* – **1993**. – V. 259. – P. 490–493.
340. Hotta K., Chen X., Paton R. S., Minami A., Li H, Swaminathan K., Mathews I. I., Watanabe K., Oikawa H., Houk K. N., Kim C.-Y. Enzymatic catalysis of anti-Baldwin ring closure in polyether biosynthesis. // *Nature* –**2012**. – V. 483. – P. 355–358.
341. Nakata. T. Total Synthesis of Marine Polycyclic Ethers. // *Chem. Rev.* – **2005**. – V. 105. – P. 4314-4347.
342. Nicolaou K. C. Inspirations, Discoveries, and Future Perspectives in Total Synthesis. // *J. Org. Chem.* –**2009**. – V. 74. – P. 951–972.
343. Zakarian A., Batch A., Holton, R. A. A Convergent Total Synthesis of Hemibrevetoxin B. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2003**. – V. 125. – P. 7822–7824.
344. Tanuwidjaja J., Ng S.-S., Jamison, T. F. Total Synthesis of *Ent* - Dioxepandehydrothysiferol via a Bromonium-Initiated Epoxide-Opening Cascade. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2009**. – V. 131. – P. 12084–12085.
345. Vilotijevic I., Jamison T. F. Epoxide-Opening Cascades Promoted by Water. // *Science* – **2007**. – V. 317. – P. 1189–1192.
346. McDonald F. E., Tong R., Valentine J. C., Bravo F. Biomimetic synthesis via polyepoxide cyclizations. // *Pure. Appl. Chem.* – **2007**. – V. 79. – P. 281–291.
347. Cloke J. B. The Formation of Pyrrolines from gamma-Chloropropyl and Cyclopropyl Ketimines. // *J. Am. Chem. Soc.* – **1929**. – V. 51. – P. 1174–1187.
348. Wilson C. L. Reactions of Furan Compounds. VII. Thermal Interconversion of 2,3-Dihydrofuran and Cyclopropane Aldehyde. // *J. Am. Chem. Soc.* – **1947**. – V. 69. – P. 3002–3004.
349. Gai S., Henneveld J. S., Cording A. P., Badart M. P., Lucas N. T., Hawkins B. C. The synthesis of benzannulated spiroketals from 1,1-diacyl-2-phenylcyclopropanes. // *Tetrahedron Lett.* – **2021**. – V. 69. – 152984.
350. Zhu Y., Zhang M., Li T., Song X. AlCl₃-Promoted Stereospecific Cloke-Wilson Rearrangement of Spirocyclopropyl Barbiturates for the Synthesis of Substituted Dihydrofuro[2,3-*d*]pyrimidines. // *ChemistrySelect* – **2019**. – V. 4. – P. 10838–10842.
351. Ortega A., Manzano R., Uria U., Carrillo L., Reyes E., Tejero T., Merino P., Vicario J. L. Catalytic Enantioselective Cloke–Wilson Rearrangement. // *Angew. Chem., Int. Ed.* – **2018**. – V. 57. – P. 8225–8229.

352. Luis-Barrera J., Laina-Martin V., Rigotti T., Peccati F., Solans-Monfort X., Sodupe M., Mas-Balleste R., Liras M., Aleman J. Visible-Light Photocatalytic Intramolecular Cyclopropane Ring Expansion. // *Angew. Chem., Int. Ed.* – **2017**. – V. 56, 7826–7830.
353. Shang H., Wang Y., Tian Y., Feng J., Tang Y. The Divergent Synthesis of Nitrogen Heterocycles by Rhodium(II)-Catalyzed Cycloadditions of 1-Sulfonyl 1,2,3-Triazoles with 1,3-Dienes. // *Angew. Chem., Int. Ed.* – **2014**. – V. 53. – P. 5662–5666.
354. Soldevilla A., Sampedro D. Preparation and application of cyclopropylimines in organic synthesis. A review. // *Org. Prep. Proced. Int.* – **2007**. – V. 39. – P. 561–590.
355. Li S.-S., Qin Q., Qi Z., Yang L.-M., Kang Y., Zhang X.-Z., Ma A.-J., Peng J.-B. Synthesis of disubstituted γ -Butyrolactones and spirocyclopropanes via a multicomponent reaction of aldehydes, Meldrum's acid and sulfoxonium ylides. // *Org. Chem. Front.* – **2021**. – V. 8. – P. 3069–3075.
356. Zhang M., Li T., Cui C., Song X., Chang J. Stereoselective Sequential Spirocyclopropanation/Cloke-Wilson Rearrangement Reactions for Synthesis of *trans*- β,γ -Disubstituted γ -Butyrolactones Using Alkylidene Meldrum's Acid and Benzyl Halides. // *J. Org. Chem.* – **2020**. – V. 85. – P. 2266–2276.
357. Grover H. K., Emmett M. R., Kerr M. A. γ -Substituted Butanolides from Cyclopropane Hemimalonates: An Expedient Synthesis of Natural (*R*)-Dodecan-4-olide. // *Org. Lett.* – **2013**. – V. 15. – P. 4838–4841.
358. Harrar K., Reiser O. Enantioselective synthesis of (–)-paeonilide. // *Chem. Commun.* – **2012**. – V. 48. – P. 3457–3459.
359. Ochi Y., Yokoshima S., Fukuyama T. Total Synthesis of Lycopalhine A. // *Org. Lett.* – **2016**. – V. 18. – P. 1494–1496.
360. Bianchi L., Ghelfi F., Giorgi G., Maccagno M., Petrillo G., Spinelli D., Stenta M., Tavani C. Uncommon 1,2-Migration of a Nitro Group Within a β -Nitrostyryl Moiety: Synthetic Scope and Mechanistic Details. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2013**. – V. 2013. – P. 6298–6309.
361. Takada S., Takaki N., Yamada K., Nishii Y. A formal homo-Nazarov cyclization of enantioenriched donor–acceptor cyclopropanes and following transformations: asymmetric synthesis of multi-substituted dihydronaphthalenes. // *Org. Biomol. Chem.* – **2017**. – V. 15. – P. 2443–2449.
362. Richardson P. Demonstrated 6-endo-tet Cyclizations! // *SYNFACTS* – **2021**. – V. 17. – P. 1317.

363. Clayden J., Greeves N., Warren S., Wothers P. *Organic Chemistry* Oxford University Press, New York, **2001**, 1536 pp.
364. Smith M. B., March J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* 6th Ed., John Wiley & Sons, New York, **2007**, 2384 pp.
365. Cerecetto H., Gonzalez M. Benzofuroxan and Furoxan. Chemistry and Biology. // *Topics Heterocycl. Chem.* – **2007**. – V. 10. – P. 265-308.
366. Grigg R., Donegan G., Nimal Gunaratne H. Q., Kennedy D. A., Malone J. F., Sridharan V., Thianpatanagul S. X=Y-ZH systems as potential 1,3-dipoles. Part 21 activation of the ZH proton in imines. // *Tetrahedron.* – **1989**. – V. 45. – P. 1723-1746.
367. Amornraksa K., Barr D., Donegan G., Grigg R., Ratananukul P., Sridharan V. X=Y-ZH compounds as potential 1,3-dipoles. Part 24. Preparation and thermal fragmentation of imidazolidines. Influence of metal salts on pyrrolidine versus imidazolidine formation. // *Tetrahedron.* – **1989**. – V. 45. – P. 4649-4668.
368. Groundwater P. W., Morton A. J., Salter R. Nickel-catalysed substitution reactions of allylic carbonates with aryl- and alkenyl-borates. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – **1993**. – P. 1789-1790.
369. Ohashi M., Taniguchi T., Ogoshi S. [3 + 3] Cyclodimerization of Methylene-cyclopropanes: Stoichiometric and Catalytic Reactions of Nickel(0) with Electron-Deficient Alkylidene-cyclopropanes. // *Organometallics.* – **2010**. – V. 29. – P. 2386-2389.
370. Morrocchi S., Ricca A., Selva A., Zanarotti A. Catalyzed Dimerization of Nitrile Oxides. // *Gazz. Chim. Ital.* – **1969**. – V. 99. – P. 165-175.
371. Groundwater P. W., Nyerges M., Fejes I., Hibbs D. E., Bendell D., Anderson R. J., McKillop A., Sharif T., Zhang W. Preparation and reactivity of some stable nitrile oxides and nitrones. // *ARKIVOC* – **2000**. – V. 1. – P. 684-697.
372. Bunnelle W. H. . // Preparation, properties, and reactions of carbonyl oxides. // *Chem. Rev.* – **1991**. – V. 91. – P. 335-362.
373. Griesbaum K., Kim W.-S. Ozonolyses of selected vinyl ethers. // *J. Org. Chem.* – **1992**. – V. 57. – P. 5574-5577.
374. Schank K., Beck H., Buschlinger M., Eder J., Heisel T., Pistorius S., Wagner C. Ozonation of 1,1,2,2-Tetraphenylethene Revisited: Evidence for Electron-Transfer Oxygenations. // *Helv. Chim. Acta* – **2000**. – V. 83. – P. 801-826.
375. Buchi G., Aver D. E. LIGHT CATALYZED ORGANIC REACTIONS. IV.1 THE OXIDATION OF OLEFINS WITH NITROBENZENE. // *J. Am. Chem. Soc.* – **1956**. – V. 78. – P. 689-690.

376. Lisowskaya N. A., Maslivets A. N., Aliev Z. G. Stabilization of (N-methyleneamino)imidoylketenes: synthesis of dipyrzolo[1,2-a,1',2'-d][1,2,4,5]tetrazines. // *Tetrahedron*. – **2004**. – V. 60. – P. 5319-5323.
377. Padwa A., Precedo L., Semones M. A. Model Studies Directed toward the Total Synthesis of (±)-Ribasine. A Tandem Cyclization–Cycloaddition Route Leading to the Core Skeleton. // *J. Org. Chem.* – **1999**. – V. 64. – P. 4079-4088.
378. Huisgen R., Kalwinski I., Li X., Mloston G. The Formation of 1,3-Dithiolanes from Aromatic Thioketones and Diazomethane – The Mechanism of the Schönberg Reaction. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2000**. – P. 1685-1694.
379. Lesniak S., Mloston G., Urbaniak K., Wasiak P., Linden A., Heimgartner H. Phosphonylated thiocarbonyl ylides from the reaction of aromatic thioketones with diethyl diazomethylphosphonates. // *Tetrahedron*. – **2006**. – V. 62. – P. 7776-7782.
380. Nakamura E., Yamago S. Thermal Reactions of Dipolar Trimethylenemethane Species. // *Acc. Chem. Res.* – **2002**. – V. 35. – P. 867-877.
381. Billera C. F., Little R. D. Hydrogen Atom Transfer Reactions to Trimethylenemethane Diyls. A New Reactivity Pattern Leading to Bicyclic Ring Systems. // *J. Am. Chem. Soc.* – **1994**. – V. 116. – P. 5487-5488.
382. Witt O., Mauser H., Friedl T., Wilhelm D., Clark T. Reactions of the Lithium Salts of the Tribenzylidenemethane Dianion, Diphenylacetone Dianion, and Related Compounds. // *J. Org. Chem.* – **1998**. – V. 63. – P. 959-967.
383. Koppenhoefer B., Winter W., Bayer E. Mikrobiologische Bildung von 2-(4-Bromphenyl)-2-ethoxyoxiran und Kristallstrukturanalyse des Dimerisierungsprodukts meso-2,5-Bis(4-bromphenyl)-2,5-diethoxy-1,4-dioxan. // *Liebigs Ann. Chem.* – **1983**. – P. 1986-1995.
384. Klys A., Czardybon W., Warkentin J., Werstiuk N. H. Synthesis and thermolysis of a spiro-fused oxadiazoline — Evidence for sequential formation of carbene and oxirane intermediates, and for oxirane dimerization. // *Can. J. Chem.* – **2004**. – V. 82. – P. 1769-1773.
385. Concellon J. M., Bernad P. L., del Solar V., Garcia-Granda S., Diaz M. R. Unusual Totally Selective Cyclodimerization of Epoxides: Synthesis of a Pair of Diastereoisomers of Enantiopure 2,5-Disubstituted-1,4-Dioxanes with C₂ Symmetry. // *Adv. Synth. Catal.* – **2008**. – V. 350. – P. 477-481.
386. Murray R. W., Jeyaraman R. Dioxiranes: synthesis and reactions of methyldioxiranes. // *J. Org. Chem.* – **1985**. – V. 50. – P. 2847-2853.

387. Iranpoor N., Firouzabadi H., Chitsazi M., Jafari A. A. Reactions of epoxides and episulfides with electrophilic halogens. // *Tetrahedron*. – **2002**. – V. 58. – P. 7037-7042.
388. Adam, W., Fröhling, B., Weinkötz, S. Thermal and Photochemical 1,3-Dipolar Cycloaddition of a Sulfine (Fluorene S-Oxide) to the Strained Triple Bond of Cyclooctyne. // *J. Org. Chem.* – **1998**. – V. 63. – P. 9154-9155.
389. Ramaiah D., Muneer, M., Gopidas, K. R., Das, P. K., Rath, N. P., George, M. V. Phototransformations of C-Benzoylaziridines. Dipolarophilic Trapping of Photogenerated Azomethine Ylides. // *J. Org. Chem.* – **1996**. – V. 61. – P. 4240-4246.
390. Chandrasekhar B. P., Schmid U., Schmid R., Heimgartner H., Schmid H. // *Helv. Chim. Acta.* – **1975**. – V. 58. – P. 1191-1200.
391. Wade T. N., Kheribet R. New convenient synthesis of beta,beta-difluoro amines and beta,beta-difluoro-alpha-amino acid alkyl esters by the addition of hydrogen fluoride on 1-azirines. // *J. Org. Chem.* – **1980**. – V. 45. – P. 5333-5335.
392. Palacios F., Ochoa de Retana A. M., Gil J. I., Lopez de Munain, R. Synthesis of Pyrazine-phosphonates and -Phosphine Oxides from 2H-Azirines or Oximes. // *Org. Lett.* – **2002**. – V. 4. – P. 2405-2408.
393. Kawasaki T., Saito S., Yamamoto Y. Nickel(0)-Catalyzed Dimerization of Ethyl Cyclopropylideneacetates. // *J. Org. Chem.* – **2002**. – V. 67. – P. 4911-4915.
394. Yang G., Shen Y., Li K., Sun Y., Hua Y. AlCl₃-Promoted Highly Regio- and Diastereoselective [3 + 2] Cycloadditions of Activated Cyclopropanes and Aromatic Aldehydes: Construction of 2,5-Diaryl-3,3,4-trisubstituted Tetrahydrofurans. // *J. Org. Chem.* – **2011**. – V. 76. – P. 229-233.
395. Lu Z., Shen M., Yoon T. P. [3+2] Cycloadditions of Aryl Cyclopropyl Ketones by Visible Light Photocatalysis. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2011**. – V. 133. – P. 1162-1164.
396. Smith A. G., Slade M. C., Johnson J. S. Cyclopropane-Aldehyde Annulations at Quaternary Donor Sites: Stereoselective Access to Highly Substituted Tetrahydrofurans. // *Org. Lett.* – **2011**. – V. 13. – P. 1996-1999.
397. Ding Q., Wang Z., Wu J. Tandem cyclization-[3+3] cycloaddition reactions of 2-alkynylbenzaldoxime: synthesis of fused 1,2-dihydroisoquinolines. // *Tetrahedron Lett.* – **2009**. – V. 50. – P. 198-200.
398. Dias D. A., Kerr M. A. Domino Synthesis of Bridged Bicyclic Tetrahydro-1,2-oxazines: Access to Stereodefined 4-Aminocyclohexanols. // *Org. Lett.* – **2009**. – V. 11. – P. 3694-3697.

399. Hantawong K., Murphy W. S., Russell N., Boyd D. R. A serendipitous route to the benzidine nucleus. Structural elucidation by needs. // *Tetrahedron Lett.* – **1984.** – V. 25. – P. 999-1000.
400. Venkatesh G., Ila H., Junjappa H., Mathur S., Hush V. Domino Carbocationic Rearrangement of α -[Bis(methylthio)methylene]alkyl-2-(3/2-indolyl) Cyclopropyl Ketones. // *J. Org. Chem.* – **2002.** – V. 67. – P. 9477-9480.
401. **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-Styrylmalonated.** // *Adv. Synth. Catal.* – **2010.** – V. 352. – P. 3179-3184.
402. Sapeta K., Kerr M. A. Synthesis of Cyclohexanes via [3 + 3] Hexannulation of Cyclopropanes and 2-Chloromethyl Allylsilanes. // *Org. Lett.* – **2009.** – V. 11. – P. 2081-2084.
403. **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.** // *Chem. Eur. J.* – **2011.** – V. 17.– P. 11738–11742.
404. Xu H., Lv M., Tian X. A review on hemisynthesis, biosynthesis, biological activities, mode of action, and structure-activity relationship of podophyllotoxins: 2003-2007. // *Curr. Med. Chem.* – **2009.** – V. 16. – P. 327-349.
405. Gordaliza M., Garcia P. A., Miguel del Corral J. M., Castro M. A., Gomez-Zurita M. A. Podophyllotoxin: distribution, sources, applications and new cytotoxic derivatives. // *Toxicon* – **2004.** – V. 44. – P. 441-459
406. Mayr H., Ofial A. R. Do general nucleophilicity scales exist? . // *J. Phys. Org. Chem.* **2008.** – V. 21. – P. 584-595.
407. Seebach D. Methods of Reactivity Umpolung. // *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1979.** – V. 18. – P. 239-258.
408. Novikov A. V., Kennedy A. R., Rayner J. D. Sulfur Ylide-Initiated Thio-Claisen Rearrangements. The Synthesis of Highly Substituted Indolines. . // *J. Org. Chem.* **2003.** – V. 68. – P. 993-996.
409. Beltran-Rodil S., Donald J. R., Edwards M. G., Raw S. A., Taylor R. J. K. Tandem retro-aldol/Wittig/Michael and related cascade processe. // *Tetrahedron Lett.* – **2009.** – V. 50. – P. 3378-3380.

410. Merchan Arenas D. R., Kouznetsov V. V. First green protocols for the large-scale preparation of γ -diisoeugenol and related dihydro(1*H*)indenes *via* formal [3+2]-cycloaddition reactions. // *Tetrahedron Lett.* – **2009**. – V. 50. – P. 1546-1549.
411. Alesso E., Torviso R., Lantaño B., Erlich M., Finkielstein L. M., Moltrasio G., Aguirre J. M., Brunet E. Synthesis of 1-ethyl-2-methyl-3-arylindanes. Stereochemistry of five-membered ring formation. // *ARKIVOC* – **2003**. – V. x. – P. 283-297.
412. Al-Farhan E., Keehn P. M., Stevenson R. Dimerization of 3,4-Disubstituted Cinnamic Acids and Esters. // *Synthesis*. – **1992**. – P. 959961.
413. Atsumi T., Murakami Y., Shibuya K., Tonosaki K., Fujisawa S. Induction of cytotoxicity and apoptosis and inhibition of cyclooxygenase-2 gene expression, by curcumin and its analog, α -diisoeugenol. // *Anticancer Res.* – **2005**. – V. 25. – P. 4029-4036.
414. Ohyama M., Tanaka T., Ito T., Iinuma M., Bastow K. F., Lee K.-H. Antitumor agents 200.1 cytotoxicity of naturally occurring resveratrol oligomers and their acetate derivatives. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **1999**. – V. 9. – P. 3057-3060.
415. Jin Q., Han X. H., Hong S. S., Lee C., Choe S., Lee D., Kim Y., Hong J. T., Lee M. K., Hwang B. Y. Antioxidative oligostilbenes from *Caragana sinica*. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2012**. – V. 22. – P. 973-976.
416. Morikawa T., Xu F., Matsuda H., Yoshikawa M. Structures of novel norstilbene dimer, longusone A, and three new stilbene dimers, longusols A, B, and C, with antiallergic and radical scavenging activities from Egyptian natural medicine *Cyperus longus*. // *Chem. Pharm. Bull.* – **2010**. – V. 58. – P. 1379-1385.
417. He S., Wu B., Pan Y., Jiang L. Stilbene Oligomers from *Parthenocissus laetevirens*: Isolation, Biomimetic Synthesis, Absolute Configuration, and Implication of Antioxidative Defense System in the Plant. // *J. Org. Chem.* – **2008**. – V. 73. – P. 5233-5241.
418. Lavaud A., Soleti R., Hay A.-E., Richomme P., Guilet D., Andriantsitohaina R. Paradoxical effects of polyphenolic compounds from Clusiaceae on angiogenesis. // *Biochem. Pharm.* – **2012**. – V. 83. – P. 514-523.
419. Bao L., Ma X., Song X., Wang M., Liu H. Two New Resveratrol Tetramers Isolated from *Cayratia japonica* (Thunb.) Gagn. with Strong Inhibitory Activity on Fatty Acid Synthase and Antioxidant Activity. // *Chem. Biodiv.* – **2010**. – V. 7. – P. 2931-2940.
420. Lin C.-H., Kuo Y.-H., Lin Y.-L., Teng C.-M. Inhibition of Platelet Thromboxane Formation and Phosphoinositides Breakdown by Diisoeugenol. // *J. Pharm. Pharmacol.* – **1994**. – V. 46. – P. 54-57.

421. Veale C. G. L., Davies-Coleman M. T., in *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, Vol. 73 (Ed.: H. G. Knölker), Academic Press, Amsterdam. – **2014**. – P. 1-64.
422. Shiri M., Zolfigol M. A., Kruger H. G., Tanbakouchian Z. Bis- and Trisindolylmethanes (BIMs and TIMs). // *Chem. Rev.* – **2010**. – V. 110. – P. 250-2293.
423. Kam T.-S., Choo Y.-M., in *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, Vol. 63, (Ed.: G. A. Cordell), Academic Press, Amsterdam. – **2006**. – P. 181-337.
424. Irlinger B., Bartsch A., Krämer H.-J., Mayser P., Steglich W. New Tryptophan Metabolites from Cultures of the Lipophilic Yeast *Malassezia furfur*. // *Helv. Chim. Acta* – **2005**. – V. 88. – P. 1472-1485.
425. Yamamoto Y., Nishimura K., Kiriya N. Studies on the Metabolic Products of *Aspergillus terreus*. I. Metabolites of the Strain IFO 6123. // *Chem. Pharm. Bull.* – **1976**. – V. 24. – P. 1853-1859.
426. Fredenhagen A., Petersen F., Tintelnot-Blomley M., Rösel J., Mett H., Hug P. Semicochliodinol A and B: inhibitors of HIV-1 protease and EGF-R protein tyrosine kinase related to asterriquinones produced by the fungus *Chrysosporium merdarium*. // *J. Antibiotics* **1997**. – V. 50. – P. 395-401.
427. Kaji A., Kimura K., Teranishi M., Kiriya N., Nomura M., Miyamoto K. Preparation and Structure-Activity Relationships of Novel Asterriquinone Derivatives. // *Chem. Pharm. Bull.* – **1998**. – V. 46. – P. 1325-1329.
428. Joule J. A., Mills K. *Heterocyclic Chemistry*, 5th ed., Wiley-Blackwell, New York, **2010**, 689 pp.
429. Hill E. A., Gross M. L., Stasiewicz M., Manion M. Electron-rich aromatics. I. Solvolysis of 1-arylethyl acetates. // *J. Am. Chem. Soc.* – **1969**. – V. 91. – P. 7381-7392.
- 430.** Marino G. Electron-rich aromatics. I. Solvolysis of 1-arylethyl acetates. // *Adv. Heterocycl. Chem.* – **1971**. – V. 13. – P. 235-314.
431. Giannini G., Marzi M., Tinti M. O., Pisano C. *US Patent 2004/34052*.
432. Giannini G., Marzi M., Moretti G. P., Penco S., Tinti M. O., Pesci S., Lazzaro F., De Angelis F. Synthesis of Cycloalkanoindoles by an Unusual DAST-Triggered Rearrangement Reaction. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2004**. – V. 2004. – P. 2411-2420.
433. Wille G., Mayser P., Thoma W., Monsees T., Baumgart A., Schmitz H.-J., Schrenk D., Polborn K., Steglich W. Malassezin — a novel agonist of the Arylhydrocarbon receptor from the yeast *Malassezia furfur*. // *Bioorg. Med. Chem.* – **2001**. – V. 9. – P. 955-960.
434. Gillner M., Bergman J., Cambillau C., Alexandersson M., Fernström B., Gustafsson J.-Å. Interactions of indolo[3,2-b]carbazoles and related polycyclic aromatic hydrocarbons

with specific binding sites for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rat liver. // *Mol. Pharmacol.* – **1993**. – V. 44. – P. 336-345.

435. Sherratt P. J., McLellan L. I., Hayes J. D. Positive and negative regulation of prostaglandin E₂ biosynthesis in human colorectal carcinoma cells by cancer chemopreventive agents. // *Biochem. Pharmacol.* – **2003**. – V. 66. – P. 51-61.

436. Reig M., Puigdollers J., Velasco D. Molecular order of air-stable p-type organic thin-film transistors by tuning the extension of the π -conjugated core: the cases of indolo[3,2-*b*]carbazole and triindole semiconductors. // *J. Mater. Chem. C.* – **2015**. – V. 3. – P. 506-513.

437. Levick M. T., Grace I., Dai S.-Y., Kasch N., Muryn C., Lambert C., Turner M. L., Procter D. J. A Sm(II)-Mediated Cascade Approach to Dibenzoindolo[3,2-*b*]carbazoles: Synthesis and Evaluation. // *Org. Lett.* – **2014**. – V. 16. – P. 2292-2295.

438. Kim C., Brady T., Kim S. H., Theodorakis E. A. Synthesis of Fused Tetrahydrofuran- γ -lactone Motifs via One-Pot Ring Expansion of Cyclopropane Rings. // *Synth. Commun.* – **2004**. – V. 34. – P. 1951-1965.

439. Christie S. D. R., Davoile R. J., Jones R. C. F. Preparation of highly substituted pyrrolidines via an organometallic dipole. // *Org. Biomol. Chem.* – **2006**. – V. 4. – P. 2683-2684.

440. G. Gang, Y. Shen, K. Li, Y. Sun, Y. Hua, AlCl₃-Promoted Highly Regio- and Diastereoselective [3 + 2] Cycloadditions of Activated Cyclopropanes and Aromatic Aldehydes: Construction of 2,5-Diaryl-3,3,4-trisubstituted Tetrahydrofurans. // *J. Org. Chem.* – **2011**. – V. 76. – P. 229-233.

441. Korotkov V. S., Larionov O. V., Hofmeister A., Magull J., de Meijere A. GaCl₃-Catalyzed Insertion of Diazene Derivatives into the Cyclopropane Ring. // *J. Org. Chem.* – **2007**. – V. 72. – P. 7504-7510.

442. Sings H., Singh S. Tremorgenic and Nontremorgenic 2,3-Fused Indole Diterpenoids. In *The Alkaloids*, Vol. 60, Cordell, G. A., Ed., Academic Press, Amsterdam, **2003**. – P. 51-164.

443. Kong Y.-C., Cheng K.-F., Cambie R. C., Waterman P. G. Yuehchukene: a novel indole alkaloid with anti-implantation activity. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – **1985**. – P. 47-48.

444. Chan W.-L., Ho D.-D., Lau C.-P., Wat K.-H., Kong Y.-C., Cheng K.-F., Wong T.-T., Chan T.-Y. Structure function relationship study of yuehchukene. I. Anti-implantation and estrogenic activities of substituted yuehchukene derivatives. // *Eur. J. Med. Chem.* – **1991**. – V. 26. – P. 387-394.

445. Cheng K. F., Wong T. T., Chan K. P., Kong Y. C. Structure-function relationship of Yuehchukene II. The effect of C-6 indole rotation on anti-implantation activity. // *Eur. J. Med. Chem.* – **1992**. – V. 27. – P. 121-130.
446. Cheng K.-F., Kong Y.-C., Chan T.-Y. Biomimetic synthesis of yeuhchukene. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – **1985**. – P. 48-49.
447. Fan D., Sun W., Qiu P., Wu Z., Li Y., Wan S., Jiang T., Zhang L. Exploring stereoselectivity of 3-indolyl cyclopent[b]indoles: A parallel synthesis and anti-EGFR study on human cancer cells. // *Eur. J. Med. Chem.* – **2014**. – V. 74. – P. 533-540.
448. Novikov R. A., Tomilov Yu. V. Dimerization of dimethyl 2-naphthalen-1-yl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate in the presence of GaCl₃ to [3+2], [3+3], [3+4], and spiroannulation products. // *Helv. Chim. Acta* – **2013**. – V. 96. – P. 2068-2080.
449. **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 Lett.* – **2011**. – V. 52. – P. 4421–4425.
450. Diversity-Oriented Synthesis: Basics and Applications in Organic Synthesis, Drug Discovery, and Chemical Biology (Ed.: A. Trabocchi), Wiley-VCH, Weinheim, 2013, 645 pp.
451. O'Connor C. J., Beckmann H. S. G., Spring D. R. Diversity-oriented synthesis: producing chemical tools for dissecting biology. // *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 4444-4456.
452. Li K., Xu E. The role and the mechanism of gamma-aminobutyric acid during central nervous system development. // *Neurosci. Bull.* – **2008**. – V. 24. – P. 195-200.
453. Vitaku E., Smith D. T., Njardarson J. T. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. // *J. Med. Chem.* – **2014**. – V. 57. – P. 10257–10274.
454. van Hattum H., Waldmann H. Biology-Oriented Synthesis: Harnessing the Power of Evolution. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2014. – V. 136. – P. 11853-11859.
455. Wetzel S., Bon R. S., Kumar K., Waldmann H. Biology-Oriented Synthesis. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2011. – V.50. – P. 10800-10826.
456. Du Z., Chen H., Cai Y., Zhou Z. Pharmacological use of gamma-aminobutyric acid derivatives in osteoarthritis pain management: a systematic review. // *BMC Rheumatology*. – 2022. – V. 6. – P. 28.
457. Silverman R. B. Design and Mechanism of GABA Aminotransferase Inactivators. Treatments for Epilepsies and Addictions. // *Chem. Rev.* – 2018. – V. 118. – P. 4037-4070.

458. Naciuk F. F., Vargas D. Z., D'Oca C. R. M., Moro C. C., Russowsky D. One pot domino reaction accessing γ -nitroesters: synthesis of GABA derivatives. // *New J. Chem.* – **2015**. – V. 39. – P. 1643-1653.
459. Ramachandran P. V., Mitsuhashi W., Biswas B. Asymmetric synthesis of γ -aryl-substituted GABA derivatives via a highly diastereoselective Rh-catalyzed boronic acid addition at room temperature. // *Org. Chem. Front.* – **2015**. – V. 2. – P. 885-889.
460. Aitken D. J., Drouin L., Goretta S., Guillot R., Ollivier J., Spiga M. Stereoselective preparation of β,γ -methano-GABA derivatives. // *Org. Biomol. Chem.* – **2011**. – V. 9. – P. 7517-7524.
461. Biewenga L., Saravanan T., Kunzendorf A., van der Meer J.-Y., Pijning T., Tepper P. G., van Merkerk R., Charnock S. J., Thunnissen A.-M. W. H., Poelarends G. J. Enantioselective Synthesis of Pharmaceutically Active γ -Aminobutyric Acids Using a Tailor-Made Artificial Michaelase in One-Pot Cascade Reactions. // *ACS Catal.* – **2019**. – V. 9. – P. 1503-1513.
462. Mitsui K., Lie M. E. K., Saito N., Fujiwara K., Watanabe M., Wellendorph P., Shuto S. Synthesis of γ -Aminobutyric Acid (GABA) Analogues Conformationally Restricted by Bicyclo[3.1.0]hexane/hexene or [4.1.0]Heptane/heptene Backbones as Potent Betaine/GABA Transporter Inhibitors. // *Org. Lett.* **2022**. – V. 24. – P. 4151-4154.
463. Moreno C. J., Hernández K., Charnock S. J., Gittings S., Bolte M., Joglar J., Bujons J., Parella T., Clapés P. Synthesis of γ -Hydroxy- α -amino Acid Derivatives by Enzymatic Tandem Aldol Addition–Transamination Reactions. // *ACS Catal.* – **2021**. – V. 11. – P. 4660-4669.
464. Chen Q., Bao Y., Yang X., Dai Z., Yang F., Zhou Q. Umpolung of o-Hydroxyaryl Azomethine Ylides: Entry to Functionalized γ -Aminobutyric Acid under Phosphine Catalysis. // *Org. Lett.* – **2018**. – V. 20. – P. 5380-5383.
465. Kise N., Hamada Y., Sakurai T. Electroreductive coupling of aromatic ketones, aldehydes, and aldimines with α,β -unsaturated esters: Synthesis of 5-aryl substituted γ -butyrolactones and lactams. // *Tetrahedron.* – **2017**. – V. 73. – P. 1143-1156.
466. Ogiwara Y., Uchiyama T., Sakai N. Reductive Amination/Cyclization of Keto Acids Using a Hydrosilane for Selective Production of Lactams versus Cyclic Amines by Switching of the Indium Catalyst. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2016**. – V. 55. – P. 1864-1867.
467. Yeh C.-H., Korivi R. P., Cheng C.-H. Regioselective Synthesis of γ -Amino Esters, Nitriles, Sulfones, and Pyrrolidinones by Nickel-Catalyzed Reductive Coupling of Aldimines and Activated Alkenes. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2008**. – V. 47. – P. 4892-4895.

468. Dugar S., Crouse J. R., Das P. R. Isolation and characterization of a unique hydrated γ -lactam. // *J. Org. Chem.* – **1992**. – V. 57. – P. 5766-5768.
469. Luo W., Sun Z., Nisala Fernando E. H., Nesterov V. N., Cundari T. R., Wang H. Asymmetric Ring-Opening of Donor–Acceptor Cyclopropanes with Primary Arylamines Catalyzed by a Chiral Heterobimetallic Catalyst. // *ACS Catal.* – **2019**. – V. 9. – P. 8285-8293.
470. Li S. K., Huang L. L., Lv Y. D., Feng H. D. Synthesis of γ -(Arylamino)butyric Acid Derivatives via Ring-Opening Addition of Arylamines to Cyclopropane-1,1-Dicarboxylates. // *Russ. J. Org. Chem.* – **2019**. – V. 55. – P. 1432-1438.
471. Badarinarayana V., Mahmud H., Lovely C. J. Asymmetric total synthesis of martinelline and martinellic acid. // *Heterocycles*. – 2017. – V. 95. – P. 1082-1105.
472. Gratia S., Mosesohn K., Diver S. T. Highly Selective Ring Expansion of Bicyclo[3.1.0]hexenes. // *Org. Lett.* – **2016**. – V. 18. – P. 5320-5323.
473. **Vartanova A. E., Levina I. I., Ratmanova N. K., Andreev I. A., Ivanova O. A., Trushkov I. V. Ambident reactivity of 5-aminopyrazoles towards donor–acceptor cyclopropanes.** // *Org. Biomol. Chem.* – **2022**. – V. 20. – P. 7795-7802.
474. **Vartanova A. E., Levina I. I., Rybakov V. B., Ivanova O. A., Trushkov I. V. Donor–Acceptor Cyclopropane Ring Opening with 6-Amino-1,3-dimethyluracil and Its Use in Pyrimido[4,5-b]azepines Synthesis.** // *J. Org. Chem.* – **2021**. – V. 86. – P. 12300-12308.
475. Zhou Y.-Y., Wang L.-J., Li J., Sun X.-L., Tang Y. Side-Arm-Promoted Highly Enantioselective Ring-Opening Reactions. and Kinetic Resolution of Donor–Acceptor Cyclopropanes with Amines. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2012**. – V. 134. – P. 9066-9069. Дубль 208
476. Gittos M. W., Letertre G. J. US Pat., 4178463, 1979.
477. Izquierdo M. L., Arenal I., Bernabé M., Fernández. Alvarez E., Synthesis of *E* and *Z* 1-amino-2-aryl(alkyl)-cyclopropanecarboxylic acids via meldrum derivatives. // *Tetrahedron* – **1985**. – V. 41. – P. 215-220.
478. Blanchard L. A., Schneider J. A. Diethylaluminum chloride-amine complex mediated aminolysis of activated cyclopropanes. // *J. Org. Chem.* – **1986**. – V. 51. – P. 1372-1374.
479. Andreev I. A., Boichenko M. A., Ratmanova N. K., Ivanova O. A., Levina I. I., Khrustalev V. N., Sedov I. A., Trushkov I. V. 4-(Dimethylamino)Pyridinium Azide in Protic Ionic Liquid Media as a Stable Equivalent of Hydrazoic Acid. // *Adv. Synth. Catal.* – **2022**. – V. 364. – P. 2403-2415.

480. Akaev A. A., Melnikov M. Ya., Budynina E. M., Chameleon-Like Activating Nature of the Spirooxindole Group in Donor–Acceptor Cyclopropanes. // *Org. Lett.* – **2019.** – V. 21. – P. 9795-9799.
481. **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. // *Org. Chem. Front.* – **2018.** – V. 5. – P. 2829-2834.**
482. **Villemson E. V., Budynina E. M., Ivanova O. A., Skvortsov D. A., Trushkov I. V., Melnikov M. Ya. Concise approach to pyrrolizino[1,2-*b*]indoles from indole-derived donor–acceptor cyclopropanes. // *RSC Adv.* – **2016.** – V. 6. – P. 62014-62018.**
483. Emmett M. R., Grover H. K., Kerr M. A. Tandem Ring-Opening Decarboxylation of Cyclopropane Hemimalonates with Sodium Azide: A Short Route to γ -Aminobutyric Acid Esters. // *J. Org. Chem.* – **2012.** – V. 77. – P. 6634-6637.
484. Zaytsev S. V., Ivanov K. L., Skvortsov D. A., Bezzubov S. I., Melnikov M. Ya., Budynina E. M. Nucleophilic Ring Opening of Donor–Acceptor Cyclopropanes with the Cyanate Ion: Access to Spiro[pyrrolidone-3,3'-oxindoles]. // *J. Org. Chem.* – **2018.** – V. 83. – P. 8695-8709.
485. More S. G., Suryavanshi G. Lewis acid triggered N-alkylation of sulfoximines through nucleophilic ring-opening of donor–acceptor cyclopropanes: synthesis of γ -sulfoximino malonic diesters. // *Org. Biomol. Chem.* – **2022.** – V. 20. – P. 2518-2529.
486. **Boichenko M. A., Andreev I. A., Chagarovskiy A. O., Levina I. I., Zhokhov S. S., Trushkov I. V., Ivanova O. A. Ring Opening of Donor-Acceptor Cyclopropanes with Cyanide Ion and Its Surrogates. // *J. Org. Chem.* – **2020.** – V. 85. – P. 1146-1157.**
487. Kokosa J. M. Selecting an extraction solvent for a greener liquid phase microextraction (LPME) mode-based analytical method. // *TrAC, Trends Anal. Chem.* – **2019.** – V. 118. – P. 238-247.
488. Steffen K.-D., DE Pat. 4010709, **1991.**
489. Gao J., Adam B.-L; Terry A. V. Evaluation of nicotine and cotinine analogs as potential neuroprotective agents for Alzheimer's disease. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2014.** – V. 24. – P. 1472-1478.
490. Burgos P. O., Fernandez I., Iglesias M. J., Garcia-Granda S., Ortiz F. L. Phosphinamide-Directed Benzylic Lithiation. Application to the Synthesis of Peptide Building Blocks. // *Org. Lett.* – **2008.** – V. 10. – P. 537-540.

491. Cheemala M. N., Knochel P. New P,N-Ferrocenyl Ligands for the Asymmetric Ir-Catalyzed Hydrogenation of Imines. // *Org. Lett.* – **2007**. – V. 9. – P. 3089-3092.
492. Shon M., Shanmugavel R., Shin G., Mathew S., Lee S.-H., Yun H. Enzymatic synthesis of chiral γ -amino acids using ω -transaminase. // *Chem. Commun.* – **2014**. – V. 50. – P. 12680-12683.
493. Karumanchi K., Natarajan S. K., Gadde S., Vanchanagiri K. A convenient approach for vinylation reaction in the synthesis of 5-vinyl-2-pyrrolidinone, a key intermediate of vigabatrin. // *Chem. Papers.* – **2020**. – V. 74. – P. 2035-2039.
494. Casara P. Vigabatrin synthesis by thermal rearrangements. // *Tetrahedron Lett.* – **1994**. – V. 35. – P. 3049-3050.
495. Karumanchi K., Natarajan S. K., Moturu K. M. V. R., Chavakula R., Korupolu R. B., Bonige K. B. Resolution of racemic Vigabatrin using tartaric acid. // *Synth. Commun.* – **2018**. – V. 48. – P. 2221-2225.
- 496. 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. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – **2012**. – V. 48. – P. 825-827.**
497. Chang F., Shen B., Wang S., Lin L., Feng X. Lewis acid catalysed asymmetric cascade reaction of cyclopropyl ketones: concise synthesis of pyrrolobenzothiazoles. // *Chem. Commun.* – **2020**. – V. 56. – P. 13429-13432.
498. Mishra M., De P. B., Pradhan S., Punniyamurthy T. Stereospecific Copper(II)-Catalyzed Tandem Ring Opening/Oxidative Alkylation of Donor–Acceptor Cyclopropanes with Hydrazones: Synthesis of Tetrahydropyridazines. // *J. Org. Chem.* – **2019**. – V. 84. – P. 10901-10910.
499. Ketan Das B., Pradhan S., Punniyamurthy T. Stereospecific assembly of tetrahydroquinolines via tandem ring-opening/oxidative cyclization of donor–acceptor cyclopropanes with N-alkyl anilines // *Chem. Commun.* – **2019**. – V. 55. – N 56. – P. 8083-8086.
500. Garve L. K. B., Kreft A., Jones P. G., Werz D. B. Synthesis of 2-Unsubstituted Pyrrolidines and Piperidines from Donor–Acceptor Cyclopropanes and Cyclobutanes: 1,3,5-Triazinanes as Surrogates for Formylimines. // *J. Org. Chem.* – **2017**. – V. 82. – P. 9235-9242.
501. Lebold T. P., Leduc A. B., Kerr M. A. Zn(II)-Catalyzed Synthesis of Piperidines from Propargyl Amines and Cyclopropanes. // *Org. Lett.* – **2009**. – V. 11. – P. 3770–3772.

502. Baumann M., Baxendale I. R., Ley S. V., Nikbin N. An overview of the key routes to the best selling 5-membered ring heterocyclic pharmaceuticals. // *Beilstein J. Org. Chem.* – **2011**. – V. 7. – P. 442–495.
503. Walji A., Berger R., Stump C. A., Schlegel K. A. S., Mulhearn J. J., Greshock T. J., Wang D., Fraley M. E., Jones K. G. 3-Aryl and heteroaryl substituted 5-trifluoromethyl oxadiazoles as histone deacetylase 6 (HDAC6) inhibitors. WO Pat. 2017222951A1, **2017**.
504. Walji A., Berger R., Stump C. A., Schlegel K. A. S., Mulhearn J. J., Greshock T. J., Ginnetti A. T., Wang D., Stachel S. J., Fraley M. E. 3-Heterocyclyl substituted 5-trifluoromethyl oxadiazoles as histone deacetylase 6 (HDAC6) inhibitors. WO Pat. 2017222950A1, **2017**.
505. Mandegar M. A., Patel S., Ding P., Bhatt U., Holan M., Lee J., Li Y., Medina J., Nerurkar A., Seidl F., Sperandio D., Widjaja T. Fluoroalkyl-oxadiazoles and uses thereof. WO Pat., 2021127643A1, **2021**.
506. Carpino P. A., Sanner M. A. Cannabinoid receptors and uses thereof. WO Pat. 2007020502A2, **2007**.
507. Liu H., He X., Phillips D., Zhu X., Yang K., Lau T., Wu B., Xie Y., Nguyen T. N., Wang X. Compounds and compositions as inhibitors of cannabinoid receptor 1 activity. WO Pat. 2008076754A2, **2008**.
508. Pevarello P., Brasca M. G., Orsini P., Traquandi G., Longo A., Nesi M., Orzi F., Piutti C., Sansonna P., Varasi M., Cameron A., Vulpetti A., Roletto F., Alzani R., Ciomei M., Albanese C., Pastori W., Marsiglio A., Pesenti E., Fiorentini F., Bischoff J. R., Mercurio C. 3-Aminopyrazole inhibitors of CDK2/cyclin A as antitumor agents. 2. Lead optimization. // *J. Med. Chem.* – **2005**. – V. 48. – P. 2944–2956.
509. Bregman H., Chakka N., Guzman-Perez A., Gunaydin H., Gu Y., Huang X., Berry V., Liu J., Teffera Y., Huang L., Egge B., Mullady E. L., Schneider S., Andrews P. S., Mishra A., Newcomb J., Serafino R., Strathdee C. A., Turci S. M., Wilson C., DiMauro E. F. Discovery of novel, induced-pocket binding oxazolidinones as potent, selective, and orally bioavailable tankyrase inhibitors. // *J. Med. Chem.* – **2013**. – V. 56. – P. 4320–4342.
510. Heiser U., Ramsbeck D., Sommer R., Meyer A., Hoffmann T., Boehme L., Demuth H. U. Novel Inhibitors. US Pat. 20110092501A1, **2011**.
511. Lee E. C., Tu M., Stevens B.D., Bian J., Aspnes G., Perreault C., Sammons M. F., Wright S. W., Litchfield J., Kalgutkar A.S., Sharma R., Didiuk M.T., Ebner D. C., Filipski K. J., Brown J., Atkinson K., Pfefferkorn J. A., Guzman-Perez A. Identification of a novel

conformationally constrained glucagon receptor antagonist. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2014**. – V. 24. – P. 839–844.

512. Sifferlen T., Boller A., Chardonneau A., Cottreel E., Gatfield J., Treiber A., Roch C., Jenck F., Aissaoui H., Williams J. T., Brotschi C., Heidmann B., Siegrist R., Boss C. Substituted pyrrolidin-2-ones: Centrally acting orexin receptor antagonists promoting sleep. Part 2. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2015**. – V. 25. – P. 1884–1891.

513. Sifferlen T., Boller A., Chardonneau A., Cottreel E., Hoecker J., Aissaoui H., Williams J. T., Brotschi C., Heidmann B., Siegrist R., Gatfield J., Treiber A., Brisbare-Roch C., Jenck F., Boss C. Discovery of substituted lactams as novel dual orexin receptor antagonists. Synthesis, preliminary structure-activity relationship studies and efforts towards improved metabolic stability and pharmacokinetic properties. Part 1. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2014**. – V. 24. – P. 1201–1208.

514. Crowley B., Fraley M., Potteiger C., Gilfillan R., Patel M., Arrington K., Mitchell H., Shirripa K., McWerther M., Biftu T., Nair A., Wang C., Yang D. Y., Zhu C., Kar N. F., Huang X., Chen L., Zhou W., Liu Q., Cai, J. Benzamide CGPR receptor antagonists. WO Pat. 2015161011A1, **2015**.

515. Kise N., Hamada Y., Sakurai T. Electroreductive coupling of aromatic ketones, aldehydes, and aldimines with α,β -unsaturated esters: Synthesis of 5-aryl substituted γ -butyrolactones and lactams. // *Tetrahedron*. – **2017**. – V. 73. – P. 1143–1156.

516. Ogiwara Y., Uchiyama T., Sakai N. Reductive amination/cyclization of keto acids using a hydrosilane for selective production of lactams versus cyclic amines by switching of the indium catalyst. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2016**. – V. 55. – P. 1864–1867.

517. Yeh C. H., Korivi R. P., Cheng C. H. Regioselective synthesis of γ -amino esters, nitriles, sulfones, and pyrrolidinones by nickel-catalyzed reductive coupling of aldimines and activated alkenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2008**. – V. 47. – P. 4892–4895.

518. Dugar S., Crouse J. R., Das P. R. Isolation and characterization of a unique hydrated gamma-lactam. // *J. Org. Chem.* – **1992**. – V. 57. – P. 5766–5768.

519. Goldberg A. F. G., O'Connor N. R., Craig R. A., Stoltz B. M. Lewis Acid Mediated (3+2) Cycloadditions of Donor-Acceptor Cyclopropanes with Heterocumulenes. // *Org. Lett.* – **2012**. – V. 14. – P. 5314–5317.

520. Yamamoto K., Ishida T., Tsuji J. Palladium(0)-catalyzed Cycloaddition of Activated Vinylcyclopropanes with Aryl Isocyanates. // *Chem. Lett.* – **1987**. – P. 1157–1158.

521. Sahu A. K., Biswas S., Bora S. K., Saikia A. K. Synthesis of 3C-alkylated active methylene substituted 2H-indazole derivatives *via* sequential ring opening of donor-acceptor

- cyclopropanes and reductive cyclization reaction. // *New J. Chem.* – **2022**. – V. 46. – P. 12456–12460.
522. Unnava R., Chahal K., Reddy K. R. Synthesis of substituted 1,2-dihydroisoquinolines via Ni(II) and Cu(I)/Ag(I) catalyzed double nucleophilic addition of arylamines to *ortho*-alkynyl donor-acceptor cyclopropanes (*o*-ADACs). // *Org. Biomol. Chem.* – **2021**. – V. 19. – P. 6025–6029.
523. Chang F., Shen B., Wang S., Lin L., Feng X. Lewis acid catalysed asymmetric cascade reaction of cyclopropyl ketones: concise synthesis of pyrrolobenzothiazoles. // *Chem. Commun.* – **2020**. – V. 56. – P. 13429–13432.
524. Singh P., Kaur N., Banerjee P. Regioselective Bronsted acid-catalyzed annulation of cyclopropane aldehydes with N'-aryl anthranil hydrazides: domino construction of tetrahydropyrrolo[1,2-*a*]quinazolin-5(1*H*)ones. // *J. Org. Chem.* – **2020**. – V. 85. – P. 3393–3406.
525. Augustin A. U., Jones P. G., Werz D. B. Ring-Opening 1,3-Aminochalcogenation of Donor–Acceptor Cyclopropanes: A Three-Component Approach. // *Chem. Eur. J.* – **2019**. – V. 25. – P. 11620–11624.
526. Li S. K., Huang L. L., Lv Y. D., Feng H. D. Synthesis of γ -(Arylamino)butyric Acid Derivatives via Ring-Opening Addition of Arylamines to Cyclopropane-1,1-Dicarboxylates. // *Russ. J. Org. Chem.* – **2019**. – V. 55. – P. 1432–1438.
527. Nambu H., Hirota W., Fukumoto M., Tamura T., Yakura T. An Efficient Route to Highly Substituted Indoles via Tetrahydroindol-4(5*H*)-one Intermediates Produced by Ring-Opening Cyclization of Spirocyclopropanes with Amines. // *Chem. Eur. J.* – **2017**. – V. 23. – P. 16799–16805.
528. Garve L. K. B., Jones P. G., Werz D. B. Ring-Opening 1-Amino-3-aminomethylation of Donor–Acceptor Cyclopropanes via 1,3-Diazepanes. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2017**. – V. 56. – P. 9226–9230.
529. Xia Y., Lin L., Chang F., Liao Y., Liu X., Feng, X. Asymmetric ring opening/cyclization/retro-Mannich reaction of cyclopropyl ketones with aryl 1,2-diamines for the synthesis of benzimidazole derivatives. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2016**. – V. 55. – P. 12228–12232.
530. Han J. Q., Zhang H. H., Xu P. F., Luo Y. C. Lewis acid and (hypo)iodite relay catalysis allows a strategy for the synthesis of polysubstituted azetidines and tetrahydroquinolines. // *Org. Lett.* – **2016**. – V. 18. – P. 5212–5215.

531. Xia Y., Liu X., Zheng H., Lin L., Feng X. Asymmetric synthesis of 2,3-dihydropyrroles by ring-opening/cyclization of cyclopropyl ketones using primary amines. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2015**. – V. 54. – P. 227–230.
532. Nambu H., Fukumoto M., Hirota W., Yakura T. Ring-opening cyclization of cyclohexane-1,3-dione-2-spirocyclopropanes with amines: rapid access to 2-substituted 4-hydroxyindole. // *Org. Lett.* – **2014**. – V. 16. – P. 4012–4015.
533. Li H., Cheng W., Wang C. Annulation of 2-Aroyl D–A Cyclopropanes via Selectively Ring-Opening Process with o-Benzenediamines to Access Quinoxaline Derivatives. // *J. Org. Chem.* – **2024**. – V. 89. – P. 10333–10337.
534. Lifchits O., Charette A. B. A Mild Procedure for the Lewis Acid-Catalyzed Ring-Opening of Activated Cyclopropanes with Amine Nucleophiles. // *Org. Lett.* – **2008**. – V. 10. – P. 2809–2812.
535. Schobert R., Gordon G. J., Bieser A., Milius W. 3-Functionalized Tetrionic Acids from Domino Rearrangement/Cyclization/ Ring-Opening Reactions of Allyl Tetronates. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2003**. – V. 2003. – P. 3637–3647.
536. Jacoby D., Celerier J. P., Haviari G., Petit H., Lhommet G. Regiospecific synthesis of dihydropyrroles. // *Synthesis*. – **1992**. – V. 1992. – P. 884–887.
537. Das S., Daniliuc C. G., Studer A. Stereospecific 1,3-aminobromination of donor-acceptor cyclopropanes. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2017**. – V. 56. – P. 11554–11558.
538. Martin M. C., Patil D. V., France S. Functionalized 4-carboxy- and 4-keto-2,3-dihydropyrroles via Ni(II)-catalyzed nucleophilic amine ring-opening cyclizations of cyclopropanes. // *J. Org. Chem.* – **2014**. – V. 79. – P. 3030–3039.
539. So S. S., Auvil T. J., Garza V. J., Mattson A. E. Boronate urea activation of nitrocyclopropane carboxylates. *Org. Lett.* – **2012**. – V. 14. – P. 444–447.
540. Stewart J. M., Pagenkopf G. K. Transmission of Conjugation by the Cyclopropane Ring. // *J. Org. Chem.* – **1969**. – V. 34. – P. 7–11.
541. Chen Y., Cao W., Yuan M., Wang H., Ding W, Shao M., Xu X. The reaction of electron-deficient cyclopropane derivatives with aromatic amines. // *Synth. Commun.* – **2008**. – V. 38. – P. 3346–3353.
542. Snider B. B., Ahn Y., O'Hare S. M. Total Synthesis of (±)-Martinelllic Acid. // *Org. Lett.* – **2001**. – V. 3. – P. 4217–4220.

543. Chen Y., Ding W., Cao W., Yu C. The stereoselective synthesis of *N*-aryl-trans,trans- α -carboxyl- β -methoxycarbonyl- γ -aryl- γ -butyrolactams. // *Synth. Commun.* – **2001**. – V. 31. – P. 3107–3112.
544. Snider B. B., Ahn Y., Foxman B. M. Synthesis of the Tricyclic Triamine Core of Martinelline and Martinellic Acid. // *Tetrahedron Lett.* – **1999**. – V. 40. – P. 3339–3342.
545. Abaev, V. T.; Trushkov, I. V.; Uchuskin, M. G. The Butin reaction. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – **2016**. – V. 52. – P. 973–995.
546. Trushkov I. V., Uchuskin M. G., Butin A. V. Furan's Gambit: Electrophile-Attack-Triggered Sacrifice of Furan Rings for the Intramolecular Construction of Azaheterocycles. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2015**. – V. 2015. – P. 2999–3016.
547. Parsons A. T., Smith A. G., Neel A. J., Johnson J. S. Dynamic Kinetic Asymmetric Synthesis of Substituted Pyrrolidines from Racemic Cyclopropanes and Aldimines: Reaction Development and Mechanistic Insights. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2010**. – V. 132. – P. 9688-9692.
548. Wu L., Aliev A. E., Caddick S., Fitzmaurice R. J., Tocher D. A., King F. D. A facile synthesis of dibenzopyrroloazepinones as tetracyclic allocolchicinoids—an unusual 1,2-phenyl shift. // *Chem. Commun.* – **2010**. – V. **46**. – P. 318-320.
549. Kubo Y., Araki T., Maruyama K. Photochemical Electron-transfer Reactions of Biphenyl-2,2'-dicarboximide and Naphthalene-1,8-dicarboximide with Olefin. Dependence of the Reaction Course on the Structure of the Aromatic Imide. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – **1985**. – V. 58. – P. 2863-2869.
550. Hagui W., Yuan K., Besbes N., Srasra E., Soule J.-F., Doucet H. Palladium-Catalyzed Iterative C–H Bond Arylations: Synthesis of Medium-Size Heterocycles with a Bridgehead Nitrogen Atom. // *ChemCatChem.* – **2015**. – V. 7. – P. 3544-3554.
551. Bhowmik S., Bhattacharyya S., Batra S. An alternate route to substituted 6,7-dihydro 5H-dibenz[*c,e*]azepines from allylbenzamides derived from the Morita–Baylis–Hillman adducts. // *Tetrahedron* – **2014**. – V. 70. – P. 4031-4037.
552. Zhou J., Yang W., Wang B., Ren H. Friedel–Crafts Arylation for the Formation of C–C Bonds: A Route to Unsymmetrical and Functionalized Polycyclic Aromatic Hydrocarbons from Aryl Triazenes. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2012**. – V. 51. – P. 12293-12297.
553. Boichenko M. A., Chagarovskiy A. O. Recent achievements in the synthesis of dibenz[*c,e*]azepines (microreview). // *Chem. Heterocycl. Comp.* – **2017**. – V. 53. – P. 1280-1282.

554. Maiti S., Achar T. K., Mal P. An Organic Intermolecular Dehydrogenative Annulation Reaction. // *Org. Lett.* – **2017.** – V. 19. – P. 2006-2009.
555. Dohi T., Ito M., Morimoto K., Iwata M., Kita Y. Oxidative Cross-Coupling of Arenes Induced by Single-Electron Transfer Leading to Biaryls by Use of Organoiodine(III) Oxidants. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2008.** – V. 47. – P. 1301-1304.
556. Sun S., Yang J., Li F., Lv Z., Li W., Lou H., Liu L., Seven- and eight-membered heterocyclic biaryl synthesis through a metal-free oxidative coupling reaction. // *Tetrahedron Lett.* – **2014.** – P. 55. – P. 6899-6902.
557. Zhai L., Shukla R., Wadumethrige S. H., Rathore R. Probing the Arenium-Ion (ProtonTransfer) versus the Cation-Radical (Electron Transfer) Mechanism of Scholl Reaction Using DDQ as Oxidant. // *J. Org. Chem.* – **2010.** – V. 75. – P. 4748-4760.
558. Zhang W., Huang L, Wang J. A Concise Synthesis of Pyrrolo- and Pyrrolidino[1,2-*a*]quinolin-1-ones via Diels-Alder Reactions of Acyliminium Cations with Olefins. // *Synthesis.* – **2006.** – V. 2006. – P. 2053–2063.
- 559. 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. // *Org. Lett.* – **2023.** – V. 25. – P. 7963–7967.**
560. Guest M., Mir R., Foran G., Hickson B., Necakov A., Dudding T. Trisaminocyclopropenium Cations as Small-Molecule Organic Fluorophores: Design Guidelines and Bioimaging Applications. // *J. Org. Chem.* – **2020.** – V. 85. – P. 13997-14011.
561. Thapa P., Corral E., Sardar S., Pierce B. S., Foss Jr. F. W. Isoindolinone Synthesis: Selective Dioxane-Mediated Aerobic Oxidation of Isoindolines. // *J. Org. Chem.* – **2019.** – V. 84. – P. 1025-1034.
562. Lin H., Long J. Z., Roche A. M., Svensson K. J., Dou F.Y., Chang M. R., Strutzenberg T., Ruiz C., Cameron M. D., Novick S. J., Berdan C. A., Louie S. M., Nomura D. K., Spiegelman B. M., Griffin P. R., Kamenecka T. M. Discovery of Hydrolysis-Resistant Isoindoline N-Acyl Amino Acid Analogues that Stimulate Mitochondrial Respiration. // *J. Med. Chem.* – **2018.** – V. 61. – P. 3224-3230.
563. Shultz M., Fan J., Chen C., Cho Y. S., Davis N., Bickford S., Buteau K., Cao X., Holmqvist M., Hsu M., Jiang L., Liu G., Lu Q., Patel C., Suresh J. R., Selvaraj M., Urban L., Wang P., Yan-Neale Y., Whitehead L., Zhang H., Zhou L., Atadja P. The design, synthesis and structure-activity relationships of novel isoindoline-based histone deacetylase inhibitors. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2011.** – V. 21. – P. 4909-4912.

564. Muller A., Hner G., Renukappa-Gutke T., Parsons C. G., Wanner K. T. Synthesis of a series of γ -amino alcohols comprising an N-methyl isoindoline moiety and their evaluation as NMDA receptor antagonists. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2011**. – V. 21. – P. 5795-5799.
565. Van Goethem S., Van der Veken P., Dubois V., Soroka A., Lambeir A.-M., Chen X., Haemers A., Scharpe S., De Meester I., Augustyns K. Inhibitors of dipeptidyl peptidase 8 and dipeptidyl peptidase 9. Part 2: isoindoline containing inhibitors. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2008**. – V. 18. – P. 4159-4162.
- 566. Ratmanova N. K., Andreev I. A., Leontiev A.V., Momotova D., Novoselov A. M., Ivanova O. A., Trushkov I. V. Strategic approaches to the synthesis of pyrrolizidine and indolizidine alkaloids. // *Tetrahedron.* – **2020**. – V. 76 – 131031.**
567. So S. S., Auvil T. J., Garza V. J., Mattson A. E. Boronate Urea Activation of Nitrocyclopropane Carboxylates. // *Org. Lett.* – **2012**. – V. 14. – P. 444-447.
568. Zhu X., Gan P. A Novel Synthesis of 1-Aminocyclopropane-1-carboxylic Acid (ACC). *Synth. Commun.* – **1998**. – V. 28. – P. 3159-3162.
569. Fraser W., Suckling C. J., Wood H. C. S. Latent inhibitors. Part 7. Inhibition of dihydro-orotate dehydrogenase by spirocyclopropanobarbiturates. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* – **1990**. – P. 3137-3144.
570. Qian D., Hu H., Liu F., Tang B., Ye W., Wang Y., Zhang, J. Gold(I)-Catalyzed Highly Diastereo- and Enantioselective Alkyne Oxidation/Cyclopropanation of 1,6-Enynes. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2014**. – V. 53. – P. 13751-13755.
571. Bendrath F., Falodun A., Abilov Z. A., Villinger A., Langer P. Regioselective Synthesis of Pyrazoles and Isoxazoles with Cyclopropanated Side-Chain. // *J. Heterocycl. Chem.* – **2014**. – V. 51. – P. 835-840.
572. Pyne S. G., Spellmeyer D. C., Chen S., Fuchs P. L. Cytochalasin support studies. 5. Conjugate addition of .beta.-oxo ester dianions to vinyl sulfones: a new procedure for seven-ring annulation. Synthesis of a chiral cytochalasin C intermediate via an intramolecular Diels-Alder reaction of a chiral Z diene. // *J. Am. Chem. Soc.* – **1982**. – V. 104. – P. 5728-5740.
573. Zefirov N. S., Kozhushkov S. I., Kuznetsova T. S. Rearrangements and cyclizations—XVI: Ring-opening reactions of 1,1-diacetylcyclopropane with hydrazine and hydroxylamine derivatives as the novel synthesis of β -X-ethyl substituted pyrazoles and isoxazoles. // *Tetrahedron.* – **1982**. – V. 38. – P. 1693-1697.
- 574. Кокорева О. В., Аверина Е. Б., Иванова О. А., Кожушков С. И., Кузнецова Т. С. Синтез β -аминоэтилзамещенных пиразолов. // ХГС. – 2001 – № 7. – с. 834–839.**

575. Budynina E. M., Yashin N. V., Ivanova O. A., Averina E. B., Kuznetsova T. S., Shpanchenko R. V., Zefirov N. S. Reaction of Diethyl 1,1-Cyclopropanedicarboxylate with Hydrazine Hydrate: Synthesis and Crystal Structure of 1-N-Amino-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic Hydrazide. // *Dokl. Chem.* – 2001. – V. 381. – P. 307-309.
576. Hwang K.-J., Park K.-H. A Convenient Synthesis of 1-Aryl- and 1-Alkyl-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3(2H)-ones. // *Heterocycles* – 1993. – V. 36. – P. 219-222.
577. Kim K. H., Martin Y. C., Brooks D. W., Dyer R. D., Carter G. W. Quantitative structure-activity relationships of 5-lipoxygenase inhibitors. Inhibitory potency of pyridazinone analogues. // *J. Pharm. Sci.* – 1994. – V. 83. – P. 433-438.
578. Brooks D. W., Basha A., Kerdesky F. A. J., Holms J. H., Ratajczyk J. D., Bhatia P., Moore J. L., Martin J. G., Schmidt S. P., Albert D. H., Dyer R. D., Young P., Carter G. W. Fluorescent and biotinylated analogues of docetaxel: Synthesis and biological evaluation. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1992. – V. 2. – P. 1357-1368.
579. Chebanov V. A., Desenko S. M., Gurley T. W. *Azaheterocycles Based on α,β -Unsaturated Carbonyls*. Springer-Verlag, Berlin, 2008, 45.
580. Coxon J. M., Gerrard J. A. *Worked Solutions in Organic Chemistry*. Blackie Academic & Professional, London, 1998, 420.
581. Smith P. A. S., DeWall G. L. Hydrazines as ambident nucleophiles: the site of benzylation of N-benzyl-N-phenylhydrazines. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1977. – V. 99. – P. 5751-5760.
582. Neochoritis C. G., Wang K., Estrada-Ortiz N., Herdtweck E., Kubica K., Twarda A., Zak K. M., Holak T. A., Dömling A. 2,3'-Bis(1'H-indole) Heterocycles: New p53/MDM2/MDMX Antagonists. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2015. – V. 25. – P. 5661-5666.
583. Kötznér L., Webber M. J., Martínez A., De Fusco C., List B. Asymmetric Catalysis on the Nanoscale: The Organocatalytic Approach to Helicenes. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2014. – V. 53. – P. 5202-5205.
584. Yeo S. J., Liu Y., Wang X. A one-pot three-component reaction for the preparation of highly functionalized tryptamines. // *Tetrahedron*. – 2012. – V. 68. – P. 813-818.
585. Hayashi Y. Pot economy and one-pot synthesis. // *Chem. Sci.* – 2016. – V. 7. – P. 866-880.

586. Blokhina A. V., Voronin V. G., Druzhinina V. V., Zhestkov V. P., Portnov Yu. N. Preparation of N-arylamino-2-pyrrolidones from arylhydrazides of γ -chlorobutyric acid. // *Chem. Heterocycl. Comp.* – **1987**. – P. 395-399.
587. Alvarez-Ibarra C., Csaky A. G., Gomez de la Oliva C. Diastereoselective Synthesis of α -Methylpyroglutamates from α,β -Didehydro α -Amino Acids. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2002**. – P. 4190-4194.
588. Wang C., Ma X., Zhang J., Tang Q., Jiao W., Shao H. Methanesulfonic-Acid-Catalysed Ring Opening and Glycosylation of 1,2-(Acetylcyclopropane)-Annulated D-Lyxofuranose. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2014**. – P. 4592-4599.
589. Ahmed A., Christie S. D. R., Pritchard G. J. A comparison of the benzylic and the allylic group as a donor in the formal [4+2] cycloaddition to tetrahydropyrans using donor-acceptor cyclobutanes. // *Tetrahedron Lett.* – **2017**. – V. 58. – P. 3028-3031.
590. Talukdar R., Tiwari D. P., Saha A., Ghorai M. K. Diastereoselective Synthesis of Functionalized Tetrahydrocarbazoles via a Domino-Ring Opening–Cyclization of Donor–Acceptor Cyclopropanes with Substituted 2-Vinylindoles. // *Org. Lett.* – **2014**. – V. 16. – P. 3954-3957.
591. *Methods and Applications of Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis* (Ed.: N. Nishiwaki), Wiley, Weinheim, **2014**.
592. *Domino Reactions: Concepts for Efficient Organic Synthesis* (Ed.: L. F. Tietze), Wiley-VCH, Singapore, **2014**.
593. Nonn M., Remete A. M., Fulop F., Kiss L. Recent advances in the transformations of cycloalkane-fused oxiranes and aziridines. // *Tetrahedron*. – **2017**. – V. 73. – P. 5461-5483.
594. Wang C. Electrophilic Ring Opening of Small Heterocycles. // *Synthesis*. – **2017**. – V. 49. – P. 5307-5319.
595. He J., Ling J., Chiu P. Vinyl Epoxides in Organic Synthesis. // *Chem. Rev* – **2014**. – V. 114. – P. 8037-8128.
596. Callebaut G., Meiresonne T., Kimpe N. De, Mangelinckx S. Synthesis and Reactivity of 2-(Carboxymethyl)aziridine Derivatives. // *Chem. Rev.* – **2014**. – V. 114. – P. 7954-8015.
597. Ohno H. Synthesis and Applications of Vinylaziridines and Ethynylaziridines. // *Chem. Rev.* – **2014**. – V. 114. – P. 7784-7814.
598. Zhan Y., Liu T., Ren J., Wang Z. Lewis Acid-Catalyzed Intramolecular [3+2] Cross-Cycloaddition of Aziridine 2,2-Diesters with Conjugated Dienes for Construction of Aza-[n.2.1] Skeletons. // *Chem. Eur. J.* – **2017**. – V. 23. – P. 17862-17866.

599. Wu X., Zhou W., Wu H.-H., Zhang J. Enantioselective [3+2] cycloaddition of azomethine ylides and aldehydes via Ni/bis(oxazoline)-catalyzed ring opening of N-tosylaziridines through a chirality transfer approach. // *Chem. Commun.* – **2017**. – V. 53. – P. 5661-5664.
600. Varshnaya R. K., Banerjee P. Construction of thiazines and oxathianes via [3 + 3] annulation of N-tosylaziridinedicarboxylates and oxiranes with 1,4-dithiane-2,5-diol: application towards the synthesis of bioactive molecules. // *Org. Biomol. Chem.* – **2017**. – V. 15. – P. 5182-5190.
601. Alfonzo E., Alfonso F. S., Beeler A. A. Redesign of a Pyrylium Photoredox Catalyst and Its Application to the Generation of Carbonyl Ylides. // *Org. Lett.* – **2017**. – V. 19. – P. 2989-2992.
602. Yuan X., Lin L., Chen W., Wu W., Liu X., Feng X. Synthesis of Chiral Tetrahydrofurans via Catalytic Asymmetric [3 + 2] Cycloaddition of Heterosubstituted Alkenes with Oxiranes. // *J. Org. Chem.* – **2016**. – V. 81. – P. 1237-1243.
603. Pleshchev M. I., Das Gupta N. V., Kuznetsov V. V., Fedyanin I. V., Kachala V. V., Makhova N. N. CAN-mediated new, regioselective one-pot access to bicyclic cationic structures with 2,3-dihydro-1H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-4-ium core. // *Tetrahedron*. – **2015**. – V. 71. – P. 9012-9021.
604. Pleshchev M. I., Das Gupta N. V., Struchkova M. I., Goloveshkin A. S., Bushmarinov I. S., Khakimov D. V., Makhova N. N. Regio- and stereoselective cycloaddition of stable azomethine imines to (arylmethylidene)malononitriles. // *Mendeleev Commun.* – **2015**. – V. 25. – P. 188-190.
605. Makhova N. N., Shevtsov A. V., Petukhova V. Y. Transformations of diaziridines and their fused analogues induced by electrophilic reagents. // *Russ. Chem. Rev.* – **2011**. – V. 80. – P. 1035-1066.
606. Manna S. K., Panda G. An efficient synthetic approach for N–C bond formation from (S)-amino acids: an easy access to cis-2,5-disubstituted chiral piperazines. // *RSC Adv.* – **2013**. – V. 3. – P. 18332-18338.
607. Kawakami Y., Ogawa A., Yamashita Y. Stereochemistry in the dimerization of 2,3-epoxybutane by trifluoromethanesulfonic acid. *J. Org. Chem.* – **1979**. – V. 44. – P. 441-443.
608. Iranpoor N., Firouzabadi H., Chitsazi M., Jafari A. A. Reactions of epoxides and episulfides with electrophilic halogens. // *Tetrahedron*. – **2002**. – V. 58. – P. 7037-7042.

609. Koptelov Y. B., Ukolov A. I. Thermal transformations of 7-aryl-1,6-diazabicyclo[4.10]heptanes and 6,13-diarylperhydrodipyridazino-[1,2-a: 1',2'-d]-1,2,4,5-tetrazines. // *Chem. Heterocycl. Comp.* – **2008**. – V. 44. – P. 852-859.
610. Ando W., Furuhashi T., Hanyu Y., Takata T. A new strategy to sulfur heterocycles: Reactions of an allene episulfide with electrophiles. // *Tetrahedron Lett.* – **1984**. – V. 25. – P. 4011-4014.
611. Ghosh A., Pandey A. K., Banerjee P. Lewis Acid Catalyzed Annulation of Donor–Acceptor Cyclopropane and N-Tosylaziridinedicarboxylate: One-Step Synthesis of Functionalized 2H-Furo[2,3-c]pyrroles. // *J. Org. Chem.* – **2015**. – V. 80. – P. 7235-7242.
612. Pandey A. K., Varshnaya R. K., Banerjee P. Substituent and Lewis Acid Promoted Dual Behavior of Epoxides towards [3+2]-Annulation Reactions with Donor-Acceptor Cyclopropanes: Synthesis of Substituted Cyclopentane and Tetrahydrofuran. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2017**. – P. 1647-1656.
613. Pandey A. K., Ghosh A., Banerjee P. Lewis-Acid-Catalysed Tandem Meinwald Rearrangement/Intermolecular [3+2]-Cycloaddition of Epoxides with Donor–Acceptor Cyclopropanes: Synthesis of Functionalized Tetrahydrofurans. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2015**. – P. 2517-2523.
614. Ghosh A., Mandal S., Chattaraj P. K., Banerjee P. Ring Expansion of Donor-Acceptor Cyclopropane via Substituent Controlled Selective N-Transfer of Oxaziridine: Synthetic and Mechanistic Insights. // *Org. Lett.* – **2016**. – V. 18. – P. 4940-4943.
615. **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.** // *Chem. Heterocycl. Comp.* – **2017**. – V. 53. – P. 1220-1227.
616. Atavin E. G., Golubinskii A. V., Popik M. V., Kuznetsov V. V., Makhova N. N., Anikeeva A. V., Vilkov L. V. Gas-Phase Electron Diffraction and Quantum-Chemical Studies of the Molecular Structure of N,N-dimethyldiaziridine. // *J. Struct. Chem.* – **2003**. – V. 44. – P. 784-789.
617. Syroeshkina Y. S., Kuznetsov V. V., Lyssenko K. A., Makhova N. N. Insertion of carbon disulfide and the nitrile group into the diaziridine ring of 6-aryl-1,5-diazabicyclo[3.1.0]hexanes in ionic liquids catalyzed by BF₃ Et₂O. // *Russ. Chem. Bull.* – **2009**. – V. 58. – P. 366-379.
618. Koptelov Y. B. Catalytic opening of the diaziridine fragment in 6-aryl-1,5-diazabicyclo[3.1.0]hexanes. // *Russ. J. Org. Chem.* – **2006**. – V. 42. – P. 1510-1515.

619. Arshadi S., Rahimi H., Gasemi A., Sayyed-alangi S. Z. Unsaturated diaziridines thermal cleavage possibilities: disrotatory or conrotatory. // *J. Mol. Struct.: (THEOCHEM)* **2006**, 770. – P. 7-12.
620. Marvell E. N. *Thermal Electrocyclic Reactions*, Academic Press, New York, **1980**, pp. 67-123.
621. Vishnevskiy Y. V., Vogt N., Vogt J., Rykov A. N., Kuznetsov V. V., Makhova N. N., Vilkov L. V. Molecular Structure of 1,5-Diazabicyclo[3.1.0]hexane as Determined by Gas Electron Diffraction and Quantum-Chemical Calculations. // *J. Phys. Chem. A.* – **2008**. – V. 112. – P. 5243-5250.
622. Kuznetsov V. V., Kutepov S. A., Makhova N. N., Lyssenko K. A., Dmitriev D. E. 1,5-Diazabicyclo[3.1.0]hexanes and 1,6-diazabicyclo[4.1.0]heptanes: a new method for the synthesis, quantum-chemical calculations, and X-ray diffraction study. // *Russ. Chem. Bull.* – **2003**. – V. 52. – P. 665-673.
623. Sergeev P. G., Novikov R. A., Tomilov Yu. V. Cyclization reactions of cyclopropane derivatives with conjugated carbo- and heterosystems. // *Russ. Chem. Rev.* – **2024**. – V. 93. – RCR5111.
624. Yang L., Wang H., Lang M., Peng S. Recent advances on high-order dipolar annulations of donor–acceptor cyclopropanes/cyclobutanes. // *Synthesis*. – **2024**. – V. 56. – P. 389–398.
625. Doraghi F., Karimian S., Qareaghaj O. H., Karimi M. J., Larijani B., Mahdavi M. Recent advances in ring-opening reactions of 2-substituted donor-acceptor cyclopropanes under metal catalysis. // *J. Organomet. Chem.* – **2024**. – V. 1005. – 122963.
626. Rong H.-J., Cheng Y.-F., Liu F.-F., Ren S.-J., Qu J. Synthesis of γ -Lactams by Mild, o-Benzoquinone-Induced Oxidation of Pyrrolidines Containing Oxidation-Sensitive Functional Groups. // *J. Org. Chem.* – **2017**. – V. 82. – P. 532–540.