

Борисов Денис Дмитриевич

«Реакции донорно-акцепторных циклопропанов или стирилмалонатов с альдегидами, протекающие с участием 1,2-цвиттер-ионных интермедиатов»

Шифр специальности 02.00.03

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002.222.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

E-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института <http://zioc.ru/>

18 января 2018 года

Дата приема к защите

31 января 2018 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК vak2.ed.gov.ru

7 февраля 2018 года

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)**

На правах рукописи



Борисов Денис Дмитриевич

**РЕАКЦИИ ДОНОРНО-АКЦЕПТОРНЫХ ЦИКЛОПРОПАНОВ ИЛИ
СТИРИЛМАЛОНАТОВ С АЛЬДЕГИДАМИ, ПРОТЕКАЮЩИЕ С УЧАСТИЕМ
1,2-ЦВИТТЕР-ИОННЫХ ИНТЕРМЕДИАТОВ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2018

Работа выполнена в лаборатории химии diaзосоединений
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Новиков Роман Александрович
кандидат химических наук, старший
научный сотрудник лаборатории химии
диазосоединений ИОХ РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Травень Валерий Федорович
доктор химических наук, профессор,
декан ВХК РАН, факультета РХТУ
им. Д.И. Менделеева

Будынина Екатерина Михайловна
кандидат химических наук, ведущий
научный сотрудник лаборатории
химической кинетики, кафедры
химической кинетики Химического
факультета МГУ им. М.В.Ломоносова

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Институт химии Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего профессионального образования Санкт-
Петербургского государственного университета

Защита диссертации состоится «11» апреля 2018 г. в 11⁰⁰ часов на заседании
Диссертационного совета Д 002.222.01 в Федеральном государственном бюджетном
учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу:
119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института органической химии им.
Н.Д. Зелинского РАН и на официальном сайте Института <http://zioc.ru>

Автореферат разослан « 14 » февраля 2018 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по
адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47, ученому секретарю
Диссертационного совета ИОХ РАН.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
Д 002.222.01 ИОХ РАН
доктор химических наук



А. Д. Дильман

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Тенденции современного органического синтеза требуют получения сложнофункционализированных структур из доступных и простых соединений за минимальное число стадий. В качестве одних из таких удобных исходных соединений в настоящий момент широко используются циклопропаны с донорными и акцепторными заместителями в вицинальном положении – донорно-акцепторные циклопропаны (ДАЦ).

Известно, что ДАЦ благодаря наличию высокополяризованной С–С связи между донорным и акцепторным заместителями в цикле способны к раскрытию цикла под действием кислот Льюиса с образованием 1,3-цвиттер-ионных интермедиатов, которые далее вступают в реакции с широким кругом субстратов: алкенами, алкинами, диенами, альдегидами, кетонами, имидами, нитронами, гетероароматическими соединениями и др. Способность ДАЦ вступать в реакции циклоприсоединения с различными субстратами широко используется для конструирования пяти-, шести- и семичленных карбо- и гетероциклов, что делает их удобными синтонами в органическом синтезе.

В последние годы химия ДАЦ переживает расцвет: разрабатываются новые подходы к их синтезу, подробно изучается их реакционная способность; появилось большое количество работ, посвященных использованию ДАЦ в полном синтезе природных соединений. Особое внимание среди обширного ряда ДАЦ уделяется 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатам (АЦДК). Интерес к этим соединениям связан главным образом с их легкой доступностью и высокой реакционной способностью. При этом наряду с реакциями АЦДК, выступающими в качестве источников 1,3-цвиттер-ионов, были обнаружены и другие типы их реакционной способности, обусловленные, в частности, генерированием 1,2-цвиттер-ионных интермедиатов при взаимодействии АЦДК с трихлоридом галлия, которые недавно были получены и охарактеризованы в нашей лаборатории. Илидная структура этих комплексов была однозначно доказана методами 1D и 2D ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{35}Cl , ^{69}Ga , ^{71}Ga с применением двумерных корреляционных методик COSY, NOESY, HSQC и HMBC. Использование галлиевых комплексов с подобной структурой открывает новые направления в химии ДАЦ.

Целью работы являлось изучение химических превращений 1,2-цвиттер-ионных интермедиатов, генерируемых из диметил-2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов под действием GaCl_3 , с ароматическими альдегидами; исследование возможности использования стирилмалонатов, являющихся синтетическими эквивалентами АЦДК, в реакциях с альдегидами в присутствии различных кислот Льюиса, а также изучение механизмов протекающих процессов и химических свойств образующихся соединений.

Научная новизна работы. На основе реакций АЦДК и изомерных им стирилмалонатов с альдегидами под действием GaCl_3 или $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ открыты новые каскадные реакции, приводящие к инденилмалонатам, индено[1',2':2,3]индено[2,1-*b*]фуранонам, 3,7-диоксабицикло[3.3.0]октанам или 5,6-дигидропиранонам. Ключевой стадией этих реакций является генерирование галлиевых 1,2-цвиттер-ионных интермедиатов или комплексов стирилмалонатов с BF_3 , что принципиально отличает эти реакции от известных ранее реакций АЦДК с альдегидами в присутствии других кислот Льюиса. Изучено влияние электронных эффектов заместителей реагирующих субстратов на ход протекающих процессов. Так, например, выходы 5,6-дигидропиранонов существенно возрастают в случае ароматических альдегидов, содержащих электроноакцепторные заместители. Показано также, что использование полиароматических альдегидов в качестве лигандов в реакции [4+2]-димеризации 1-нафтилциклопропандикарбоксилата позволяет кардинально изменить стереоселективность данного процесса.

Для всех рассмотренных реакций найдены условия селективного их протекания, зависящие от температуры и количества используемых реагентов (GaCl_3 и альдегидов); для каждого процесса предложены возможные механизмы его протекания.

Практическая значимость работы. Разработаны новые эффективные методы синтеза замещенных инденилмалонатов, индено[1',2':2,3]индено[2,1-*b*]фуранонов, 3,7-диоксабицикло[3.3.0]октанонов и 5,6-дигидропиранонов, исходя из АЦДК или стирилмалонатов и альдегидов под действием GaCl_3 или $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Данные методы позволяют путем изменения условий реакции в одну стадию регио- и диастереоселективно получать указанные соединения с подавляющим преобладанием каждого из них. Изучены некоторые химические превращения полученных соединений, в частности, реакции восстановления, окисления, изомеризации, аминирования и декарбоксилирования, позволяющие легко функционализировать получаемые структуры.

Некоторые из полученных соединений на предварительных испытаниях проявили биологическую активность против сенной палочки «*Bacillus subtilis ATCC 6633*» (грамположительная бактерия), резистентного к пенициллинам штамма золотистого стафилококка «*Staphylococcus aureus ИНА 00761 (MRSA)*», кишечной палочки «*Escherichia coli ATCC 25922*» (грамотрицательная бактерия), плесневых грибов «*Aspergillus niger ИНА 00760*» (микроспизет).

В целом, представленная работа вносит значительный вклад в создание новых методов органического синтеза, а также в химию 1,2-цвиттер-ионных интермедиатов, донорно-акцепторных циклопропанов и стирилмалонатов.

Публикации. По результатам проведенных исследований опубликовано 4 статьи в ведущих отечественных и зарубежных журналах и 2 тезисов докладов на российской и международной научных конференциях.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на Научной конференции грантодержателей РНФ «Фундаментальные химические исследования XXI-го века» (Москва, 2016), Европейском симпозиуме по органической химии «ESOC-2017» (Кёльн, 2017).

Структура и объем работы. Материал диссертации изложен на 134 страницах и состоит из введения, обзора литературы на тему «Реакции ДАЦ с соединениями, содержащими связи C=O, C=N, C≡N, N=N, N=O», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Библиографический список состоит из 71 наименования.

Диссертационное исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 14-13-01054 и 14-13-01054-П).

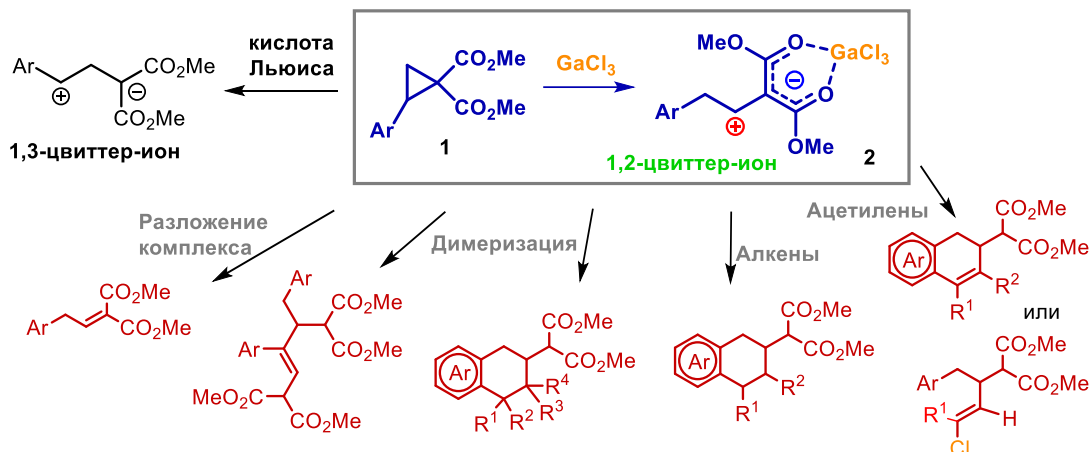
Автор выражает благодарность д.х.н. Ю.В. Томилову и к.х.н. Р.А. Новикову за совместную работу, анализ и обсуждение полученных результатов, к.х.н. Е.В. Шулишову за бесценные советы в проведении экспериментальных работ, к.х.н. Л.Г. Менчикову и к.х.н. Е.А. Князевой за ценные советы при оформлении диссертации и плодотворные дискуссии по поводу полученных результатов, а также супруге И.А. Борисовой за помощь, дискуссию и всемерную поддержку в период написания настоящей работы. Также автор выражает теплые слова благодарности всему коллективу лаборатории химии diaзосоединений за ценные советы, помощь и поддержку во всех начинаниях и всему аспирантскому набору 2014-го года за создание прекрасной рабочей атмосферы и полезные диспуты в период создания данного материала.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Представленная диссертационная работа является продолжением изучения синтетических возможностей открытых в нашей лаборатории 1,2-цвиттер-ионов, генерируемых из диметил-2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов (АЦДК) под действием безводного GaCl₃. 1,2-Цвиттер-ионы способны вступать во взаимодействие с обширным кругом субстратов, открывая новые пути протекания реакций с образованием ранее неизвестных структур с использованием небольшого числа экспериментальных стадий (схема 1).

Основным направлением настоящей работы является изучение реакций альдегидов с 1,2-цвиттер-ионами, генерируемыми как из АЦДК, так и впервые использованных для этого изомерных им стирилмалонатов под действием GaCl₃ и других кислот Льюиса. Для всех открытых процессов предложены возможные механизмы протекания реакций.

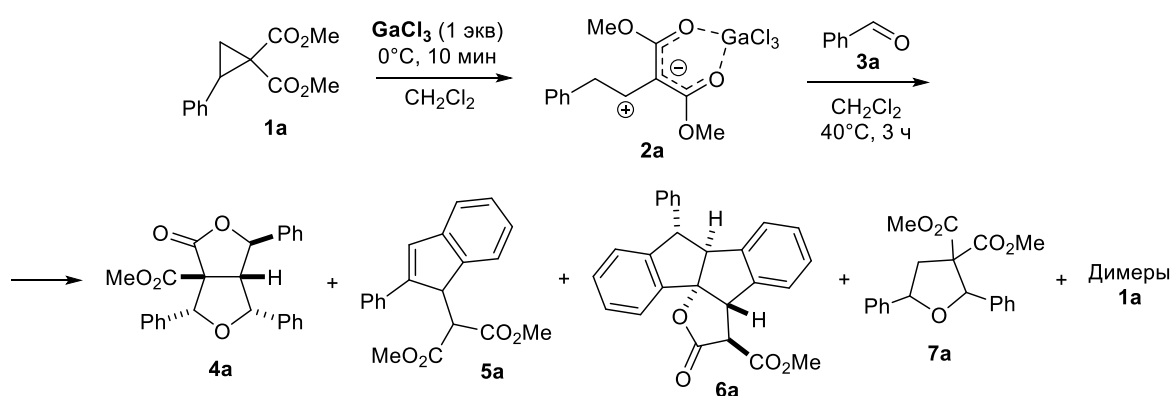
Схема 1



1. Реакции АЦДК с альдегидами, протекающие через предварительное генерирование 1,2-цвиттер-иона

На первом этапе работ нами была проведена модельная реакция между диметил-2-фенилциклопропан-1,1-дикарбоксилатом (АЦДК) и бензальдегидом с предварительным генерированием 1,2-цвиттер-иона под действием GaCl_3 . Оказалось, что в указанных условиях происходит образование смеси пяти продуктов (схема 2). Димеры АЦДК **1a** и продукт [3+2]-циклоприсоединения **7a** были известны и были оптимизированы условия их получения. Продукты **4a–6a** получены в этих реакциях впервые, в связи с чем была поставлена задача по подбору условий для их селективного получения.

Схема 2



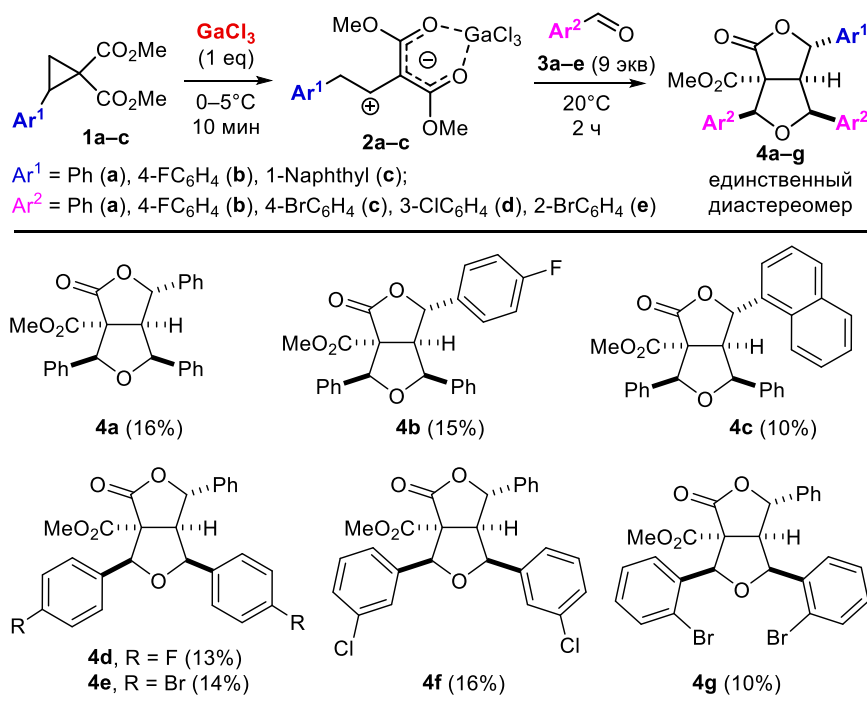
С целью исследования возможности селективного получения каждого из обнаруженных продуктов было проведено большое число оптимизационных экспериментов, в результате которых были определены условия селективного образования каждого из целевых продуктов реакции (**4a–6a**). Оказалось, что направление и селективность взаимодействия 1,2-цвиттер-иона с бензальдегидом определяется несколькими факторами и, прежде всего, температурой и временем реакции, а также количеством исходного альдегида.

1.1. Реакции генерируемых из АЦДК 1,2-цивиттер-ионов с альдегидами, приводящие к образованию 3,7-диоксабицикло[3.3.0]октанового скелета

Нами установлено, что селективное образование диоксабицикло[3.3.0]октан-2-она **4a** происходит лишь в узком диапазоне температур (10–20°C) и при использовании 5–9-кратного мольного избытка бензальдегида. Однако даже в этих условиях выход целевого лактона **4a** не превышал 18%. При этом основными побочными продуктами были димеры АЦДК **1a**, получающиеся в результате трансформации галлиевого цвиттер-иона **2a**. Тем не менее, несмотря на сравнительно низкий выход, лактон **4a** выделялся достаточно легко: после отделения избытка бензальдегида и димеров с помощью небольшой флэш-хроматографии он практически полностью кристаллизовался из этанола в чистом виде в виде крупных кристаллов.

В оптимизированных условиях был получен также ряд других лактонов **4**, причем в реакцию удалось ввести не только замещенные циклопропаны, но и альдегиды с различными заместителями в ароматическом кольце (схема 3). При этом при низкой температуре (ниже 10°C) протекает в основном [3+2]-циклоприсоединение с образованием замещенного тетрагидрофурана **7a**, а при температуре выше 20°C преимущественно получается инденилмалонат **5a**, а затем и пентациклический лактон **6a**.

Схема 3



Как и в случае **4a**, выходы целевых лактонов **4b–g** оказались достаточно низкими, но реакция протекала диастереоселективно. Во всех случаях получался лишь один диастереомер при формировании пяти стереоцентров в одном процессе, причем другие

диастереомеры обнаружить не удалось даже в минорном количестве. Для соединений **4a**, **4b** и **4f** был выполнен рентгеноструктурный анализ, однозначно подтверждающий строение бициклических лактонов (рис. 1).

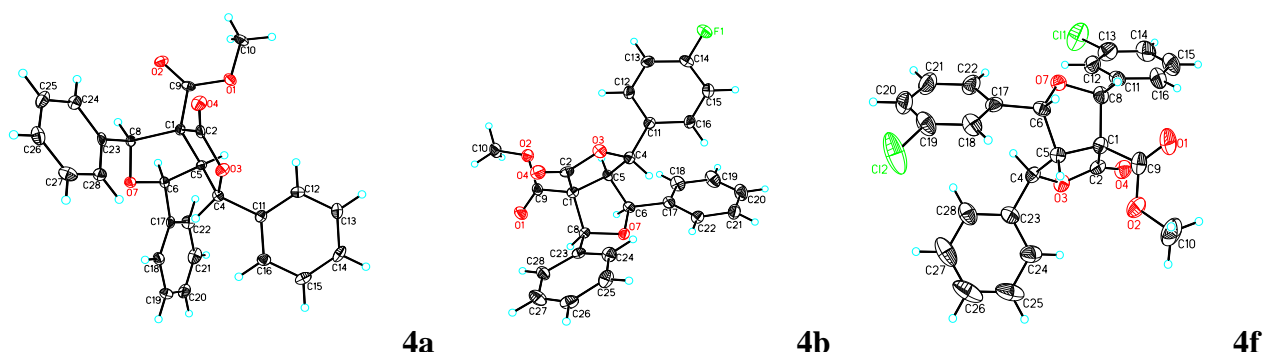
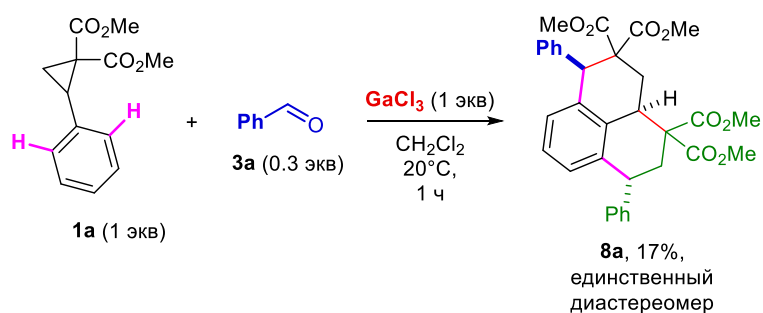


Рис. 1. РСА соединений **4a**, **4b** и **4f** в представлении атомов тепловыми эллипсоидами с вероятностью 50%.

При варьировании количества АЦДК **1a** нами было обнаружено, что в условиях образования лактонов **4** (10–20°C) использование значительного избытка АЦДК меняет направление процесса в сторону образования нового продукта — трициклического производного **8a**. Реакция протекает диастереоселективно путем сочетания двух молекул **1a** и одной молекулы бензальдегида с отщеплением молекулы воды (схема 4). При этом две молекулы АЦДК сочленяются по типу [3+3]-циклодимеризации, а молекула бензальдегида встраивается по типу [1+5]-аннелирования. Побочными продуктами здесь также являются димеры **1a**. Интересно отметить, что в ходе данного процесса в одной молекуле АЦДК замещение происходит по обоим *орто*-положениям бензольного кольца.

Схема 4



Механизм образования диоксацикло[3.3.0]октанонов **4** представляет собой сложный каскадный процесс и является нетипичным для химии АЦДК. Вероятно, реакция начинается с первоначального генерирования галлиевого 1,2-цвиттер-иона **2** (схема 5). Последний частично реагирует с альдегидами и частично превращается в димеры по известным направлениям. Однако в некоторой степени параллельно протекает и процесс, ведущий в конечном счете к образованию бициклических лактонов **4**. В этом случае, по-видимому, атом галлия в 1,2-цвиттер-ионе **2** координирует молекулу

альдегида, что делает его сферу шести-координационной (**I**). Возможность образования данного типа интермедиатов была показана нами напрямую в ЯМР эксперименте путем фиксации комплекса **I-а** (рис. 2).

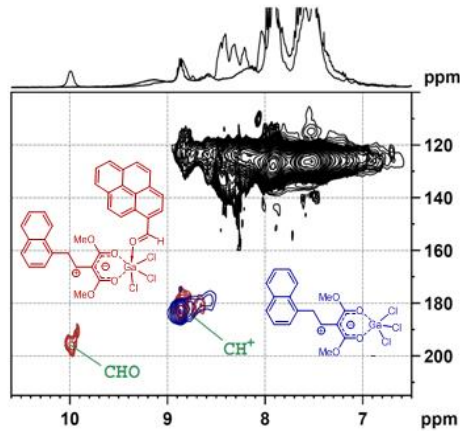
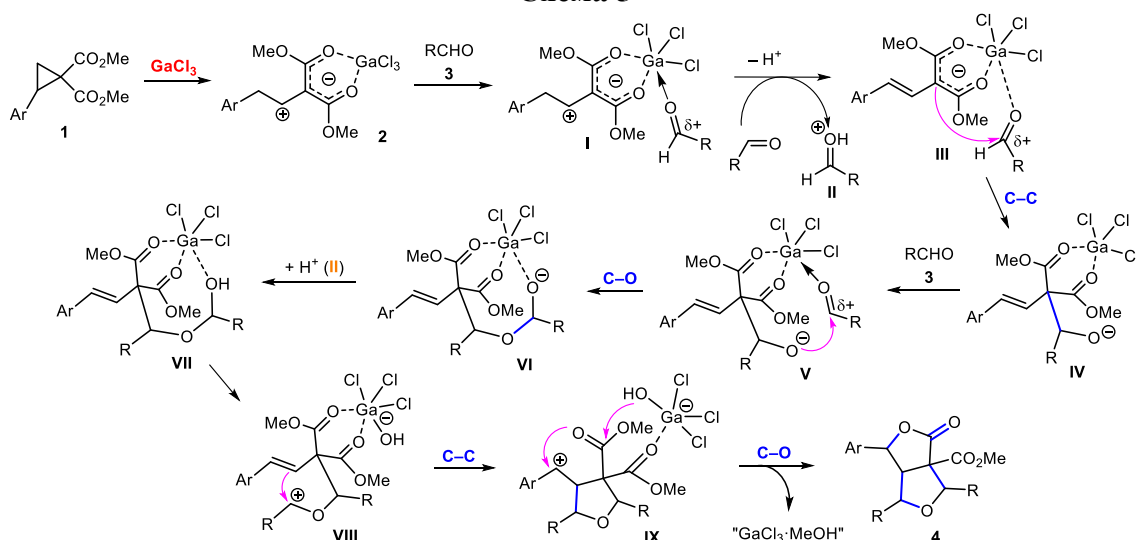


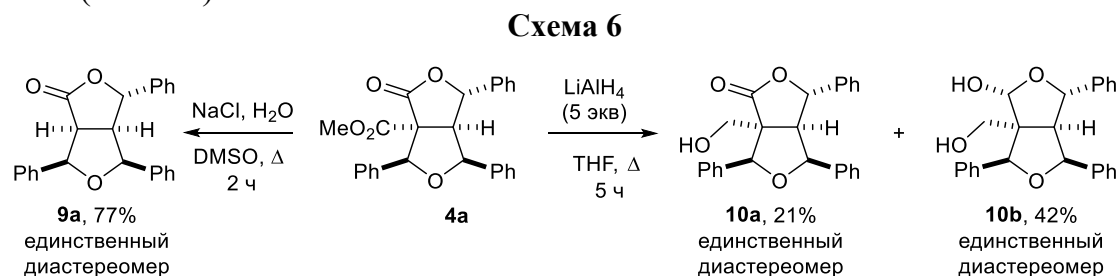
Рис. 2. 2D $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HSQC ЯМР спектр (область ароматических протонов) галлиевых комплексов при 0°C .

Далее интермедиат **I** вступает в каскад превращений, связанных с формированием связей C–C и C–O, с образованием интермедиата **VI**, а после его протонирования образуется интермедиат **VII**. Последний содержит полуацетальный фрагмент на месте одной из бывших альдегидных групп, который под действием обладающего льюисовской кислотностью атома галлия может легко давать карбокатионный интермедиат **VIII**. Далее происходит внутримолекулярная циклизация по двойной связи стирильного фрагмента с формированием нового карбокатионного центра **IX**, который в свою очередь циклизуется по карбоксилатной группе с отщеплением метанола, приводя к образованию целевого бициклического лактона **4**. При этом можно предположить, что некоторые стадии этого механизма могут быть обратимыми, что дополнительно усложняет целевое направление процесса и обуславливает низкие выходы образующихся лактонов **4** (схема 5).

Схема 5

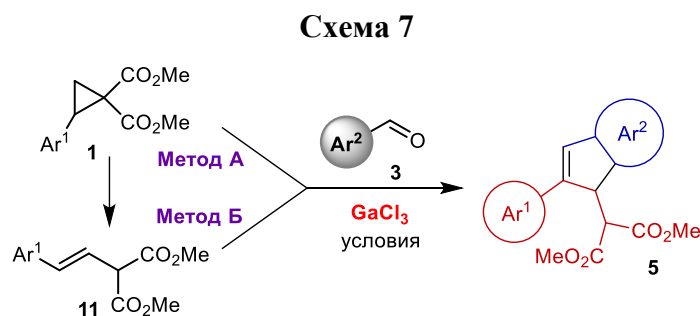


Изучены также некоторые химические превращения диоксибицикло[3.3.0]октанона **4a**. Так, данное соединение легко вступает в реакцию декарбоксилирования (реакция Крапчо), а также восстанавливается алюмогидридом лития, образуя спирты **10a** и **10b**. При этом исходная конфигурация стереоцентров диоксибицикло[3.3.0]октанона **4a** сохраняется (схема 6).



1.2. Реакции АЦДК и стирилмалонатов с альдегидами в присутствии GaCl_3 , протекающие с образованием инденилмалонатов и пентациклических лактонов

При повышении температуры реакции и изменении количества альдегида происходит смещение селективности процесса в сторону образования инденов **5a** и пентациклических лактонов **6a**. Как и в случае с диоксибицикло[3.3.0]октан-2-онами **4**, реакция осложняется побочным процессом димеризации 1,2-цвиттер-иона. С целью подавления этого побочного процесса нами был успешно использован вместо ДАЦ его изомер — стирилмалонат **11a**, благодаря чему кроме практически полного подавления процесса димеризации удалось существенно повысить выход продуктов. При этом оптимальными условиями образования продуктов **5** и **6** является проведение реакции в 1,2-дихлорэтаноле при 60°C . При этом процесс идет ступенчато, на первой стадии уже за 15–20 минут исходные реагенты полностью превращаются в инден **5**, который затем медленно превращается в лактон **6** (для полной конверсии обычно требуется несколько часов). Контролируя протекание реакции (с помощью ТСХ или ЯМР) можно селективно получать тот или иной продукт, таким образом был получен ряд замещенных инденов **5** (схема 7) и лактонов **6** (схема 8).



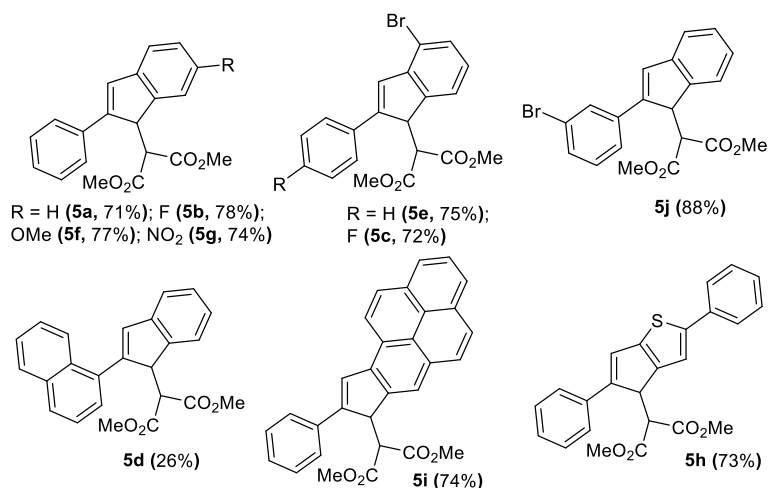
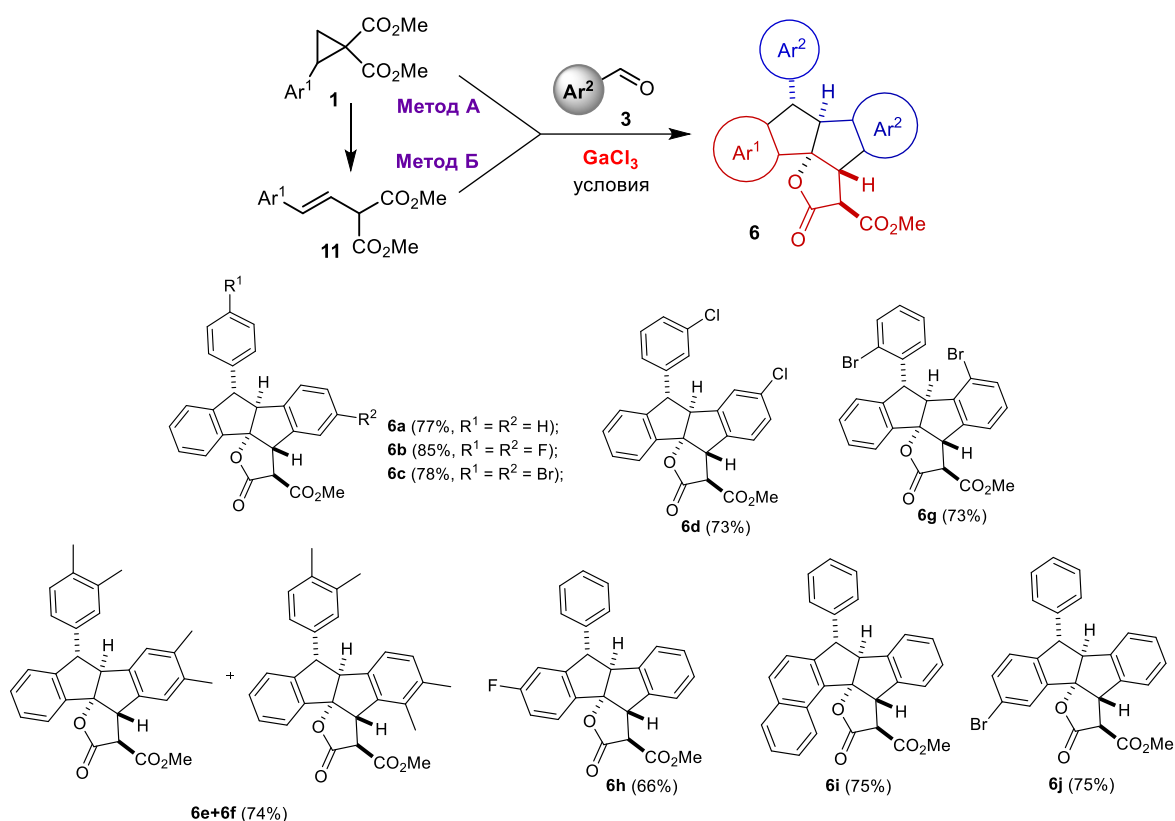


Схема 8

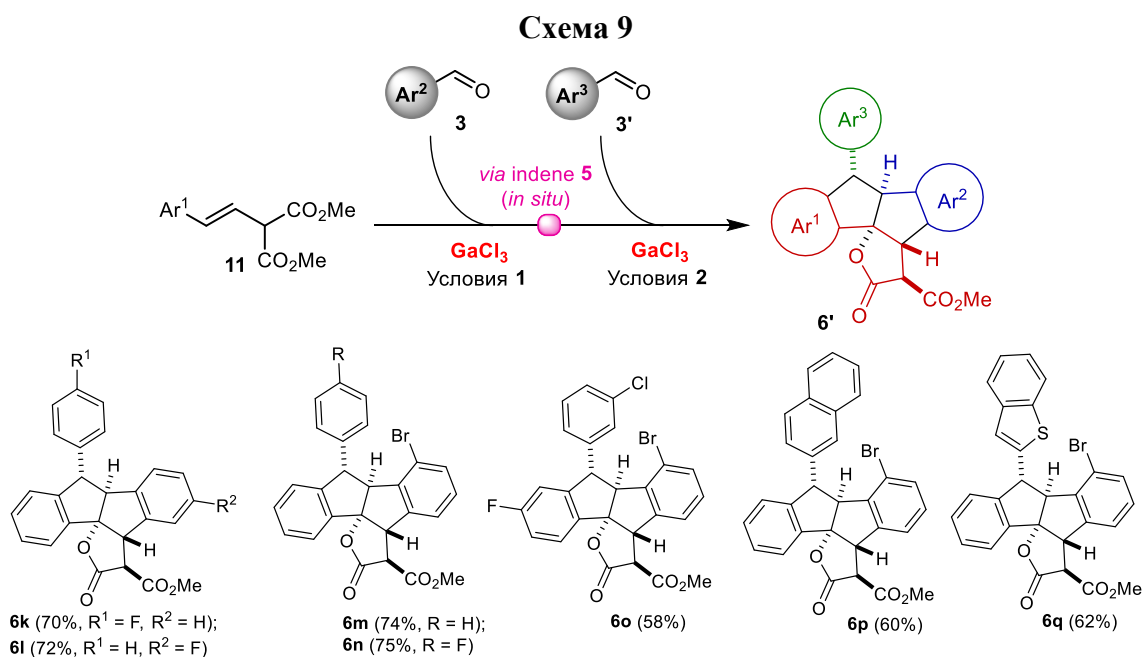


В ходе работ по данному направлению нам также удалось создать эффективный подход для проведения трехкомпонентной реакции селективного сочетания двух различных альдегидов. Представленный метод базируется на предварительном генерировании *in situ* индена **5** (или инденового комплекса) в строго контролируемых условиях из стирилмалоната, в качестве эквивалента ДАЦ, и первой молекулы альдегида **3**. Селективно сгенерированный инден сразу же вводится в реакцию со второй молекулой альдегида **3'** в присутствии дополнительного количества GaCl₃ с формированием целевого пентациклического лактона **6**. При этом GaCl₃ играет в процессе ключевую роль. Для успешности подхода необходимо строго соблюдать условия проведения обеих

стадий. Реакция протекает регио- и диастереоселективно, позволяя получать только один «кросс»-лактон **6'** из четырех возможных продуктов реакции:

Синтетический потенциал и эффективность подхода были продемонстрированы на селективном введении двух очень близких альдегидов (**3a** и **3b**) последовательно в разные положения пентациклов **6k** и **6l**. Реакция протекает региоселективно: продукты сочетания двух одинаковых альдегидов практически не образуются. Для двух различных по активности альдегидов контроль региоселективности значительно упрощается.

Таким способом нами был получен ряд соединений с различными заместителями как в обоих альдегидах, так и в ДАЦ. Следует отметить, что в реакцию вступают и гетероароматические альдегиды. Таким образом, нами разработан простой метод регио- и диастереоселективного синтеза сложных полигетероциклических структур в одну стадию и из простых исходных соединений (схема 9).



Для соединений **6a** и **6p** был выполнен рентгеноструктурный анализ, однозначно подтверждающий их строение (рис. 3).

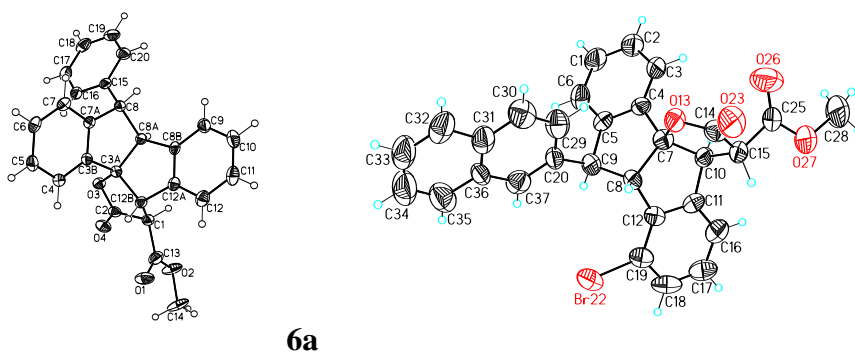
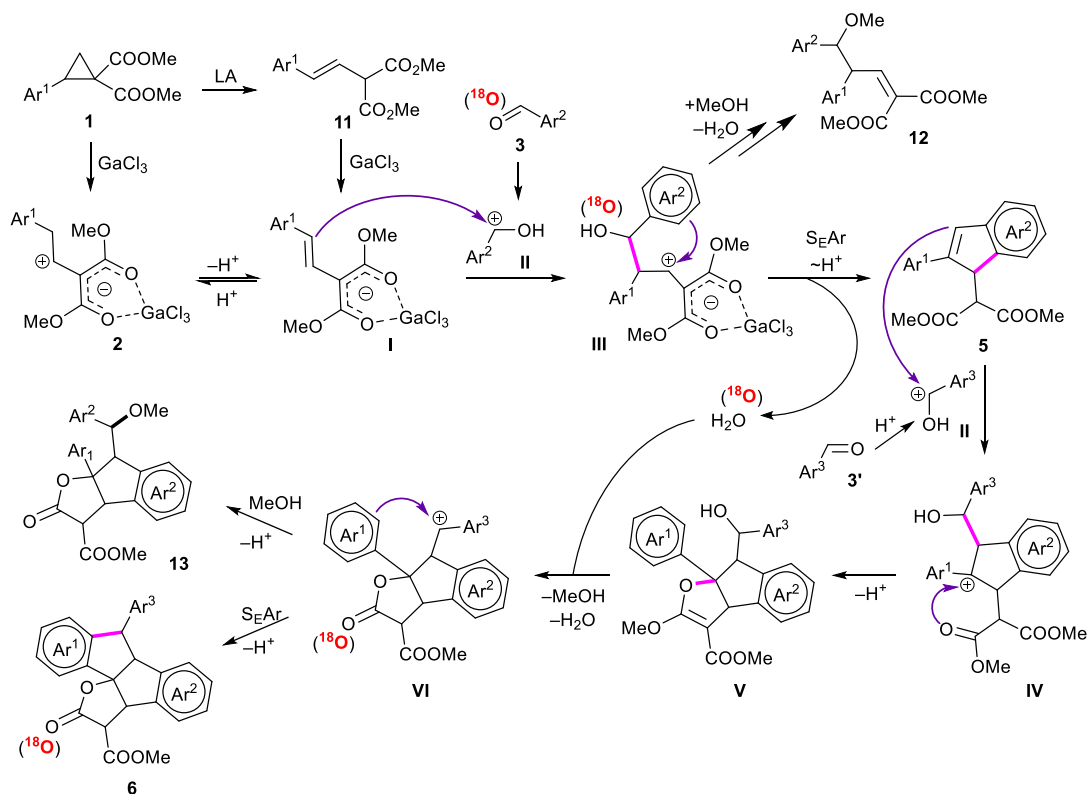


Рис. 3. РСА соединений **6a** и **6p** в представлении атомов тепловыми эллипсоидами с вероятностью 50%.

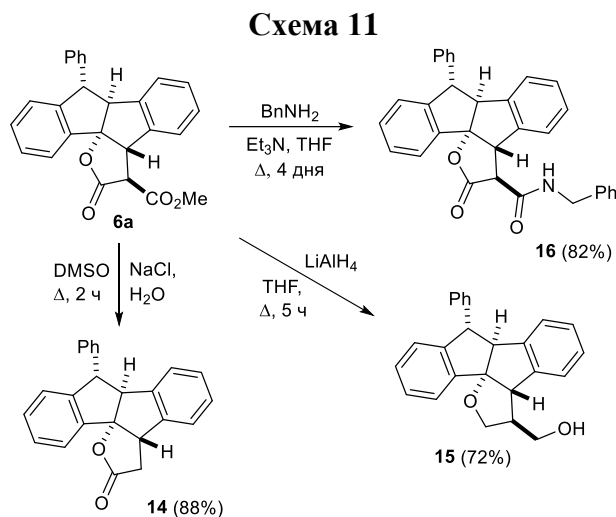
Механизм реакций, по-видимому, заключается в первоначальном образовании галлиевого интермедиата **I**, который и дает весь набор реакций с альдегидами. Он находится в растворе в равновесии с 1,2-диполем **2**, зависящем от условий. При использовании стирилмалоната **11** равновесие сильно сдвигается в пользу **I**, а скорость димеризации становится намного меньше, чем скорость реакции с альдегидом, поэтому этот способ генерации более эффективен. Молекула альдегида активируется либо кислотой Льюиса, либо отщепляющимся протоном **II** и затем реагирует с интермедиатом **I** по анионному центру. При этом положительный заряд сдвигается от бензильного центра с формированием 1,2-диполярной галлиевой структуры **III** с последующей внутримолекулярной электрофильной атакой по ароматическому кольцу и отщепление воды с образованием инденовой структуры **5** (возможно, в виде галлиевого комплекса). Последний может быть либо выделен на этой стадии, либо введен в дальнейшие превращения. Эта стадия также определяет возможность реализации селективной трехкомпонентной реакции. Также имеется возможность перехвата метанолом интермедиатов **III** и **VI** с образованием минорных продуктов **12** и **13**.

Для дополнительного подтверждения представленного механизма был проведен опыт с введением в реакцию меченного ^{18}O бензальдегида с обогащением 50%. При этом согласно масс-спектрам метка находилась в лактонном фрагменте с аналогичным обогащением, что подтвердило наши предположения (схема 10).

Схема 10

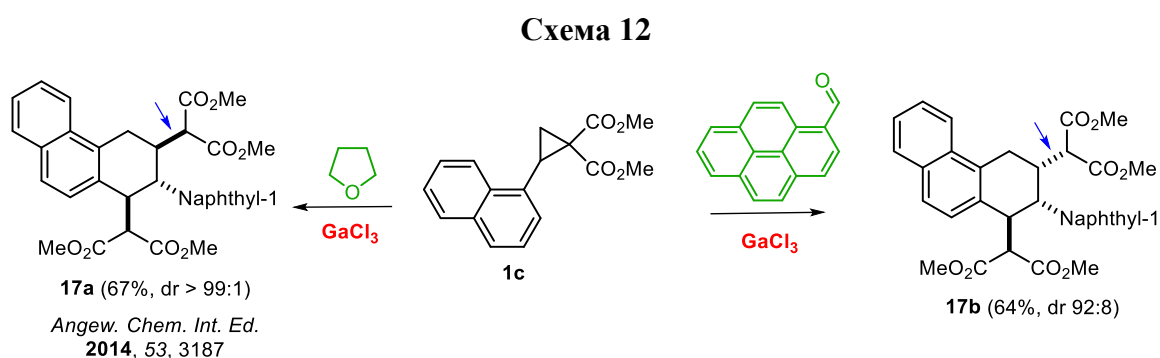


Для пентациклического лактона **6a** был изучен ряд химических превращений. Так, данное соединение легко вступает в реакцию декарбоксилирования (реакцию Крапчо), восстанавливается алюмогидридом лития, образуя спирт **15**, реагирует с бензиламином с образованием соответствующего амида **16**; при этом исходная конфигурация стереоцентров сохраняется (схема 11).



1.3. Стереоселективная димеризация 2-(1-нафтил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата в присутствии GaCl_3 и полиароматических альдегидов

Известно, что при димеризации ДАЦ в присутствии GaCl_3 и ТГФ в качестве лиганда образуется димер **17a**. Нами впервые было найдено, что при димеризации ДАЦ **1c** в присутствии GaCl_3 и полиароматических альдегидов в качестве лигандов образуется продукт **17b**, обладающий другой стереоконфигурацией заместителей (схема 12).



Следует отметить, что это первый пример подобного направленного контроля диастереоселективности образующихся димеров ДАЦ. Диастереоселективность описанных ранее процессов димеризации ДАЦ определяется природой субстратов (характер заместителей, тип реакции, и т.п.): ее не удастся контролировать изменением условий и направленно получать тот или иной диастереомер для одного и того же продукта реакции с идентичными заместителями и с отличием только в стереохимии.

Изучение влияния ароматических альдегидов в качестве лигандов на диастереоселективность процесса [4+2]-циклодимеризации циклопропана **1c** показало (Таблица 1), что альдегиды с объемными арильными заместителями — 9-антраценилальдегид и 1-пиренилальдегид — показывают намного более высокую диастереоселективность и приводят к значительному преобладанию диастереомера **17b**, причем наилучшую диастереоселективность дает 1-пиренилальдегид. В последних двух случаях приходится использовать более жесткие условия проведения реакции из-за снижения реакционной способности промежуточных галлиевых комплексов, что объясняется стерическим объемом ароматических заместителей в альдегидах.

Таблица 1. Влияние лигандов на диастереоселективность димеризации 2-нафтилциклопропан-1,1-дикарбоксилата (Условия реакции: 0.8 ммоль **1c** в 5 мл растворителя).

№ опыта	Лиганд	Экв	Соотношение диастереомеров	Выход (%)
1	—	—	>95:5	<20 ^c
2	ТГФ ^a	1	>99:1	67
3	PhCHO ^a	3	40:60	68
4	PhCHO ^a	6	65:35	<50
5	1-NaphtylCHO ^a	2.5	60:40	60 ^d
6	9-AntracenylnCHO ^b	1.5	12:88	65
7	1-PyrenylCHO ^b	1.5	8: 92	64

^a CH₂Cl₂, 40°C, 40 минут. ^b ДХЭ, 80°C, 1 ч. ^c Значительная полимеризация. ^d Выход по данным ЯМР

Следует отметить, что количество используемого альдегида также влияет на диастереоселективность процесса. Так, значительный избыток бензальдегида сильно снижает содержание второго диастереомера, что, по-видимому, происходит из-за перекомплексации промежуточных галлиевых комплексов избытком бензальдегида, что нивелирует действие лиганда. На рисунке 4 показаны ключевые различия между обоими диастереомерами в спектрах ЯМР ¹H, ¹H-NOESY.

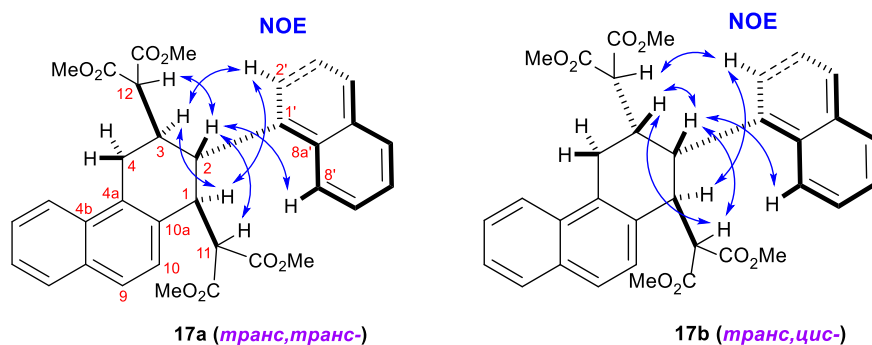
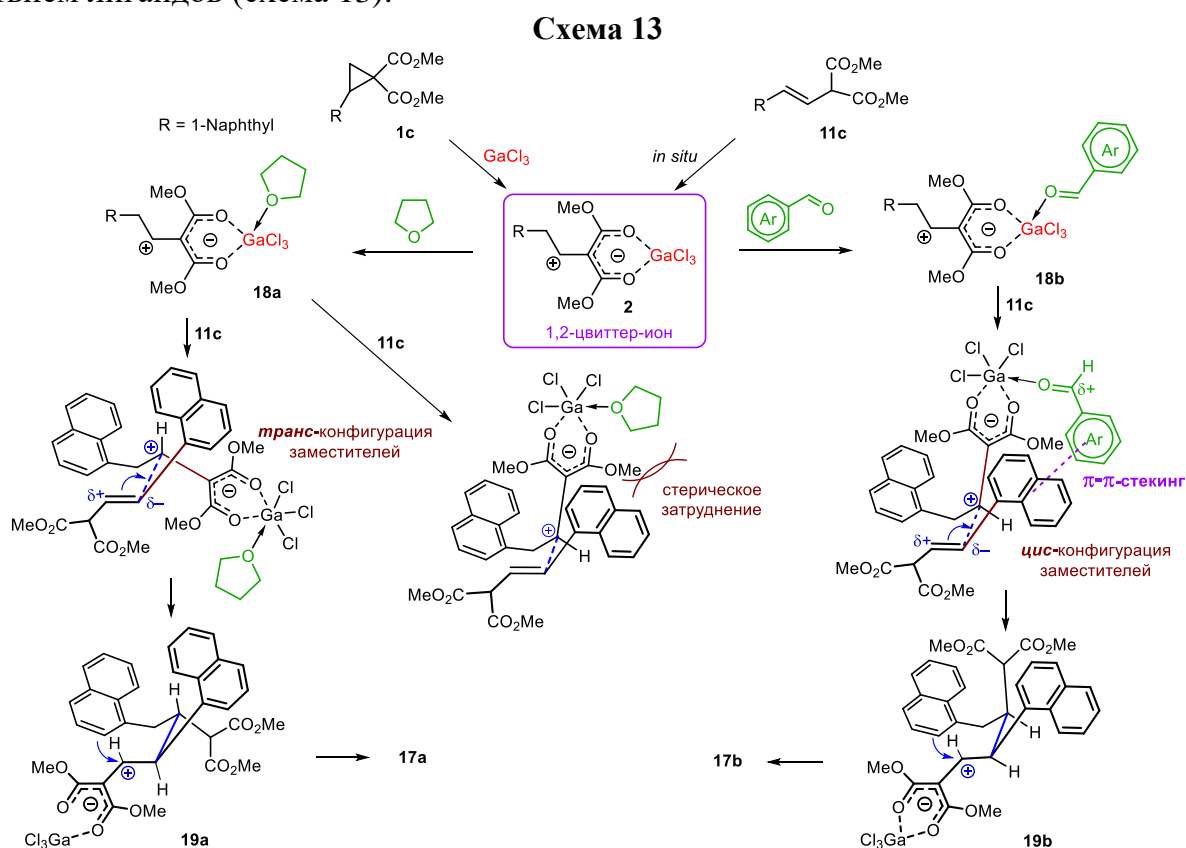


Рис. 4. Ключевые кросс-пики, определяющие стереохимию соединений **17a** и **17b**

На основании полученных данных и известных ранее можно предложить следующий механизм реакции, объясняющий причины изменения диастереоселективности под действием лигандов (схема 13).



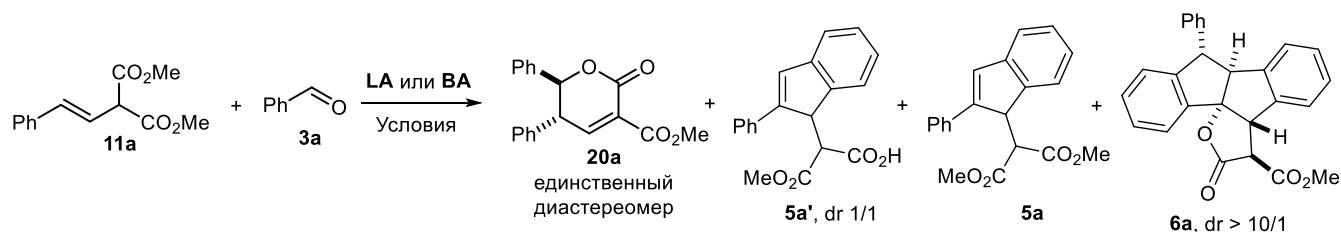
Первая стадия процесса — генерирование 1,2-цвиттер-иона (2). Далее происходит координация лиганда по атому галлия комплекса 2, что приводит к интермедиатам 18a,b. Различие в интермедиатах 18a и 18b заключается лишь в структуре лиганда, координированного по атому галлия, поэтому дальнейшая судьба этих интермедиатов в определенном интервале условий оказывается схожей — они димеризуются по типу [4+2]-аннелирования с образованием тетрагидрофенантренового скелета 17. Разница в структуре лигандов кардинально сказывается на стереохимическом результате реакции. Можно предположить две основные причины изменения диастереоселективности — сильный стерический эффект лиганда, а также π-π-стекинг лиганда с одним или обоими нафтильными заместителями из исходного циклопропана. Возможно реализуются сразу оба механизма в совокупности, а альдегидная группа обеспечивает нужную силу связи лиганда с атомом галлия и регулирует его льюисовскую кислотность. Наблюдаемые изменения диастереоселективности при варьировании различных альдегидных лигандов согласуются с обоими путями — наилучшие результаты получаются при увеличении ароматической π-системы альдегида при одновременном увеличении стерического объема заместителя.

2. Реакции стирилмалонатов с альдегидами, протекающие в присутствии других кислот Льюиса и кислот Брендстеда

С целью расширения синтетического потенциала стирилмалонатов в реакциях с альдегидами вместо трихлорида галлия был изучен обширный ряд кислот Льюиса и кислот Брендстеда.

Хотя сами по себе стирилмалонаты давно известны в органической химии, данных об их использовании практически нет, а число известных стирилмалонатов ограничено. Поэтому в качестве первого шага мы детально изучили их взаимодействие с бензальдегидом в различных условиях для выявления основных направлений протекающих процессов (схема 14).

Схема 14



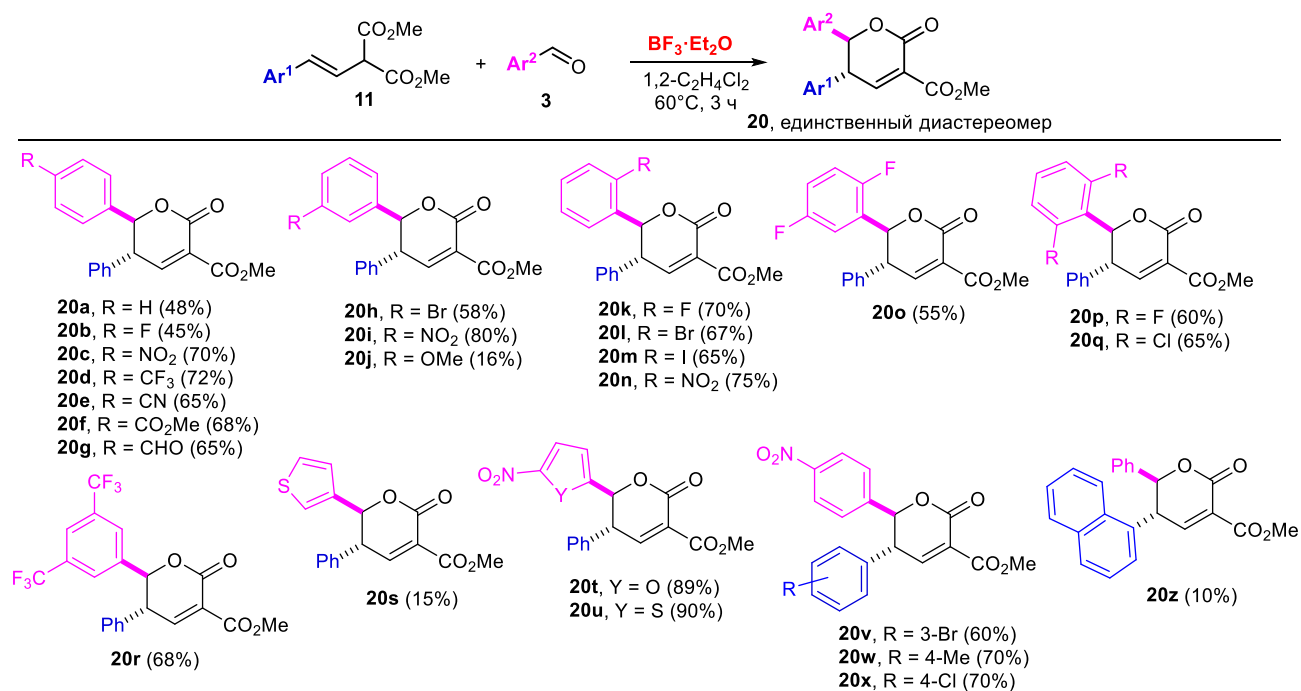
При этом наряду с ожидаемыми инденом **5a** и пентациклическим лактоном **6a** нами впервые был получен 5,6-дигидропиранон **20a**. В этих превращениях индены образуются в виде смеси двух форм — диэфира **5a** и моно-кислоты **5a'**, причем последняя получается в виде эквимольной смеси двух диастереомеров.

Реакция стирилмалоната **11a** с бензальдегидом **3a** протекает при действии различных кислот Льюиса с образованием одних и тех же соединений **5a**, **5a'**, **6a**, **20a**, соотношение которых зависит от конкретно используемой кислоты Льюиса. При этом экспериментально было установлено последовательное превращение указанных соединений в ряду **20a** → **5a/5a'** → **6a** при ужесточении условий реакции. При этом необходимо использование достаточно сильной кислоты Льюиса, чтобы реакция протекала эффективно. Выяснилось, что сильные кислоты Брендстеда, в частности трифторметансульфо кислота и бис(трифторметан)сульфонимид, также способны катализировать реакцию стирилмалоната **11a** с бензальдегидом **3a** с образованием тех же самых соединений с преобладанием инденов **5a/5a'**. Реакция протекает с почти полной конверсией стирилмалоната, однако сопровождается значительной олигомеризацией, в связи с чем выходы инденов **5a/5a'** оказываются невысокими. Более слабые трифторуксусная и *n*-толуолсульфо кислоты оказались неактивными.

Таким образом, при исследовании реакции стирималоната **11a** с бензальдегидом **3a** удалось обнаружить ряд закономерностей. В том числе и новое направление их

взаимодействия — образование дигидропиранона **20a**, которое наиболее эффективно протекает при использовании $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Для данного процесса была проведена оптимизация условий реакции и в этих условиях (ДХЭ, 60 °С, 3 ч) при использовании различных стирилмалонатов и альдегидов был синтезирован представительный ряд замещенных 5,6-дигидропиранонов **20** исключительно в виде *транс*-изомеров (схема 15).

Схема 15



Наибольшие выходы продуктов **20** достигаются при использовании в реакции ароматических альдегидов с электроноакцепторными заместителями (NO₂, CN, CO₂Me, CHO, CF₃). В реакцию хорошо вступают и галоген-замещенные бензальдегиды, включая иод-производные. Реакции одинаково хорошо протекают для *орто*-, *мета*- и *пара*-замещенных производных, в том числе и с несколькими заместителями в бензольном кольце. Также можно успешно использовать и гетероароматические альдегиды, например фурановые и тиофеновые производные. Альдегиды с сильнодонорными заместителями в ароматическом кольце реагируют гораздо хуже: в тех же условиях наблюдается невысокая конверсия стирилмалонатов, а в более жестких условиях происходит образование большого количества побочных продуктов.

Для соединений **20a** и **20t** был выполнен рентгеноструктурный анализ, однозначно подтверждающий их строение (рис. 5).

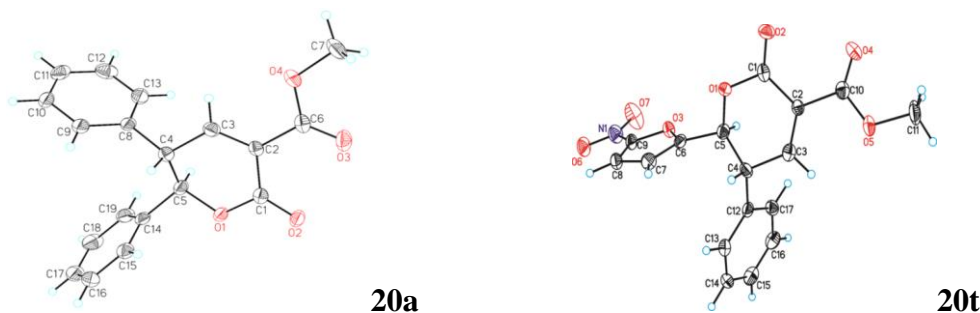
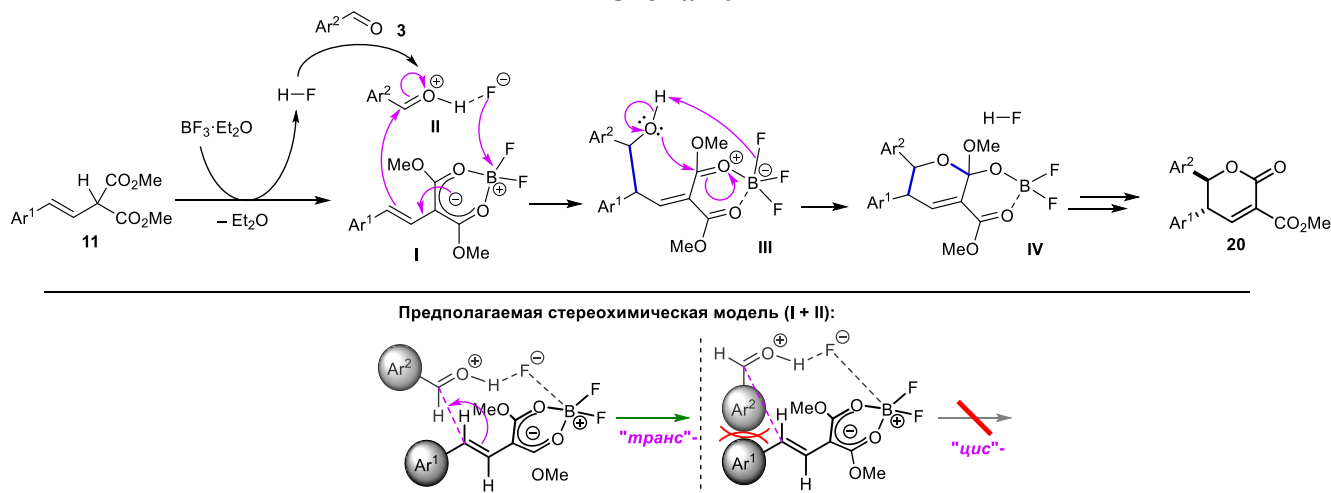


Рис. 5. РСА соединений **20a** и **20t** в представлении атомов тепловыми эллипсоидами с вероятностью 50%.

Можно предположить следующий механизм реакции (схема 16). Основная роль $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ заключается в активации малонильного фрагмента (по аналогии с АЦДК) и, как следствие, сопряженной двойной связи. При этом от малонильного фрагмента может легко отщепляться протон, давая соответствующий анион. При взаимодействии стирилмалоната **11** с $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ вначале, по-видимому, образуется борный комплекс **I**, а при его получении отщепляется молекула HF , которая активирует молекулу альдегида **II**. Далее комплекс **I** реагирует с активированной молекулой альдегида **II** с формированием $\text{C}-\text{C}$ -связи и миграцией двойной связи (интермедиат **III**). Затем происходит внутримолекулярная циклизация по карбонильному фрагменту и образование дигидропиранового цикла (интермедиат **IV**). Последний в результате гидролиза и отщепления метанола дает конечный продукт **20**. Stereoхимия реакции задается на стадии взаимодействия интермедиатов **I** и **II** и контролируется стерическими факторами, при которых наличие слабых внутримолекулярных взаимодействий делает такой контроль очень эффективным и дает исключительно один диастереомер.

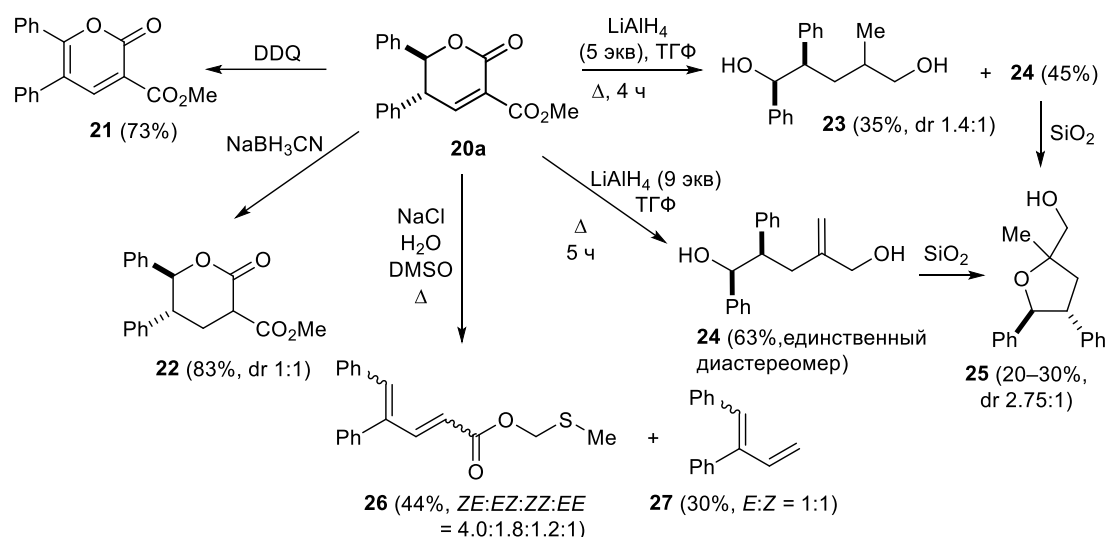
Схема 16



Далее были изучены некоторые химические превращения дигидропиранона **20a**. Так, данное соединение может быть легко окислено дихлордигидрохиноном (DDQ) в соответствующий α -пирон **21**, а также восстановлено цианоборгидридом натрия до

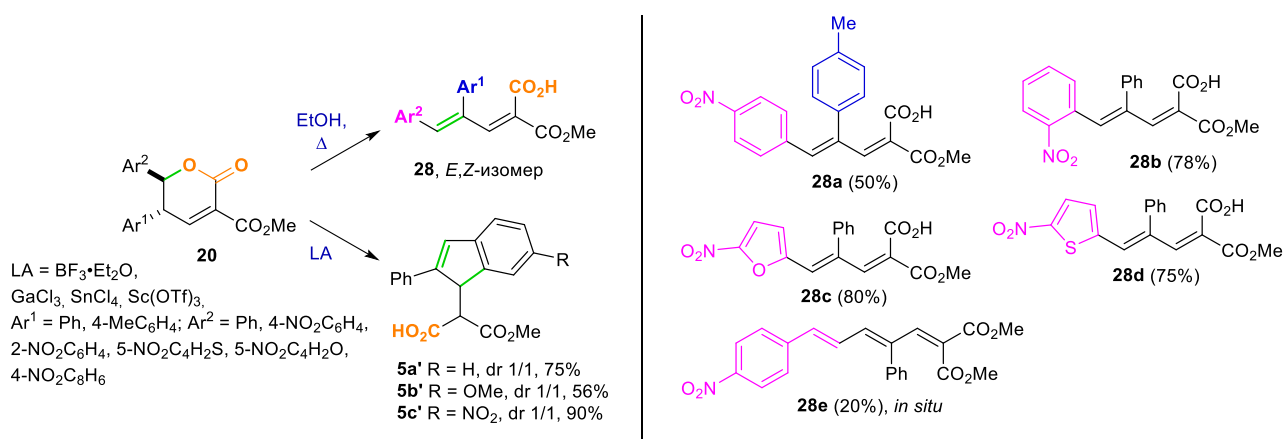
пергидропиранона **22**. При восстановлении алюмогидридом лития в зависимости от условий можно получать циклические или ациклические спирты **23–25**. При этом во всех случаях исходная конфигурация двух асимметрических центров сохраняется. В условиях Крапчо соединение **20a** декарбоксилируется, давая диен **26** с внедрением фрагмента диметилсульфоксида или диен **27** при использовании более жестких условий (схема 17).

Схема 17



В целом, дигидропираноны **20** являются достаточно лабильными соединениями. Так, при пропускании реакционной смеси через слой силикагеля или окиси алюминия, а также под действием кислот Льюиса при кипячении в ДХЭ легко получались замещенные индены **5'**. При кипячении в этаноле дигидропиранон **20** превращался в диен **28**, которые, по-видимому, являются предшественниками инденов **5'** (схема 18).

Схема 18



Для соединений **28c** и **5c'** был выполнен рентгеноструктурный анализ, однозначно подтверждающий их строение (рис. 6).

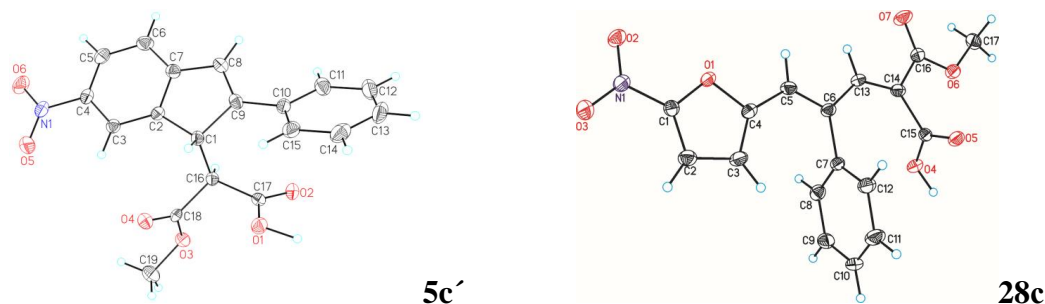


Рис. 6. PCA соединений **28c** и **5c'** в представлении атомов тепловыми эллипсоидами с вероятностью 50%.

3. Предварительная стадия биологических испытаний полученных соединений

Часть новых соединений, полученных в ходе выполнения настоящей работы, была испытана на противобактериальную и противогрибковую активности. Первая стадия испытаний проводилась на твердых средах с независимым контролем с известными антибиотиками (бензилпенициллин, гентамицин, ванкомицин, нистатин, амфотерицин). В результате выявлено несколько веществ с высокой активностью (Табл. 2).

Таблица 2. Первичные данные по тестированию противомикробной биологической активности на твердых средах.

№ п/п	Структура тестируемого соединения	Исследуемые штаммы микроорганизмов			
		сенная палочка « <i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633» (грамположительная бактерия)	резистентный к пенициллинам штамм золотистого стафилококка « <i>Staphylococcus aureus</i> ИНА 00761 (MRSA)»	кишечная палочка « <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922» (грамотрицательная бактерия)	плесневые грибы « <i>Aspergillus niger</i> ИНА 00760» (микросмицет)
1		25	24	10	24
2		23	15	n/a	14
3		26	17	n/a	18
4		26	28	9	32
5		26	28	14	31

Продолжение Таблицы 2

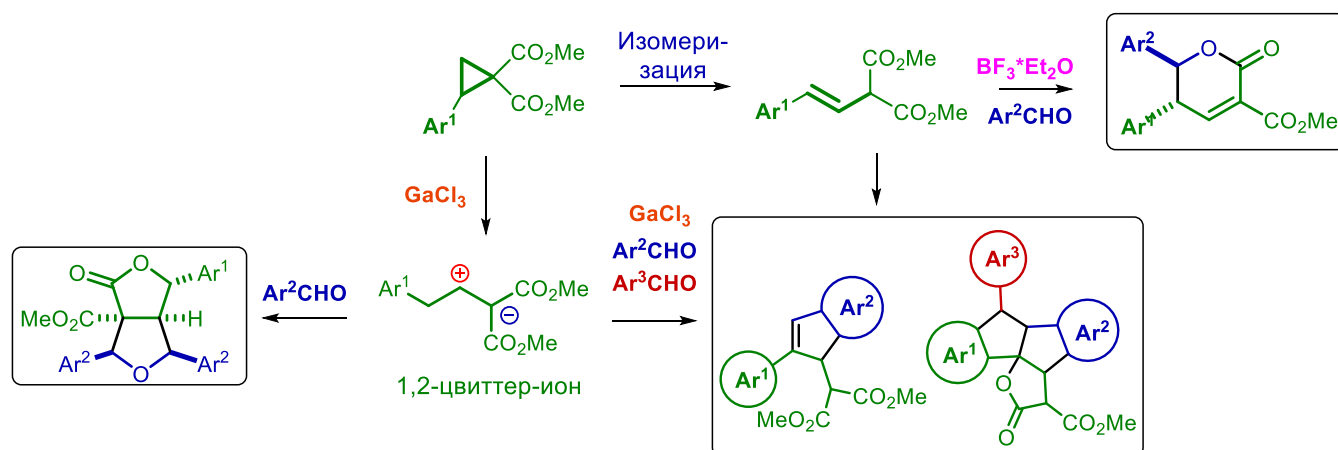
стандарт	Pen 6	20	–	–	–
стандарт	Gen 10	–	–	18	–
стандарт	Van 30	–	27	–	–
стандарт	AmB 40	–	–	–	13

«Pen 6» = бензилпенициллин 6 мкг; «Gen 10» = гентамицин 10 мкг; «Van 30» = ванкомицин 30 мкг;
 «AmB 40» = амфотерицин В 40 мкг

Условия испытаний: твердые среды, 100 мкг вещества; в таблице представлен диаметр зоны подавления в мм, отражающий активность вещества в условных единицах

Все соединения, проявившие высокую активность против испытанных штаммов, переданы на расширенные испытания.

Основные результаты проделанной работы можно обобщить следующей схемой



ВЫВОДЫ

1. Впервые найдены и реализованы новые направления химических трансформаций 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов (АЦДК) и стирилмалонатов, как синтетических эквивалентов АЦДК, с ароматическими альдегидами, приводящие к образованию замещенных инденилмалонатов, индено[1',2':2,3]индено[2,1-*b*]фуранонон, 3,7-диоксабицикло[3.3.0]октанон и 5,6-дигидропиранон. Ключевой стадией этих процессов является генерирование галлиевых 1,2-цвиттер-ионных интермедиатов или комплексов стирилмалонатов с трифторидом бора.

2. Предложен новый метод синтеза замещенных 3,7-диоксабицикло[3.3.0]октанон реакцией АЦДК с ароматическими альдегидами под действием GaCl₃. Процесс включает предварительное генерирование 1,2-цвиттер-ионного галлиевого комплекса и его взаимодействие с альдегидом при 20°C. Образование 3,7-диоксабицикло[3.3.0]октанон носит общий характер, протекает диастереоселективно с образованием пяти стереоцентров и распространяется как на АЦДК, так и альдегиды с заместителями в различных положениях ароматического кольца.

3. Разработан новый регио- и диастереоселективный метод синтеза замещенных инденилмалонатов и индено[1',2':2,3]индено[2,1-*b*]фуранонон, основанный на взаимодействии АЦДК либо изомерных стирилмалонатов с ароматическими альдегидами в присутствии GaCl₃ при 60°C, причем в зависимости от времени реакции удастся селективно получать каждый из них. При этом в случае стирилмалонатов процесс протекает гораздо эффективнее, и в него удастся вовлечь широкий круг как ароматических альдегидов, так и АЦДК и стирилмалонатов.

4. Разработан новый диастереоселективный метод синтеза соединений ряда 5,6-дигидропиранон реакцией стирилмалонатов с альдегидами в присутствии VF₃·Et₂O при 60°C, в котором ключевой стадией является генерирование борного комплекса со стирилмалонатом. Установлено, что на ход реакции сильное влияние оказывают электронные эффекты заместителей в ароматических альдегидах, причем высокие выходы дигидропиранон получаются при использовании альдегидов с электроноакцепторными заместителями.

5. Показана возможность кардинального изменения диастереоселективности [4+2]-димеризации 1-нафтилциклопропандикарбоксилата под действием GaCl₃ при переходе от бензальдегида к полиароматическим альдегидам, выступающим в качестве лигандов.

6. Проведены предварительные биологические испытания синтезированных соединений и определены вещества, в частности соединения дигидропиранонового ряда, проявляющие более высокую по сравнению с эталонами противогрибковую и антибактериальную активность.

Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:

1. Borisov D. D. GaCl₃-mediated reactions of donor-acceptor cyclopropanes with aromatic aldehydes / **D. D. Borisov**, R. A. Novikov, Yu. V. Tomilov // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2016.** – V. 55. – I. 40 – P. 12233–12237.
2. Novikov R. A. The effect of ligands on the change of diastereoselectivity dimerization of 2-(naphthyl-1)cyclopropanedicarboxylate in the presence of GaCl₃ / R. A. Novikov, **D. D. Borisov**, Yu. V. Tomilov // *ARKIVOC* – **2016.** – V. (v). – P. 362–375.
3. Borisov D. D. Styrylmalonates as an alternative to donor–acceptor cyclopropanes in the reactions with aldehydes: A route to 5,6-dihydropyran-2-ones / **D. D. Borisov**, R. A. Novikov, A. S. Eltysheva, Ya. V. Tkachev, Yu. V. Tomilov // *Org. Lett.* – **2017.** – V. 19. – I. 14 – P. 3731–3734.
4. Borisov D. D. 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 / **D. D. Borisov**, R. A. Novikov, Yu. V. Tomilov // *Tetrahedron Lett.* – **2017.** – V. 58. – I. 38. – P. 3712–3716.
5. Борисов Д. Д. Новый путь взаимодействия донорно-акцепторных циклопропанов с альдегидами под действием GaCl₃ / **Д.Д. Борисов**, Р.А. Новиков, Ю.В. Томилов // Сборник тезисов *Научной конференции грантодержателей РНФ «Фундаментальные химические исследования XXI-го века»*, Москва – **2016.** – С. 329.
6. Borisov D. D. Styrylmalonates as an alternative to donor–acceptor cyclopropanes in the reactions with aldehydes in the presence of Lewis acids / **D. D. Borisov**, A. S. Eltysheva, R. A. Novikov, Yu. V. Tomilov // Book of abstracts of 20th *European Symposium on Organic Chemistry “ESOC-2017”*, Cologne – **2017.**