

**Денисов Дмитрий Алексеевич**

«Новые реакции донорно-акцепторных циклопропанов и замещенных метилиденмалонатов, протекающие под действием кислот Льюиса»

Шифр специальности 02.00.03

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002.222.01

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

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.: (499) 137-13-79

Е-mail: [sci-secr@ioc.ac.ru](mailto:sci-secr@ioc.ac.ru)

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

27 ноября 2018 года

Дата приема к защите

05 декабря 2018 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК [vak2.ed.gov.ru](http://vak2.ed.gov.ru)

11 декабря 2018 года

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

---

*На правах рукописи*



ДЕНИСОВ  
ДМИТРИЙ АЛЕКСЕЕВИЧ

**НОВЫЕ РЕАКЦИИ ДОНОРНО-АКЦЕПТОРНЫХ ЦИКЛОПРОПАНОВ И  
ЗАМЕЩЕННЫХ МЕТИЛИДЕНМАЛОНАТОВ, ПРОТЕКАЮЩИЕ ПОД  
ДЕЙСТВИЕМ КИСЛОТ ЛЬЮИСА**

02.00.03 – Органическая химия

Автореферат  
диссертация на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Москва – 2018

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

- НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:** **Томилов Юрий Васильевич**  
доктор химических наук, профессор, заведующий  
лабораторией химии diazosоединений 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:** Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Российский университет дружбы народов».

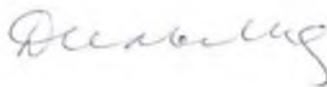
Защита диссертации состоится «13» февраля 2019 г. в 11 часов на заседании Диссертационного совета Д 002.222.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

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» декабря 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 темы исследования.** Известно, что циклопропаны с донорными и акцепторными заместителями в вицинальном положении способны к раскрытию трехчленного цикла при катализе кислотами Льюиса в результате разрыва  $\sigma$ -1,2-связи циклопропанового кольца. Образующийся при этом 1,3-цвиттер-ионный интермедиат способен вступать в различные химические превращения, в частности, в циклоприсоединение с кратными связями или присоединять нуклеофилы. Недавно в нашей лаборатории был впервые получен и охарактеризован комплекс диметил-2-фенилциклопропан-1,1-дикарбоксилата с трихлоридом галлия, который имеет структуру 1,2-цвиттер-иона. Образование комплексов с подобной структурой открыло новые направления в химии донорно-акцепторных циклопропанов, а также вызвало интерес к изучению возможности прямого генерирования подобных 1,2-цвиттер-ионных комплексов из более простых и доступных метилиденмалонатов, изучения их реакционной способности и возможности использования в органическом синтезе.

Набирают интерес также реакции донорно-акцепторных циклопропанов (ДАЦ), в которых донорная группа, например, сопряженная двойная или тройная связь, может непосредственно вовлекаться в химические превращения, открывая новые направления их реакционной способности. Особенно актуальным является использование в этих реакциях галогенидов галлия, резко отличающих их от других кислот Льюиса вследствие необычно высокой стабилизации 1,2-цвиттер-ионных интермедиатов.

**Целью работы** являлось, изучение химических превращений донорно-акцепторных циклопропанов, содержащих в донорном фрагменте сопряженную кратную связь или дополнительное циклопропановое кольцо, под действием кислот Льюиса, в том числе галогенидов галлия, а также изучение возможности использования замещенных метилиденмалонатов для прямого генерирования галлиевых 1,2-цвиттер-ионных комплексов и использования их в реакциях с алкинами. В связи с этим были поставлены следующие **задачи**:

1. Изучить превращения 2-стирилциклопропандикарбоксилата под действием  $\text{GaCl}_3$ .
2. Исследовать взаимодействие гомовинилога и винилога 2-фенилциклопропандикарбоксилата с кислотами Льюиса.
3. Изучить взаимодействие винил-, этинил- и циклопропилзамещенных ДАЦ, а также 4-фенилспиропентан-1,1-дикарбоксилата с метил 6-метил-4,5-диазаспиро[2.4]-гепт-4-ен-6-карбоксилатом под действием кислот Льюиса.
4. Исследовать возможность использования галлиевых комплексов метилиденмалонатов в реакциях с алкинами.

**Научная новизна работы.** Впервые изучены процессы, протекающие при действии  $\text{GaCl}_3$  (20–100 мол. %) на 2-стирилциклопропан-1,1-дикарбоксилат в широком интервале температур. Установлено, что при комнатной температуре основным направлением является изомеризация в 3-циклопентендикарбоксилат и частично в бутадиенилмалонат, тогда как при низких температурах (от  $-30$  до  $-95^\circ\text{C}$ ) протекает процесс димеризации с формированием бициклических структур. Открыты новые реакции изомеризации диметил-2'-фенил-1,1'-бициклопропил-2,2-дикарбоксилата (ФБЦК), позволяющие селективно получать 3-циклогексендикарбоксилат ( $\text{SnCl}_4$ ), пентадиенил- ( $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ) или пентенилиденмалонаты ( $\text{GaCl}_3$ ), а также изучены его реакции с фенилацетиленом, 4-фенил-1,2,4-триазолдионом и метил 6-метил-4,5-диазаспиро[2.4]гепт-4-ен-6-карбоксилатом. Впервые изучено взаимодействие замещенных метилиденмалонатов с галогенидами галлия; методом ЯМР установлены структуры образующихся комплексов, открыты четыре направления реакций метилиденмалонатов с алкинами под действием  $\text{GaX}_3$ , приводящие в зависимости от условий и заместителей к образованию замещенных 3-галогеналлилмалонатов, инден-1(3)-илмалонатов, 3,4-дигидропиран-2-онов или пятичленных бромвиниллактонов.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Разработан метод синтеза ФБЦК, а также методы региоселективного получения из него четырех изомерных пентадиендикарбоксилатов в виде *E*-изомеров.

Разработан эффективный метод синтеза замещенных 3-галогеналлилмалонатов, исходя из терминальных алкинов и арилметилен- или алкилиденмалонатов под действием галогенидов галлия. При этом большинство реакций протекает с высокой регио- и диастереоселективностью. Открыта возможность проведения реакции метилиденмалонатов с алкинами в каталитическом варианте, в частности показано образование 3-фтораллилмалонатов при использовании 10 мол. % трифлата галлия(III) и эфирата трехфтористого бора. Разработан диастереоселективный метод получения замещенных метил 5-(1-бромвинил)-2-оксотетрагидрофуран-3-карбоксилатов в одну стадию из арилметиленмалонатов или алкилиденмалонатов и пропаргилбромида под действием  $\text{GaBr}_3$ .

**Степень достоверности.** Структуры полученных соединений подтверждены данными ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , а также ИК-спектроскопией и масс-спектрометрией высокого разрешения.

**Личный вклад соискателя** состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по тематике исследования, выполнении описанных в диссертации химических экспериментов, выделении и очистке конечных соединений. Диссертант устанавливал строение полученных соединений с помощью физико-химических

методов анализа, обрабатывал и интерпретировал полученные результаты.

**Публикации.** По результатам проведенных исследований опубликовано 4 статьи и 4 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

**Апробация работы.** Результаты диссертационной работы представлены на научной конференции грантодержателей РНФ «Фундаментальные химические исследования XXI-го века», VII Молодежной конференции ИОХ РАН, IX научной конференции молодых ученых "Инновации в химии: достижения и перспективы 2018", Международной научной конференции "Органические и гибридные функциональные материалы и аддитивные технологии" ChemTrends-2018.

**Структура и объем диссертации.** Материал диссертации изложен на 122 страницах и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Библиографический список состоит из 81 наименования.

*Автор выражает благодарность к.х.н. Р. А. Новикову и к.х.н. Е. В. Шулишову за ценные советы и обсуждения, регистрацию спектров ЯМР и помощь в их интерпретации.*

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Синтез исходных донорно-акцепторных циклопропанов

Исходный 2-винилциклопропандикарбоксилат (ВЦДК, **2a**) получали из диметилмалоната **1** и 1,4-дибромбутена, а 2-стирилциклопропандикарбоксилат (СЦДК, **2b**) получали из малоната **3** реакцией Кори-Чайковского (схема 1).

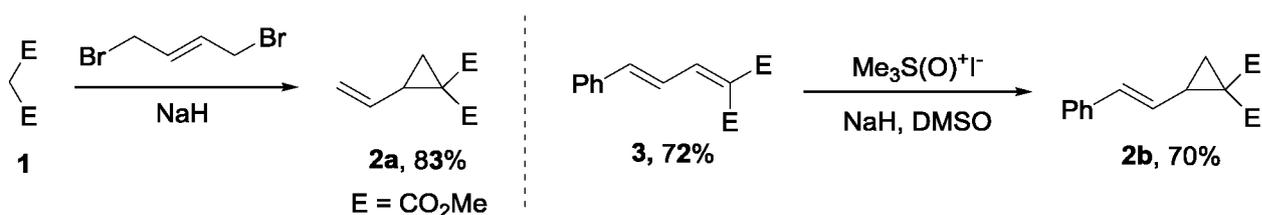


Схема 1

2-(Фенилэтинил)циклопропандикарбоксилат **6** был получен циклопропанированием енина **4** диазомалонатом при использовании Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> в качестве катализатора (схема 2).

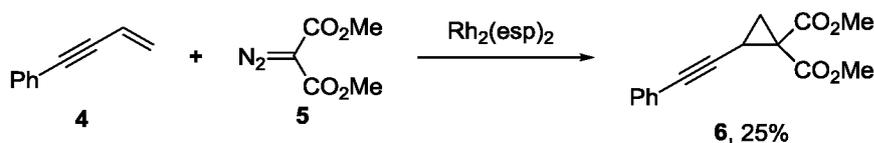


Схема 2

Неописанные ранее соединения **8** и **9** получали из альдегида **7**, который конденси-



Реакция СЦДК **2b** с  $\text{GaCl}_3$  при  $180^\circ\text{C}$  приводит к производному салициловой кислоты **18**, правда с выходом лишь 45%, что обусловлено значительным осмолением.

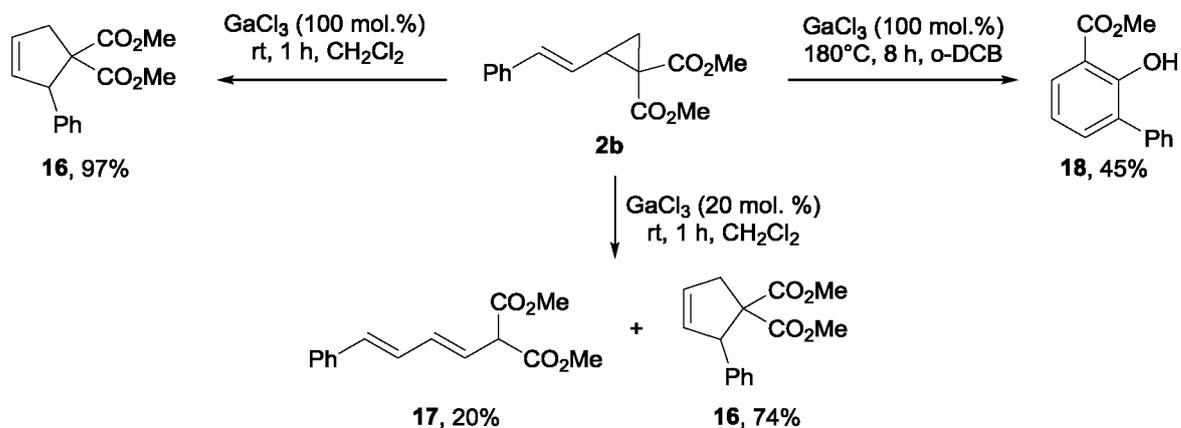


Схема 6

Было показано, что соединение **18** образуется через циклопентен **16**, что было подтверждено контрольным опытом, в котором в тех же условиях из циклопентена **16** получилось соединение **18** (схема 7).

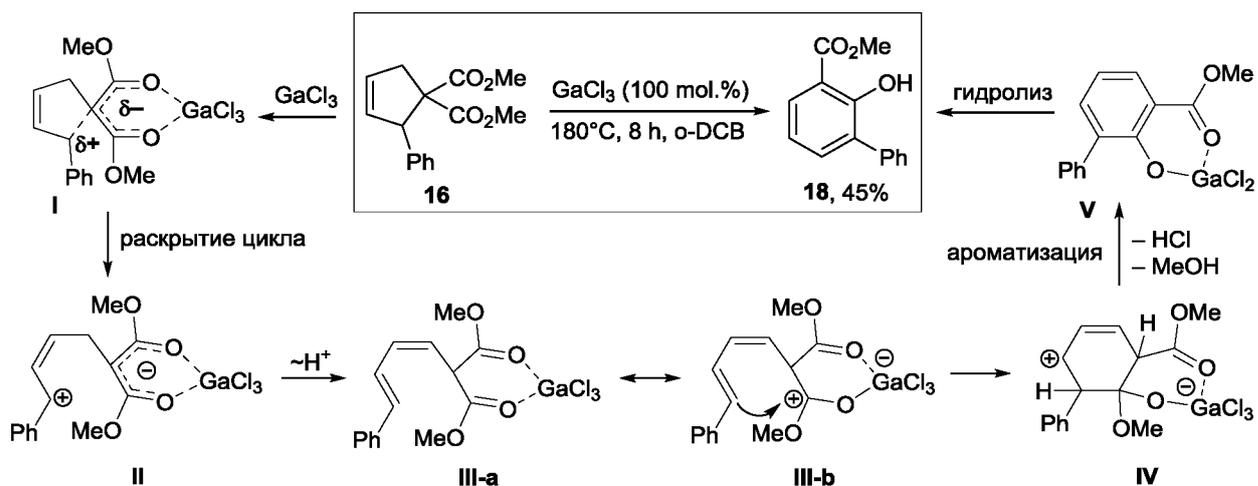


Схема 7

Далее было изучено превращение СЦДК **2b** под действием  $\text{GaCl}_3$  при низких температурах. При этом, несмотря на сложный характер образующихся смесей, нам удалось с помощью колоночной хроматографии выделить и охарактеризовать ряд димеров (схема 8). Так, при взаимодействии **2b** с 0.2 экв.  $\text{GaCl}_3$  при  $-30^\circ\text{C}$  образуется **19** (27%, dr 3/1), а при использовании 1 экв.  $\text{GaCl}_3$  и температуре  $-80^\circ\text{C}$  получается примерно равная смесь **20** и **21**, причем оба соединения образуются в виде одного диастереомера, что было установлено с помощью NOESY. Следует отметить, что во всех случаях удалось ввести стирильный заместитель в химические превращения, что крайне редко наблюдается для **2b** при использовании других кислот Льюиса.

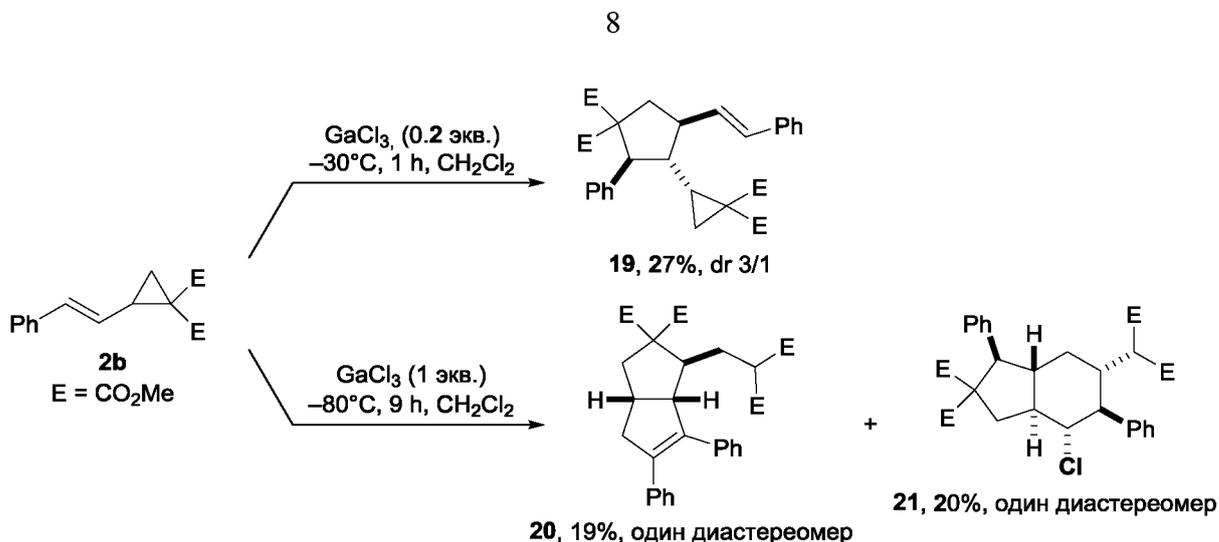


Схема 8

Получение подобных замещенных бицикло[3.3.0]октановых, бицикло[4.3.0]ноновых или бицикло[3.2.0]гептановых структур другими способами подразумевает использование сложных многостадийных синтезов.

#### 4. Химические превращения винилога и гомовинилога 2-фенилциклопропан-1,1-дикарбоксилата (ФЦДК) под действием кислот Льюиса

На следующем этапе исследований мы изучили химические превращения неописанных ранее (2-фенилциклопропил)метиленциклопропан-1,1-дикарбоксилата **8** и 2'-фенилбициклопропил-2,2-дикарбоксилата (ФБЦК, **9**), которые можно рассматривать в качестве винилогов и гомовинилогов ФЦДК, под действием различных кислот Льюиса. Оказалось, что природа кислоты Льюиса кардинально влияет на направление их превращений, что обусловило необходимость оптимизации условий (температура и время реакции) с целью максимизировать выход основных продуктов.

При использовании SnCl<sub>4</sub> основным продуктом превращения ФБЦК **9** является циклогексен **22**. Под действием EtAlCl<sub>2</sub> образуется продукт формального 1,6-присоединения HCl к ФБЦК — соединение *E*-**23**. Использование BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O приводит к смеси соединений, из которой были выделены циклогексен **22** (35%) и винилциклопропан *E*-**24** (14%) (схема 9). Последний, предположительно, образуется за счет раскрытия обоих циклопропановых колец с последующим восстановлением одного из них. К сожалению, увеличить выход **24** не удалось из-за параллельно протекающих процессов олигомеризации. В присутствии 10 мол.% Sc(OTf)<sub>3</sub> достаточно успешно происходит изомеризация ФБЦК в диен *EE*-**25**.

При действии GaCl<sub>3</sub> на бициклопропил **9** при 0°C первоначально образуется несопряженный диен *E*-**26**, который при более длительном времени проведения реакции или при комнатной температуре превращается в сопряженный диен *E*-**27**, так что в зависимости от условий можно сделать основным продуктом диен **26** или диен **27**.

Интересно отметить, что в этом случае проявилось специфическое свойство  $\text{GaCl}_3$  — хорошо стабилизировать 1,2-цвиттер-ион, поскольку лишь в этом случае образовавшиеся диены содержат двойную связь рядом со сложноэфирными группами. Еще один изомерный диен *E*-28 был получен нами с высокой селективностью при выдерживании диена *E*-26 с нейтральным оксидом алюминия (схема 9). Таким образом, из ФБЦК 9 оказалось возможным получить четыре изомерных диена, и все они получались в одну стадию и селективно в виде *E*-изомеров. Учитывая важность диенов в органическом синтезе, можно ожидать, что и полученные диены 25–28 станут удобными билдинг блоками в создании структур с определенным положением кратных связей.

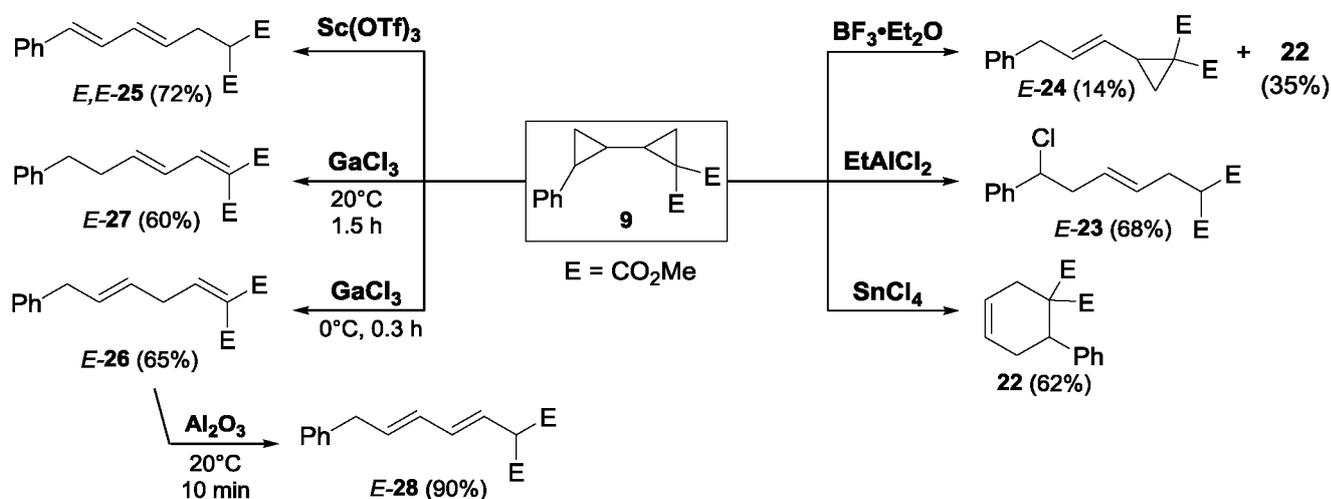
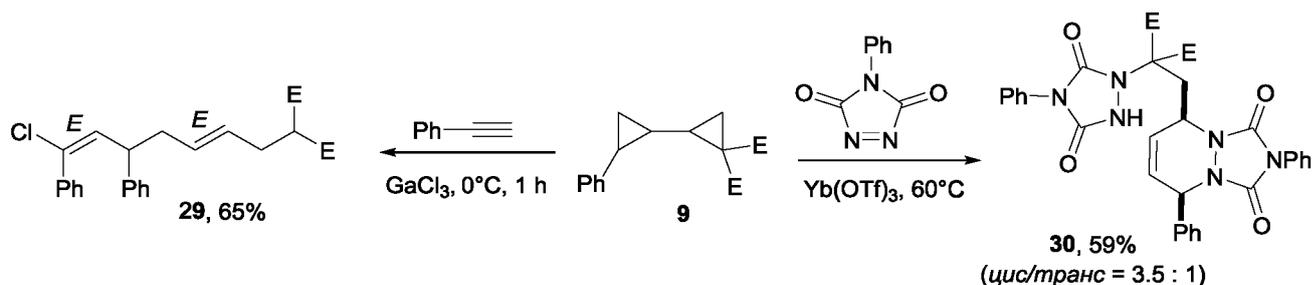


Схема 9

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что за счет раскрытия второго циклопропанового кольца ФБЦК 9 в реакциях с кислотами Льюиса ведет себя как синтетический эквивалент 1,6-цвиттер-иона, что отличает его от остальных винилогов ДАЦ, которые являются синтетическими эквивалентами 1,3-цвиттер-иона.

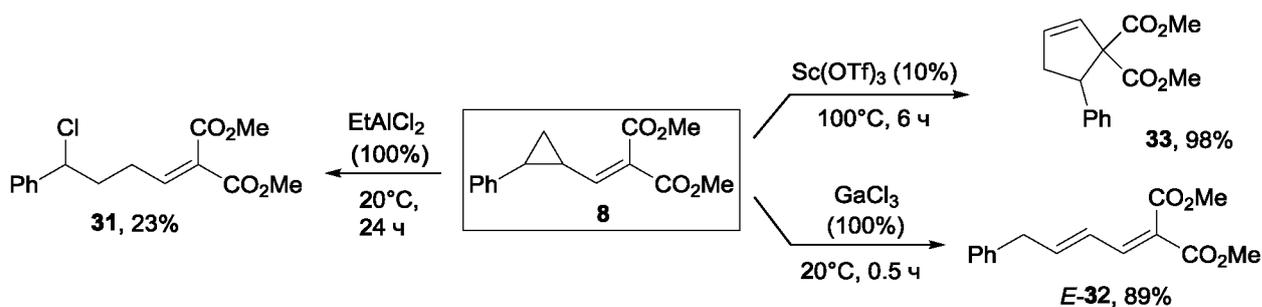
С целью перехвата образующихся интермедиатов мы изучили также взаимодействие ФБЦК 9 с фенилацетиленом – по аналогии с разработанной в нашей лаборатории реакцией 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов (АЦДК) с ацетиленами под действием  $\text{GaCl}_3$  (*Angew. Chem.*, 2018, 57, 10293) – и 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дионом (РТАД) как активным диенофилом.

Было обнаружено, что бициклопропил 9 ведет себя в этих реакциях несколько иначе, чем АЦДК. Так, при взаимодействии его с фенилацетиленом и  $\text{GaCl}_3$  получается несопряженный хлордиен **29**, в образовании которого ФБЦК 9 (как и при его изомеризации) выступает в роли синтетического эквивалента 1,6-цвиттер-иона. Следует отметить, что диен **29** образуется с высокой *E,E*-стереоселективностью (схема 10).



Взаимодействие **9** с PTAD в присутствии 10 мол. %  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  протекает как двойное присоединение с образованием соединения **30**, при образовании которого одна молекула PTAD выполняет роль диенофила по отношению к промежуточно образующемуся диеноподобному интермедиату типа **25**, а вторая – роль электрофила. При этом присоединение сразу двух молекул PTAD происходит даже при соотношении реагентов менее, чем 2 : 1.

Далее было изучено действие кислот Льюиса на (циклопропилметилен)малонат **8**. При этом часть превращений оказалась близка тем, что наблюдались для бициклопропила **9**. Так, в оптимизированных условиях взаимодействие **8** с  $\text{EtAlCl}_2$  приводит к хлорпроизводному **31**, правда с меньшим выходом из-за осмоления исходного **8**; действие  $\text{GaCl}_3$  вызывает изомеризацию в ожидаемый диен *E*-**32**, а использование  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  селективно дает продукт винилциклопропан-циклопентеновой перегруппировки **33** (схема 11).



Специальным ЯМР-экспериментом при взаимодействии **8** с  $\text{GaCl}_3$  нам удалось зафиксировать ключевые интермедиаты **VI** и **VII** (рис. 1). В них наблюдается сдвиг в слабое поле сигналов тех атомов, на которых локализован положительный заряд. Было обнаружено также, что при нагревании до  $100^\circ\text{C}$  метилиденмалонат **8** циклизуется в нафталин с отщеплением диметилмалоната.

На основании полученных данных был предложен механизм взаимодействия **8** с  $\text{GaCl}_3$  (схема 12). На первой стадии образуется интермедиат **VI**, который медленно превращается в **VII** путем раскрытия цикла и гидридного сдвига. Соединение **32**

образуется при обработке интермедиата XV раствором соляной кислоты, а при нагревании интермедиат XV циклизуется в нафталин с отщеплением диметилмалоната.

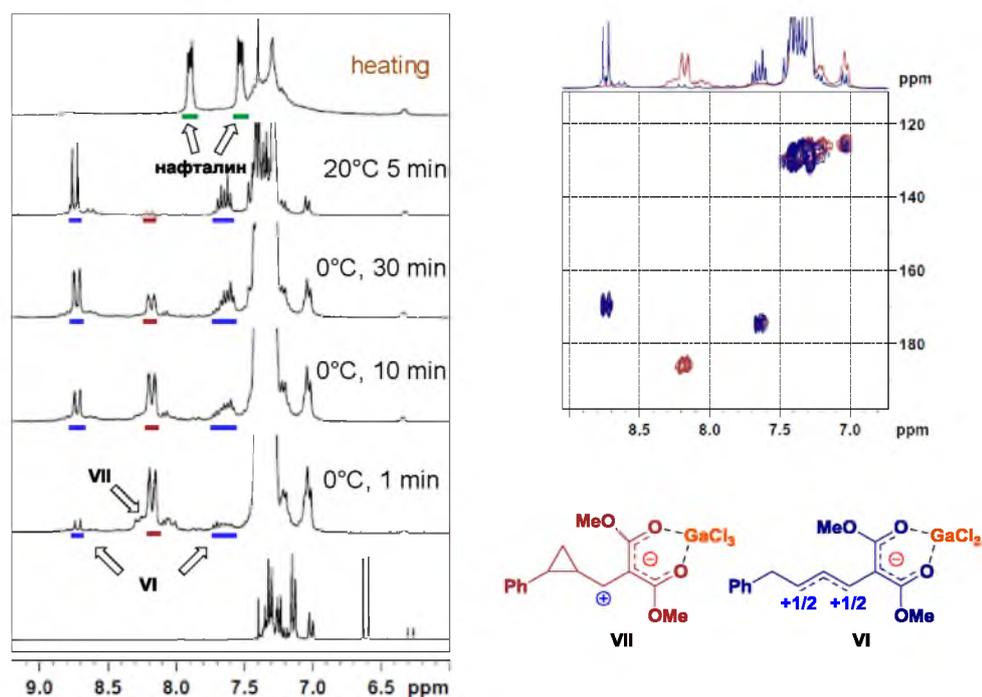


Рис. 1. ЯМР-мониторинг реакции 8 с GaCl<sub>3</sub>.

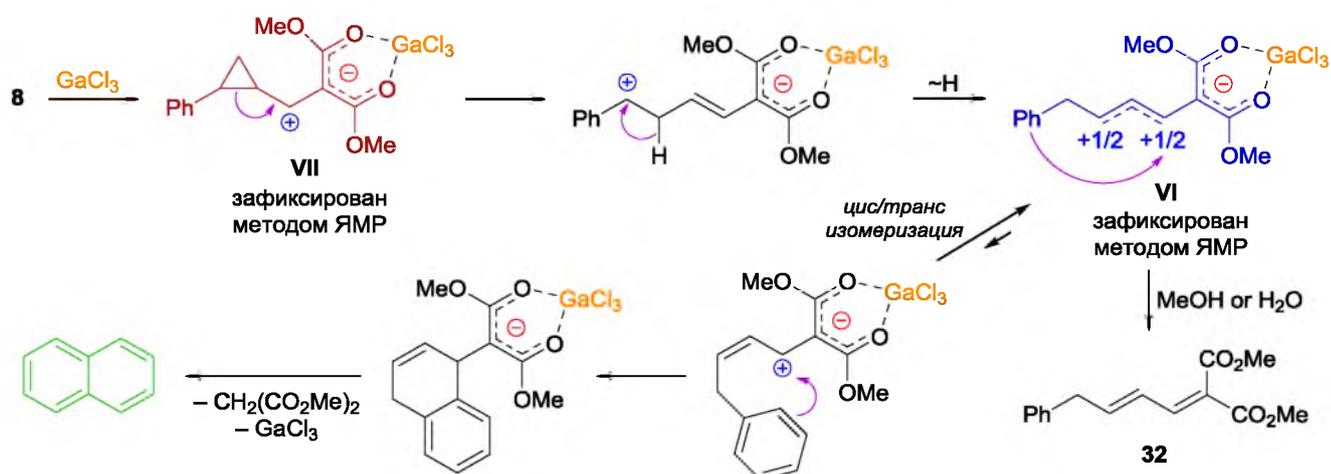
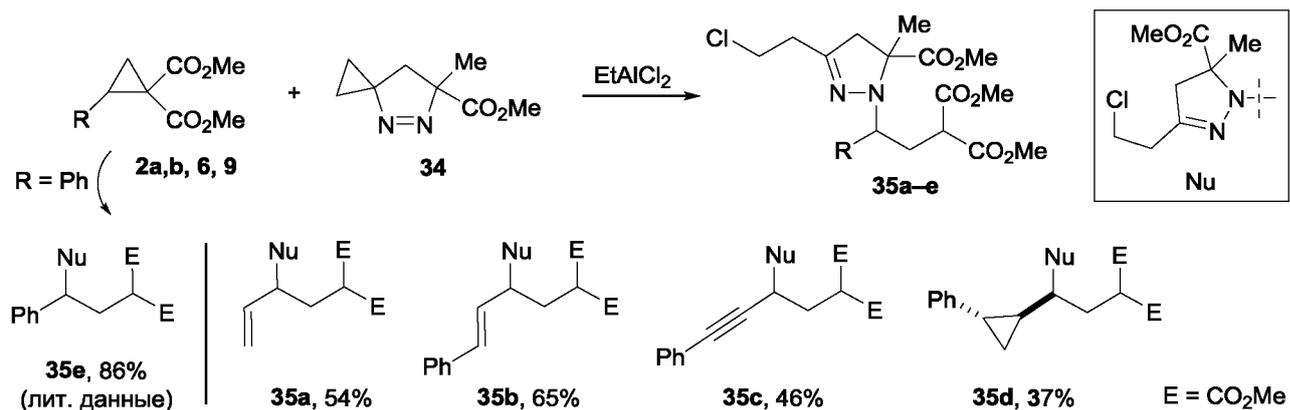


Схема 12

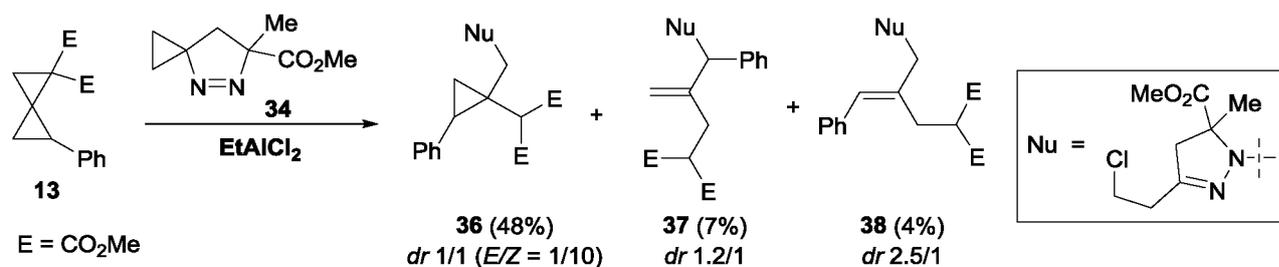
## 5. Реакции сопряженного присоединения различных типов ДАЦ к спиро[пиразолинциклопропану] под действием EtAlCl<sub>2</sub>

Ранее в нашей лаборатории была открыта реакция ФЦДК с 6-метил-4,5-дiazаспиро[2.4]гепт-4-ен-6-карбоксилатом 34, в которой последний выступал как перехватчик 1,3-цвиттер-ионов, генерируемых из ФЦДК под действием EtAlCl<sub>2</sub>. При этом во время реакции происходило раскрытие циклопропанового цикла в субстрате за счет

присоединения  $\text{Cl}^-$  из кислоты Льюиса с образованием соединения **35e**. Мы выбрали эту реакцию в качестве модельной, чтобы изучить, как происходит присоединение нуклеофилов к циклопропанам **2a,b** и **6**, бициклопропилу **9** и спиропентану **13**. Оказалось, что циклопропандикарбоксилаты **2a,b**, **6** и **9** реагируют с 1-пиразолином **34** аналогично ФЦДК, выступая в качестве синтетических эквивалентов 1,3-цвиттер-ионов, причем и в этом случае  $\text{EtAlCl}_2$  оказался наиболее эффективной кислотой Льюиса для получения 3-(2-хлорвинил)-2-пиразолинов **35a–d** (схема 13).



Однако, спиропентан **13** проявил себя в этой реакции иначе. Оказалось, что в этом случае основным продуктом является *N*-(циклопропилметил)-2-пиразолин **36** (схема 14), что хорошо видно по характерным сигналам метиленовых протонов циклопропанового и  $\text{NCH}_2$  фрагментов в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ . Таким образом, в случае спиропентана **13** более выгодным является разрыв не связи  $\text{C}(1)\text{--C}(3)$  с образованием минорных соединений **37** и **38**, а менее замещенной связи  $\text{C}(1)\text{--C}(2)$ , ведущей к формальному генерированию циклопропилметильного катиона. Во всех случаях присоединение протона с образованием малонильного фрагмента целевых соединений **35** и **36** происходит, по-видимому, уже на стадии кислотной обработки реакционной смеси при разложении соответствующих енолятов алюминия.



## 6. Метилиденмалонаты как альтернатива АЦДК при генерировании 1,2-цвиттер-ионных интермедиатов

### 6.1. Реакции метилидензамещенных 1,3-дикарбонильных соединений с кислотами Льюиса

Недавно в нашей лаборатории был открыт и изучен новый тип реакционной способности 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов (АЦДК), заключающийся в генерировании относительно устойчивых 1,2-цвиттер-ионных интермедиатов под действием галогенидов галлия(III). Естественным продолжением этих исследований стало прямое вовлечение различных метилиденмалонатов в реакции, протекающие с участием подобных 1,2-цвиттер-ионных интермедиатов. В связи с этим мы исследовали 1,2-цвиттер-ионные комплексы замещенных метилиденмалонатов с кислотами Льюиса и оценили их реакционную способность. Структура таких комплексов, как оказалось, сильно зависит от природы используемых кислот Льюиса (схема 15).

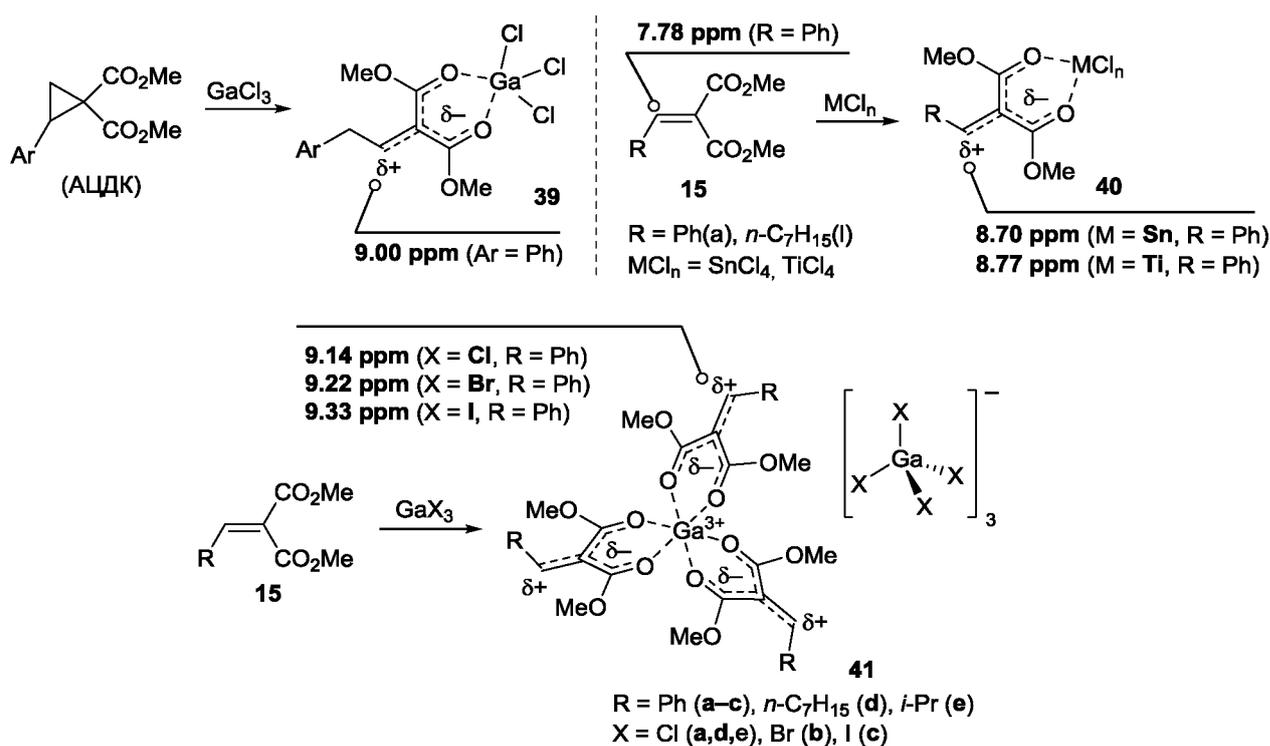


Схема 15

При использовании  $\text{SnCl}_4$  и  $\text{TiCl}_4$  образуются комплексы состава лиганд– $\text{MCl}_n$  1 : 1, как и в случае с АЦДК. При этом в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  сильная поляризация двойной связи вызывает смещение сигнала СН в слабое поле. В бензилиденмалонате сигнал СН-группы имеет хим. сдвиг 7.78 м.д., тогда как в комплексах с  $\text{SnCl}_4$  и  $\text{TiCl}_4$  он соответствует 8.70 и 8.77 м.д. Согласно литературным данным, хим. сдвиг аналогичного сигнала в комплексе 2-фенилциклопропан-1,1-дикарбоксилата с  $\text{GaCl}_3$  составляет уже

9.0 м.д. При взаимодействии  $\text{GaX}_3$  с метилиденмалонатами образуются комплексы иного состава – в них один атом галлия координирован с тремя молекулами метилиденмалоната, а противоионом являются анионы  $[\text{GaX}_4]^-$ . Эти комплексы (**41**), в отличие от ранее описанных комплексов **39**, достаточно стабильны при комнатной температуре и мало подвержены димеризации и олигомеризации, т.е. процессам, которые часто сопутствуют реакциям АЦДК с кислотами Льюиса.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{71}\text{Ga}$  комплекса **41b** приведены на рис. 2. Спектр ЯМР  $^{71}\text{Ga}$  содержит два перекрывающихся сигнала, которые можно разделить с помощью деконволюции. Это значит, что в структуре комплекса находятся два типа атомов галлия. Высокий и узкий сигнал 65.5 м.д. принадлежит симметричному аниону  $\text{GaBr}_4^-$ , а сигнал при 109.8 м.д. принадлежит координированному с малонатами атому  $\text{Ga}^{3+}$ . Следует отметить, что в соединении **41a** сигнал галлия в  $[\text{GaCl}_4]^-$  имеет более узкую форму, чем сигнал галлия в ранее описанном комплексе **39** из-за более высокой симметрии.

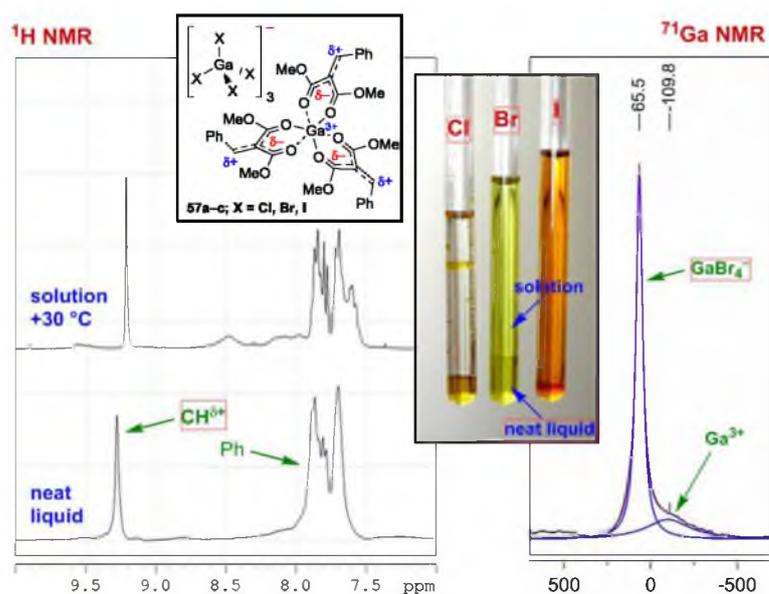


Рис. 2. Фрагмент спектра ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{71}\text{Ga}$  для комплекса **41b**.

При охлаждении в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  комплексов **41a,b** видно несколько сигналов для группы  $\text{CH}$ , что говорит о наличии конформеров, связанных с затрудненным вращением вокруг сильно поляризованной двойной связи (рис. 3). Это связано с тем, что комплексы **41** могут существовать в виде двух стереоизомеров со статистическим распределением 1 : 3 (рис. 3, **A** и **B**). Действительно, при охлаждении в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР наблюдается именно такое распределение стереоизомеров, что хорошо видно по сигналам  $\text{CH}$  и  $\text{OCH}_3$  групп. При более высокой температуре становится возможным вращение вокруг поляризованной  $\text{C}=\text{C}$  связи, что свидетельствует о силе её поляризации. В спектре ЯМР

$^1\text{H}$  в этом случае видны только по одному сигналу для  $\text{CH}$  и  $\text{OCH}_3$  групп.

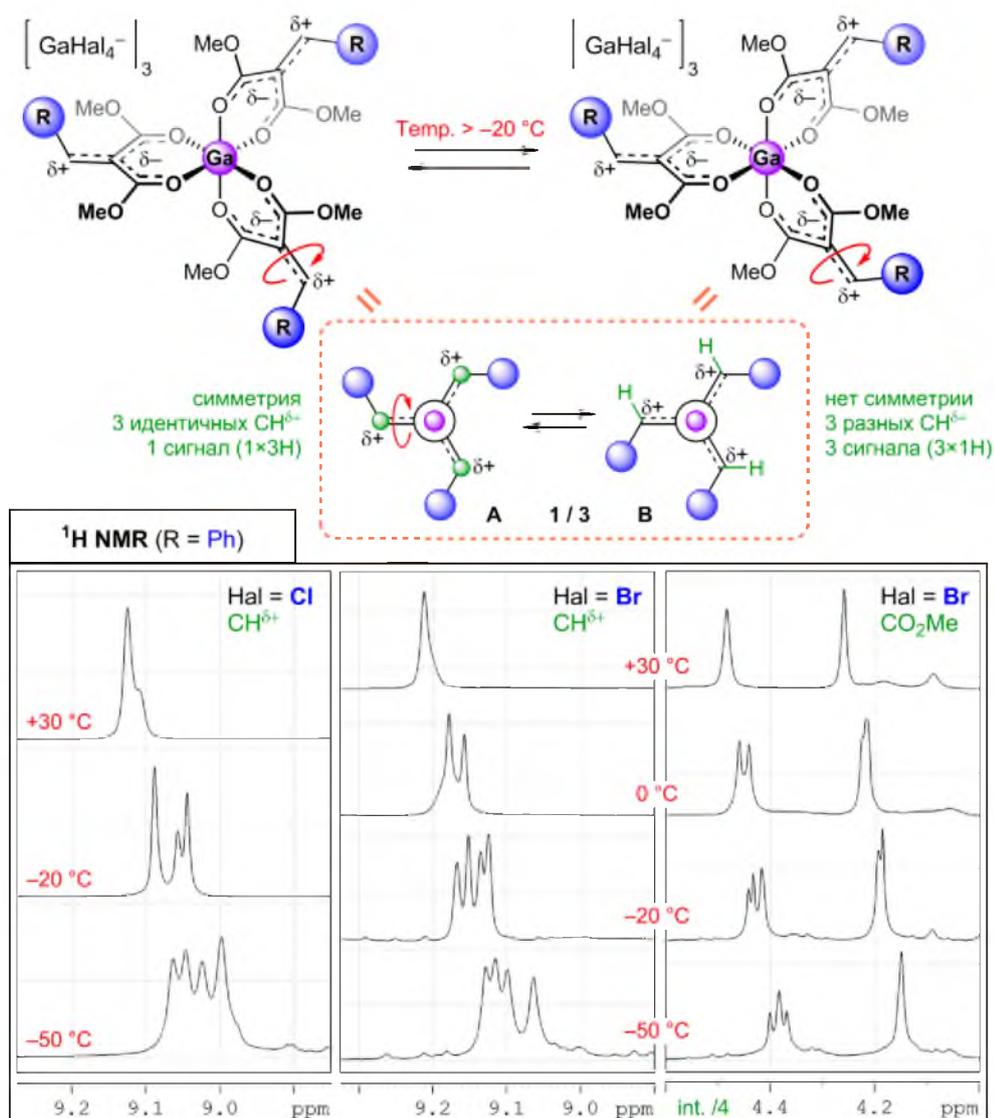


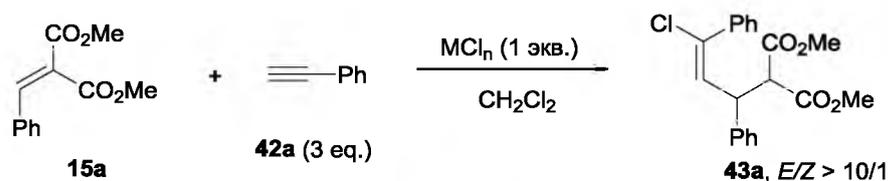
Рис. 3. Фрагменты спектров  $^1\text{H}$  ЯМР для соединений **41a,b**.

Поскольку лиганд в комплексе **39** можно рассматривать как диметил 2-(2-фенилэтилиден)малонат, образовавшийся при изомеризации АЦДК, то возникает вопрос: комплексы какого вида образуются, если в реакцию с  $\text{GaCl}_3$  ввести этот этилиденмалонат напрямую? Для этого мы провели специальные эксперименты, которые показали, что в этом случае первоначально образуется комплекс типа **39**, который затем медленно превращается в комплекс **41**. Тем не менее, данный малонатный комплекс **41** также не обладает большой стабильностью и склонен к различным превращениям, в частности, по ароматическому кольцу, что, вероятно, обусловлено реакционной способностью бензольного кольца, которое, в отличие от бензилиденмалоната, не дезактивировано сопряжением с электронодефицитной двойной связью.

**6.2. Реакции метилидензамещенных 1,3-дикарбонильных соединений  
с алкинами под действием кислот Льюиса**

Далее мы перешли к изучению возможности использования комплексов типа **41** в качестве источников 1,2-цвиттер-ионных интермедиатов вместо АЦДК. В качестве модельной реакции было выбрано взаимодействие метилиденмалонатов с алкинами, т.к. недавно в нашей лаборатории была открыта аналогичная реакция для АЦДК. На примере модельных субстратов – бензилиденмалоната **15a** и фенилацетиленом **42a** – было обнаружено, что комплекс **41a** способен вступать в реакцию с алкином с образованием 3-хлораллилмалоната **43a**. Интересно отметить, что данная реакция является редким примером, когда галогениды галлия выступают в качестве источника галогенид-аниона. Для более детального изучения этой реакции был проведен скрининг различных кислот Льюиса (табл. 1).

**Таблица 1.** Скрининг кислот Льюиса в реакции бензилиденмалоната **15a** с фенилацетиленом.



Опыт	Кислота Льюиса	T, °C	t, ч	Выход <b>43a</b> , (%) <sup>a</sup>
1	GaCl <sub>3</sub>	-20	1	70
2	GaCl <sub>3</sub>	0	0.5	62
3	EtAlCl <sub>2</sub>	20	2	37
4	Et <sub>2</sub> AlCl	20	2	26
5	AlCl <sub>3</sub>	20	2	25
6	FeCl <sub>3</sub>	20	2	39
7	SnCl <sub>4</sub>	20	2	0
8	InCl <sub>3</sub>	20	2	0

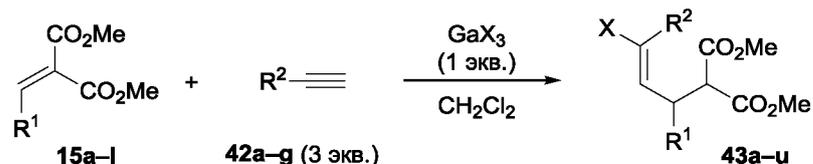
<sup>a</sup> По спектрам ЯМР <sup>1</sup>H, внутренний стандарт: 1,4-динитробензол.

Оказалось, что при этом нет необходимости предварительно генерировать комплекс с кислотой Льюиса, как это обычно требуется для 1,2-цвиттер-ионных реакций с участием АЦДК; достаточно просто смешать все реагенты. При этом порядок смешения, как и способ обработки реакционной смеси (HCl/H<sub>2</sub>O либо MeOH) не оказывает существенного влияния на выход **43a**. Помимо GaCl<sub>3</sub> реакция протекает и при использовании хлоридов алюминия и железа. Однако, при оптимизации условий было обнаружено, что максимальный выход соединения **43a** достигается именно с GaCl<sub>3</sub>. Для хлоридов железа и алюминия выход ниже из-за осмоления, а при попытке подавить его путем охлаждения резко снижается конверсия **15a**. Использование ZnCl<sub>2</sub>, GeCl<sub>4</sub>, SbCl<sub>5</sub>,

AlBr<sub>3</sub>, AlI<sub>3</sub>, ZnBr<sub>2</sub>, ZnI<sub>2</sub>, BBr<sub>3</sub>, PBr<sub>3</sub>, Sc(OTf)<sub>3</sub>, Ga(OTf)<sub>3</sub> или BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O не привело к продуктам присоединения ацетиленов к метилиденмалонату.

В целом, обнаруженная реакция достаточно универсальна и протекает с широким кругом как метилиденмалонатов, так и терминальных алкинов, а использование бромидов или иодидов галлия позволяет достаточно успешно получать соответствующие бром- или иодаллилмалонаты **43p–u** (табл. 2).

**Таблица 2.** Взаимодействие метилиденмалонатов **15** с алкинами **42** в присутствии GaX<sub>3</sub>.



Опыт	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	Продукт	T, °C	t, ч	Выход, (%) <sup>a</sup>	E/Z
1	Ph	Ph	Cl	<b>43a</b>	0	0.5	54 (62)	10/1
2	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Cl	<b>43b</b>	0	0.5	48 (56)	11/1
3	<i>p</i> -OMe C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Cl	<b>43c</b>	0	0.5	37 (39)	16/1
4	<i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Cl	<b>43d</b>	0	0.5	50 (62)	11/1
5	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Cl	<b>43e</b>	0	0.5	45 (55)	2.5/1 <sup>b</sup>
6	Ph	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	Cl	<b>43i</b>	20	2	65 (67)	30/1
7	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	Cl	<b>43j</b>	20	2	72 (72)	> 25/1
8	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	Cl	<b>43k</b>	20	2	84 (94)	> 30/1
9	Cy	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	Cl	<b>43m</b>	20	2	95 (97)	> 30/1
10	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	Cl	<b>43n</b>	20	2	62 (63)	> 30/1
11	<i>m</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Cl	<b>43f</b>	0	0.5	46 (47)	6/1
12	<i>o</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Cl	<b>43g</b>	0	0.5	44 (64) <sup>c</sup>	9/1
13	<i>n</i> -Pr	Ph	Cl	<b>43h</b>	20	2	47 (48)	11.5/1
14	<i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	Cl	<b>43l</b>	20	6	63 (65)	18/1
15	Ph	<i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	Cl	<b>43o</b>	20	2	51 (51)	7/1
16	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	Br	<b>43p</b>	20	2	68 (84)	11.5/1
17	<i>i</i> -Pr	<i>p</i> -( <i>t</i> -Bu)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Br	<b>43q</b>	0	2	51 (72)	4.5/1
18	Ph	Ph	Br	<b>43r</b>	0	0.5	45 (56)	12.5/1
19	Ph	Ph	I	<b>43s</b>	20	2	43 (46) <sup>c</sup>	1.7/1
20	Cy	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	I	<b>43t</b>	20	2	77 (95)	>25/1
21	<i>i</i> -Pr	CH <sub>2</sub> Ph	I	<b>43u</b>	20	2	73 (94)	>25/1

<sup>a</sup> В скобках указан выход по спектрам ЯМР <sup>1</sup>H (внутренний стандарт: 1,4-динитробензол).

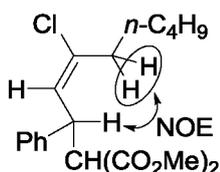
<sup>b</sup> Соотношение изомеров до хроматографии на SiO<sub>2</sub> было 6 : 1.

<sup>c</sup> В качестве побочного соединения образуется также лактон **46** (см. ниже).

Наилучшие выходы наблюдаются при использовании алкилиденмалонатов и алифатических алкинов (оп. 6–10, 14). При использовании замещенных бензилиденмалонатов выходы (3-хлораллил)малонатов независимо от природы и положения

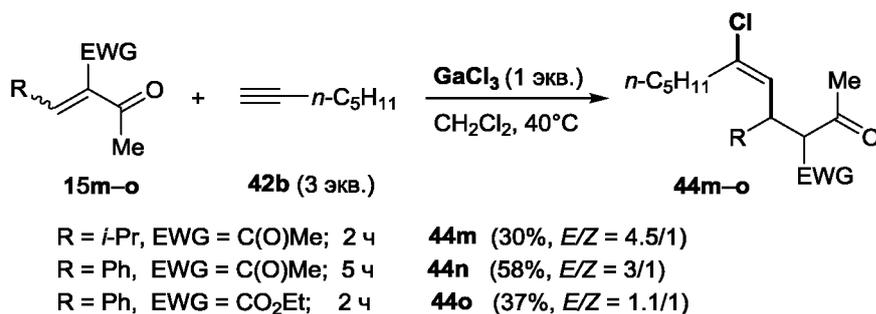
заместителя в ароматическом кольце изменяются мало и находятся на уровне 37–50%. Во всех случаях реакция протекает регио- и стереоселективно, а соотношение *E/Z*-изомеров достигает значений 30/1. Полученные (3-галоаллил)малонаты являются полифункциональными соединениями и представляют интерес для органического синтеза как удобные билдинг блоки для дальнейших синтетических превращений. В первую очередь ценность данных соединений представляет галовинильный фрагмент, который часто используется в реакциях кросс-сочетания. Предложенный метод позволяет проводить сборку галогенпроизводных **43** в одну стадию из простых и доступных соединений – терминальных алкинов и метилиденмалонатов – с высокой регио- и диастереоселективностью.

Установление конфигурации двойной связи в соединениях **43a–u** проводили по спектрам NOESY. Например, соединение **43i** имеет в спектре NOESY кросс-пик между протонами HC(1') и H<sub>2</sub>C(4'), что однозначно свидетельствует о *E*-конфигурации (рис. 4).



**Рис. 4.** Ключевые NOE для установления конфигурации двойной связи в соединении **43i**.

Помимо метилиденмалонатов в аналогичную реакцию с терминальными алкинами и GaCl<sub>3</sub> удалось ввести другие 1,3-дикарбонильные соединения (**15m–o**). При этом были получены соответствующие винилхлориды **44m–o** с кетонными группами в молекуле. (схема 16). Реакция также протекает региоселективно, хотя соотношения *E/Z*-изомеров в этом случае гораздо ниже, чем при использовании замещенных метилиденмалонатов.



**Схема 16**

Было обнаружено также, что в отличие от терминальных алкинов при взаимодействии бензилиденмалоната **15a** с интернальными алкинами, содержащими ароматический заместитель (Ph–C≡C–Et и Ph–C≡C–Bu), первоначально образующиеся винильные катионы стабилизируются не путем присоединения Cl<sup>–</sup>, а путем внутримолекулярного электрофильного замещения по ароматическому кольцу с

образованием смеси изомерных инденов **45a** + **45'a** и **45b** + **45'b** с суммарным выходом 83 и 78% соответственно (схема 17). Разделить эти изомеры методом колоночной хроматографии не удалось.

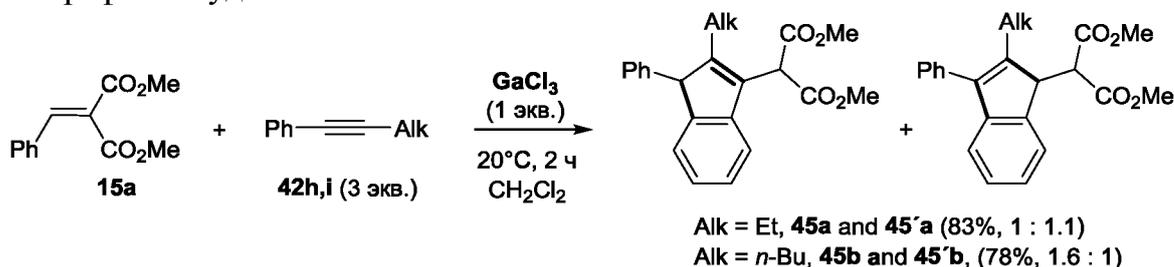


Схема 17

Другим интересным направлением реакции метилиденмалонатов с алкинами является образование шестичленных лактонов **46a,b**, которые наряду с другими соединениями, в частности с инденами **45**, получаются, если с алкином типа Ar-C≡C-Alk реагирует не бензилиден-, а алкилиденмалонат (схема 18). Так, взаимодействие изопропилиденмалоната **15i** с октином-4 под действием GaCl<sub>3</sub> приводит к лактону **46a** (28%), а с Ph-C≡C-Me в присутствии GaBr<sub>3</sub> — к лактону **46b** (36%). Следует отметить, что образование лактона происходит и в случае фенилацетилена, правда если для этого используется *o*-хлорбензилиденмалонат **15g**. В этом случае наряду с (3-хлораллил)-малонатом **43g** (20%, *E/Z* > 30/1) получается трехзамещенный лактон **46c** (32%). Во всех случаях лактоны **46a–c** получаются с высокой *цис*-диастереоселективностью (>30 : 1). Ввести в реакцию дифенилацетилен не удалось даже в более жестких условиях.

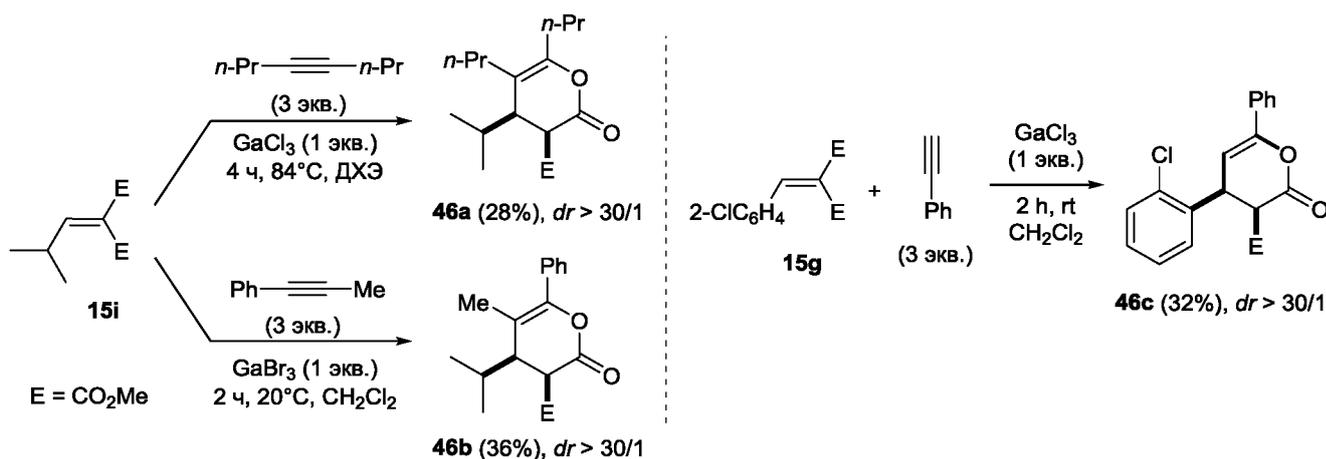


Схема 18

Предполагаемый механизм реакции, составленный на основе данных ЯМР-мониторинга, включая фиксацию интермедиатов **I-1** – **I-5** и **B** (R = R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H, X = Cl), представлен на схеме 19.

Реакция начинается с постадийного образования комплекса **I-1**. Далее, к одному из трех лигандов присоединяется молекула алкина, образуя при этом винильный катион.



малонильного фрагмента, в результате которого по стерическим причинам подход  $[\text{GaCl}_4]^-$  к катионному центру возможен только с противоположной от малонильного фрагмента стороны.

При взаимодействии метилиденмалонатов **15** с пропаргилбромидом, содержащим хорошую уходящую группу, реализуется еще один путь реакции, ведущий к пятичленным лактонам **47** (схема 20).

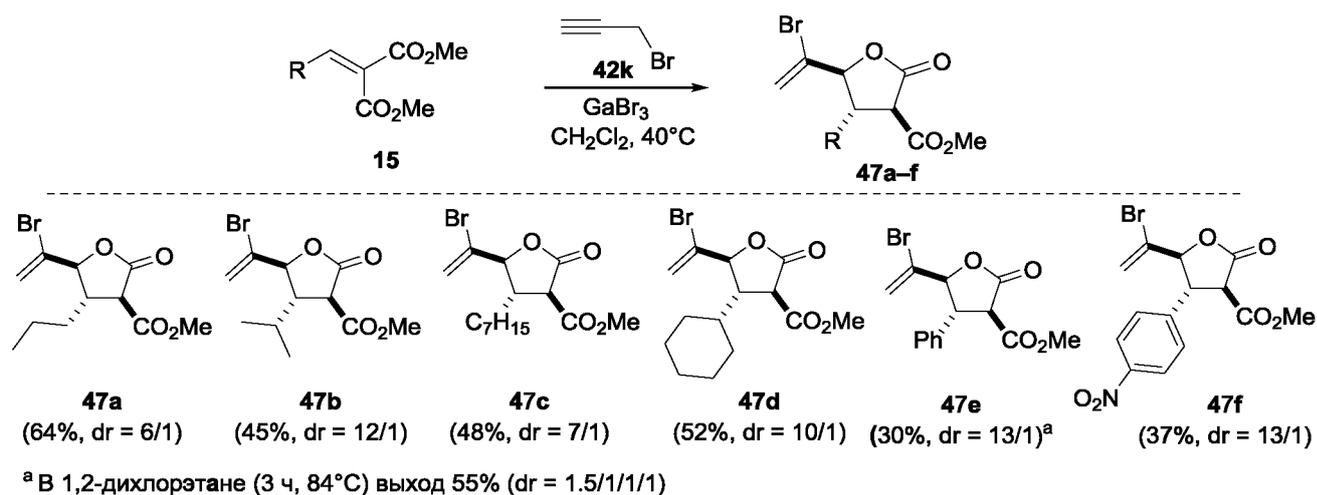


Схема 20

Образование лактонов **47** происходит из первоначально образующегося дибромида **48**, причем циклизация идет медленнее, чем присоединение пропаргилбромиды. Так, при взаимодействии изобутилиденмалоната **15i** с пропаргилбромидом при комнатной температуре в течение 1.5 ч образуется смесь **47b** и **48b** в соотношении ~1 : 2 (по спектру ЯМР  $^1\text{H}$ ), а эта же реакция при кипячении в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в течение 1 ч приводит к селективному образованию лактона **47b** (по спектру ЯМР  $^1\text{H}$ ) (схема 21).

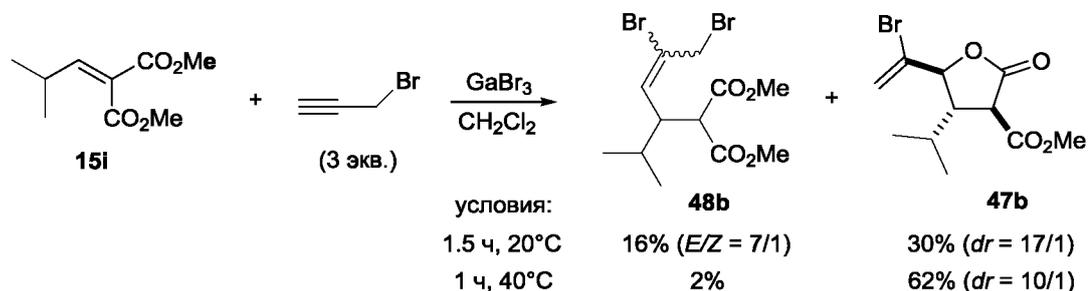


Схема 21

Взаимодействие замещенных бензилиденмалонатов с пропаргилбромидом проходит в более жестких условиях, причем эти условия хоть и повышают выход, но приводят к снижению диастереоселективности. Так, при использовании бензилиденмалоната, можно либо максимизировать выход целевого лактона **47e** (55%, dr 1.5/1/1/1), проводя

реакцию при кипячении в дихлорэтане в течение 3 ч, либо провести реакцию при 40°C в течение 5 ч и получить **47e** с меньшим выходом, но более высоким соотношением *dr* (30%, *dr* = 14/1). Взаимодействие **15i** с пропаргилхлоридом **42n** в присутствии GaCl<sub>3</sub> приводит к родственному 5-(1-хлорвинил)лактону, однако с более низким выходом (20%) по сравнению с бромидом **47b**.

Основным во всех случаях является *транс,транс*-изомер, что было установлено на основании анализа спектров NOESY (рис. 5) по кросс-пикам между метильными группами в изопропильном заместителе и протонами H(3) и H(5). Конфигурацию минорного диастереомера установить не удалось ввиду его малого количества.

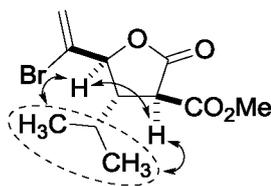


Рис. 5. Ключевые связки NOE для установления структуры соединения **47b**.

Использование GaX<sub>3</sub> имеет два недостатка: во-первых, он используется в больших количествах, а во-вторых, использовать GaF<sub>3</sub> не удастся из-за его инертности. Поэтому далее мы изучили возможность использования каталитических количеств солей галлия, где бы он служил лишь катализатором, а источником галогена был бы другой субстрат. В качестве модельной была выбрана реакция метилиденмалоната **15k** с 1-гептином **42b**. Оказалось, что при использовании эквимольных количеств GaCl<sub>3</sub> и BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O образуется только хлорпроизводное **43m** (выход 88% по спектру ЯМР <sup>1</sup>H). Однако снижение количества GaCl<sub>3</sub> до 10 мол. % приводит уже к примерно равной смеси **43m** и (3-фтораллил)малоната **49**. Попытки использования Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>I<sup>-</sup>, LiBF<sub>4</sub>, NaN<sub>3</sub>, KSCN, TMSCl, ZnCl<sub>2</sub> в качестве источника нуклеофила оказались безуспешными. Ввиду того, что наличие даже небольших количеств GaCl<sub>3</sub> все равно приводило к образованию **43m**, мы перешли к кислотам Льюиса с ненуклеофильным анионом, таким как Ga(OTf)<sub>3</sub> и Sc(OTf)<sub>3</sub>. При использовании Sc(OTf)<sub>3</sub> + BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O реакция не прошла, однако вариант с использованием Ga(OTf)<sub>3</sub> + BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O привел к образованию смеси **49** (38%) + **43m** (9%). Образование **43m** в этом случае происходит при взаимодействии винильного катиона и растворителя (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Использование смеси Ga(OTf)<sub>3</sub> и Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>GaI<sub>4</sub><sup>-</sup>, полученного из GaI<sub>3</sub> и Bu<sub>4</sub>NI, привело к иодпроизводному **43t** с выходом ~75%. Полученные результаты убедительно свидетельствуют о возможности проведения найденной нами реакции в каталитическом варианте.

Таблица 3. Взаимодействие **15k** и **42b** в каталитическом варианте.

Опыт	LA (экв.)	Источник нуклеофила (1 экв.)	Условия	Nu	Продукт (выход <sup>a</sup> )
1	GaCl <sub>3</sub> (1)	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	1 ч, 20°C	Cl	<b>43m</b> (88%)
2	GaCl <sub>3</sub> (0.1)	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	3 ч, 20°C	Cl + F	<b>43m</b> (30%) + <b>49</b> (27%)
3	Ga(OTf) <sub>3</sub> (0.1)	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	6 ч, 40°C	Cl + F	<b>43m</b> (8%) + <b>49</b> (38%) <sup>b</sup>
4	Ga(OTf) <sub>3</sub> (0.1)	Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> GaI <sub>4</sub> <sup>-</sup>	12 ч, 40°C	I	<b>43t</b> (75%)
5	GaCl <sub>3</sub> (1)	Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> GaI <sub>4</sub> <sup>-</sup>	2 ч, 40°C	Cl + I	<b>43m</b> (47%) + <b>43t</b> (31%)

<sup>a</sup> По спектрам ЯМР <sup>1</sup>H, внутренний стандарт: 1,4-динитробензол.

<sup>b</sup> E/Z = 10/1

Таким образом, найдены новые направления взаимодействия замещенных метилиденмалонатов с алкинами под действием кислот Льюиса и с помощью ЯМР спектроскопии зафиксированы ключевые интермедиаты протекающих процессов.

## ВЫВОДЫ

1. Установлены основные направления химических превращений донорно-акцепторных циклопропанов, содержащих в донорном фрагменте сопряженную кратную связь или дополнительное циклопропановое кольцо, под действием различных кислот Льюиса, в том числе галогенидов галлия(III); впервые изучены возможности использования замещенных метилиденмалонатов для прямого генерирования галлиевых 1,2-цвиттер-ионных комплексов и использования их в реакциях с алкинами.

2. Впервые изучены процессы, протекающие при действии GaCl<sub>3</sub> на 2-стирилциклопропан-1,1-дикарбоксилат в широком интервале температур. Установлено, что при 20°C основным направлением является изомеризация в 3-циклопентендикарбоксилат и частично бутаденилмалонат, тогда как при низких температурах (от -30 до -95°C) происходит образование продуктов димеризации с формированием замещенных бицикло[3.3.0]октановых, бицикло[4.3.0]ноновых или бицикло[3.2.0]гептановых структур. Найдены условия их преимущественного образования в зависимости от температуры и количества GaCl<sub>3</sub>.

3. На основе 2-(2-фенилциклопропил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата и (2-фенилциклопропил)метилиденмалоната – новых винилогов и гомовинилогов 2-фенилциклопропан-1,1-дикарбоксилата – разработаны региоселективные методы синтеза алкадиен-1,1-дикарбоксилатов с фиксированным положением двойных связей в алкеновой цепи, образование которых в значительной степени определяется природой используемых кислот Льюиса. Для сопряженных диенов проведены реакции [4+2]-циклоприсоединения с фенилтриазолиндионом (PTAD).

4. Разработан общий метод сопряженного присоединения различных типов ДАЦ (винил-, этинил-, циклопропилциклопропандикарбоксилатов) и EtAlCl<sub>2</sub> к метил 6-метил-4,5-дiazаспиро[2.4]гепт-4-ен-6-карбоксилату с образованием *N*-замещенных 3-(2-хлорвинил)-2-пиразолинов.

5. Разработана методология прямого генерирования 1,2-цвиттер-ионных комплексов метилиденмалонатов с кислотами Льюиса, прежде всего с GaCl<sub>3</sub> и GaBr<sub>3</sub>, которые были охарактеризованы с помощью ЯМР спектроскопии. Найдены три новых направления реакций метилиденмалонатов с алкинами в присутствии GaX<sub>3</sub>, которые позволяют селективно получать замещенные (3-галоаллил)малонаты, дигидропиран-2-оны, или инденилмалонаты.

6. При взаимодействии алкилиден- или арилметилиденмалонатов с пропаргил-бромидом под действием GaBr<sub>3</sub>, содержащим хорошую уходящую группу, реализован еще один путь реакции, приводящий к получению *транс,транс*-трехзамещенных пятичленных лактонов — 5-(1-бромвинил)-2-оксотетрагидрофуран-3-карбоксилатов.

**Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:**

1. Новиков Р. А. Каскадная димеризация 2-стирил-1,1-циклопропандикарбоксилата под действием трихлорида галлия / Новиков Р. А., Тарасова А. В., **Денисов Д. А.**, Королев В. А., Томилов Ю. В. // *Изв. АН, Сер. хим.* – 2016 – С. 2628–2638.
2. Denisov D. A. 1,1'-Bicyclopropyl-2,2-dicarboxylate and Cyclopropylmethylidenemalonate as Homovinylogs and Vinylogs of Donor-Acceptor Cyclopropanes / **Denisov D. A.**, Novikov R. A., Potapov K. V., Korolev V. A., Shulishov E. V., Tomilov Y. V. // *ChemistrySelect* – 2016 – V. 1 – P. 6374–6381.
3. Novikov R. A. Cascade Cleavage of Three-Membered Rings in the Reaction of D-A Cyclopropanes with 4,5-Diazaspiro[2.4]hept-4-enes: A Route to Highly Functionalized Pyrazolines / Novikov R. A., Borisov D. D., Zotova M. A., **Denisov D. A.**, Tkachev Y. V., Korolev V. A., Shulishov E. V., Tomilov Y. V. // *J. Org. Chem.* – 2018 – V. 83 – P. 7836–7851.
4. Novikov R. A. Ionic Ga-Complexes of Alkylidene- and Arylmethylidenemalonates, and Their Reactions with Acetylenes. An In-depth Sight into the Mechanism of the Occurring Gallium Chemistry / **Denisov D. A.**, Potapov K. V., Tkachev Y. V., Shulishov E. V., Tomilov Y. V. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2018 – V. 140 – P. 14381–14390.
5. Денисов Д. А. Новые типы донорно-акцепторных циклопропанов / **Д. А. Денисов**, К. В. Потапов, Р.А. Новиков, Ю.В. Томилов // Сборник тезисов *Научной конференции грантодержателей РНФ «Фундаментальные химические исследования XXI-го века»*, Москва – 2016 – С. 375.
6. Денисов Д. А. Новые донорно-акцепторные циклопропаны: синтез и превращения под действием кислот Льюиса / **Д. А. Денисов**, К. В. Потапов, Р.А. Новиков, Ю.В. Томилов // Сборник тезисов *VII Молодежной конференции ИОХ РАН*, Москва – 2011 – С. 80.
7. Денисов Д. А. Взаимодействие алкилиден- и арилметиленемалонатов с алкинами при активации кислотами Льюиса / **Д. А. Денисов**, К. В. Потапов // *Материалы IX научной конференции молодых ученых "Инновации в химии: достижения и перспективы 2018"*, Москва – 2018 – С. 561.
8. Tomilov Y. V. 1,2-Zwitterionic Ga-complexes of D-A cyclopropanes and methylidenemalonates, and their trans-addition to acetylenes / Y.V. Tomilov, R.A. Novikov, D.D. Borisov, **D.A. Denisov** // *Book of abstracts "ChemTrends-2018"*, Moscow – 2018 – P. 99.