

Тарасова Анна Вадимовна

«Реакционная способность донорно-акцепторных циклопропанов (2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов) с непредельными соединениями в присутствии трихлорида галлия»

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

Е-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института <http://zioc.ru/>
12 декабря 2016 года

Дата приема к защите

16 декабря 2016 года

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

21 декабря 2016 года

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

На правах рукописи



Тарасова Анна Вадимовна

**РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ДОНОРНО-АКЦЕПТОРНЫХ ЦИКЛОПРОПАНОВ
(2-АРИЛЦИКЛОПРОПАН-1,1-ДИКАРБОКСИЛАТОВ) С НЕПРЕДЕЛЬНЫМИ
СОЕДИНЕНИЯМИ В ПРИСУТСТВИИ ТРИХЛОРИДА ГАЛЛИЯ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Москва – 2017

Работа выполнена в лаборатории химии diaзосоединений №6
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Томилов Юрий Васильевич
доктор химических наук, профессор,
зав. лабораторией химии
диазосоединений №6 ИОХ РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

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

Белоглазкина Елена Кимовна
доктор химических наук, профессор
кафедры органической химии
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 «21» февраля 2017 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 « 26 » декабря 2016 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. Современные тенденции органического синтеза требуют получения сложных функционализированных структур из простых и доступных соединений за минимальное количество стадий. В последнее время в качестве таких удобных исходных соединений широко используются циклопропаны с донорными и акцепторными заместителями в вицинальном положении (донорно-акцепторные циклопропаны, ДАЦ).

Известно, что донорно-акцепторные циклопропаны способны к раскрытию цикла под действием кислот Льюиса с образованием 1,3-диполярного интермедиата, который далее вступает в реакцию с различными субстратами, такими как алкены, ацетилены, диены, альдегиды, имины, нитроны, гетероароматические соединения и др. Способность ДАЦ вступать в реакции [3+2]-, [3+3]- и [3+4]-диполярного циклоприсоединения с различными субстратами используется для конструирования пяти-, шести- и семичленных карбо- и гетероциклов, что делает их очень привлекательными для использования в органическом синтезе.

В связи с этим последнее десятилетие характеризуется бурным развитием химии донорно-акцепторных циклопропанов: разрабатываются новые подходы их синтеза, изучается реакционная способность и все больше они используются в полном синтезе природных соединений. Среди широкого ряда ДАЦ особое внимание уделяется 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатам (АЦДК). Возрастающий интерес к этим соединениям связан главным образом с их доступностью и разносторонней реакционной способностью. АЦДК способны выступать как источниками 1,3-цвиттер-ионов, так и синтетическими эквивалентами иных типов диполярных интермедиатов, что позволяет менять химию ДАЦ в целом и расширять их синтетический потенциал.

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. Илидная структура комплекса была однозначна доказана с помощью 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. Образование комплекса с подобной структурой открывает новое интересное направление в химии донорно-акцепторных циклопропанов.

Целью работы являлось изучение химических превращений нового 1,2-диполярного интермедиата, генерируемого из диметил-2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов под действием безводного трихлорида галлия, с неопределенными субстратами (алкенами и

алкинами), изучение механизмов протекающих процессов и создание новой селективной стратегии синтеза полизамещенных тетрагидро- и дигидронафталинов.

Научная новизна работы. Впервые систематически изучены химические превращения диметил-2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов (АЦДК) под действием безводного трихлорида галлия, проявляющих новый тип реакционной способности в качестве формальных четных 1,2- и 1,4-диполярных интермедиатов за счет миграции положительного заряда по углеродной цепочке от первично образующихся 1,3-цвиттер-ионов. Показаны возможности осуществления процессов изомеризации и димеризации АЦДК с образованием ациклических и циклических структур, а также перехвата генерируемых 1,2-цвиттер-ионов различными алкенами и алкинами с образованием замещенных нафталинов, тетралинов или дигидронафталинов. Установлены закономерности селективного протекания этих процессов, зависящие, прежде всего, от температуры и количества используемого GaCl_3 , и для каждого из них предложены возможные механизмы их осуществления. Впервые обнаружен оригинальный процесс образования замещенных (γ -хлораллил)малонатов в реакциях АЦДК с терминальными алкинами в присутствии GaCl_3 , протекающий через генерирование винильного катиона.

Практическая значимость работы. Разработана новая эффективная стратегия [4+2]-аннелирования АЦДК, заключающаяся в предварительном генерировании 1,2-диполярного интермедиата с последующим введением в реакцию второй молекулы АЦДК или другого непредельного субстрата. Предложенная стратегия является синтетически ценной и позволяет из простых и доступных циклопропановых субстратов в одну стадию конструировать полизамещенные тетралины или дигидронафталины с исключительно высокой регио- и диастереоселективностью, которые могут служить в качестве удобных синтонов в полных синтезах природных и биологически активных соединений. Так, арилтетралиновый и дигидронафталиновый фрагменты содержатся в структурах ряда соединений, выделенных из различных природных источников, и проявляют широкий спектр биологической активности, в том числе противораковой.

Помимо этого, на основе предложенной стратегии разработан новый эффективный процесс изомеризации 2-арилциклопропандикарбоксилатов в (2-арилэтилиден)малонаты под действием безводного трихлорида галлия. Возможность направленного получения изомерных алкенов заметно расширяет синтетические возможности использования донорно-акцепторных циклопропанов.

Публикации. По результатам проведенных исследований опубликовано 7 статей в ведущих отечественных и зарубежных журналах и 8 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на VI Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2014), Международном молодежном научном форуме «Ломоносов-2015» (Москва, 2015), Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2015), IV Всероссийской конференции по органической химии, ИОХ РАН (Москва, 2015).

Структура и объем работы. Материал диссертации изложен на 147 страницах и состоит из введения, обзора литературы на тему «Основные типы реакционной способности 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Библиографический список состоит из 180 наименований.

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

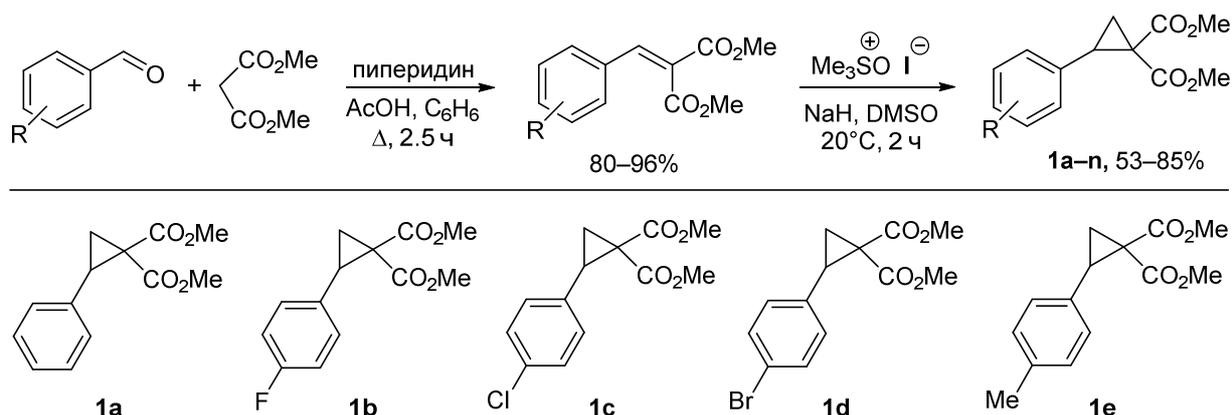
Автор выражает благодарность д.х.н. Ю.В. Томилову и к.х.н. Р.А. Новикову за совместную плодотворную работу, анализ и обсуждение полученных результатов, к.х.н. Е.В. Шулишову за бесценные советы в проведении экспериментальных работ. Также автор выражает теплые слова благодарности всему коллективу лаборатории химии diaзосоединений № 6 за создание прекрасной рабочей атмосферы, ценные советы, помощь и поддержку во всех начинаниях.

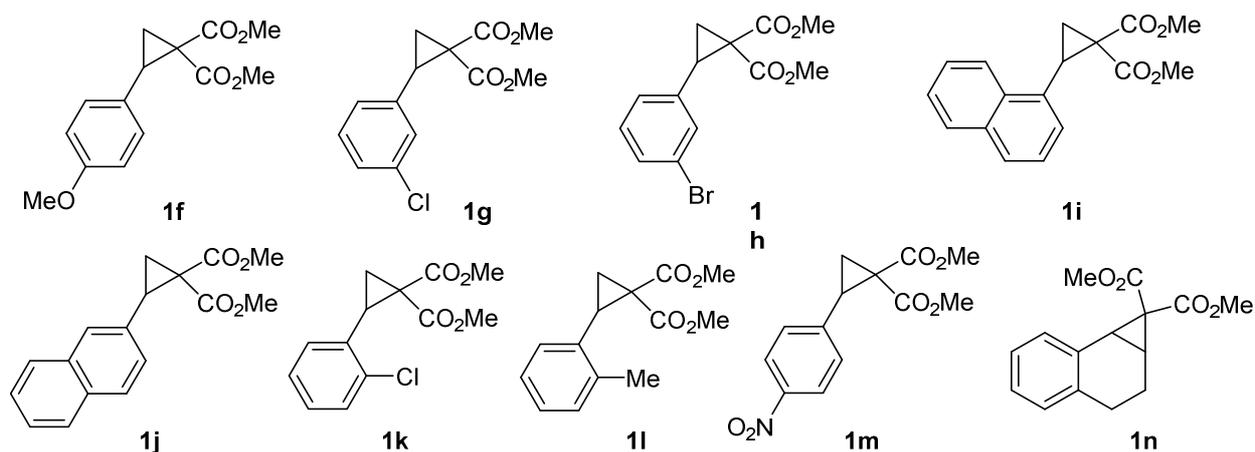
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез исходных диметил-2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов

В данной работе объектами исследований выступают диметил-2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилаты (**1a–n**), которые получали по известной двухстадийной методике, включающей в себя последовательность реакций Кневенагеля и Кори-Чайковского из соответствующих ароматических альдегидов и маленового эфира через образование бензилиденмалонатов (схема 1). Выбор данной методики основывался на ее эффективности, простоте исполнения и использовании доступных реагентов.

Схема 1

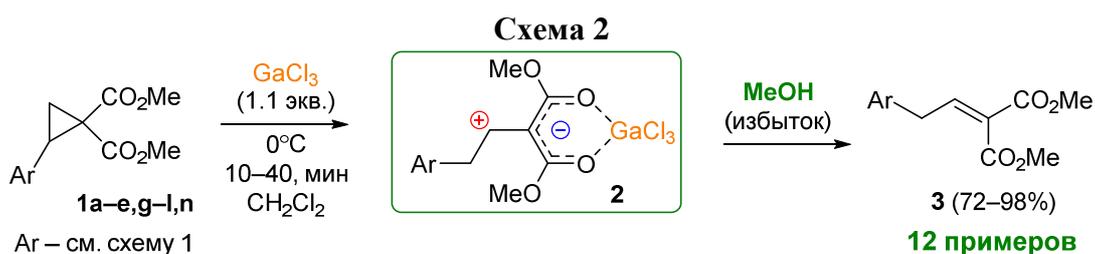




2. Химические трансформации диметил-2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов (АЦДК) в присутствии безводного трихлорида галлия

2.1. Изомеризация АЦДК в (2-арилалкилиден)малонаты в присутствии $GaCl_3$

После открытия в нашей лаборатории новой реакционной способности 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов (АЦДК) под действием $GaCl_3$, заключающейся в возможности генерирования относительно стабильных 1,2-цвиттер-ионных галлиевых комплексов **2**, было предпринято систематическое исследование их химических трансформаций. По-существу, комплекс **2** представляет собой резонансную форму целевого алкена **3** с разделенными зарядами. Действительно, декомплексация $GaCl_3$ посредством прибавления избытка метанола, который для этой цели оказался наиболее эффективным, позволяет достаточно легко превращать различные АЦДК в (2-арилэтилиден)малонаты **3** (схема 2).

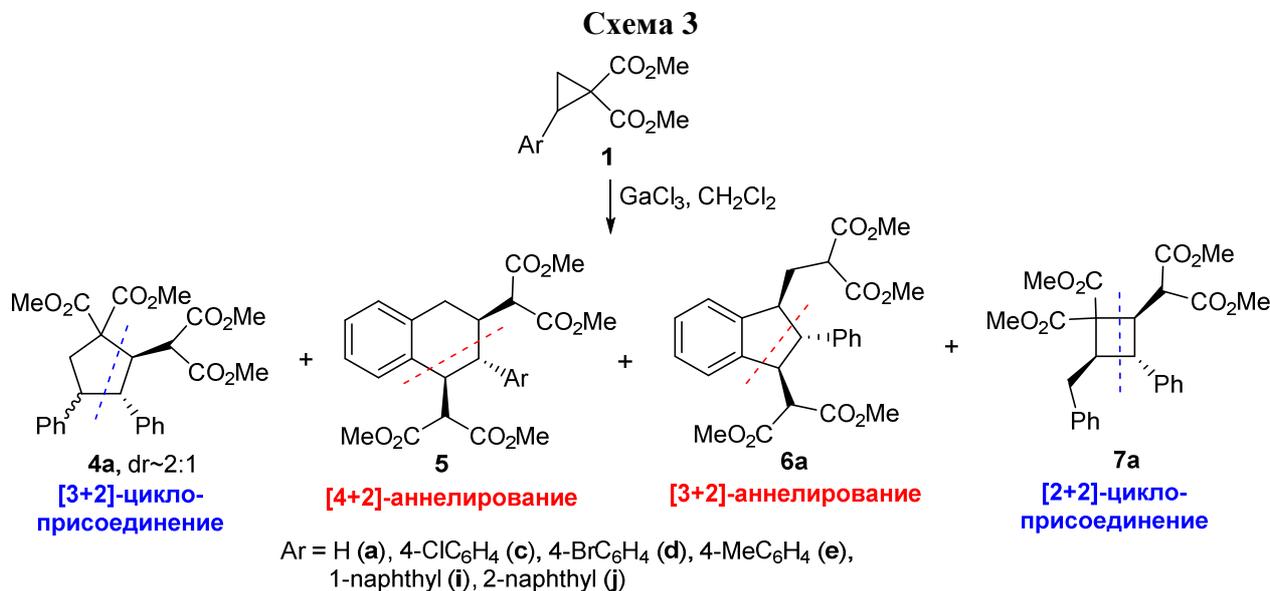


Хотя, на первый взгляд, кажется, что (2-арилэтилиден)малонаты **3** проще всего получать с помощью конденсации Кневенагеля из соответствующих замещенных фенилуксусных альдегидов, однако в действительности это не совсем так, принимая во внимание низкую доступность и дороговизну последних в отличие от циклопропанов **1**.

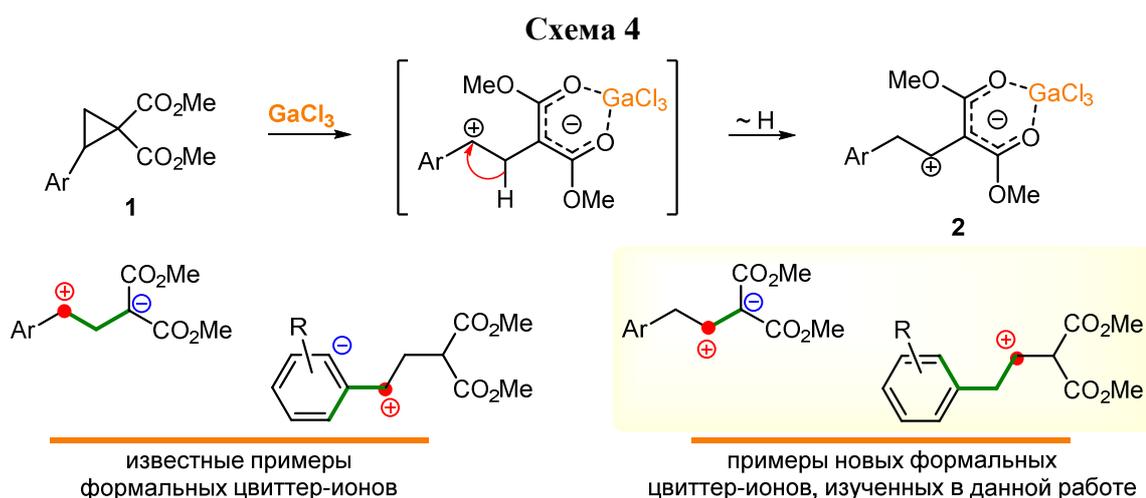
2.2. Димеризация АЦДК под действием $GaCl_3$

Впервые процессы димеризации диметил-2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов, в частности **1a, c-e, i, j**, под действием безводного трихлорида галлия были изучены в диссертационной работе Р.А. Новикова (ИОХ РАН, 2014 г.). Оказалось, что данные АЦДК

в определенных условиях способны димеризоваться по четырем различным направлениям с образованием полизамещенных циклопентана **4**, тетралина **5**, индана **6** и циклобутана **7a** (схема 3). При этом образование замещенных тетралинов **5a,c-e,i,j** было продемонстрировано на примере нескольких АЦДК.



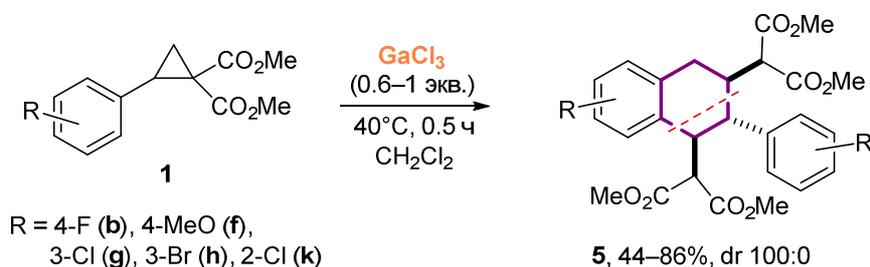
В обнаруженных процессах димеризации АЦДК в присутствии GaCl₃ особый интерес вызывало образование соединений **5** и **7a** как процессов, отвечающих реакциям формального [4+2]-аннелирования и [2+2]-циклоприсоединения с участием 1,2-цвиттер-ионов **2** (схема 4). В связи с этим дальнейшие исследования были в основном сосредоточены на изучении процессов, протекающих именно с участием 1,2-цвиттер-ионов **2**.



К сожалению, оптимизировать процесс [2+2]-циклоприсоединения ни ранее, ни в данной работе нам не удалось. Полизамещенный циклобутан **7a** получался лишь в малых количествах (2–9%), тогда как димеризация циклопропанов **1** по пути [4+2]-аннелирования по ароматическому кольцу с образованием 1,3-бисмалонилтетралинов **5** протекала достаточно легко (75 мол.% GaCl₃, 40°C). После нахождения оптимальных условий

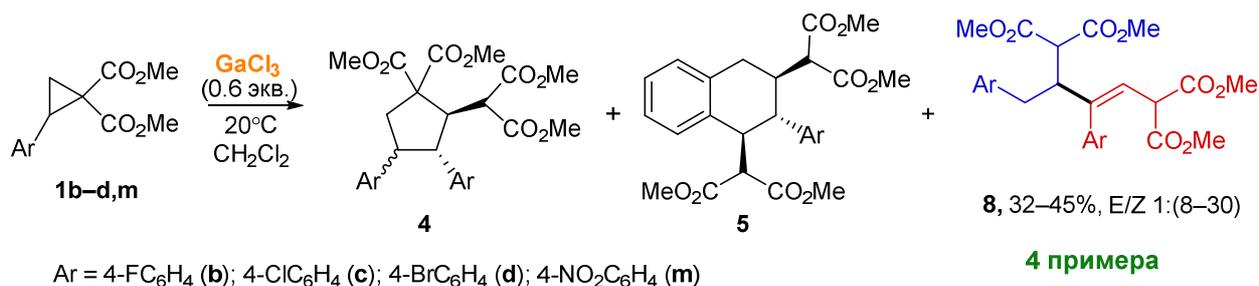
превращения циклопропана **1a** в тетралин **5a** в этом процессе были изучены и другие АЦДК **1** (схема 5), причем наряду с *para*-замещенными бензолами в димеризацию вступали *meta*- и даже *ortho*-галоидзамещенные бензолы **1b,f-k**.

Схема 5



В более мягких условиях (20°C) наряду с продуктами циклизации (**4**) и аннелирования (**5**) удалось осуществить еще один тип димеризации ДАЦ **1**, а именно АЦДК **1b-d,m** с образованием ациклических димеров **8** с умеренными выходами (схема 6).

Схема 6



Данный процесс удалось провести для достаточно узкого круга арилзамещенных циклопропанов, тем не менее селективность образования ациклических димеров **8** оказалась весьма высокой; во всех случаях димеры получались с преимущественным преобладанием одного регио-изомера и практически в виде *Z*-изомера.

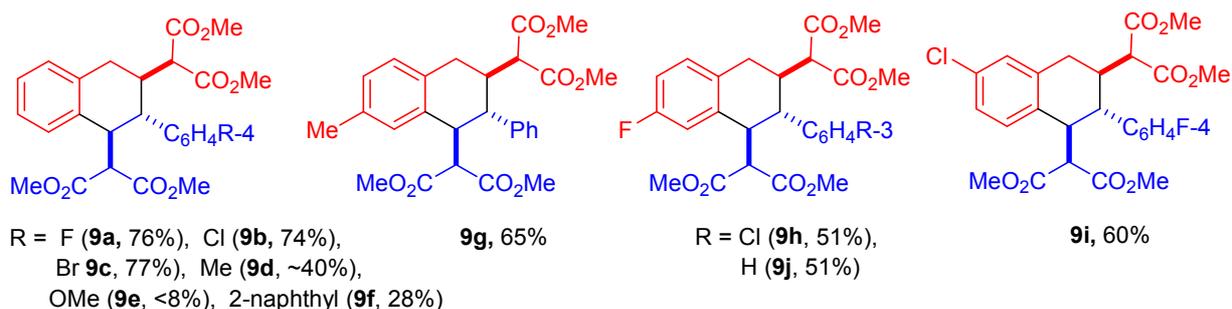
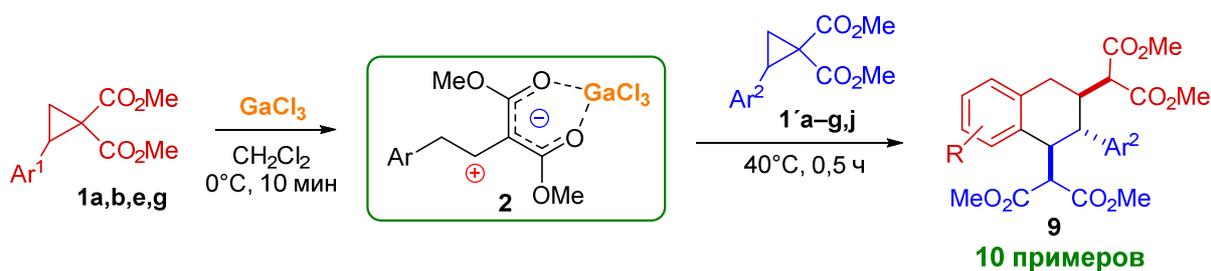
2.3. Реакции кросс-циклодимеризации АЦДК

Оказалось, что процесс димеризации по пути [4+2]-аннелирования можно достаточно селективно осуществлять и с использованием двух различных АЦДК. При этом при одновременном прибавлении различных АЦДК происходит образование смеси различно замещенных тетралинов, являющихся в основном продуктами гомо-сочетания **5** и кросс-сочетания **9**, причем продукта кросс-сочетания **9**, как правило, получалось несколько больше, чем продукта гомо-сочетания **5**. Процесс кросс-циклодимеризации АЦДК зависит от активности циклопропанов **1** и **1'** и аннелирование проходит в основном по бензольному кольцу того АЦДК **1**, который в этих же условиях частично дает продукт гомо-сочетания. Наиболее эффективно данный процесс протекает для *para*-галоидзамещенных АЦДК **1'**; *meta*-галоидзамещенные АЦДК **1** из-за низкой

реакционной способности плохо вступают в реакцию кросс-сочетания и выходы соответствующих тетралинов оказывается довольно низкими.

Учитывая возможность предварительного генерирования 1,2-цвиттер-ионов, нами была разработана новая эффективная стратегия, позволяющая повысить селективность реакции [4+2]-кросс-димеризации арилциклопропандикарбоксилатов. Так, сначала из первого АЦДК **1** под действием GaCl_3 при 0°C генерировали 1,2-цвиттер-ион, а затем к нему прибавляли другой арилциклопропандикарбоксилат **1'** и реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 30 мин (схема 7).

Схема 7



В целом, использование данной стратегии позволяет значительно увеличить выход тетралинов **9**. Помимо этого, нам удалось получить новый тетралин **9j** из **1b** ($\text{Ar}^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$) и **1'a** ($\text{Ar}^2 = \text{Ph}$), образование которого при обычной кросс-димеризации было незначительным (<8%). Таким образом, разработанный подход позволяет не только увеличить выходы целевых продуктов, но и расширить комбинацию заместителей в конечных структурах.

2.4. Механизм кросс-димеризации АЦДК под действием безводного GaCl_3

Описанные выше реакции димеризации диметил-2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов под действием безводного GaCl_3 протекают по достаточно общему механизму, ключевую роль в котором играет 1,2-цвиттер-ионный интермедиат **2**.*

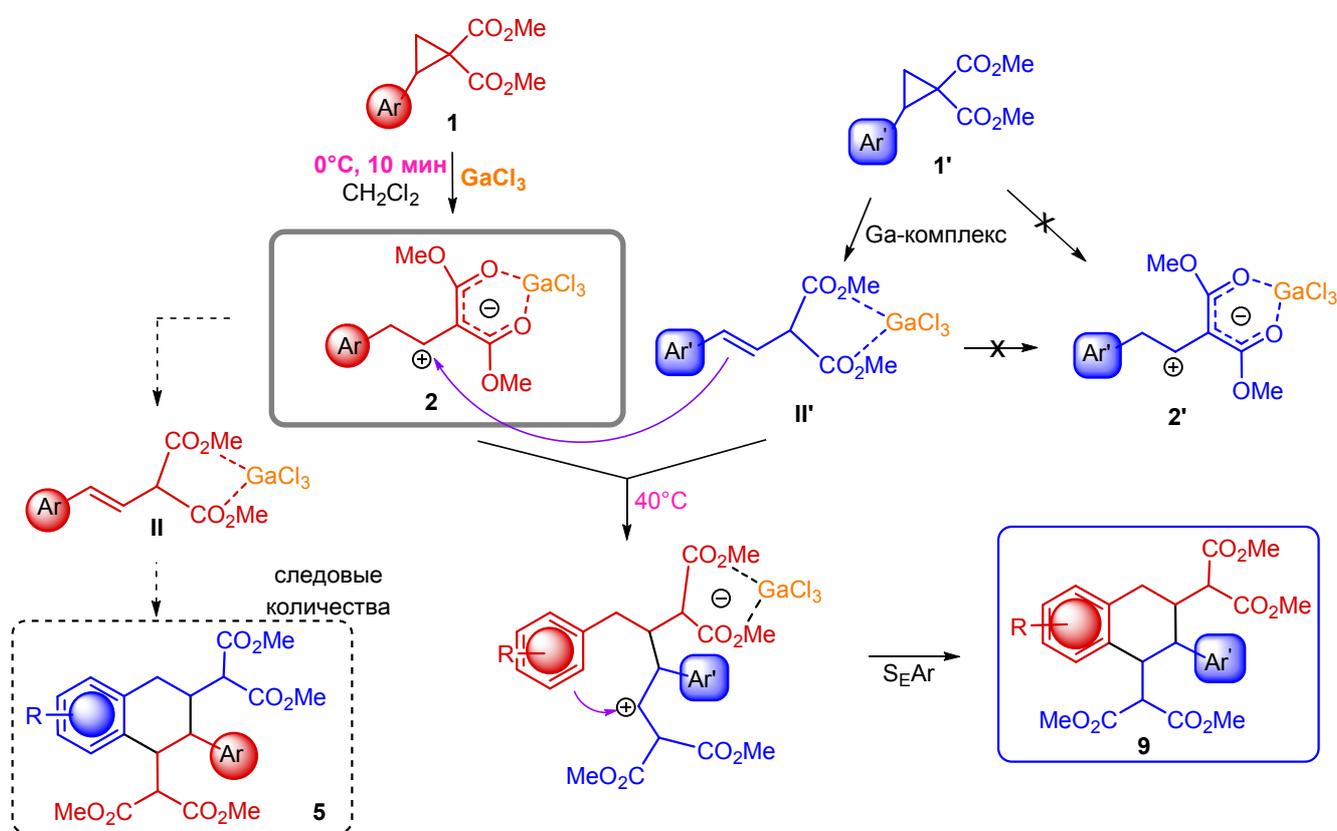
Образовавшийся 1,2-цвиттер-ионный интермедиат при 20°C и выше в результате миграции протона к малонильному фрагменту частично превращается в координационно

* Р.А. Новиков. Канд. диссертация, Москва, ИОХ РАН, 2014 г.

связанный стирилмалонат **II**, который реагируя с цвиттер-ионом **2**, в конечном итоге приводит к образованию димерных продуктов **5–7** (схема 3), содержание которых может изменяться в зависимости от условий процесса и природы арильного заместителя в АЦДК.

На основе данного подхода можно представить и процесс селективной [4+2]-кросс-димеризации двух разных АЦДК (схема 8). Сначала из первого АЦДК под действием безводного GaCl₃ (мольное соотношение ~1 : 1, 0–5°C, 10 мин) генерируется 1,2-цвиттер-ионный интермедиат, и практически весь GaCl₃ связывается в комплекс **2**, который в этих условиях довольно стабилен, благодаря прочному связыванию GaCl₃ со сложноэфирными группами.

Схема 8



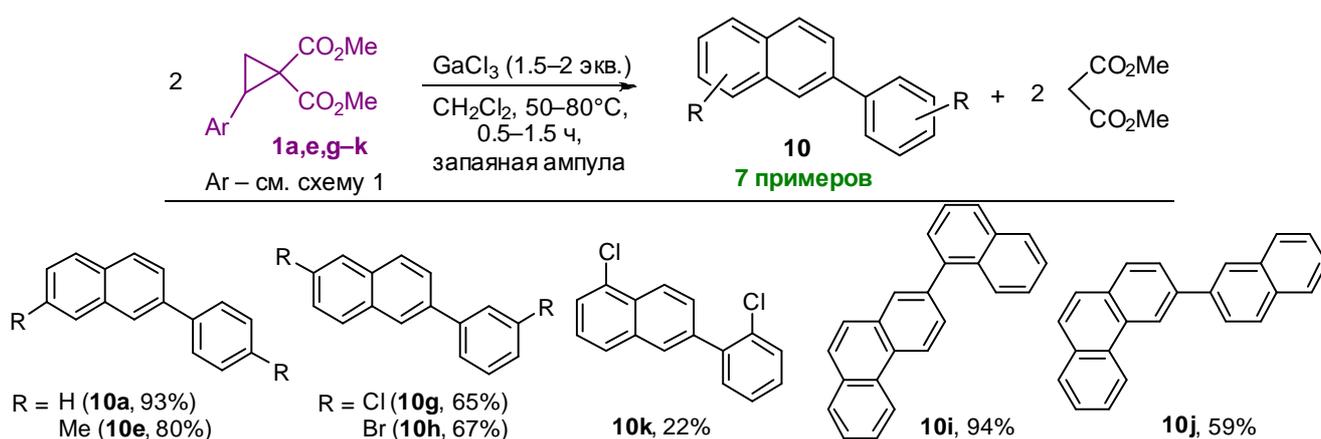
Следующая стадия включает в себя прибавление второго циклопропана при той же температуре и быстрое нагревание реакционной смеси до 40°C. В этих условиях второй АЦДК **1'** уже не дает цвиттер-ион **2'**, и после раскрытия цикла под действием оставшихся небольших количеств GaCl₃ (или образовавшихся в результате частичной декомплексации галлиевого комплекса **2**) изомеризуется в стирилмалонат **II'**, который, вступая в реакцию с цвиттер-ионом **2**, дает соответствующие тетралины. Подтверждением данного механизма является, в частности, образование того же самого тетралина **9a** и примерно с одинаковым выходом (76–79%) при замене АЦДК **1'** (Ar = 4-FC₆H₄) изомерным ему стирилмалонатом **II'** (Ar = 4-FC₆H₄). Таким образом, использование различных условий для трансформации

двух разных АЦДК обеспечивает преимущественное генерирование двух определенных интермедиатов и их последующее взаимодействие, существенно подавляя процессы перекрестных комбинаций. Разработанная стратегия позволяет контролировать направление реакции [4+2]-кросс-димеризации АЦДК и делает возможным получение замещенных тетралиновых структур с определенным положением заместителей в молекуле.

2.5. Реакции димеризации/фрагментации АЦДК с образованием замещенных нафталинов и фенантронов

В условиях, отличающихся от прежних повышением температуры реакции до 80°C и увеличением количества GaCl₃ до 2 эквивалентов, происходит новый вариант трансформации АЦДК, результатом которого является неожиданное образование 2-арилнафталинов **10** (схема 9).

Схема 9

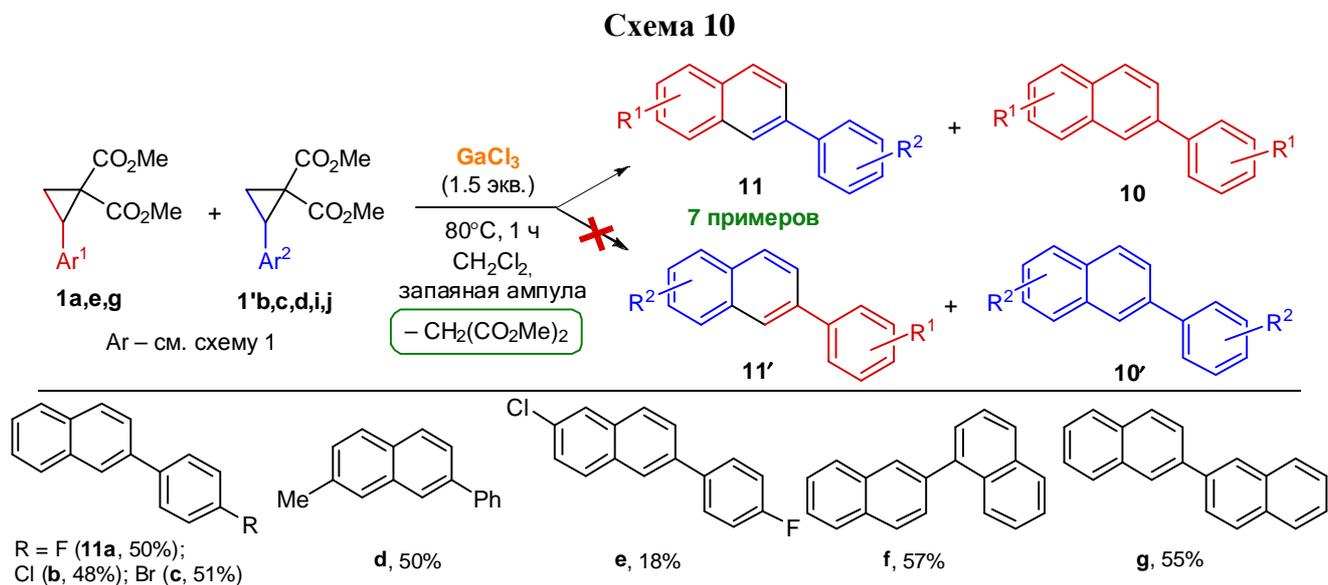


Реакции димеризации/фрагментации особенно хорошо проходят с циклопропандикарбоксилатами **1a,e,i**, в то время как АЦДК **1g,h,k**, содержащие атомы галогенов в *орто*- и *мета*-положениях бензольного кольца, а также **1j** менее эффективны. Интересно отметить, что циклопропаны с атомами галогена в *пара*-положении бензольного кольца в аналогичную реакцию не вступали вовсе. Во всех случаях найденные нами превращения протекали исключительно региоселективно.

Следует отметить, что другие кислоты Льюиса, например EtAlCl₂ или трифлаты скандия и иттербия, соединений типа **10** не дают вовсе, и применение безводного GaCl₃ является уникальным для осуществления процессов фрагментации, протекающих в условиях димеризации АЦДК. При введении в реакцию в тех же условиях двух различных АЦДК, как правило, получается смесь двух продуктов кросс-сочетания **11** и гомо-сочетания **10**, тогда как вторая пара продуктов гомо- и кросс-сочетания **11'** и **10'** практически не образуется. Селективностью процесса димеризации/фрагментации ДАЦ

можно управлять путем изменения природы арильных заместителей в трехчленном цикле циклопропанов **1** и **1'** (схема 10).

Общая закономерность оказывается таковой, что аннелирование проходит по бензольному кольцу того арилциклопропандикарбоксилата **1**, который в этих же условиях частично дает продукт гомо-сочетания.



2.6. Механизм гомо- и кросс-димеризации/фрагментации АЦДК

Мы предполагаем, что начальная стадия механизма димеризации/фрагментации схожа с механизмом самой димеризации. Однако вследствие повышенной температуры и использования большего количества GaCl_3 эта реакция не доходит до образования тетралинов **5**. Вместо этого, димерный интермедиат **IV** претерпевает индуцируемую GaCl_3 , обладающим значительной Льюисовской кислотностью, отщепление малонильного фрагмента. В результате образуется интермедиат **V**, который после миграции протона превращается в интермедиат **VI**. Последний, подобно интермедиату **IV**, отщепляет второй малонильный фрагмент и в результате дает нафталин **10** (схема 11).

В подтверждение ступенчатого механизма отщепления малонильных фрагментов от продуктов димеризации АЦДК следует отметить, что в качестве минорных продуктов реакции образуются тетралины **5**, а в случае циклопропана **1a** удалось также выделить с выходом ~1% продукт моноотщепления **12a**.

Использование значительного количества трихлорида галлия обусловлено тем, что в конце реакции он связывается в комплекс с образующимся диметилмалонатом. Этот комплекс в течение нескольких суток превращается в новый комплекс **A**, структуру которого удалось расшифровать с помощью рентгено-дифракционного анализа (рис. 1).

Схема 11

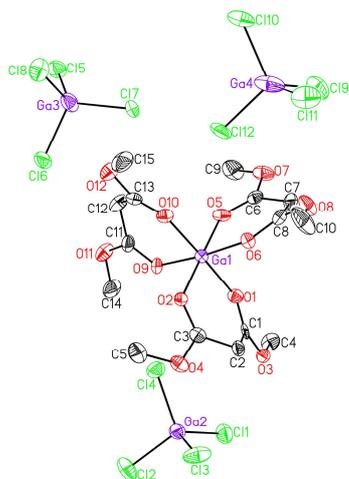
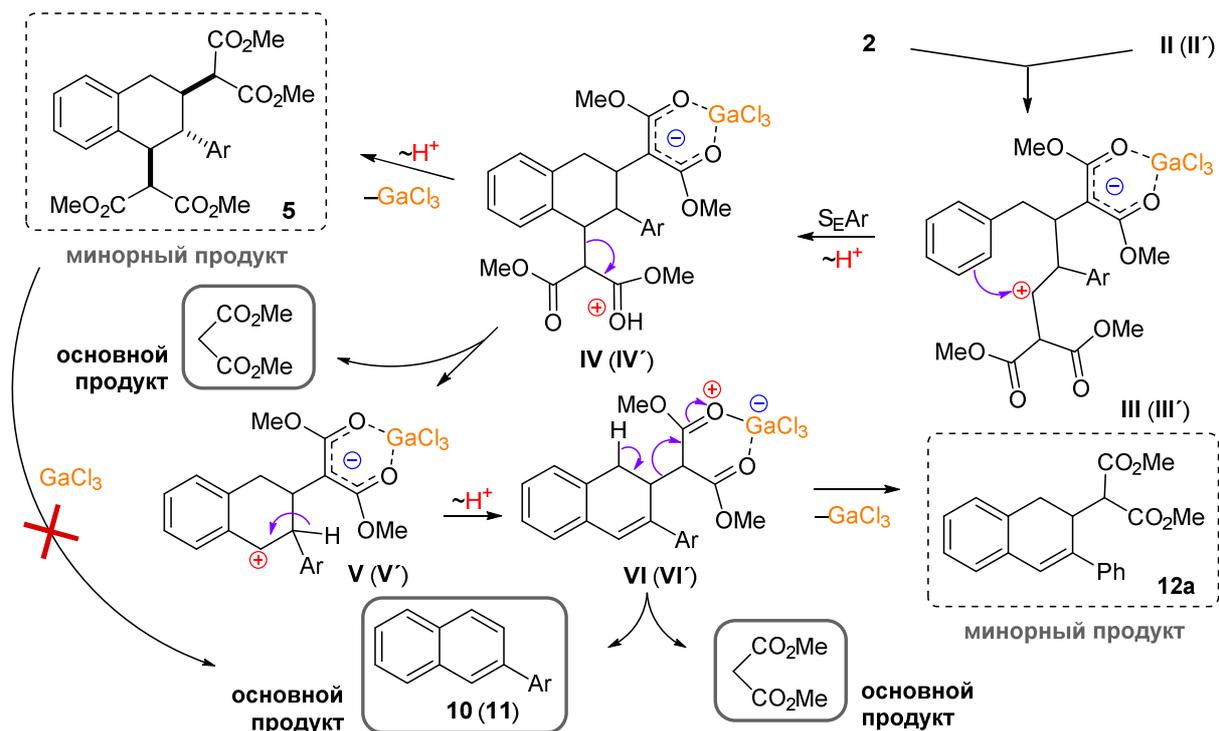


Рис. 1. PCA комплекса **A** в представлении атомов тепловыми эллипсоидами с вероятностью 50%.

Данный комплекс включает в себя три фрагмента малонового эфира и четыре атома галлия, три из которых находятся в форме анионов GaCl_4^- .

Механизм кросс-сочетания аналогичен процессу гомо-димеризации/фрагментации АЦДК, с той лишь разницей, что в данном случае участвуют два разных 2-арил-циклопропан-1,1-дикарбоксилата.

Роль двух разных АЦДК в этом процессе, также как и в реакциях кросс-димеризации, оказывается различной, и, по-видимому, определяется стабильностью и реакционной способностью образующихся илидных интермедиатов **2** и **2'** с одной стороны и стирилмалонатов **II** и **II'** (или их комплексов с GaCl_3) — с другой. При этом один тип

цвиттер-ионов (например, типа **2**) оказывается более стабильными в данных условиях реакции, в то время как илиды типа **2'** более склонны к дальнейшим превращениям, в частности к образованию стирилмалонатных интермедиатов **II'**. Последние, в силу ограниченного количества используемого GaCl₃ (соотношение **1** : **1'** : GaCl₃ = 1 : 1 : 1.5) и его связывания с образующимся диметилмалонатом, находятся как в свободном виде, так и в виде комплексов. Таким образом, наиболее предпочтительным оказывается взаимодействие интермедиатов **2** и **II'**, что в результате последующих стадий циклизации и фрагментации обуславливает преимущественное образование именно соединений **11**. При этом, медленное превращение илида **2** в стирилмалонат **II**, позволяет этим интермедиатам реагировать и между собой, что приводит к частичному образованию продукта гомо-сочетания **10**.

3. Реакции диметил-2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов с непредельными соединениями, протекающие через генерирование 1,2-цвиттер-иона

3.1. Реакции [4+2]-аннелирования АЦДК с алкенами

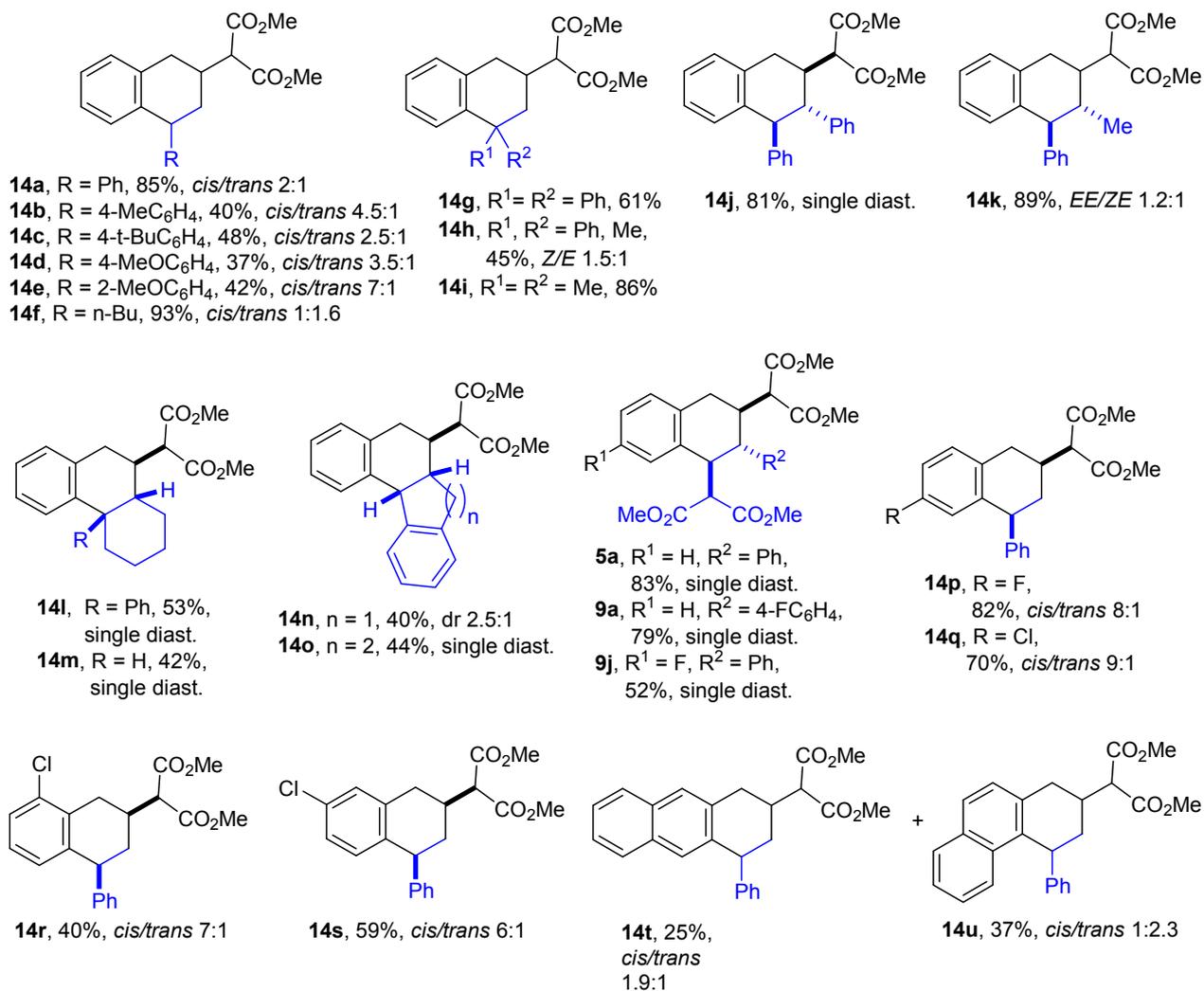
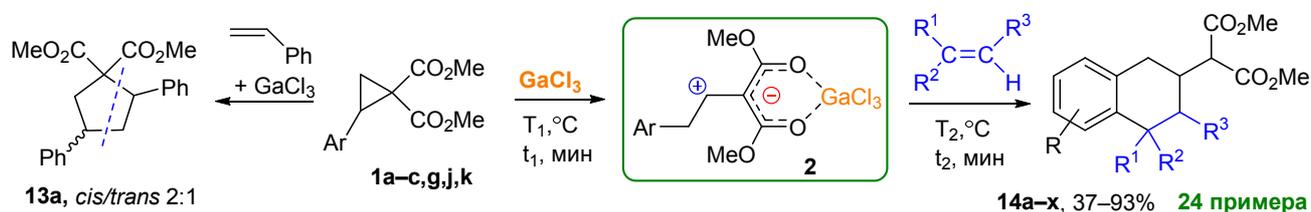
Поскольку стратегия селективной [4+2]-кросс-димеризации арилциклопропандикарбоксилатов хорошо зарекомендовала себя в получении замещенных тетралинов, как вариант взаимодействия цвиттер-ионов **2** с изомерными стирилмалонатами (схема 7), мы решили подробно исследовать процесс [4+2]-аннелирования для реакций АЦДК с непредельными субстратами, в частности с различными алкенами. В качестве модельной реакции для оптимизации условий нами было изучено взаимодействие АЦДК **1a** со стиролом (табл. 1). Если просто смешать циклопропан **1a** со стиролом в присутствии GaCl₃, то образуется исключительно продукт [3+2]-циклоприсоединения – замещенный циклопентан **13a** (схема 12). Однако, если сначала получить 1,2-диполярный галлиевый комплекс **2**, а затем прибавить алкен и смесь нагреть до 40°C, то основным направлением реакции действительно становится процесс [4+2]-аннелирования с образованием замещенных тетралинов **14**.

Нами был изучен широкий круг реакций 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов с различными алкенами, действительно протекающих по типу [4+2]-аннелирования и приводящих к образованию полизамещенных тетралинов **14** (схема 12). Оказалось, что под действием GaCl₃ эти реакции имеют общий характер и распространяются на алкены как с арильными, так и алкильными заместителями, а также на АЦДК с различными заместителями в ароматическом кольце. При этом условия процесса независимо от типа субстрата изменялись весьма незначительно.

Таблица 1. Оптимизация условий [4+2]-аннелирования циклопропана **1a** со стиролом.

№	Мольное соотн. 1a : стирол : GaCl ₃	T ₁ , °C	t ₁ , мин	T ₂ , °C	t ₂ , ч	Выход, %	
						13a	14a
1	1 : 3 : 1.2	20	–	40	1	95	0
2	1 : 3 : 1.2	0	0.5	40	2	87	6
3	1 : 3 : 1.1	5	8	40	2	0	76 ^a
4	1 : 3 : 1.5	0	10	40	2	0	53 ^{a,b}
5	1 : 1 : 1.0	0	10	40	2	5 ^a	40 ^{a,b}
6	1 : 5 : 1.1	0	10	40	2	0	85
7	1 : 3 : 1.0	0	10	20	2.5	41 ^a	33 ^a

^a Выход по данным ЯМР ¹H. ^b В значительном количестве получались димеры **4a**, **5a**.

Схема 12

В реакцию вступали также стиролы с заместителями в ароматическом кольце, однако выходы соответствующих тетралинов **14b–e** были заметно ниже, чем с самим стиролом, что обусловлено более легкой полимеризацией замещенных стиролов под действием GaCl_3 . Все дизамещенные тетралины **14a–e** получались в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров. При этом в реакцию вступали и метокси-замещенные стиролы, что несмотря на умеренные выходы тетралинов **14d,e** особенно ценно, поскольку тетралины с алкоксильными заместителями в ароматическом кольце распространены в природе и обладают широким спектром биологической активности.

3.2. Реакции [4+2]-аннелирования АЦДК с алкинами с образованием циклических структур

По сравнению с алкенами ацетилены оказались более реакционноспособными и реагировали с АЦДК **1** гораздо быстрее и при значительно более низких температурах. Более того, продукт [4+2]-аннелирования — дигидронафталин **15** — легко отщеплял диметилмалонат в присутствии GaCl_3 даже при пониженных температурах с образованием нафталина **16**. Поэтому, ключевым условием для легкого управления направлением протекания процесса помимо генерирования 1,2-цвиттер-иона является температура. Для селективного получения дигидронафталинов **15** процесс необходимо проводить при температурах не выше -70°C , тогда как для селективного получения нафталинов **16**, напротив, необходима температура до 40°C (схема 13, табл. 2).

Схема 13

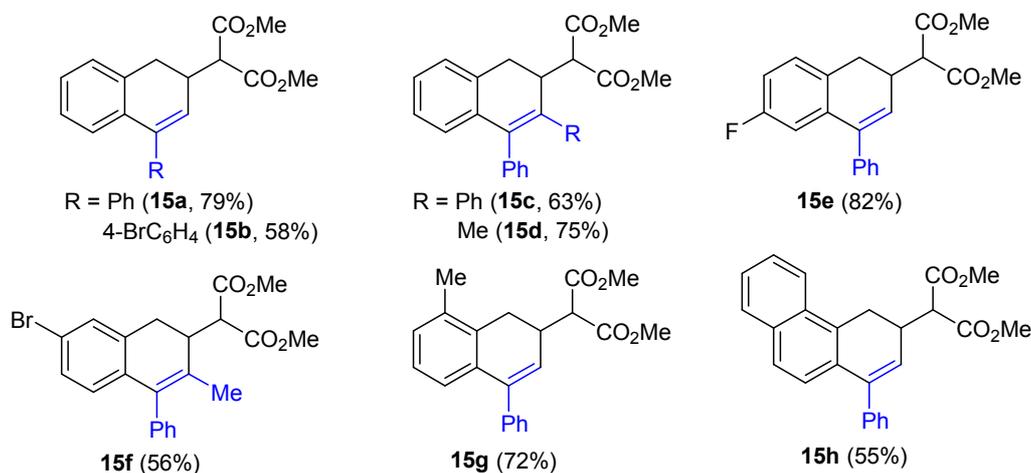
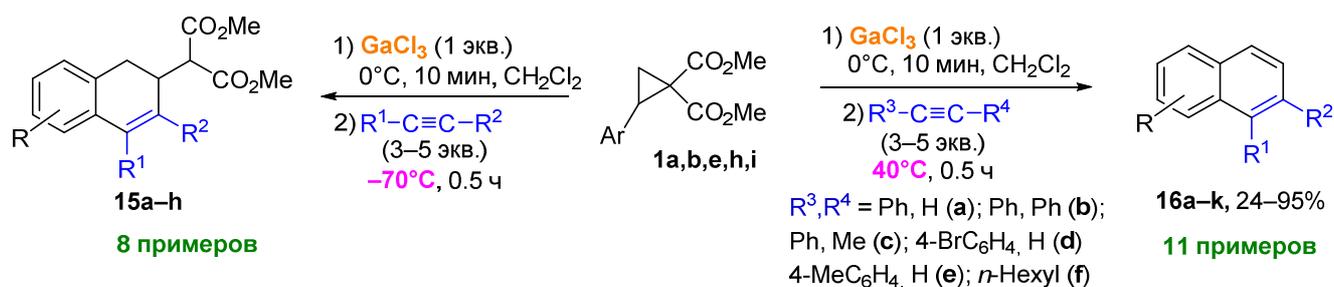


Таблица 2. Оптимизация условий [4+2]-аннелирования АЦДК **1a** с фенилацетиленом.

№	Мольное соотн. 1a : PhC≡CH : GaCl ₃	T ₂ , °C	t ₂ , мин	Выход ^a , %	
				15a	16a
1	1 : 3 : 1	40	30	0	70
2	1 : 3 : 1	40	5	0	67
3	1 : 6 : 1	40	30	0	85^b
4	1 : 3 : 1	0	30	0	71
5	1 : 4 : 1	-30	30	12	62
6	1 : 2 : 1	-70	30	40 ^c	<5
7	1 : 4 : 1	-70	30	67	<5
8	1 : 5 : 1	-70	30	84^b	<5

^a Выход по данным ЯМР ¹H. ^b Выход на выделенный продукт. ^c В значительном количестве образуется димер **4a**.

Разработанные условия для обоих процессов оказались общими и отлично работали для многих замещенных АЦДК **1** и ацетиленов. В реакцию хорошо вступали АЦДК с заместителями в *орто*-, *мета*- и *пара*-положениях бензольного кольца, а также арил-, диарил- и арилалкилацетилены (схема 13).

Следует отметить, что для большинства дигидронафталинов метиновые протоны в цикле и малонильной группе проявляются при δ 3.1–3.3 и 3.4–3.5 м.д., соответственно и имеют КССВ ~9.5 Гц. Лишь в случае соединения **15c**, содержащего по соседству фенильный заместитель, сигналы этих протонов меняются местами (δ 3.68 и 3.54 м.д.), а КССВ становится равной 7.4 Гц. Для убедительности строение соединения **15c** было подтверждено данными рентгено-дифракционного анализа.

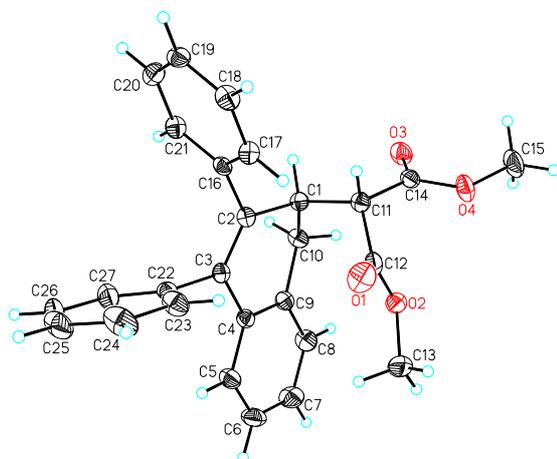
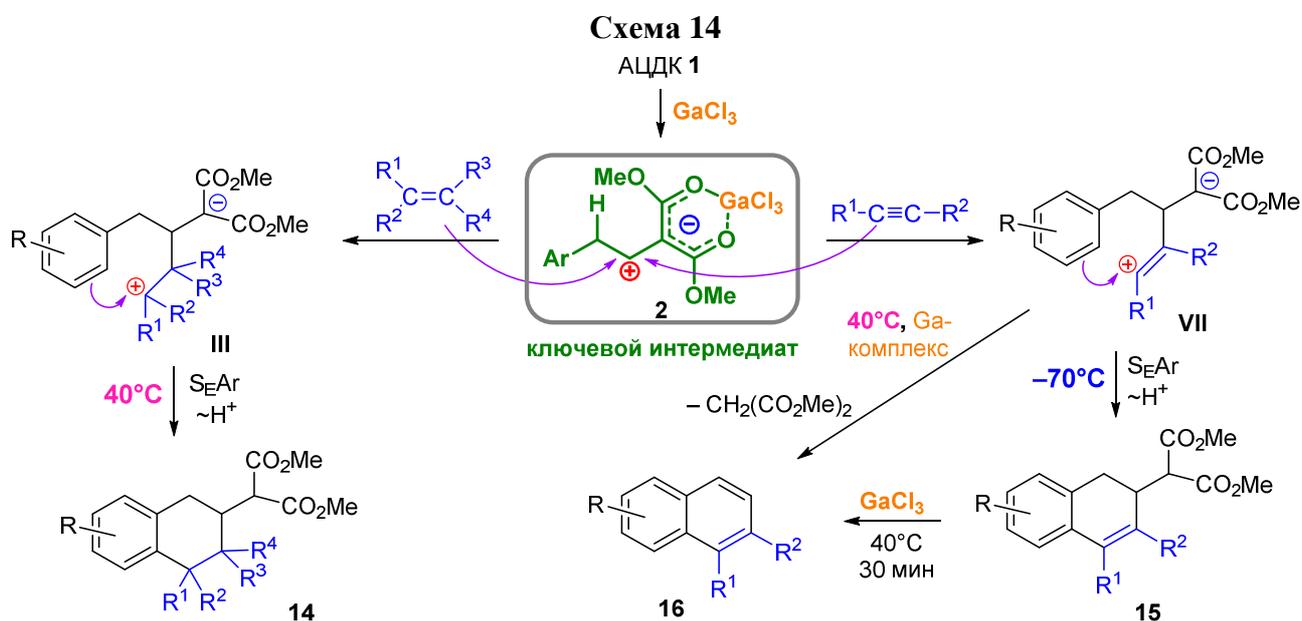


Рис. 2. РСА тетралина **15c** в представлении атомов тепловыми эллипсоидами (50%).

Механизм [4+2]-аннелирования АЦДК с непредельными соединениями (алкенами и алкинами) аналогичен механизму кросс-циклодимеризации АЦДК и протекает через предварительное генерирование 1,2-диполярного интермедиата **2** (схема 14). После

образования 1,2-цвиттер-иона при повышенной температуре прибавляется непредельное соединение, которое реагирует с 1,2-цвиттер-ионом с образованием интермедиатов **III** или **VII**. При этом присоединение происходит таким образом, что положительный заряд оказывается в бензильном положении в случае стиролов или у наиболее замещенного атома углерода в случае алкенов, что объясняет исключительную региоселективность реакции. Далее при 40°C интермедиат **III** претерпевает внутримолекулярное электрофильное замещение по ароматическому кольцу с образованием конечного тетралина **14**. При пониженных температурах тетралины **14** не образуются вовсе или образуются в незначительных количествах. При этом 1,2-цвиттер-ионный интермедиат **2** постепенно «разрушается», частично генерируя реакционноспособный 1,3-цвиттер-ион, который димеризуется или реагирует с алкеном, давая продукты [3+2]-циклоприсоединения.

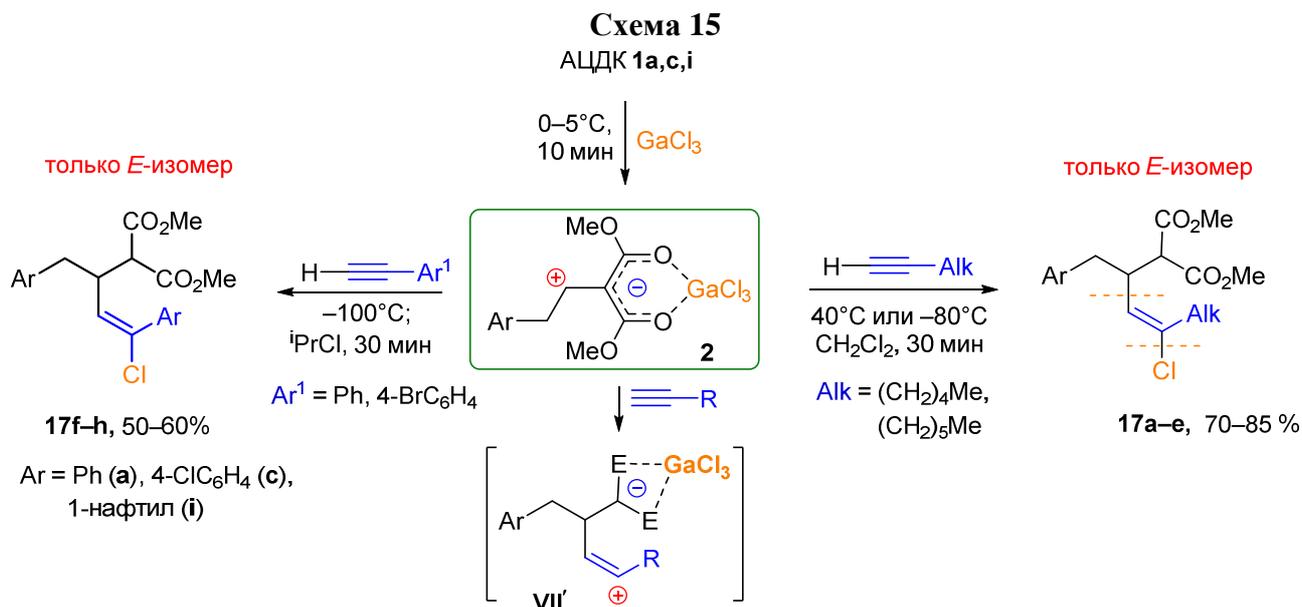
Поведение интермедиата **VII** несколько отличается от интермедиата **III**. По-видимому, наличие непредельной связи в интермедиате **VII** способствует отщеплению малонильного фрагмента уже при 40°C и смещает процесс в сторону образования нафталинов **16**. Сместить реакцию в сторону внутримолекулярного электрофильного замещения по ароматическому кольцу нам удалось лишь при низких температурах.



3.3. Реакции АЦДК с алкинами с образованием ациклических структур

При использовании терминальных ацетиленов в качестве перехватывающего субстрата нами был получен еще один неожиданный результат. Оказалось, что в отличие от арилацетиленов реакция 1-алкинов с АЦДК независимо от условий ее проведения (40 или -80°C) приводит с хорошими выходами к образованию ациклических соединений **17a-e**, содержащих в своем составе атом хлора при двойной связи (схема 15). Кстати, данный

процесс неплохо протекает и под действием GaBr_3 или GaI_3 , приводя к образованию соответствующих бром- или иодалкенилмалонатов.



Интересно отметить, что соединения **17** образуются в виде стерически более затрудненных *E*-изомеров. По-видимому, генерируемый 1,2-диполь-ион **2** реагирует с алкином с образованием промежуточного винильного катиона **VII'**, который обладает довольно высокой реакционной способностью и способен моментально отрывать атом хлора из галлиевого комплекса, а образование стерически затрудненного изомера говорит, что данный процесс носит межмолекулярный характер.

В случае терминальных арилацетиленов образование соединений **17f–h** протекает с меньшими выходами и лишь при температуре ниже -95°C . По-видимому, наличие арильного заместителя способствует стабилизации образующего винильного катиона **VII'**, что приводит в основном к формированию дигидронафталиновой структуры **15** (схема 14), образование которой резко замедляется лишь при температуре ниже -95°C .

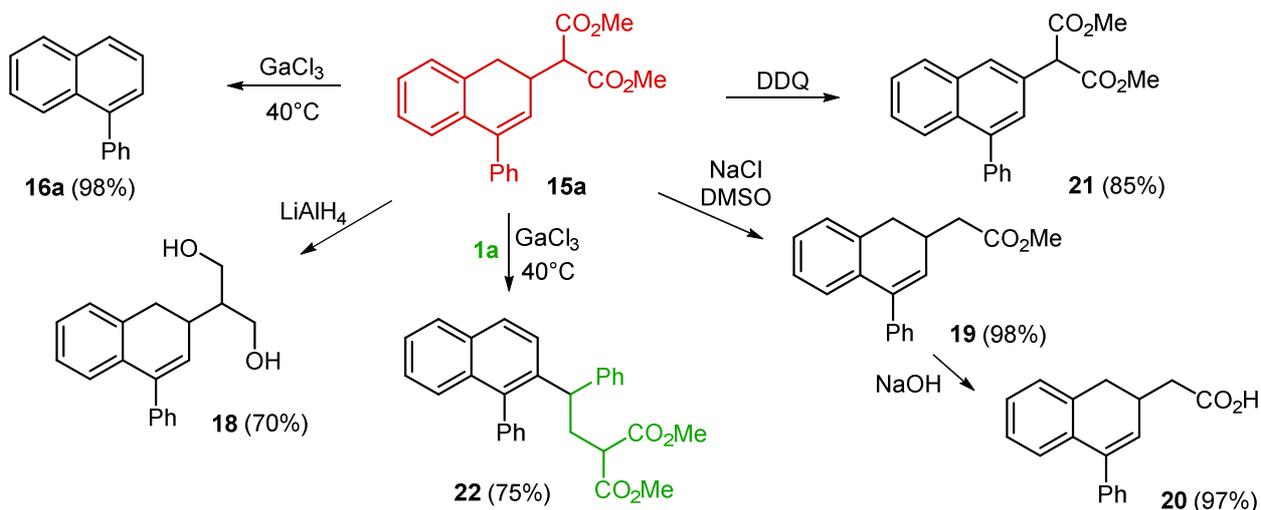
В рассматриваемых процессах на последней стадии в качестве нуклеофила выступает галоген из GaCl_3 , а это весьма не характерно для хлорида галлия как кислоты Льюиса. Данный способ получения замещенных (3-галоидаллил)малонатов **17** с хорошими выходами и в виде одного изомера безусловно является синтетически ценным.

4. Химическая модификация дигидронафтилмалонатов

Полученные дигидронафтилмалонаты **15** содержат в своей структуре функциональные группы и кратные связи, которые могут быть легко модифицированы. Так, малонильный фрагмент соединения **15a** может быть восстановлен до 1,3-диола (**18**) или подвергнут моно-декарбоксилированию (соединение **19**), а оставшаяся карбоксилатная

группа в образовавшемся эфире гидролизована до кислоты **20**. Дигидронафталиновый фрагмент легко окисляется в нафталиновый (соединение **21**) или превращается в него при отщеплении малонильного фрагмента (**16a**). Прибавление АЦДК **1a** к дигидронафталину **15a** в присутствии GaCl_3 приводит к электрофильному замещению водорода при двойной связи с образованием соединения **22** (схема 16).

Схема 16



Изученные процессы являются синтетически ценными и позволяют из простых и доступных субстратов в одну стадию конструировать полизамещенные тетралины или дигидронафталины с исключительно высокой регио- и диастереоселективностью, которые могут служить в качестве удобных синтонов в полных синтезах природных и биологически активных соединений. Так, арилтетралиновый и дигидронафталиновый фрагменты содержатся в структурах ряда соединений, выделенных из различных природных источников, и проявляют широкий спектр биологической активности, в том числе противораковой активности (рис. 3).

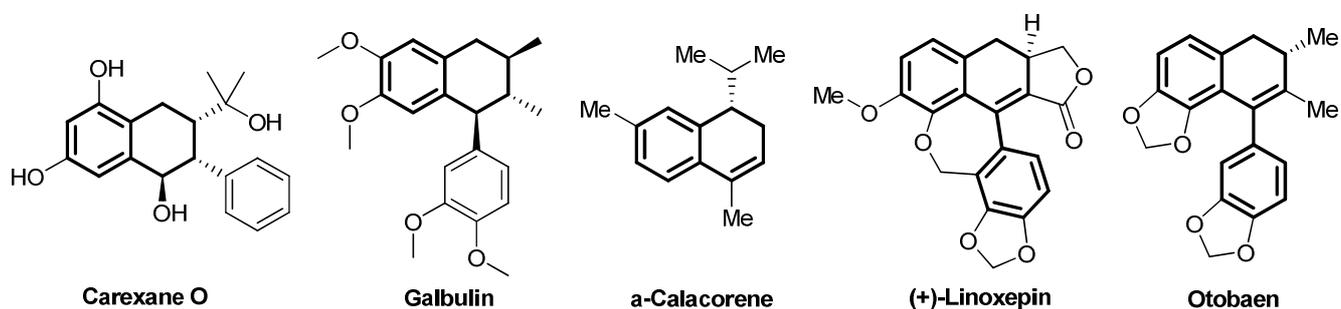
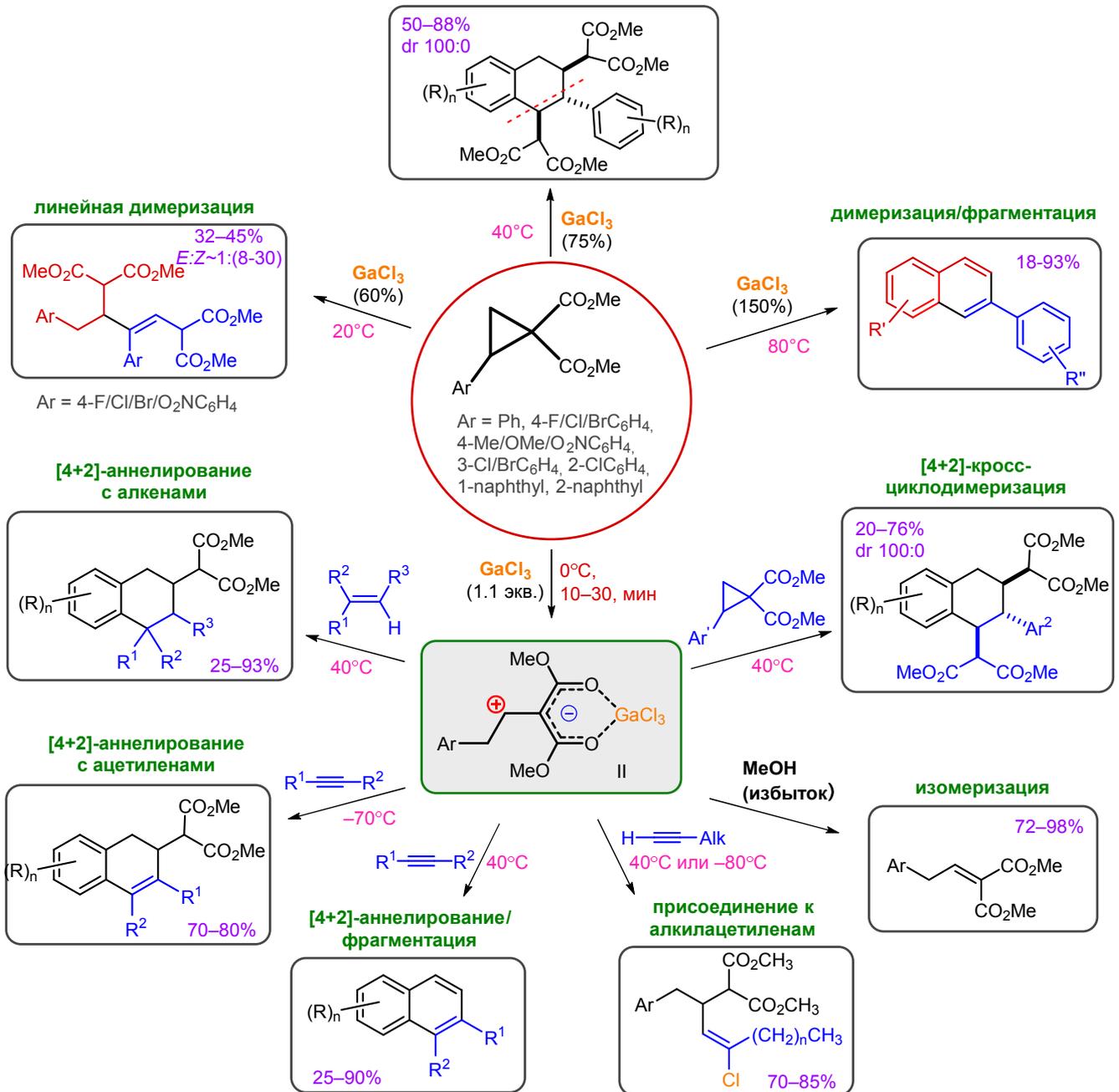


Рис. 3. Примеры природных соединений, содержащих арилтетралиновый или дигидронафталиновый фрагменты

Основные направления химических превращений диметил-2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов представлены на схеме 17 и являются основным достижением данной диссертационной работы.

Схема 17

новые примеры [4+2]-циклодимеризации



ВЫВОДЫ

1. Реализован новый тип реакционной способности диметил-2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов (АЦДК), выступающих под действием безводного трихлорида галлия в качестве четных 1,2- (1,4)-диполярных интермедиатов за счет «миграции положительного заряда» от первично образующихся 1,3-цвиттер-ионов. Исследованы новые процессы изомеризации, димеризации и [4+2]-аннелирования АЦДК с непредельными субстратами, протекающие с предварительным генерированием 1,2-цвиттер-ионов; для всех направлений предложены возможные механизмы реакций.

2. Разработана общая концепция димеризации АЦДК в присутствии безводного GaCl₃, которая в зависимости от условий позволяет менять направление протекающих процессов. Показано, что при комнатной температуре и использовании 60 мол. % GaCl₃ процесс протекает по пути линейной димеризации с образованием ациклических продуктов, тогда как небольшое нагревание (40°C) и увеличение GaCl₃ до 80 мол. % смещает процесс в сторону [4+2]-циклодимеризации с образованием полизамещенных тетралинов. Нагревание АЦДК с безводным GaCl₃ до 80°C приводит к образованию замещенных нафталинов и фенантронов за счет фрагментации димерного интермедиата с отщеплением двух молекул диметилмалоната.

3. Предложен новый эффективный метод селективного [4+2]-аннелирования арилциклопропандикарбоксилатов с широким кругом алкенов, который реализуется исключительно под действием безводного GaCl₃. Процесс предполагает предварительное генерирование 1,2-диполярного галлиевого комплекса с последующим введением алкена при небольшом нагревании. Образование полизамещенных тетралинов носит общий характер и распространяется на различные непредельные соединения как с арильными, так и с алкильными заместителями при двойной связи, а также на АЦДК с заместителями в различных положениях ароматического кольца. Использование данной стратегии позволяет успешно проводить и процесс [4+2]-кросс-циклодимеризации двух различных циклопропандикарбоксилатов.

4. Исследован новый тип процессов АЦДК с ацетиленами в присутствии GaCl₃, базирующийся на предложенной выше стратегии. Установлено, что направление реакции зависит от температуры проведения процесса и природы ацетилена. Так, [4+2]-аннелирование с формированием дигидронафталинового скелета происходит лишь при температуре ниже -70°C; при этом введение в реакцию 1-алкинов приводит не к циклизации, а к образованию хлорсодержащих ациклических соединений. При комнатной температуре и выше основным процессом становится элиминирование диметилмалоната с образованием замещенных нафталинов.

5. Разработан новый эффективный процесс изомеризации 2-арилциклопропан-дикарбоксилатов в (2-арилэтилиден)малонаты под действием безводного GaCl_3 с последующим разложением галлиевого комплекса метанолом.

6. Предложены препаративные способы химической модификации диметил-2-(4-фенил-1,2-дигидро-2-нафтил)малоната с изменением функциональности заместителей, что позволяет использовать их в качестве синтонов в полных синтезах природных и биологически активных соединений.

Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:

1. Novikov R. A. A New Type of Donor–Acceptor Cyclopropane Reactivity: The Generation of Formal 1,2- and 1,4-Dipoles / R. A. Novikov, **A. V. Tarasova**, V. A. Korolev, V. P. Timofeev, Yu. V. Tomilov // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2014**. – V. 53. – I. 12 – P. 3187–3191.
2. Novikov R. A. Unexpected formation of substituted naphthalenes and phenanthrenes in a GaCl_3 mediated dimerization–fragmentation reaction of 2-arylcylopropane-1,1-dicarboxylates / R. A. Novikov, **A. V. Tarasova**, K. Yu. Suponitsky, Yu. V. Tomilov // *Mendeleev Commun.* – **2014**. – V. 24. – I. 6 – P. 346–348.
3. Новиков Р. А. Кросс-димеризация–фрагментация 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов под действием GaCl_3 с образованием замещенных нафталинов / Р. А. Новиков, **А. В. Тарасова**, Ю. В. Томилов // *Изв. АН, Сер. Хим.* – **2014**. – № 12. – С. 2737–2740.
4. Novikov R. A. Donor-acceptor cyclopropanes as 1,2-dipoles in GaCl_3 -mediated [4+2]-annulation with alkenes: Easy access to the tetralin skeleton / R. A. Novikov, **A. V. Tarasova**, V. A. Korolev, E. V. Shulishov, V. P. Timofeev, Yu. V. Tomilov // *J. Org. Chem.* – **2015**. – V. 80. – I. 16 – P. 8225–8235.
5. Novikov R. A. Synthesis and structures of cyclopropanedicarboxylate gallium complexes R. A. Novikov, K. V. Potapov, D. N. Chistikov, **A. V. Tarasova**, M. S. Grigoriev, V. P. Timofeev, Yu. V. Tomilov // *Organometallics* – **2015**. – V. 34, – I. 17. – P. 4238–4250.
6. Novikov R. A. GaCl_3 -Mediated acyclic dimerization of donor-acceptor cyclopropanes using 1,2-dipole reactivity / R. A. Novikov, **A. V. Tarasova**, Yu. V. Tomilov // *Mendeleev Commun.* – **2015**. – V. 25 – I. 5 – P. 341–343.
7. Novikov R. A. GaCl_3 -mediated isomerization of donor–acceptor cyclopropanes into (2-arylalkylidene)malonates / R. A. Novikov, **A. V. Tarasova**, Yu. V. Tomilov // *Synlett* – **2016**. – V. 27 – I. 9 – P. 1367–1370.

8. Тарасова А. В. Новый тип реакционной способности донорно-акцепторных циклопропанов: генерирование формальных 1,2- и 1,4-диполей / **А.В. Тарасова**, Р.А. Новиков, Ю.В. Томилов // Сборник тезисов *VI Молодежной конференции ИОХ РАН*, Москва – **2014**. – С. 11.
9. Novikov R. A. New type of reactivity of donor-acceptor cyclopropanes: GaCl₃-mediated generation of formal 1,2- and 1,4-dipoles / R. A. Novikov, **A. V. Tarasova**, Yu. V. Tomilov // Book of abstracts of *International conference "Molecular Complexity in Modern Chemistry"*, Moscow – **2014**. – P. 101.
10. Novikov R. A. New type of reactivity of donor-acceptor cyclopropanes: GaCl₃-mediated generation of formal 1,2- and 1,4-dipoles / R. A. Novikov, **A. V. Tarasova**, Yu. V. Tomilov // Book of abstracts of *15th Tetrahedron Symposium Asia Edition, Challenges in Bioorganic and Organic Medicinal Chemistry*, Singapore – **2014**. – P2. 42.
11. Тарасова А.В. Использование донорно-акцепторных циклопропанов в качестве источников формальных 1,2- и 1,4-диполей в реакциях димеризации, аннелирования и фрагментации под действием GaCl₃ / **А.В. Тарасова** // Материалы *Международного молодежного научного форума «Ломоносов-2015»*, Москва – **2015**. – № 108; 1 электрон. опт. диск (DVD-ROM), ISBN 978-5-317-04946-1.
12. Тарасова А.В. Донорно-акцепторные циклопропаны как источники формальных 1,2- и 1,4-диполей в синтезе карбоциклических структур / **А. В. Тарасова**, Р. А. Новиков, Ю. В. Томилов // Сборник тезисов *Всероссийской молодежной конференции "Достижения молодых ученых: химические науки"*, Уфа – **2015**. – С. 106–107.
13. Novikov R. A. Donor-Acceptor Cyclopropanes as Sources of Gallium 1,2-Dipoles / R. A. Novikov, **A. V. Tarasova**, Yu. V. Tomilov // Book of abstracts of *15th European Symposium on Organic Reactivity*, Kiel, Germany – **2015**. – P. 81.
14. Novikov R. A. Donor-acceptor cyclopropanes as 1,2-dipoles in organic synthesis / R. A. Novikov, **A. V. Tarasova**, Yu. V. Tomilov // Book of abstracts of *16th Tetrahedron Symposium Asia Edition, Challenges in Bioorganic and Organic Medicinal Chemistry*, Shanghai, China – **2015**. – P1.23.
15. Тарасова А.В. Реакции [4+2]-аннелирования донорно-акцепторных циклопропанов с непредельными субстратами под действием GaCl₃ / **А. В. Тарасова**, Р. А. Новиков, Ю. В. Томилов // Сборник тезисов *IV Всероссийской конференции по органической химии*, ИОХ РАН, Москва – **2015**. – С. 40.