

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

Научный доклад об основных результатах подготовленной научно-квалификационной работы (диссертации) по теме

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

**04.06.01 – «Химические науки»
02.00.03 – «Органическая химия»**

Квалификация «Исследователь. Преподаватель-исследователь»

Исполнитель:

Денисов Дмитрий Алексеевич



(подпись)

Научный руководитель:

Томилов Ю. В., д.х.н., профессор



(подпись)

Заведующий лабораторией:

Томилов Ю.В., д.х.н., профессор



(подпись)

Москва 2018 г.

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

Известно, что циклопропаны с донорными и акцепторными заместителями в вицинальном положении способны к раскрытию трехчленного цикла при катализе кислотами Льюиса в результате разрыва σ -1,2-связи циклопропанового кольца. Образующийся при этом 1,3-цвиттер-ионный интермедиат способен вступать в различные химические превращения, в частности, в реакции циклоприсоединения с кратными связями или реакции присоединения с подходящими нуклеофилами. 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.

Так же набирают интерес такие реакции ДАЦ, в которых донорная группа служит не только для стабилизации положительного заряда в 1,3-цвиттер-ионном интермедиате, но и может непосредственно вовлекаться в химические превращения, открывая таким образом новые направления в химии ДАЦ. Ранее в нашей лаборатории были открыты реакции ДАЦ с алкенами и алкинами, в которых АЦДК вступает в формальное (4+2)-циклоприсоединение, т.е. ведет себя как синтетический эквивалент 1,4-цвиттериона, в то время как в большинстве работ ДАЦ выступает только как синтетический эквивалент 1,3-цвиттер-ионов. Этого удалось достичь за счет непосредственного участия в реакции ароматического заместителя. Для развития этого подхода становится актуальным изучение таких ДАЦ, в которых донорные заместители могут быть непосредственно вовлечены в химические превращения и поиск новых реакций ДАЦ в которых последние будут показывать реакционную способность отличную от классической и хорошо изученной реакционной способности 1,3-цвиттерионов.

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

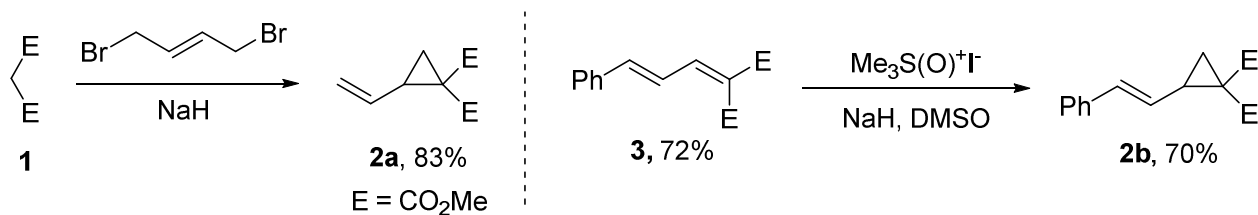


Схема 1

2-(фенилэтинил)циклопропандикарбоксилат **6** был получен циклопропанированием енина **4** диазомалонатом при использовании $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ в качестве катализатора (Схема 2).

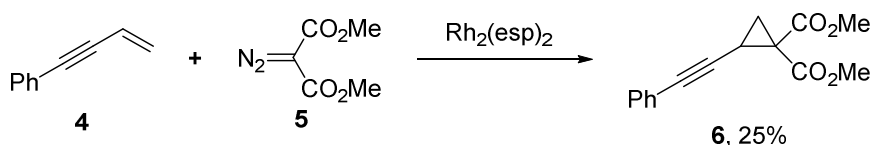


Схема 2

Неописанные ранее соединения **8** и **9** получали из описанного альдегида **7**, который конденсировали с диметилмалонатом, а затем вводили в реакцию Кори-Чайковского.

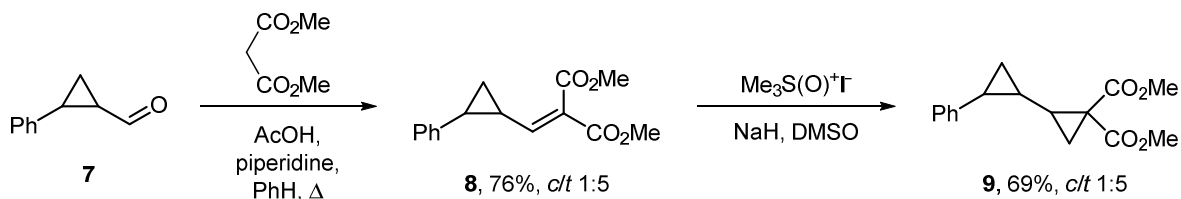


Схема 3

Спиропентан **13** был получен циклопропанированием **12**, который получали из дибромфенилциклопропана **10** метилированием с последующим отщеплением HBr (Схема 4).



Схема 4

Исходные замещенные 2-метилен-1,3-дикарбонильные соединения **19** были получены конденсацией Кневенагеля из соответствующих ароматических или алифатических альдегидов **18** (Схема 5).

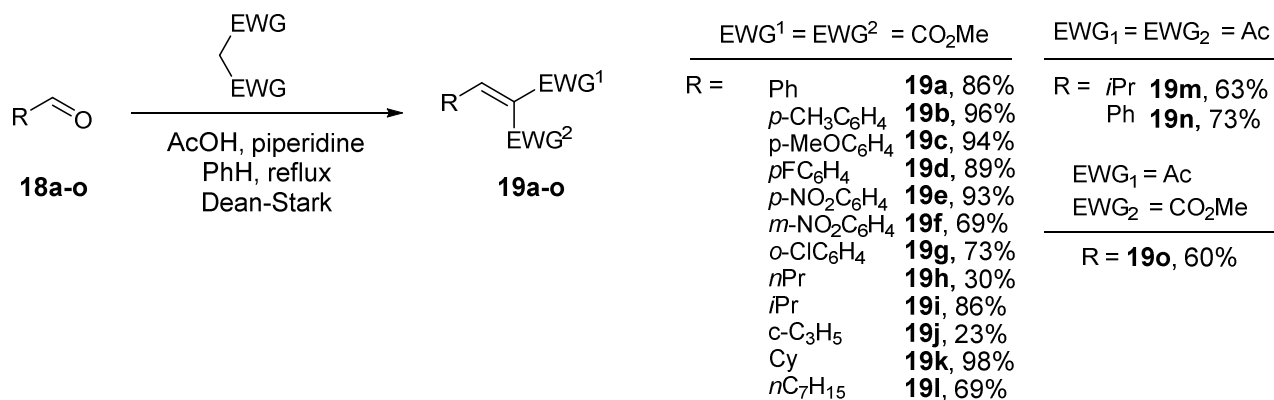


Схема 5

На первом этапе мы изучили взаимодействие СИДК **2b** с GaCl₃. В зависимости от количества GaCl₃ эта реакция при комнатной температуре может протекать двумя путями (Схема 6). При использовании одного эквивалента GaCl₃ происходит винилциклопропанциклопентеновая перегруппировка с образованием **20** почти с количественным выходом, а при использовании каталитических количеств GaCl₃ (20 мол. %) образуется смесь **20** и диена **21**. Реакция **2b** с GaCl₃ при 180°C приводит к **22**. Низкий выход **22** объясняется тем, что в таких жестких условиях в значительной мере происходит осмоление и олигомеризация.

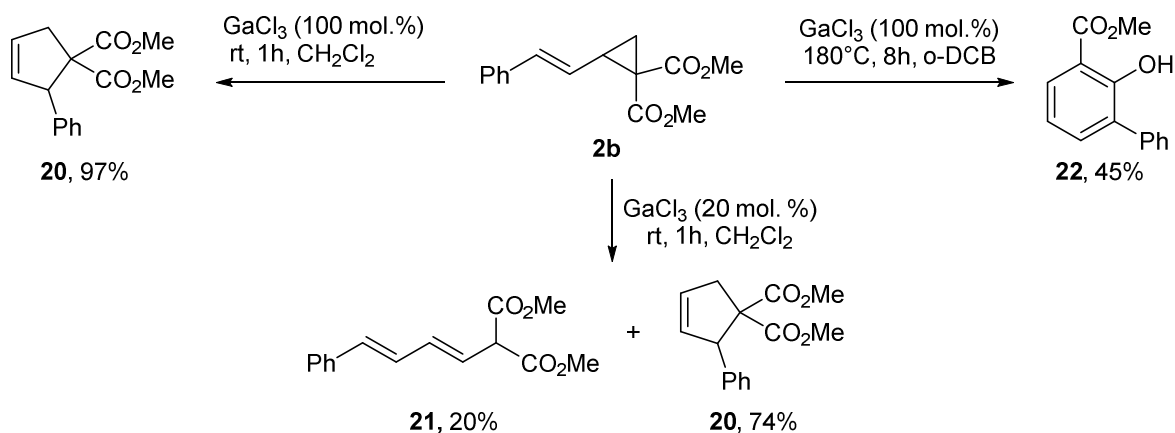


Схема 6

Нами было показано, что при образовании дифенильного производного **22** сначала промежуточно образуется циклопентен **20**, который далее изомеризуется в **22**. Это было подтверждено контрольным опытом, в котором в тех же условиях из циклопентена **20** получилось соединение **22**. Вероятный механизм образования **22** представлен на схеме 7.

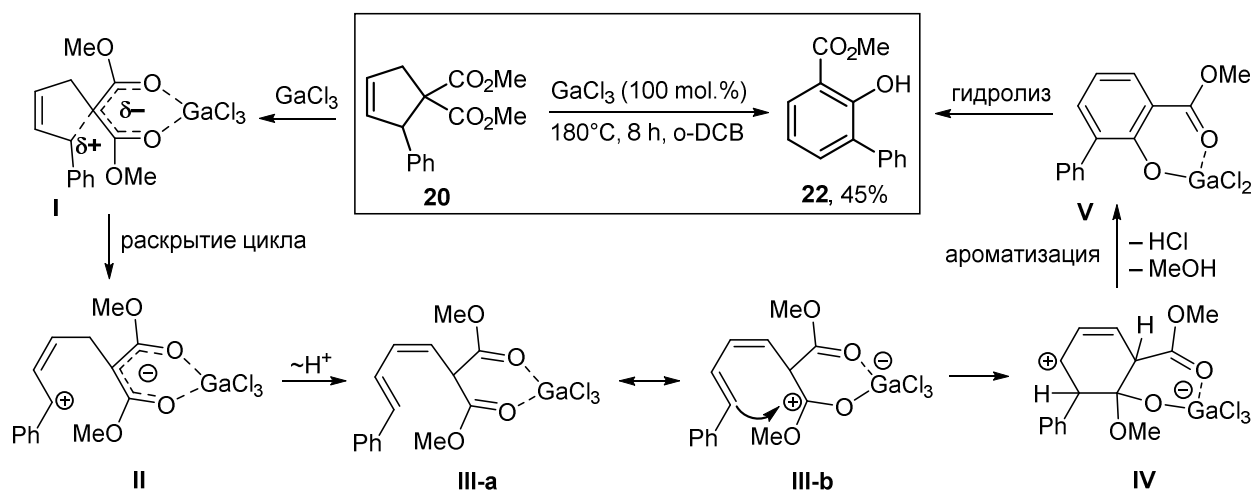


Схема 7

В условиях низких температур СЦДК **2b** под действием GaCl_3 дает несколько разных соединений в зависимости от конкретных условий реакции. К сожалению, во всех случаях получались сложные смеси различных соединений, из которых с помощью колоночной хроматографии выделяли основные продукты, представленные на схеме 8.

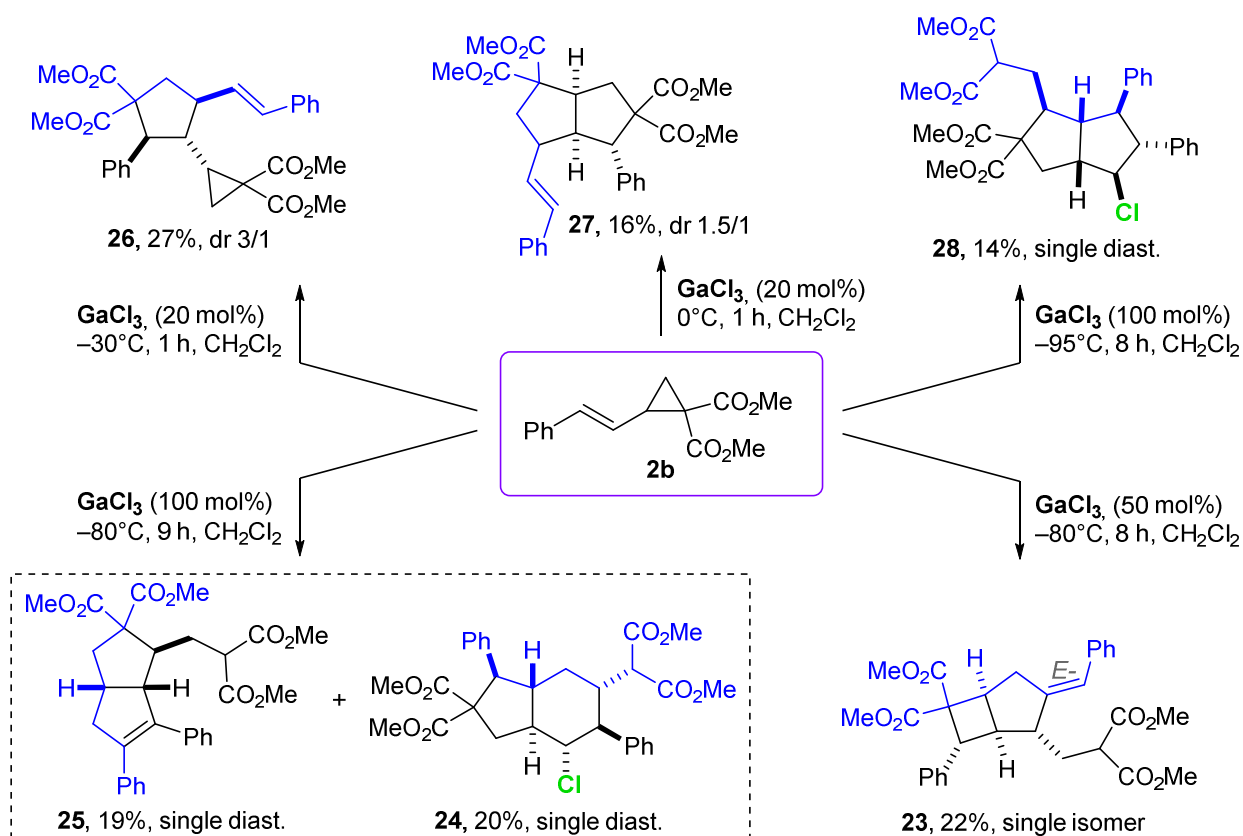


Схема 8

Основным процессом во всех случаях является димеризация, причем двойная связь в данном случае непосредственно вовлекается в химические превращения, чем и объясняется многообразие образующихся соединений. Кроме того, из-за осмоления и олигомеризации ни один из продуктов димеризации не удалось получить с высоким выходом, однако стоит отметить, что в большинстве случаев реакции проходят с образованием только одного диастереомера. При использовании 50 мол. % GaCl₃ и температуре –80°С основным продуктом является производное бицикло[3.2.0]гептана **23**. Если в тех же условиях проводить реакцию с одним эквивалентом GaCl₃, то образуются соединения **24** и **25**. Интересно отметить, что при –95°С нам удалось выделить еще одно хлорпроизводное **28**, структурно отличное от соединения **24**. При использовании 20 мол. % GaCl₃ в течение 1 ч при –30°С в основном образуется соединение **26**, тогда как при 0°С – соединение **27**.

На следующем этапе исследований мы изучили химические превращения неописанных ранее (2-фенилциклопропил)метиленциклопропан-1,1-дикарбоксилата **8** и 2'-фенилбициклопропил-2,2-дикарбоксилата **9**, которые можно рассматривать в качестве винилогов и гомовинилогов АЦДК, под действием различных кислот Льюиса (Схема 9).

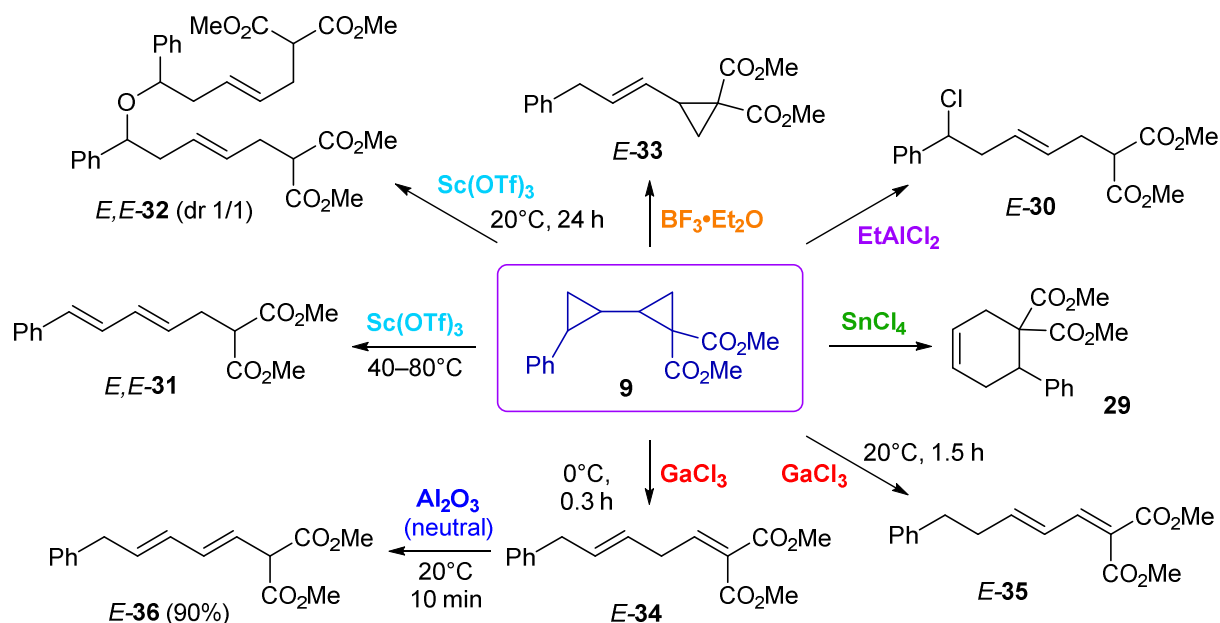


Схема 9

Оказалось, что бициклопропил **9** легко изомеризуется в циклогексендикарбоксилат **29** при комнатной температуре под действием (схема 9 и табл. 1). Взаимодействие **9** с EtAlCl₂ также сопровождается раскрытием обоих циклопропановых колец, однако стабилизация удаленного карбокатионного центра происходит за счет присоединения аниона хлора из кислоты Льюиса. В результате после кислотной обработки реакционной смеси и разложения алюминатного

комплекса селективно получается 5-фенил-5-хлор-2-пентенилмалонат **E-30**, т.е. продукт формального 1,6-присоединения HCl к бициклопропилу **9**. Под действием 10 мол.% Sc(OTf)₃ реакция может идти двумя путями. При нагревании образуется диен **EE-31**, а при комнатной температуре и длительном времени реакции **EE-32**. Использование BF₃·Et₂O вызывает значительную олигомеризацию исходного бициклопропила **9**. Тем не менее, наряду с циклогексенон **29** (28–35%), образуется **E-33**, в котором произошло раскрытие только одного циклопропанового кольца.

Таблица 1. Условия, состав и выходы продуктов превращения бициклопропана **9** под действием различных кислот Льюиса.

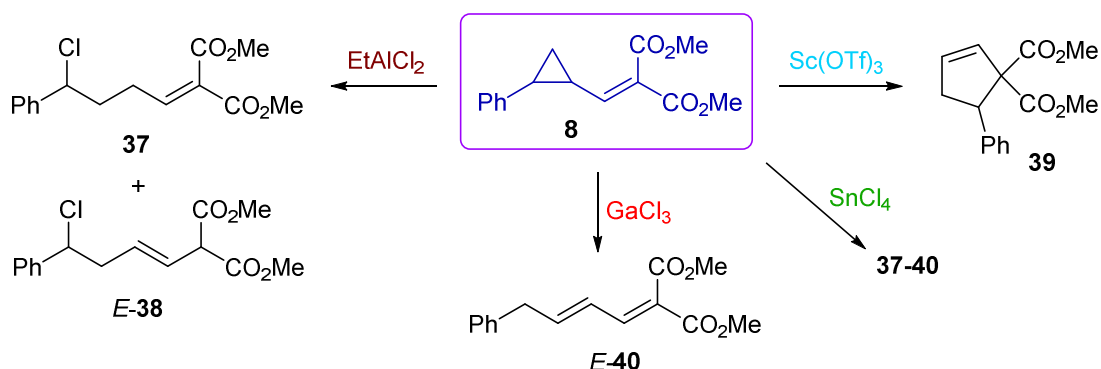
Опыт	LA	Мольн % LA	T, °C	t, ч	Выход, %						
					29	30	31	32	33	34	35
1	SnCl ₄	100	20	1	62	4	5				
2	EtAlCl ₂	100	20	1	5	68					
3	BF ₃ ·Et ₂ O	100	0	0.3	28		4		8		
4	BF ₃ ·Et ₂ O	100	20	1	35		14		10		
5	Sc(OTf) ₃	10	20	24	18		15	55	2		
6	Sc(OTf) ₃	10	40	3	30		60		4		
7	Sc(OTf) ₃	10	80	1	16		72				
8	Sc(OTf) ₃	10	80	1	15		62				
9	Ga(OTf) ₃	10	40	4.5	28				5		8
10	GaCl ₃	100	0	0.3	19					45	следы
11	GaCl ₃	100	20	1.5	20					следы	38
12	GaCl ₃	100	0	0.3	20					65	следы
13	GaCl ₃	100	20	0.5	20					32	30
14	GaCl ₃	100	20	1.5	20					следы	60

При взаимодействии **9** с GaCl₃ первоначально образуется несопряженный диен **E-34**, который при более длительном времени проведения реакции превращается в сопряженный диен **E-35**. Интересно отметить, что и в этом случае проявилось специфическое свойство GaCl₃, а именно особенно хорошо стабилизировать 1,2-цвиттер-ион, т.к. только диены полученные с этой кислотой Льюиса содержат двойную связь рядом со сложноэфирными группами. При попытке выделения диена **E-34** на нейтральном оксиде алюминия была обнаружена его изомеризация в диен **E-36**. Таким образом, из соединения **9** оказалось возможным получить четыре изомерных диена, и все они получались селективно в виде *E*-изомеров.

Далее мы изучили взаимодействие с кислотами Льюиса винилциклопропана **8** (Табл. 2). В этом случае характер превращений близок тем, что наблюдались для **9**. При взаимодействии с EtAlCl₂ образуется смесь алкенов **37** и **38**, которые являются продуктов присоединения EtAlCl₂ и последующего гидролиза. При взаимодействии с GaCl₃ образуется диен **E-40**. Использование

Sc(OTf)₃ дает продукт винилциклопропан-циклопентеновой перегруппировки **39**, а со SnCl₄ образуется смесь вышеперечисленных продуктов. В целом этот циклопропан менее реакционноспособен, чем **12**, и требует более жестких условий. Основные направления реакции аналогичны тем, что были у циклопропана **12**, т.е. формальное присоединение HCl, изомеризация в диен и циклизация с участием концевых атомов цвиттер-ионного интермедиата.

Таблица 2. Взаимодействие **8** с кислотами Льюиса.



Опыт	Кислота Льюиса	Мольн. % LA	T, °C	t, ч	Выход, %				Конверсия 8 , %
					37	38	39	40	
1	SnCl ₄	100	20	1	6	7	5	Следы	21
2	SnCl ₄	100	40	4	9	Следы	34	29	100
3	EtAlCl ₂	100	20	1	20	5			49
4	EtAlCl ₂	100	20	6	14	13			90
5	EtAlCl ₂	100	20	24	23	2			100
6	BF ₃ ·Et ₂ O	100	20	1			Следы		5
7	Sc(OTf) ₃	10	40	7					0
8	Sc(OTf) ₃	10	110	6			98		100
9	GaCl ₃	100	-10	1				Следы	5
10	GaCl ₃	100	0	6			7	76	100
11	GaCl ₃	100	20	0,5			9	89	100
12	GaCl ₃	100	20	5			8	88	100

Специальным ЯМР-экспериментом при взаимодействии **8** с GaCl₃ нам удалось зафиксировать ключевые интермедиаты **XIV** и **XV** (Рис. 1, Схема 10). В их спектрах обнаружен сдвиг в слабое поле сигналов атомов, на которых локализован положительный заряд.

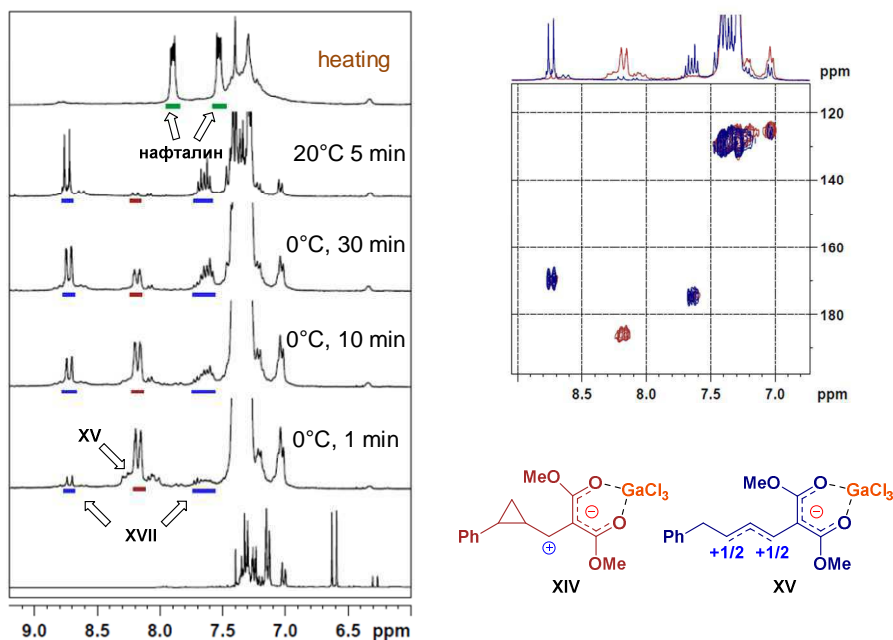


Рис. 1. ЯМР-мониторинг реакции **11** с GaCl₃.

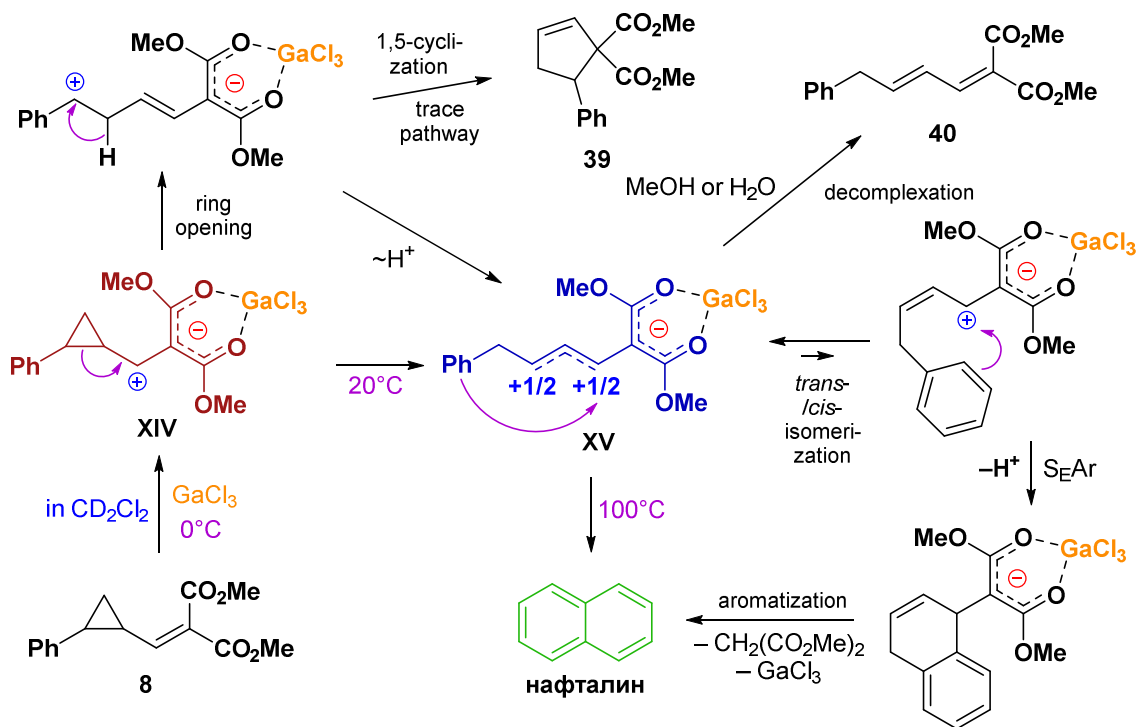


Схема 10

Диены являются важными билдинг блоками в органическом синтезе и часто используются при получении биологически активных соединений. Для демонстрации возможного применения в синтезе полученных непредельных соединений, диены **31**, **36** и **40** были введены в реакцию Дильса-Альдера (Схема 11) с 4-фенил-1,2,4-триазолдионом (PTAD).

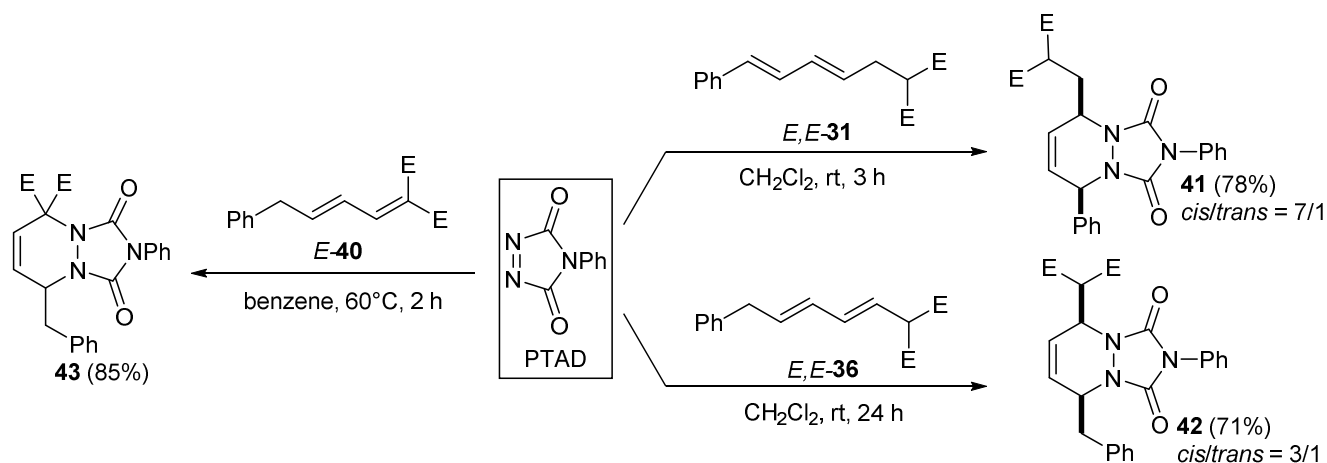


Схема 11

Ранее в нашей лаборатории была открыта реакция АЦДК с метил-6-метил-4,5-дизаапиуро[2.4]гепт-4-ен-6-карбоксилатом (**44**), в которой последний выступал как перехватчик цвиттер-ионов, присоединяясь по карбокатионному центру 1,3-цвиттер-иона. При этом во время реакции происходило раскрытие циклопропанового цикла в субстрате за счет присоединения C⁺ из кислоты Льюиса. В данной работе в эту реакцию были введены циклопропандикарбоксилаты **2a,b** и **6**, содержащие вместо арильного заместителя фрагменты с двойной или тройной связью, а также бициклопропан **12** и спиропентан **17** (Схема 12).

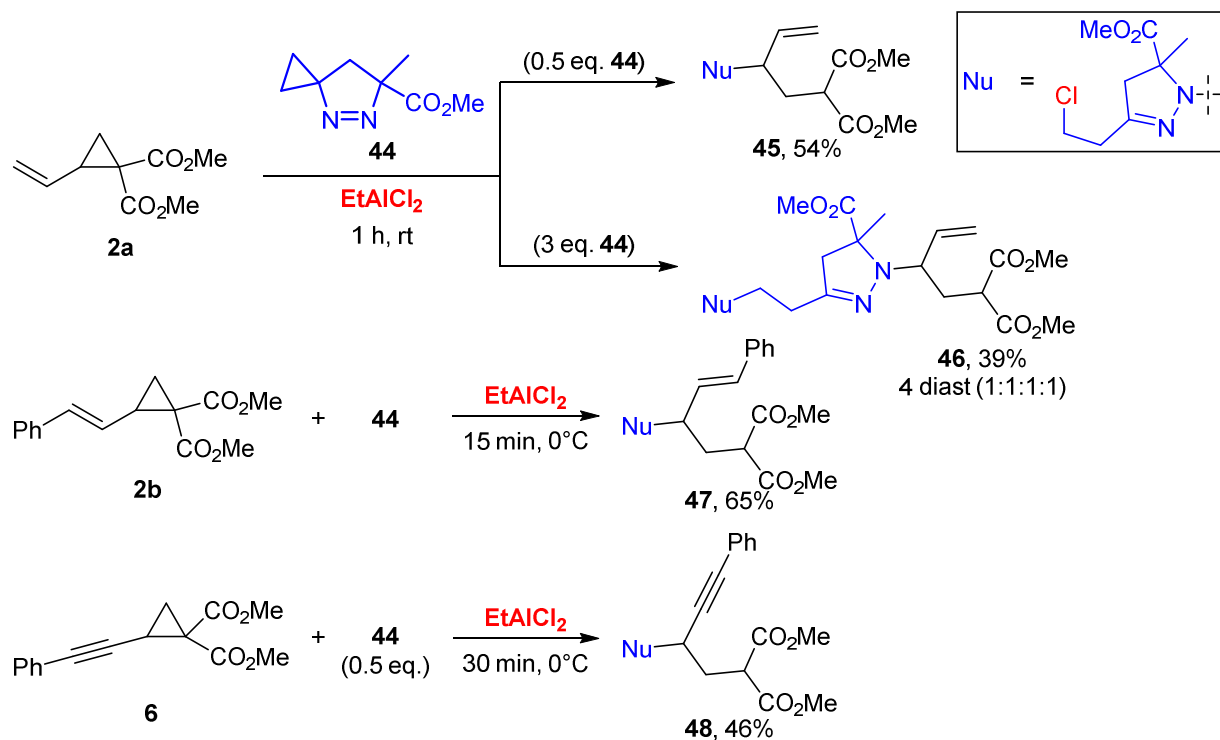


Схема 12

Оказалось, что при взаимодействии **2a,b** и **6** с 1-пиазолином **44** в электрофильной атаке по атому азота принимают участие исключительно первичные 1,3-цвиттер-ионы, образующиеся

в результате раскрытия циклопропанового кольца в исходных циклопропандикарбоксилатах **2a,b** и **6** без участия соседних непредельных фрагментов, что аналогично реакциям **44** с АЦДК. Следует отметить, что если взаимодействие ВЦДК **2a** с **44** проводить при избытке исходного ВЦДК, то в качестве основного продукта образуется аддукт состава 1 : 1, если эту же реакцию проводить при трехкратном избытке **44**, то основным продуктом становится **46**, т.е. раскрывающееся спироановое циклопропановое кольцо способно реагировать по атому азота пиразолина **44**.

Далее было изучено присоединение **44** к спиропентандикарбоксилату **17** (Схема 13). При этом в основном образуется **49** (40%), а также получают два минорных соединения **50a** и **50b**. Исходя из структуры основного и побочных продуктов можно предположить два пути раскрытия циклопропанового кольца – путь А, приводящий к цвиттер-иону **XVI**, и путь Б, приводящий к цвиттер-иону **XVII**, который сразу же перегруппировывается в интермедиат **XVIII** (Схема 54). При этом образовавшиеся цвиттер-ионы **XVI** и **XVIII** перехватываются 1-пиразолином **44** аналогично тому, как это происходит в случае с АЦДК. Перехват цвиттер-иона **XVI** приводит к основному продукту **49**, а минорные продукты **50a,b** образуются при перехвате цвиттер-иона **XVIII**, который из-за делокализации заряда имеет два электрофильных центра.

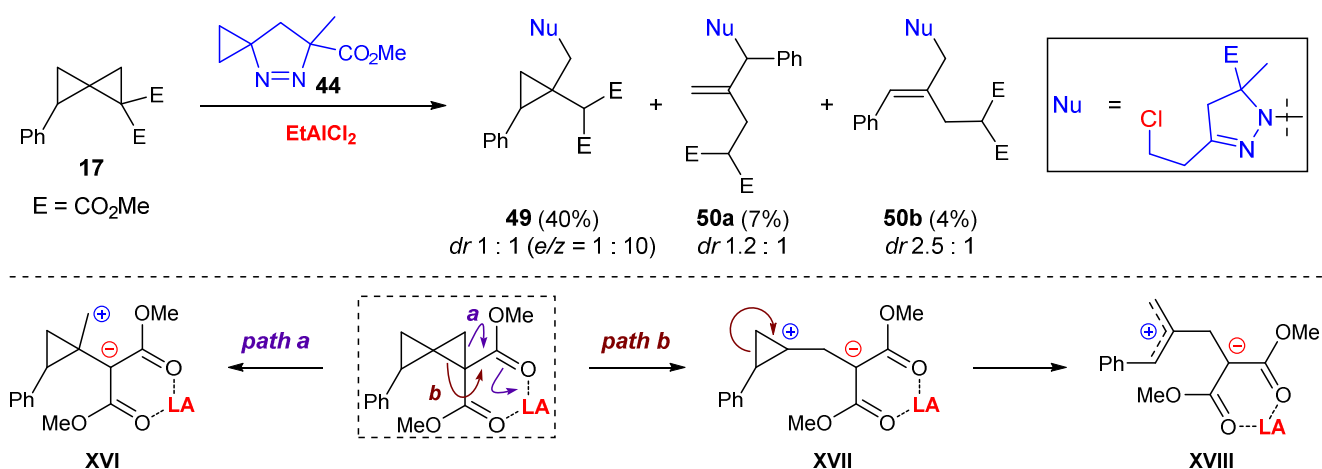


Схема 13

Далее мы изучили взаимодействие бициклопропила **9** с пиразолином **44** в присутствии GaCl₃. При взаимодействии **9** с **44** может происходить присоединение как третье, так и в шестое положение 1,6-цвиттер-ионного интермедиата (Схема 14). В зависимости от соотношения реагентов образуется либо продукт 1,3-присоединения **51**, либо смесь продуктов 1,3- и 1,6-присоединения двух молекул субстрата **52a** и **52b**.

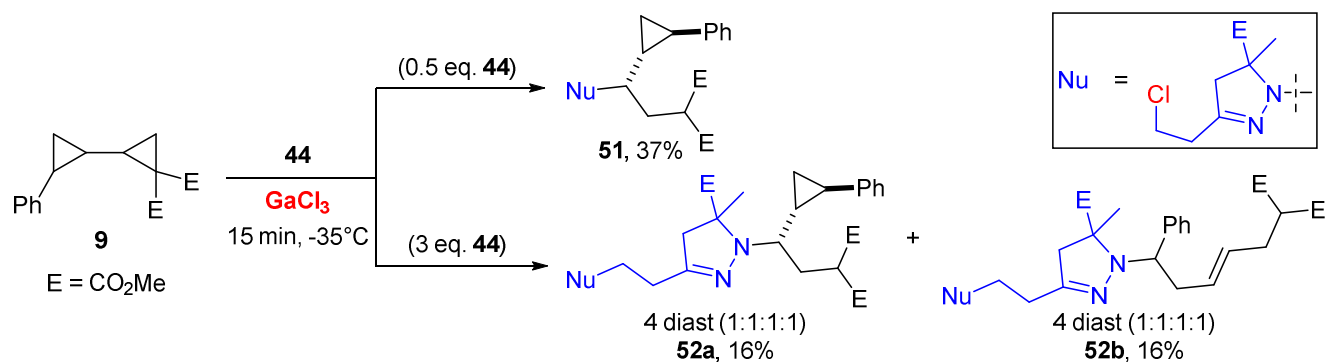


Схема 14

Известно, что АЦДК реагируют с РТАД и с терминальными алкинами в присутствии GaCl₃, образуя соответственно замещенные 1,3,5-триазабицикло[3.3.0]октаны или 3-хлораллилмалонаты. В данной работе мы впервые ввели в аналогичные реакции гомовиниллог АЦДК **9**. При взаимодействии **9** с фенилацетиленом и GaCl₃ образуется **53**, которое является продуктом перехвата 1,6-цвиттер-ионного интермедата алкином. Следует отметить, что диен **53** образуется с высокой стереоселективностью – обе двойные связи имеют *E*-конфигурацию (Схема 15).

Взаимодействие **9** с РТАД в присутствии 10 мол. % Yb(OTf)₃ приводит к **54**, т.е. происходит присоединение сразу двух молекул РТАД (Схема 56). Высокая стереоселективность формирования *cis*-замещенного шестичленного цикла говорит о том, что он получается по реакции Дильса-Альдера из промежуточно образующегося диена **31**.

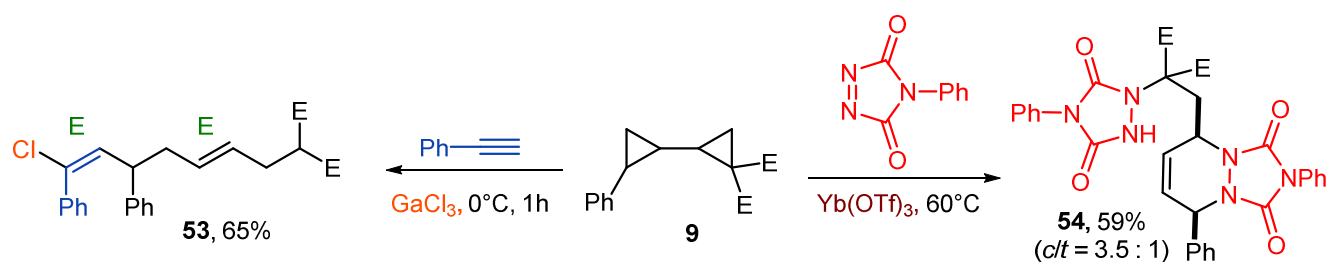


Схема 15

Недавно в нашей лаборатории был открыт вариант новой реакционной способности 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов (АЦДК), заключающийся в генерировании относительно устойчивых 1,2-цвиттер-ионных интермедиатов под действием галогенидов галлия(III). Естественным направлением продолжения этих исследований стало прямое вовлечение различных метилиденмалонатов в реакции, протекающие с участием аналогичных 1,2-цвиттер-ионных интермедиатов. В связи с этим мы исследовали 1,2-цвиттер-ионные комплексы замещенных метилиденмалонатов с кислотами Льюиса и их реакционную способность. Структура таких комплексов, как оказалась, сильно зависит от природы кислоты

Льюиса (Схема 16). При использовании SnCl_4 и TiCl_4 образуются комплексы состава лиганд– MCl_n 1 : 1, как и в случае с АЦДК. При этом в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}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 SnCl_4 и 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 GaCl_3 составляет уже 9.0 м.д. При взаимодействии GaX_3 с метилиденмалонатами образуются комплексы иного состава – в них один атом галлия координирован с тремя молекулами метилиденмалоната через кислородные мостики, а противоионом являются анионы $[\text{GaX}_4]^-$. Эти комплексы (**57**), в отличие от ранее описанных комплексов **55**, стабильны при комнатной температуре и не подвержены димеризации и олигомеризации, т.е. процессам, которые часто сопутствуют реакциям АЦДК с кислотами Льюиса.

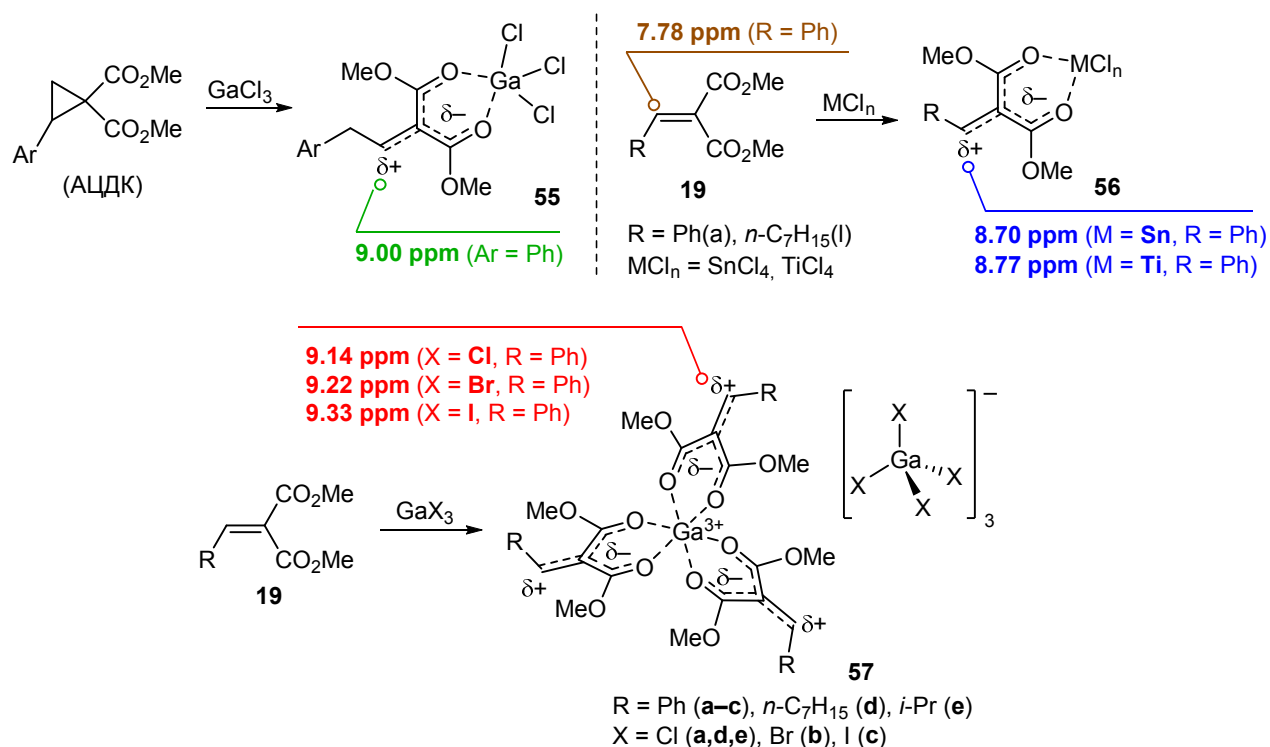


Схема 16

Спектры ^1H и ^{71}Ga комплекса **57b** приведены на рис. 2а. При охлаждении в спектре ЯМР ^1H видно несколько сигналов для группы СН, что говорит о наличии конформеров.

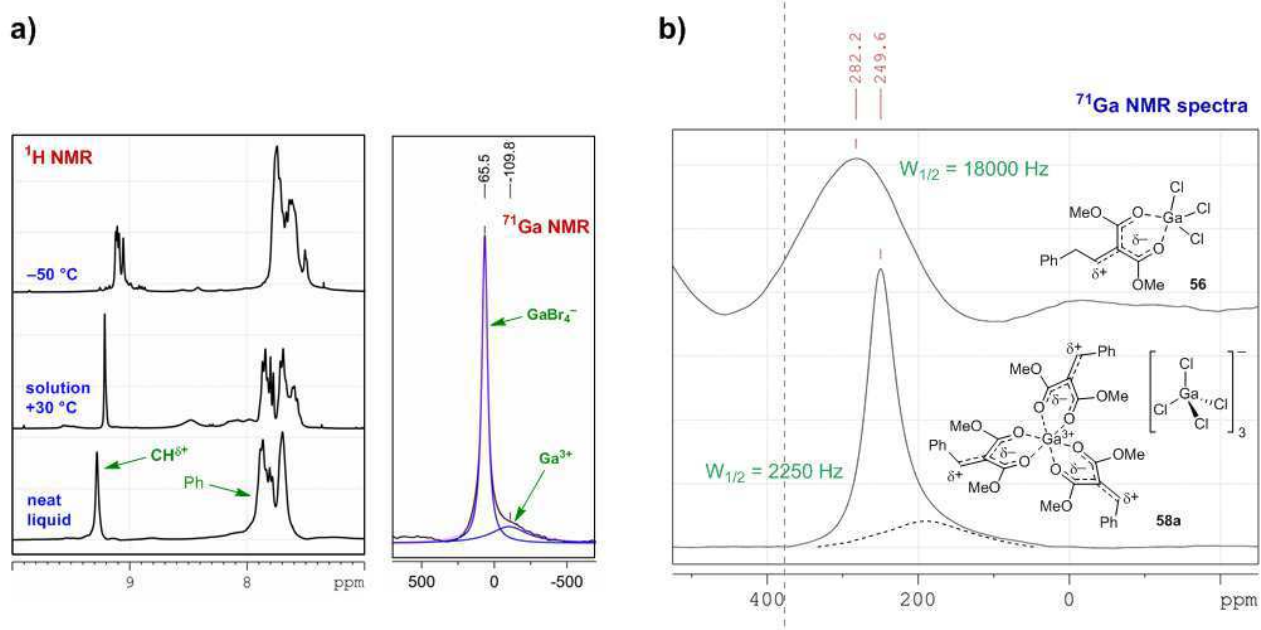


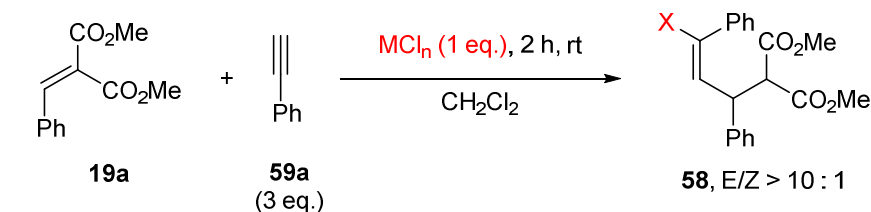
Рис. 2. Спектры ^{71}Ga для комплексов **57a** и **55**

Спектр ^{71}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 GaBr_4^- , а сигнал при 109.8 м.д. принадлежит координированному атому Ga^{3+} . Следует отметить, что в соединении **57a** сигнал галлия в $[\text{GaCl}_4]^-$ имеет более узкую форму, чем сигнал галлия в ранее описанном комплексе **55** из-за более высокой симметрии. Сравнение спектров ^{71}Ga для комплексов **57a** и **55** представлено на рис. 2b.

Далее мы перешли к изучению возможности использовать комплексы **57** в качестве источников 1,2-цвиттер-ионных интермедиатов вместо АЦДК. В качестве модельной реакции мы выбрали взаимодействие метилиденмалонатов с алкинами, т.к. недавно в нашей лаборатории была открыта аналогичная реакция для АЦДК. Первые же эксперименты показали, что комплекс **57a** способен вступать в реакцию с алкинами с образованием 3-галогеналлилмалонатов **58**. Для более детального изучения этой реакции был проведен скрининг различных кислот Льюиса (табл. 5). В качестве модельных субстратов были взяты доступные и дешевые бензилиденмалонат **19a** и фенилацетилен. Оказалось, что при этом нет необходимости предварительного генерирования комплекса с кислотой Льюиса, как это требуется для реакции АЦДК с алкинами, достаточно просто смешать все реагенты. Наилучший выход соединения **58a** был достигнут с GaCl_3 , хотя реакция проходила и при использовании галогенидов алюминия и железа. Интересно отметить, что данная реакция является редким примером, когда галогениды галлия выступают в качестве источника

галогенид-аниона. Использование GaBr_3 и GaI_3 позволяет получать соответствующие бром- и иодпроизводные (Схема 59). При использовании AlBr_3 , AlI_3 , ZnBr_2 , ZnI_2 , VBr_3 , and PBr_3 получить целевой продукт не удалось. Использование $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, $\text{Ga}(\text{OTf})_3$, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, and TfOH также не приводит к продуктам присоединения ацетиленов к метилиденмалонату.

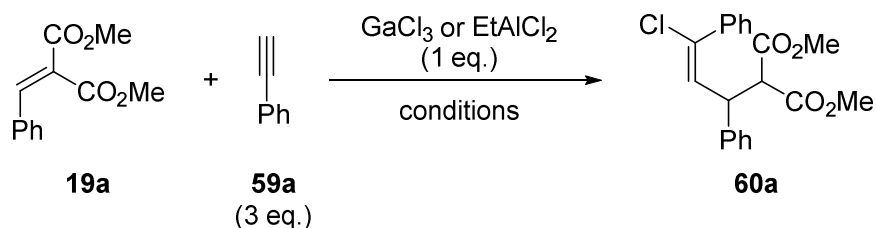
Таблица 3. Скрининг кислот Льюиса в реакции бензилиденмалоната с фенилацетиленом.



Опыт	Кислота Льюиса (LA)	Выход 58 (%) ^{a,b}
1 ^c	GaCl_3	70
2	EtAlCl_2	37
3	Et_2AlCl	26
4	AlCl_3	25
5	FeCl_3	34
6	TiCl_4	0
7	SnCl_4	0
8	InCl_3	0
9	GeCl_4	0
10	SbCl_5	0
11	ZnCl_2	0

^a По спектрам ^1H ЯМР; ^b Максимальный выход (в оптимизированных условиях) ^c -20°C , 1 час.

Далее мы оптимизировали условия реакции бензилиденмалоната **19a** с GaCl_3 и EtAlCl_2 (табл. 6). В случае EtAlCl_2 снижение времени реакции, как и понижение температуры приводит к снижению выхода соединения **58a**, а при -78°C реакция вообще не идет. При использовании GaCl_3 понижение температуры до 0°C повышает выход (62%), при этом увеличение времени реакции не оказывает существенного влияния. Проведение реакции при -78°C при этом дает более низкие выходы (3-хлораллил)малоната **58a** (39–45%). Порядок смешения реагентов не оказывает заметного влияния, как и разные способы гашения GaCl_3 (отогрев р.м. и обработка 10% HCl , либо MeOH без отогревания). Использование одного эквивалента алкина снижает выход (34%). Оптимальным количеством кислоты Льюиса оказался 1 эквивалент.

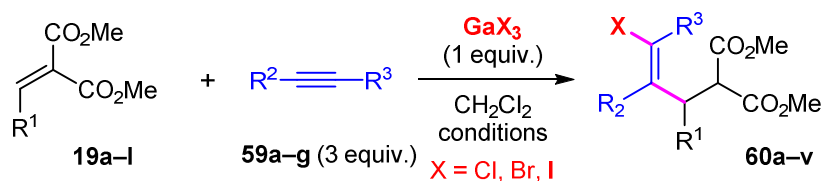
Таблица 4. Оптимизация условий для реакции бензилиденмалоната с фенилацетиленом

Опыт	Кислота Льюиса	t, ч	T, °C	Выход [%]
1	EtAlCl ₂	1	-78	0
2	EtAlCl ₂	2	0	19
3	EtAlCl ₂	0,33	rt	21
4	EtAlCl ₂	2	rt	37
4	GaCl ₃	2	rt	45
5	GaCl ₃	0,5	0	60
6	GaCl ₃	3	0	62
7	GaCl ₃	0,5	-10	64
8	GaCl ₃	1	-20	70
9	GaCl ₃	0,5	-78	39
10	GaCl ₃	1	-78	45
11	GaCl ₃ (0.7 экв)	0,5	0	45
12	GaCl ₃ (1.5 экв)	2	rt	39
13 ^a	GaCl ₃	0,5	0	56
14 ^b	GaCl ₃	0,5	0	60
15 ^c	GaCl ₃	2	rt	34

^aPhC≡CH добавлен после 5 минут перемешивания смеси малонат + GaCl₃ при 0°C;

^bобработка: 1 мл MeOH без отогрева; ^c1 eq. алкина, в остальных случаях 5 эквивалентов.

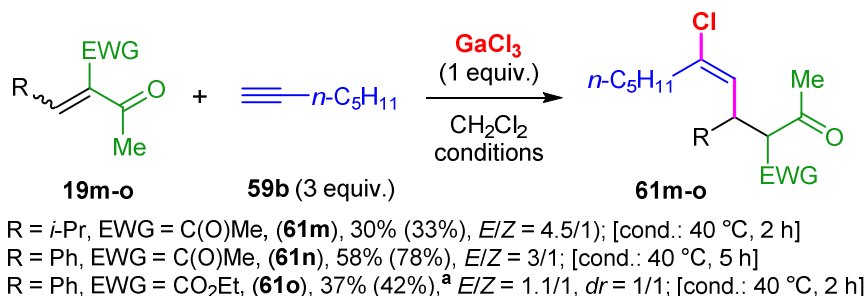
Реакция проходит с широким кругом малонатов и терминальных алкинов (Схема 17), однако наилучшие выходы наблюдаются при использовании алкилиденмалонатов и алифатических алкинов (63-97%). Выходы при использовании бензилиденмалонатов зависят от заместителя. При этом *o*-EWG и *p*-EWG способствуют увеличению выхода **60**, *m*-EWG и *p*-EDG наоборот, снижают выход. Использование бромидов и иодидов галлия позволяет получать соответствующие иод- и бром-производные. Во всех случаях реакция идет регио- и стереоселективно, соотношение *E/Z* достигает значений > 30:1. Реакция с интернальным алифатическим алкином октином-4 требует более жестких условий (4.5 h, 84°C), образуя **60p** (28%). Дифенилацетилен в реакцию не вступает даже в жестких условиях. Циклопропилзамещенный ацетилен, а так же циклопропилиденмалонат способны вступать в реакцию с сохранением циклопропанового кольца.

Таблица 5. Взаимодействие **19** и **59**.

Опыт	R ₁	R ₂	R ₃	X	Продукт	Выход, % (по ЯМР, %)	E/Z
1	Ph	H	Ph	Cl	60a	54 (62)	10/1
2	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	H	Ph	Cl	60b	48 (56)	11/1
3	<i>p</i> -OMe C ₆ H ₄	H	Ph	Cl	60c	37 (39)	16/1
4	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	H	Ph	Cl	60d	50 (62)	11/1
5	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	H	Ph	Cl	60e	45 (55)	2.5/1 (6/1)
6	Ph	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	Cl	60i	65 (67)	30/1
7	<i>n</i> -Pr	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	Cl	60j	72 (72)	> 25/1
8	<i>i</i> -Pr	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	Cl	60k	84 (94)	> 30/1
9	Cy	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	Cl	60m	95 (97)	> 30/1
10	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	Cl	60n	62 (63)	> 30/1
11	<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	H	Ph	Cl	60f	46 (47)	6/1
12	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	H	Ph	Cl	60g ^a	44 (64)	9/1
13	<i>n</i> -Pr	H	Ph	Cl	60h	47 (48)	11.5/1
14	<i>c</i> -C ₃ H ₅	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	Cl	60l	63 (65)	18/1
15	Ph	H	<i>c</i> -C ₃ H ₅	Cl	60o	51 (51)	7/1
16	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	Cl	60p ^a	20 (28)	> 30/1
17	<i>i</i> -Pr	H	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	Br	60q	68 (84)	11.5/1
18	<i>i</i> -Pr	H	<i>p</i> -(<i>t</i> -Bu)C ₆ H ₄	Br	60r	51 (72)	4.5/1
19	Ph	H	Ph	Br	60s	45 (56)	12.5/1
20	Ph	H	Ph	I	60t ^a	43 (46)	1.7/1
21	Cy	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	I	60u	77 (95)	>25/1
22	<i>i</i> -Pr	H	CH ₂ Ph	I	60v	73 (94)	>25/1

^aТак же образуется лактон **63** как минорный продукт

Помимо метилиденмалонатов в аналогичную реакцию с терминальными алкинами вступают и другие 1,3-дикарбонильные соединения (Схема 17).



^aВ скобках указан выход по ЯМР

Схема 17

При взаимодействии бензилиденмалоната с интернальными алкинами, содержащими ароматический заместитель (Ph-C≡C-Bu и Ph-C≡C-Et) первично образующиеся винил-катионы

стабилизируются не присоединением хлорид-иона, а путем внутримолекулярного замещения по ароматическому кольцу. При этом образуются смеси изомерных инденов (Схема 18) **62a** и **62b**.

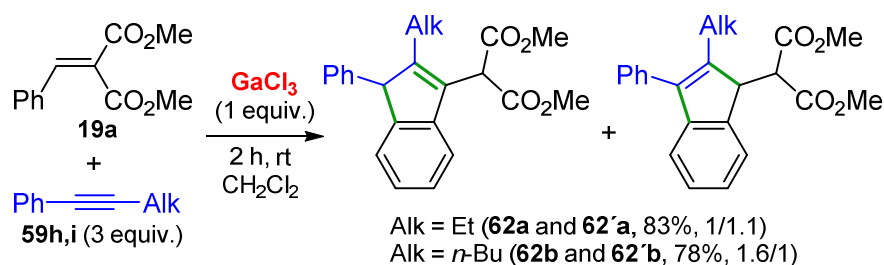


Схема 18

Другим направлением реакции метилиденмалонатов с алкинами является образование шестичленных лактонов **63** (Схема 19). Они образуются если с алкином типа Ar-C≡C-Alk реагирует не бензилиден-, а алкилиденмалонат, и являются продуктом внутримолекулярной атаки сложноэфирной группы по карбокатионному центру в цвиттер-ионном интермедиате. Кроме того, лактон образуется в смеси с аллилмалонатом при взаимодействии изопропилиденмалоната и октина-4 и в виде примеси при использовании GaI₃.

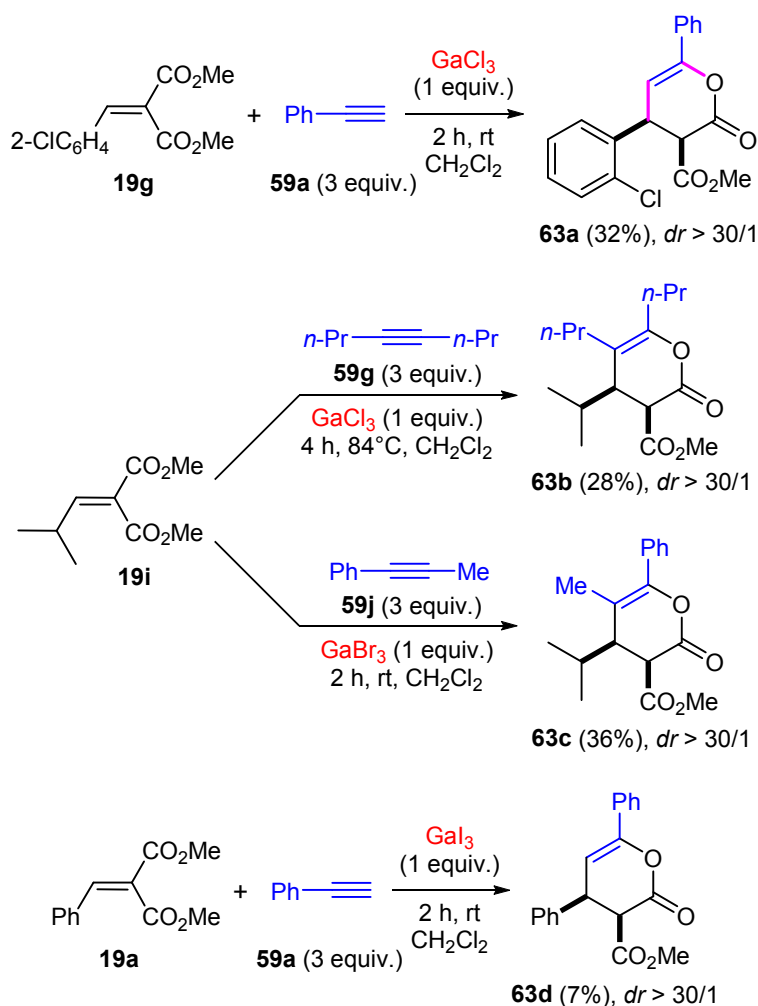


Схема 19

Предполагаемый механизм реакции, составленный на основе данных ЯМР-мониторинга, включая фиксацию интермедиатов **I-1** – **I-5** и **B**, представлен на Схеме 20. Реакция начинается со стадийного образования комплекса **I-1**. Далее, к одному из трех лигандов присоединяется молекула алкина, образуя при этом винильный катион. Затем возможно три варианта его стабилизации: 1) за счет атаки ароматического кольца, что приводит к соединению **62**; 2) за счет атаки карбонильной группы, что приводит к соединению **63**; 3) за счет присоединения Cl⁻ из [GaCl₄]⁻. Последний вариант является основным в большинстве случаев. После этого, аналогичным образом в реакцию вступает второй лиганд из координационной сферы галлия, а затем третий, что приводит к образованию **I-4**. После чего **I-4** реагирует с GaCl₃ образуя **I-5**, который после гидролиза дает **60**. Стоит отметить, что соединения **I-1** – **I-5** значительно отличаются по молекулярной массе, что позволяет различить их с помощью DOSY.

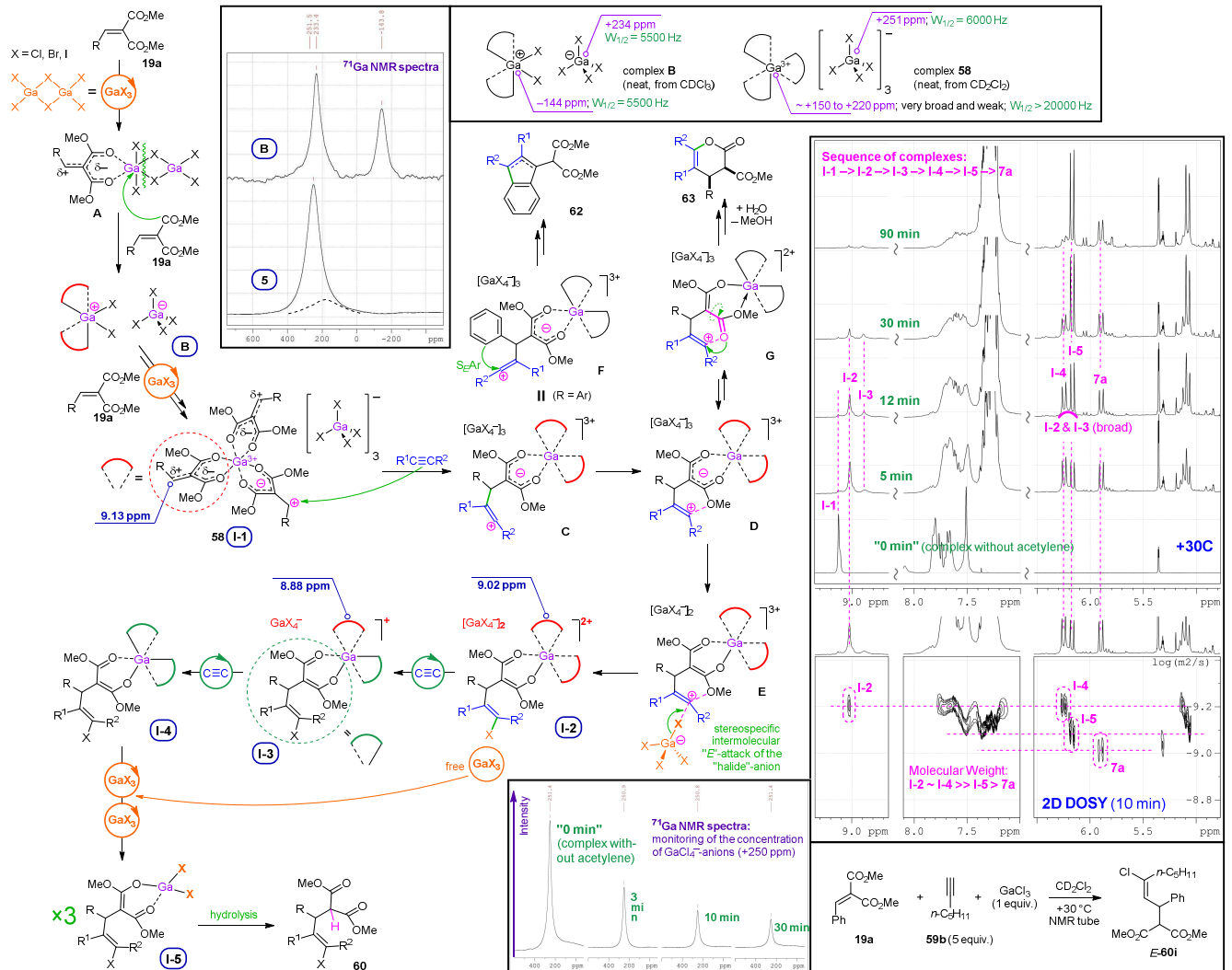
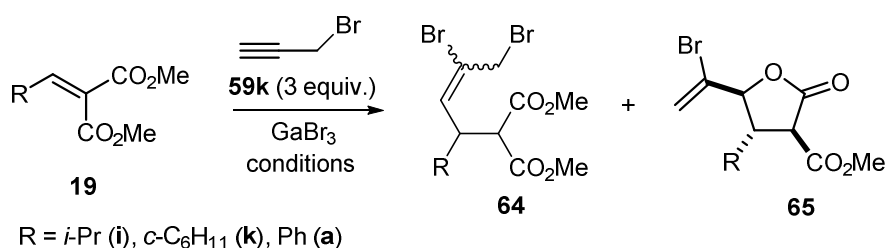


Схема 20

При взаимодействии с пропаргилгалогенидами реализуется еще один путь реакции, ведущий к пятичленным лактонам (Таблица 6). Образование лактонов происходит в более жестких условиях, чем присоединение пропаргилбромида. Как видно из таблицы 6, оптимальными условиями для реакции алкилиденмалонатов с пропаргилбромидом является кипячение в дихлорметане. Ароматические метилиденмалонаты в этой реакции менее реакционноспособны и требуют более длительного времени реакции.

Таблица 6. Оптимизация условий для взаимодействия метилиденмалонатов с пропаргилбромидом.



Опыт	R	Условия	108		109	
			Выход (%) ^a	<i>E/Z</i>	Выход (%) ^a	<i>dr</i>
1	<i>i</i> -Pr	1.5 h, 20°C	16	7:1	30	17:1
2	<i>i</i> -Pr	1 h, 40°C	2		62	10:1
3 ^b	<i>i</i> -Pr	1 h, 40°C	0	–	57	7:1
4	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	1 h, 40°C	20	2:1	22	10:1
5	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	3 h, 40°C	0	–	66	9:1
6	Ph	1 h, 40°C	12	1.5:1	8	
7	Ph	5 h, 40°C	<1		36	14:1
8 ^c	Ph	3 h, 84°C	0	–	65	1.5:1:1:1
9	Ph	16 h, 40°C	0	–	48	3.5:2:1

^a Выход по ЯМР; ^b 1.5 eq. GaBr₃; ^c 1,2-дихлорэтан.

Следует отметить, что сами алкилиденмалонаты под действием GaBr₃ при кипячении в дихлорметане подвержены циклизации в пятичленный лактон (Схема 21). Ранее подобное превращение было описано, но оно протекало под действием протонных кислот. Аналогичная циклизация происходит и ацетилацетонатом **66m**. При этом последний циклизуется в дигидрофуранон настолько быстро, что вовлечь его в реакцию с пропаргилбромидом не удалось.

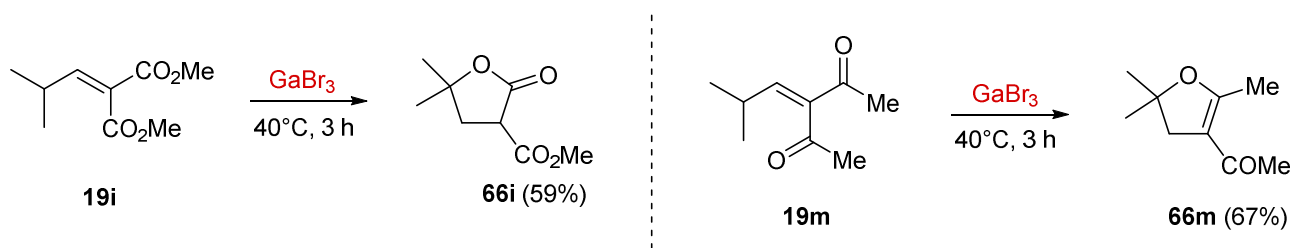


Схема 21

В реакцию с пропаргилбромидом **59k** был введен ряд алифатических и ароматических метилиденмалонатов (Схема 22).

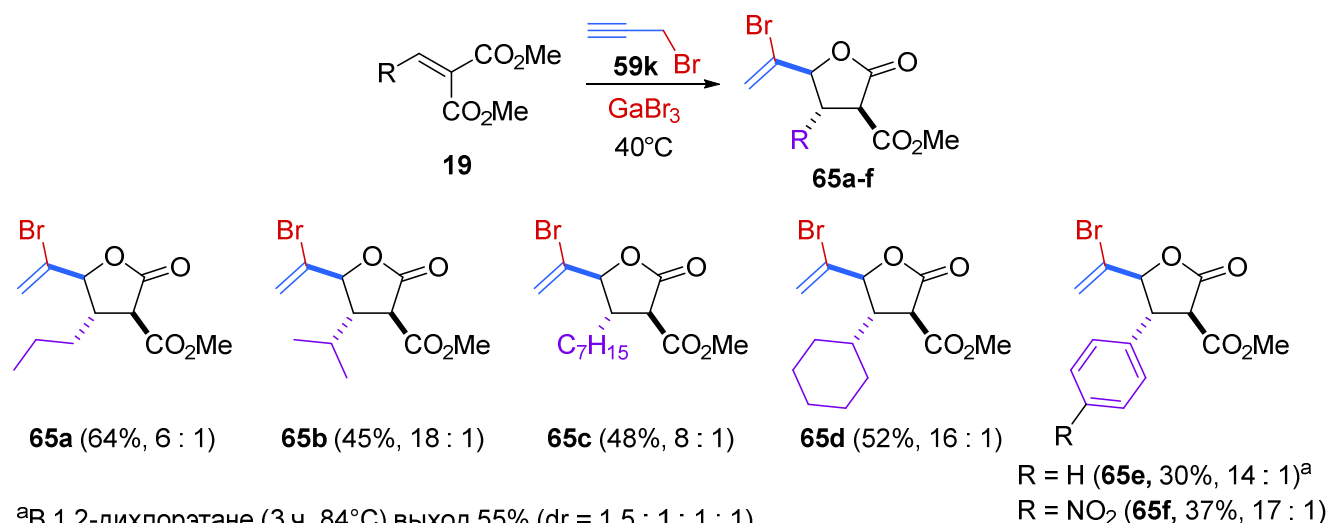


Схема 22

Взаимодействие **19i** с пропаргилхлоридом **59n** в присутствии GaCl_3 приводит к **67**, однако с более низким выходом (Схема 23). Если в этой реакции использовать пропаргилбромид и GaCl_3 , т.е. чтобы в алкине и кислоте Льюиса были разные галогены, образуется смесь **65b** и **67** с суммарным выходом ~60%, в которой доминировал хлорвиниллактон **67** (соотношение ~3:1).

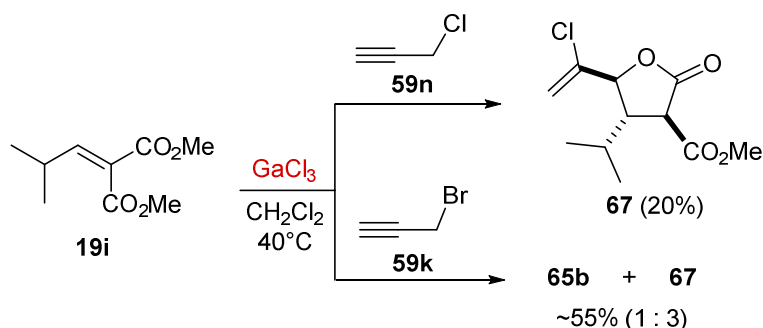


Схема 23

Образование смеси **65b** и **67** объясняется тем, что источником галогена являются частицы вида $[\text{GaHal}_4]^-$, а наличие в реакционной смеси одновременно Cl^- и Br^- приводит к галогенидам вида $[\text{GaCl}_3\text{Br}]^-$ и соответственно в структуру продукта могут войти оба галогена.

Использование GaX_3 для получения 3-галоаллилмалонатов имеет два недостатка: во-первых, нельзя брать каталитические количества галогенида галлия т.к. он расходуется во время реакции; во-вторых, использовать GaF_3 для получения соответствующих 3-фтораллилмалонатов невозможно из-за его инертности. Поэтому на следующем этапе работы мы исследовали возможность использовать каталитические количества солей галлия, а также проводить реакцию в таком варианте, что бы соль галлия служила только катализатором, а

источником галогена было бы другое вещество. В качестве модельной реакции было выбрано взаимодействие **19k** и **59b**. При использовании одного эквивалента GaCl_3 и одного эквивалента $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ образуется только **60m** (Схема 24). Снижение количества хлорида галлия до 10% привело к смеси **60m** и фторалкена **68** в соотношении примерно 1:1. При использовании в качестве источника галогена VCl_4 реакция вообще не прошла.

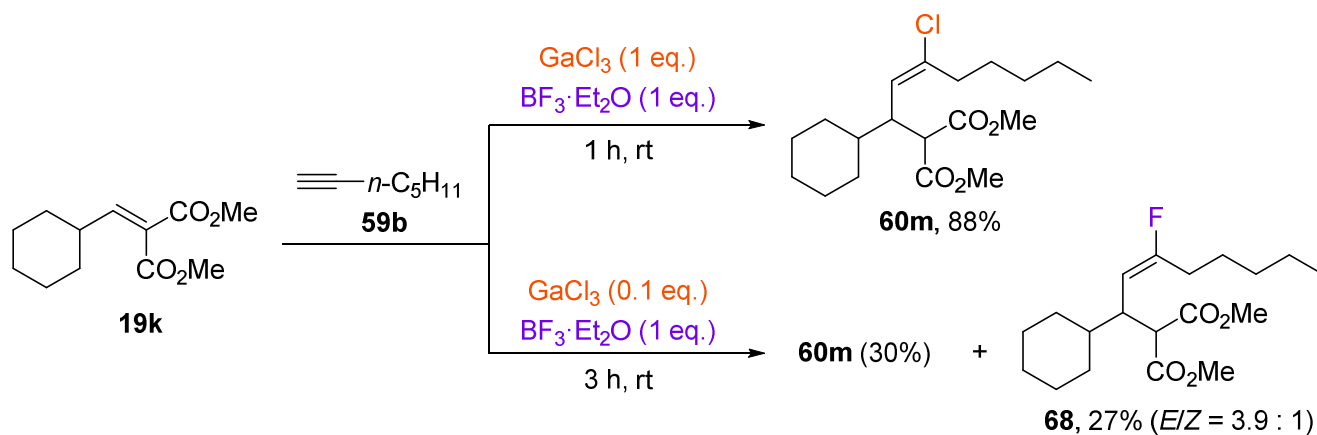


Схема 24

Ввиду того что наличие даже небольших количеств хлорида галлия все равно приводило к побочному образованию **60m** далее мы перешли к кислотам Льюиса с ненуклеофильным анионом - $\text{Ga}(\text{OTf})_3$ и $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (Схема 25).

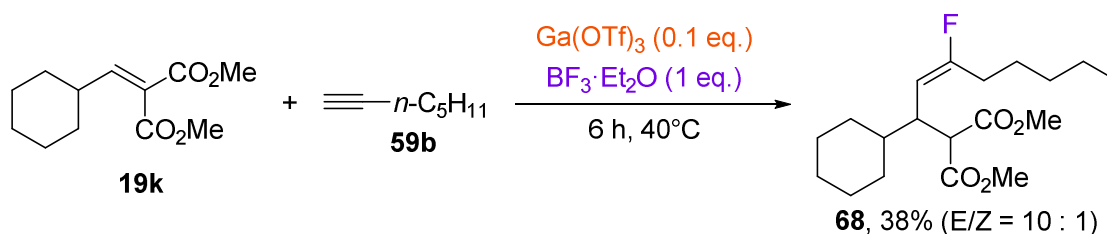


Схема 25

При использовании $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ в качестве катализатора и $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ как источника нуклеофила, а также вариант с ZnCl_2 в качестве источника хлора и $\text{Ga}(\text{OTf})_3$ в качестве катализатора реакция не прошла. Вариант с $\text{Ga}(\text{OTf})_3$ и $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ сработал, приведя к образованию **68**. При этом реакция прошла с высокой стереоселективностью (соотношение $E/Z = 10 : 1$).

Таким образом, было открыто четыре новые направления реакции замещенных метилиденмалонатов с алкинами под действием кислот Льюиса, а так же с помощью ЯМР спектроскопии зафиксированы ключевые интермедиаты и предложен механизм реакции.

Таким образом, по результатам проделанной работы можно сделать следующие выводы:

1. Найдены новые направления изомеризации и димеризации СЦДК под действием хлорида галлия(III).

2. Обнаружены новые реакции винилогов и гомовинилогов АЦДК, протекающие под действием кислот Льюиса. Ключевые интермедиаты для взаимодействия винилога АЦДК с хлоридом галлия(III) были зафиксированы методом ЯМР. На основании данных ЯМР предложен механизм изученных превращений винилога АЦДК. Показана возможность дальнейшего синтетического использования некоторых продуктов изомеризации винилога и гомовинилога АЦДК под действием кислот Льюиса на примере р-ции Дильса-Альдера полученных диенов с РТАД.

3. Впервые изучены реакции ВЦДК, ЭЦДК, винилога АЦДК, гомовинилога АЦДК и 4-фенилспиропентан-1,1-дикарбоксилата с метил 6-метил-4,5-дiazаспиро[2.4]гепт-4-ен-6-карбоксилатом под действием кислот Льюиса.

4. Впервые проведены реакции гомовинилога АЦДК с субстратами (фенилацетилен и РТАД) под действием кислот Льюиса. Взаимодействие с фенилацетиленом под действием хлорида галлия(III) приводит к образованию несопряженного *E,E*-диена. При катализе $Yb(OTf)_3$ происходит присоединение двух эквивалентов РТАД с образованием пиридазинового кольца.

5. Открыты четыре новых направления реакции метилиденмалонатов с алкинами под действием хлорида, бромиды и иодида галлия(III). Открытые направления позволяют получать 3-галоаллилмалонаты, дигидропираноны, индены и 5-(1-бромвинил)-2-оксотетрагидрофуран-3-карбоксилаты.

6. Разработан новый диастереоселективный метод получения 3-галоаллилмалонатов из метилиденмалонатов и алкинов под действием хлорида, иодида и бромиды галлия(III). На основании данных ЯМР мониторинга предложен механизм этой реакции. Показана возможность проведения данной реакции с использованием трифлата галлия в качестве катализатора и эфира трехфтористого бора в качестве источника фтора, в этом случае продуктом является замещенный 3-фтораллилмалонат.

7. Предложен одностадийный диастереоселективный метод синтеза 5-(1-бромвинил)-2-оксотетрагидрофуран-3-карбоксилатов из пропаргилбромиды, замещенных метилиденмалонатов и бромиды галлия(III).

Основные результаты ВКР изложены в следующих работах:

1. Novikov R. A. Cascade dimerization of 2-styryl-1,1-cyclopropanedicarboxylate upon treatment with gallium trichloride / Novikov R. A., Tarasova A. V., Denisov D. A., Korolev V. A., Tomilov Y. V. // Russian Chemical Bulletin – 2016. – V. 65 – I. 11 – P. 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 – I. 20 – 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. // Journal of Organic Chemistry – 2018. – V. 83 – I. 15 – P. 7836–7851.

4. Denisov D. 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. // J. Am. Chem. Soc. – 2018. DOI 10.1021/jacs.8b08913

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 докладов *VII Молодежной конференции ИОХ РАН*, Москва – 2011. – С. 80.

7. Денисов Д. А. Взаимодействие алкилиден- и арилметиленмалонатов 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.