

ФИО соискателя Левина Анастасия Алексеевна

Название диссертации *Каталитические превращения донорно-акцепторных циклопропанов и их аналогов под действием ненуклеофильных соединений Ga(III)*

Шифр специальности –1.4.3. – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета 24.1.092.01

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

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

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

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

04 апреля 2025 года

Дата приема к защите

15 апреля 2025 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК <https://vak.minobrnauki.gov.ru>

16 апреля 2025 года

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

На правах рукописи



Левина Анастасия Алексеевна

**КАТАЛИТИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ДОНОРНО-АКЦЕПТОРНЫХ
ЦИКЛОПРОПАНОВ И ИХ АНАЛОГОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ
НЕНУКЛЕОФИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ Ga(III)**

1.4.3 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2025

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

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ

Новиков Роман Александрович,
кандидат химических наук, старший научный
сотрудник лаборатории химии diaзосоединений
№6 Института органической химии им.
Н.Д. Зелинского РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ

Колдобский Андрей Борисович
доктор химических наук, ведущий научный
сотрудник Лаборатории тонкого органического
синтеза (ЛТОС), отдел элементоорганических
соединений ИНЭОС РАН

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 бюджетное
научное учреждение Уфимский федеральный
исследовательский центр Российской академии
наук (УФИЦ РАН)

Защита диссертации состоится «18» июня 2025 г. в 12:30 часов на заседании
Диссертационного совета 24.1.092.01 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 « » 2025 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
24.1.092.01 ИОХ РАН
доктор химических наук



Г.А. Газнева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Донорно-акцепторные циклопропаны (ДАЦ) — широко известные и распространенные субстраты в органическом синтезе, благодаря которым можно ввести трехуглеродный фрагмент в целевую молекулу. Наличие донорных и акцепторных заместителей в вицинальном положении ДАЦ приводит к сильной поляризации С–С связи между ними, в результате чего эти молекулы легко претерпевают различные превращения, связанные с разрывом связи С–С. Таким образом, молекулы ДАЦ объединяют в себе множество возможностей для функционализации и могут быть использованы в качестве синтонов и строительных блоков при создании различных карбо- и гетероциклических соединений, включая природные соединения и их аналоги. Это означает, что из одних и тех же простых исходных соединений можно получать продукты с различной структурой, варьируя лишь условия реакции.

Большинство превращений ДАЦ катализируются кислотами Льюиса, среди которых особенно выделяется хлорид галлия(III), который кардинальным образом меняет направление многих реакций ДАЦ с разнообразными субстратами. Обычно соединения галлия редко используются в органической химии и не проявляют какой-либо уникальной реакционной способности. Но в случае с ДАЦ соединения галлия, в частности его галогениды, показали неожиданные результаты, проявив реакционную способность не характерную для соединений других металлов. Это существенно расширило разнообразие реакций, в которые вступают ДАЦ, и позволило применить их к родственным субстратам, включая изомерные стирилмалонаты и метилиденмалонаты (продукты реакции Кневенагеля).

Большая часть упомянутых выше превращений протекает в присутствии эквимольных количеств галогенидов галлия GaHal_3 (обычно 1.2–2 экв.). Высокая стоимость соединений галлия, их гидролитическая нестабильность и высокая склонность к комплексообразованию с используемыми субстратами, осложняет работу с ними. Самым простым решением проблемы является поиск и использование в реакциях ДАЦ и их аналогов других соединений галлия, в том числе стабильных на воздухе, а также переход к каталитической схеме процесса. Использование каталитических количеств галогенидов галлия(III) напрямую хоть и имеет ряд сложностей, но является необходимой ступенью в исследованиях и развитии новых синтетических методов.

Целью настоящей работы являлось изучение возможности перехода от эквимольных количеств солей галлия, используемых в «галлий-специфичных» реакциях ДАЦ и их аналогов, к значениям, приближающимся к каталитическим количествам. Для этого предполагался синтез и описание новых соединений галлия. В качестве объектов диссертационного исследования было выбрано взаимодействие ДАЦ и их аналогов – β -

стерилмалонатов – с альдегидами в присутствии каталитических систем на основе соединений галлия(III).

Научная новизна и практическая значимость работы. Разработана каталитическая система на основе катионных фталоцианинов галлия (R_nPcGa^+) со слабокоординирующими анионами (WCA) SbF_6^- или $\text{Sb}_2\text{F}_{11}^-$. Каталитическая система $\text{R}_n\text{PcGa}^+ \text{SbF}_6^-$ была успешно протестирована в реакциях (3+2)-циклоприсоединения ДАЦ к альдегидам. Для аналогов ДАЦ – β -стирилмалонатов – в реакции (3+2)-аннелирования с ароматическими альдегидами была использована каталитическая система с более активным Ga-центром, а именно $^t\text{Bu}_4\text{PcGa}^+ \text{Sb}_2\text{F}_{11}^-$. Был разработан также простой способ синтеза стабильных на воздухе фталоцианинов галлия и исследованы их структурные особенности различными физико-химическими методами, в том числе с использованием современных методологий спектроскопии ЯМР. Следующим этапом исследований стала разработка каталитической системы на основе реакции анионного обмена между безводным трихлоридом галлия и солью серебра, в частности, тетрафторборатом серебра; при этом данная система хорошо показала себя в «галлий-специфичной» реакции (3+2)-аннелирования β -стирилмалонатов с ароматическими альдегидами. Впервые изучено взаимодействие ДАЦ и β -стирилмалонатов в реакциях с альдегидами в присутствии каталитических количеств SbF_5 . Среди полученных тетрагидрофурановых производных и продуктов их модификации были выявлены соединения, показавшие потенциальную противораковую активность в предварительных биологических испытаниях, проводимых на линии карциномы молочной железы MCF-7.

Степень достоверности. Состав, структура и чистота соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными спектроскопии ядерного магнитного резонанса на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{71}Ga (в том числе, с применением двумерной спектроскопии COSY, HSQC, HMBC, NOESY), ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS), рентгеноструктурного анализа (РСА), рентгенофазового анализа (РФА), сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) и энергодисперсионной спектроскопии (ЭДС).

Апробация работы. Основные результаты данной диссертационной работы были представлены на Всероссийской конференции «Взаимосвязь ионных и ковалентных взаимодействий в дизайне молекулярных и наноразмерных химических систем» ChemSci-2019 (Москва, 2019), на VIII молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2019), на Международной конференции «Катализ и органический синтез» ICCOS-2019 (Москва, 2019), на VI международной научной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2022) и на Всероссийской научной школе-конференции «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней» (Москва, 2024).

Публикации. По результатам проведенных исследований опубликовано 3 статьи в ведущих зарубежных и российском журналах (*Organometallics*, **2020**, 39(14), 2580–2593; *Molecular Catalysis*, **2023**, 550 [113480] и *Mendeleev Commun.* **2025**, 35(3), 261–263).

Структура и объем работы. Диссертация построена традиционным образом и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка используемой литературы. Работа изложена на 150 страницах текста и включает 11 рисунков, 83 схемы и 10 таблиц. Список цитируемой литературы включает 85 наименований.

Личный вклад автора состоит в сборе, анализе и обобщении научной информации по теме научного исследования, планировании и осуществлении всей синтетической части исследования, выделению и очистке полученных соединений, интерпретации полученных спектральных данных; регистрации рутинных спектров ЯМР 1D (^1H и ^{13}C) и 2D (COSY, HSQC, HMBC, NOESY), спектров поглощения для фталоцианинов, а также ИК спектров для инденов и представлении результатов работы на конференциях и подготовке материалов проведенных работ к публикациям.

Автор выражает благодарность д.х.н., проф. Томилову Ю.В., к.х.н. Новикову Р.А. и к.х.н. Саликову Р.Ф. за ценные советы при оформлении диссертации и обсуждении полученных экспериментальных данных, к.х.н. Борисову Д.Д., к.х.н. Платонову Д.Н. и к.х.н. Шулишову Е.В. за своевременные полезные советы в проведении экспериментальных работ, Лалову А.В. за предоставление главбкса и ценные советы, к.х.н. Шмелеву М.А. за оперативные структурные исследования и поддержку, а также к.х.н. Юровой П.А., к.б.н Лаловой М.В. и Левину А.А. за всестороннюю поддержку и мотивацию. Также автор благодарит весь коллектив Лаборатории химии diaзосоединений №6 ИОХ РАН за создание комфортной рабочей атмосферы, ценные советы, поддержку и помощь во всех начинаниях.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Два основных донорно-акцепторных субстрата, вокруг которых построено данное диссертационное исследование, это 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилаты (АЦДК) и изомерные им β -стирилмалонаты. Стирилмалонаты гораздо менее изученный класс соединений, по сравнению с ДАЦ, главным образом, из-за слабой синтетической доступности этих соединений. В литературе описано всего несколько методов получения β -стирилмалонатов, наиболее общим методом считается изомеризация соответствующего АЦДК.

Одним из текущих направлений исследований нашей группы является осуществление «Ga-специфических» процессов, требующих использования эквимольного количества GaCl_3 для активации АЦДК, в варианте, приближенном к каталитическим загрузкам. В данном диссертационном исследовании представлены первые результаты использования каталитических систем на основе соединений галлия в реакциях донор-акцепторных субстратов. Логика нашего исследования построена на постепенном увеличении

электрофильности галлия с каждой новой версией каталитической системы. Глобальной финальной целью является создание ненуклеофильных соединений Ga(III), таких как Ga(SbF₆)₃, однако в данном диссертационном исследовании такие соединения не обсуждаются.

Реакции АЦДК с альдегидами под действием каталитической системы R_nPcGa⁺ SbF₆⁻

Синтез фталоцианинов галлия и физико-химические исследования полученных соединений

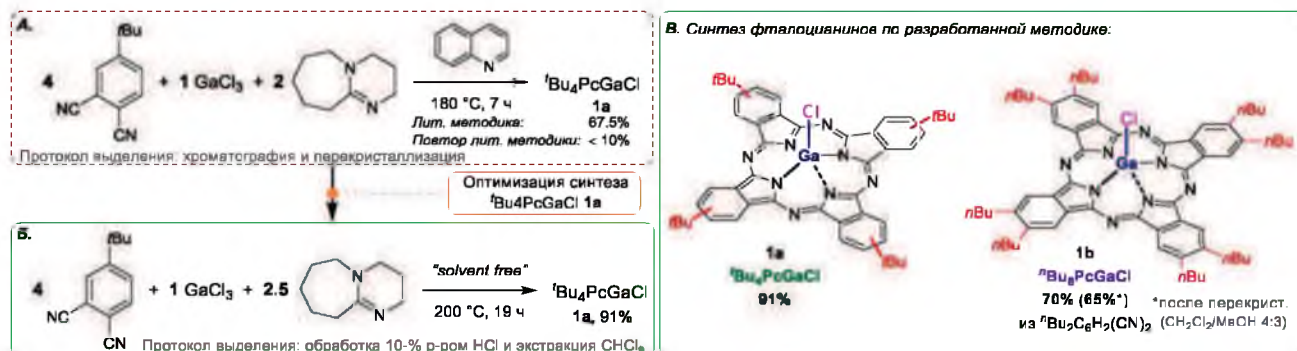
Галогениды галлия, в частности GaCl₃, имеют ряд особенностей, в том числе гидролитическую нестабильность и высокую склонность к комплексообразованию с используемыми субстратами, что осложняет работу с ними. Использование стабильных на воздухе соединений галлия – это один из простых способов сделать их более привлекательным для химиков. Одним из возможных вариантов могут служить комплексы галлия с фталоцианиновыми лигандами, которые прочно координируют атом металла четырьмя атомами азота, что в случае галлия может стабилизировать каталитически активный катионный центр, необходимый для эффективного катализа.

Незамещенный PcGaCl является коммерчески доступным соединением, однако для наших целей он не подходит из-за низкой растворимости в наиболее часто используемых органических растворителях. Для того, чтобы увеличить растворимость, в структуру фталоцианина необходимо ввести алкильные заместители. Для синтеза фталоцианинов с различными металлами используют два основных метода: темплатная сборка из соответствующего фталодинитрила, и встраивание катиона металла в предварительно собранный безметалльный фталоцианин. Оба этих метода предполагают использование галогенида металла в присутствии органического основания. В отличие от большинства других металлов в случае галлия подход, основанный на использовании безметалльного фталоцианина (¹Bu₄PcH₂) оказался совершенно неэффективным (выход на GaCl₃ не превышал 30%). Поэтому в качестве рабочего подхода мы выбрали темплатный синтез.

Начали мы с синтеза тетра-*трет*-бутилфталоцианина галлия (¹Bu₄PcGaCl) с использованием коммерчески доступного 4-*трет*-бутилфталодинитрила. Несмотря на то, что синтез ¹Bu₄PcGaCl **1a** описан, мы столкнулись с проблемой воспроизводимости литературной методики. При заявленных 68.5% продукта нам с трудом удавалось достичь выхода 10% (Схема 1, А). В результате многочисленных оптимизаций мы создали “*solvent free*” метод синтеза (Схема 1, Б), который позволяет получить чистый ¹Bu₄PcGaCl **1a** с выходом 91%, а также добились воспроизводимости методики. Использование 4,5-дибутилфталодинитрила в качестве исходного соединения по разработанной нами методике позволило получить ранее неописанный фталоцианиновый комплекс галлия **1b** с

выходом 70% (Схема 1, В). Кроме того, мы изменили и упростили протокол выделения ${}^{\text{t}}\text{Bu}_4\text{PcGaCl}$, исключив хроматографию и перекристаллизацию.

Схема 1



Стоит отметить, что ${}^{\text{t}}\text{Bu}_8\text{PcGaCl}$ 1b достаточно легко кристаллизуется из смеси $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ и существует в виде единственного изомера. В то же время ${}^{\text{t}}\text{Bu}_4\text{PcGaCl}$ 1a кристаллизовать очень тяжело, что связано с образованием смеси неразделимых изомеров с различным взаимным расположением ${}^{\text{t}}\text{Bu}$ -групп, причем соотношение изомеров близко к статистическому и составляет $\sim 4:2:1:1$, что наблюдается и на спектрах ЯМР ${}^1\text{H}$. В дальнейшем мы тестировали оба фталоцианина галлия в модельной реакции (3+2)-циклоприсоединения.

Фталоцианины галлия — малоизученные соединения, в литературе они охарактеризованы в основном лишь данными масс-спектрометрии и UV/VIS спектроскопии, данные РСА и спектров ЯМР практически отсутствовали. Мы постарались заполнить данный пробел для синтезированных нами фталоцианинов. Для определения структуры по данным РСА был использован симметричный окта- ${}^{\text{t}}\text{Bu}$ фталоцианин галлия, ${}^{\text{t}}\text{Bu}_8\text{PcGaCl}$ 1b, который кристаллизуется в виде сольвата с CH_2Cl_2 (Рис. 1), что является крайне типичным для комплексов галлия. Центральное ядро GaN_4 неплоское и имеет форму четырехугольной пирамиды, что важно для дальнейшего катализа, так как открывает подход к атому галлия достаточно крупных субстратов.

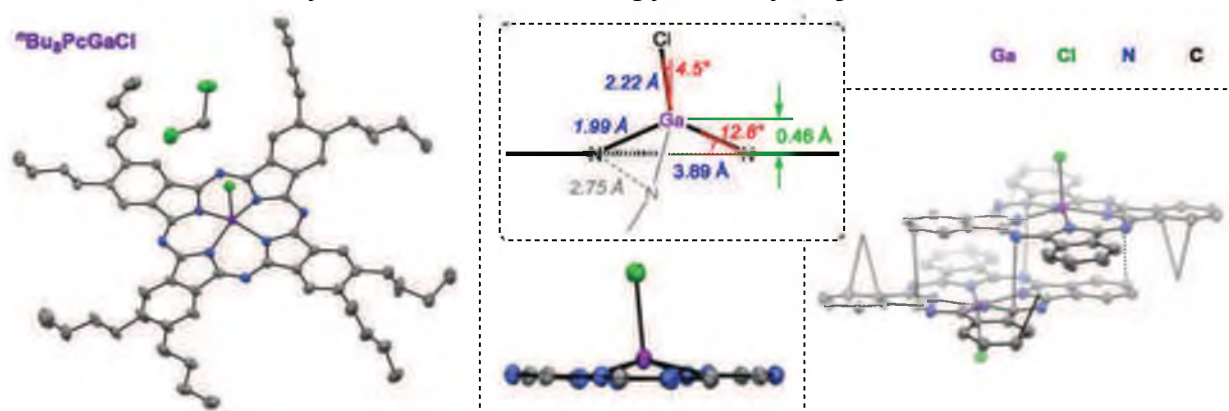


Рисунок 1. Данные РСА монокристалла ${}^{\text{t}}\text{Bu}_8\text{PcGaCl}$ 1b.

Также для фталоцианинов ${}^{\text{t}}\text{Bu}_4\text{PcGaCl}$ 1a и ${}^{\text{t}}\text{Bu}_8\text{PcGaCl}$ 1b были получены данные электронной микроскопии для порошков и тонких пленок: следует отметить, что 1a

является аморфным и легко образует пленку, в то время как **1b** представляет собой мелкие кристаллы (Рис. 2, А). Для указанных фталоцианинов галлия были получены EDX спектры (Рис. 2, А), а также спектры поглощения и флуоресценции (Рис. 2, Б). Кроме того, для растворов фталоцианинов **1a** и **1b** были зарегистрированы спектры ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C и ^{71}Ga , стоит отметить, что классические спектры ЯМР ^1H и ^{13}C для них недостаточно информативны, поскольку по сигналам в ароматической области обычно нельзя однозначно сказать о наличии или отсутствии иона металла, в то время как ^{71}Ga спектр позволяет делать выводы о включении галлия в структуру фталоцианина.

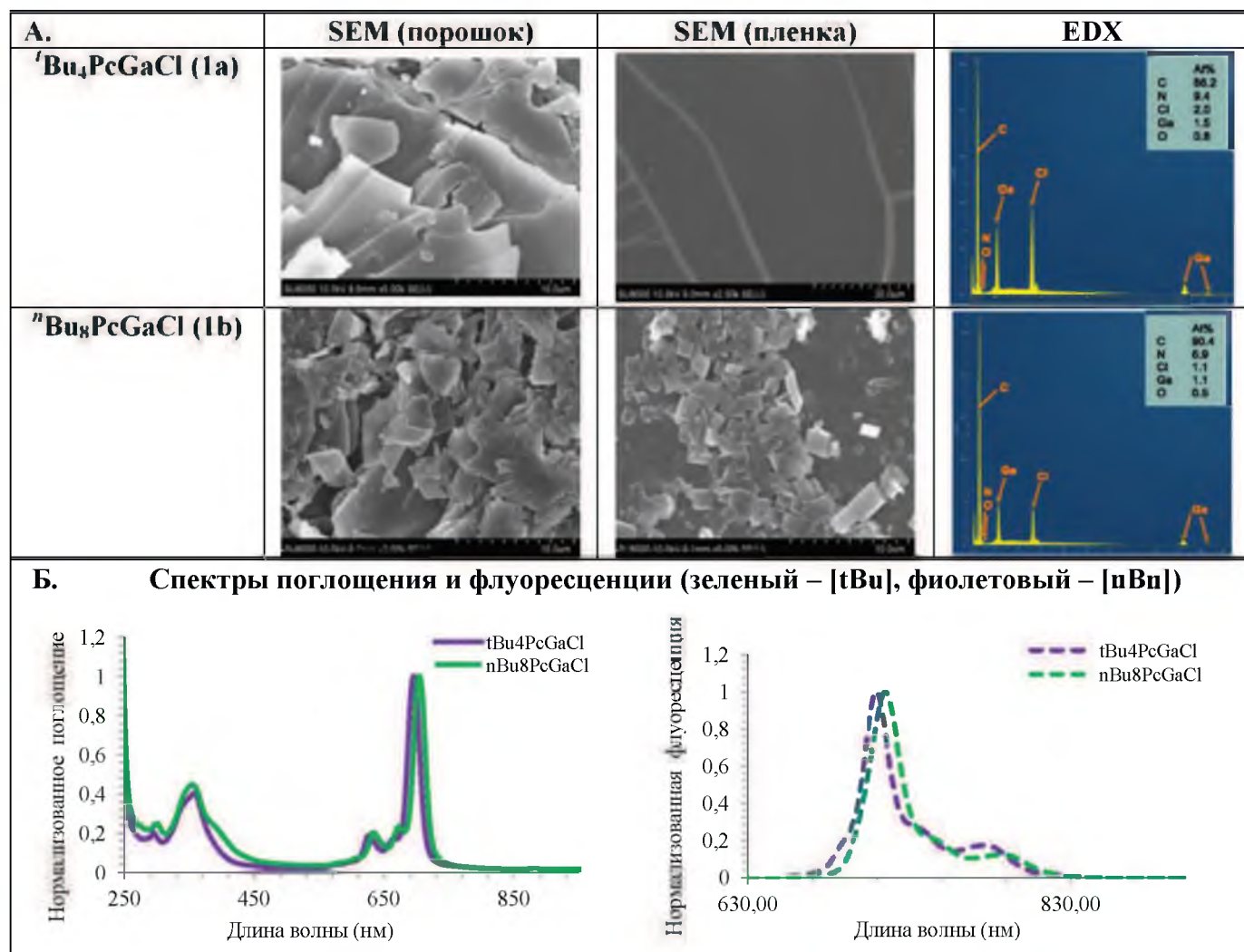
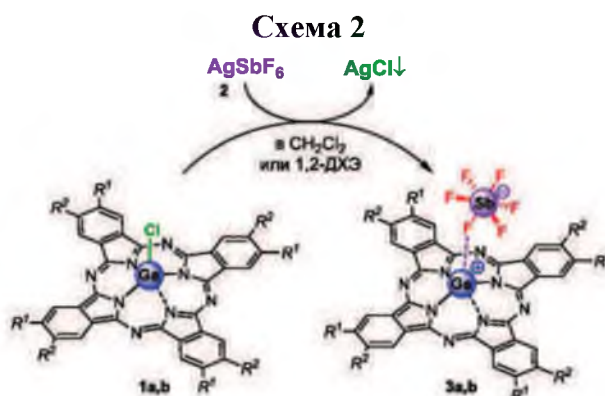


Рисунок 2. Данные СЭМ, спектры EDX (А), поглощения и флуоресценции (Б) для фталоцианинов **1a** и **1b**.

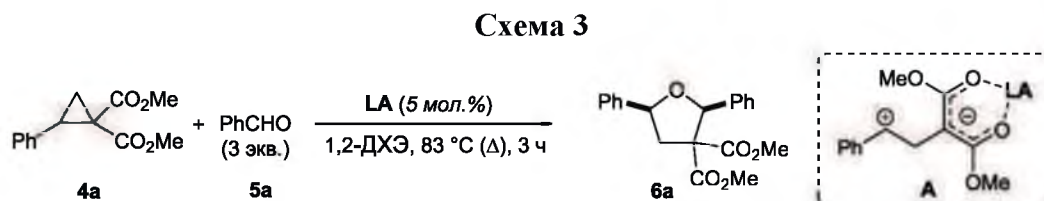
Создание активного фталоцианинового катализатора

Наличие всего одной связи Ga–Cl во фталоцианине галлия (R_nPcGaCl) удобно для отработки модели активации галлиевого центра по реакции обмена с серебряной солью AgSbF_6 . Серебряные соли довольно часто используются в органическом синтезе для эффективной активации металлоорганических катализаторов или неорганических соединений металлов. В результате обменной реакции происходит отщепление атома

хлора от фталоцианина **1a,b** в присутствии AgSbF_6 **2**, и образуется необходимый катионный PcGa -комплекс — $\text{R}_n\text{PcGa}^+ \text{SbF}_6^-$ **3a,b** (Схема 2).



В качестве модельного процесса для изучения каталитических способностей R_nPcGaCl была использована хорошо изученная на других кислотах Льюиса и типичная для ДАЦ реакция (3+2)-циклоприсоединения 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилата **4a** к бензальдегиду **5a** с образованием тетрагидрофурана **6a** (Схема 3). Механизм образования тетрагидрофуранов происходит через раскрытие циклопропана, образование из него 1,3-цвиттер-иона **A**, который далее реагирует с альдегидной группой. Следует отметить, что ранее поведение GaCl_3 в этой реакции не изучалось, и основная задача исследования состояла не в том, чтобы превзойти описанные в литературе катализаторы, например, $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ (Табл. 1, строка 1), а ввести новый галлиевый катализатор в химию ДАЦ.



Наиболее эффективной каталитической системой является ${}^t\text{Bu}_4\text{PcGa}^+ \text{SbF}_6^-$, которая может быть приготовлена отдельно и затем добавлена в реакционную смесь (практически без примесей солей Ag), либо генерироваться непосредственно в реакционной смеси. Обычно для подобной активации металла используется избыток AgSbF_6 , однако в реакциях промотируемых кислотами Льюиса соли серебра могут сами выступать в качестве активатора, что может привести к неоднозначным результатам.

Именно поэтому нам было необходимо получить ${}^t\text{Bu}_4\text{PcGa}^+ \text{SbF}_6^-$ без заметных примесей AgSbF_6 . Мы использовали фталоцианин **1a** в небольшом избытке по отношению к AgSbF_6 (5 и 4 мол.% соответственно), что позволило практически полностью вывести Ag^+ из сферы реакции в виде нерастворимого AgCl . Кроме того, ${}^t\text{Bu}_4\text{PcGa}^+ \text{SbF}_6^-$ и AgSbF_6 имеют различную реакционную способность, что, прежде всего, проявляется в сильно различающемся соотношении диастереомеров в продукте реакции — 21:1 vs. 3:1 (Табл. 1, строки 9 и 5). Комплекс ${}^t\text{Bu}_8\text{PcGa}^+ \text{SbF}_6^-$ также хорошо катализирует данный процесс, однако он заметно менее активен, при этом дает гораздо лучшую диастереоселективность

(*dr* 65:1 vs. 21:1 для ${}^t\text{Bu}_4\text{PcGa}^+ \text{SbF}_6^-$) (строки 12 и 9). По-видимому, это происходит за счет наличия более объемных 8-ми *n*-бутильных групп по периметру фталоцианинового ядра, несмотря на их удаленность от реакционноспособного галлиевого центра.

Таблица 1. Влияние природы кислоты Льюиса на выход и соотношение изомеров **6a**.

№	LA	Мол.%	Условия реакции	Выход 6a , % (по ЯМР)	<i>dr</i>
1 ^a	Sn(OTf) ₂ (25 °C)	5	CH ₂ Cl ₂ , 25 °C, 2.25 ч	ca. 100	>100:1
2	Sn(OTf) ₂	5	1,2-ДХЭ, 83 °C, 3 ч	91	4.5:1
3	GaCl ₃	10	1,2-ДХЭ, 83 °C, 3 ч	90	2.5:1
4	GaCl ₃	100	1,2-ДХЭ, 83 °C, 3 ч	^b	—
5	AgSbF ₆	5	1,2-ДХЭ, 83 °C, 3 ч	ca. 100	3:1
6	${}^t\text{Bu}_4\text{PcAlCl}$	5	1,2-ДХЭ, 83 °C, 3 ч	н/р	—
7	${}^t\text{Bu}_4\text{PcAlCl} + \text{AgSbF}_6$	5	1,2-ДХЭ, 83 °C, 3 ч	<10 (конв. <10%)	—
8	${}^t\text{Bu}_4\text{PcGaCl}$	5	1,2-ДХЭ, 83 °C, 3 ч	н/р	—
9	${}^t\text{Bu}_4\text{PcGa}^+ \text{SbF}_6^-$	4	1,2-ДХЭ, 83 °C, 3 ч	92	21:1
10	${}^t\text{Bu}_4\text{PcGa}^+ \text{GaCl}_4^-$	5	1,2-ДХЭ, 83 °C, 3 ч	~75	~20:1
11	${}^n\text{Bu}_8\text{PcGaCl}$	5	1,2-ДХЭ, 83 °C, 3 ч	н/р	—
12	${}^n\text{Bu}_8\text{PcGa}^+ \text{SbF}_6^-$	3	1,2-ДХЭ, 83 °C, 3 ч	34 (конв. 37%)	65:1

^a Воспроизведение лит. методики. ^b Трудноидентифицируемая смесь.

Нейтральные фталоцианины галлия ${}^t\text{Bu}_4\text{PcGaCl}$ и ${}^n\text{Bu}_8\text{PcGaCl}$ ожидаемо оказались каталитически неактивными (Табл. 2, строки 8 и 11). Помимо наличия аниона SbF_6^- , вторым важным моментом является использование именно катиона галлия во фталоцианиновом кольце. Так, близкий аналог – фталоцианин алюминия ${}^t\text{Bu}_4\text{PcAlCl}$, даже при активации AgSbF_6 , практически не катализирует данный процесс (строки 6 и 7). Катион Al^{3+} меньше по радиусу, чем Ga^{3+} , и поэтому располагается ближе к плоскости фталоцианинового кольца, что затрудняет подход реагентов, кроме того, может быть затруднен и разрыв связи $\text{Al}-\text{Cl}$.

Детальная оптимизация условий реакции позволила увеличить выход продукта **6a** до количественного и найти наиболее оптимальные условия: 3 мол.% ${}^t\text{Bu}_4\text{PcGa}^+ \text{SbF}_6^-$ и 1.5 экв. бензальдегида по отношению к циклопропану **4a** (Табл. 2, строка 3). Следует заметить, что обычно в литературе в данной реакции использовали 3 экв. бензальдегида и 5 мол.% катализатора. Можно использовать даже 1 экв. бензальдегида (строка 4), и выход тетрагидрофурана **6a** в этом случае будет всего лишь на 2% меньше.

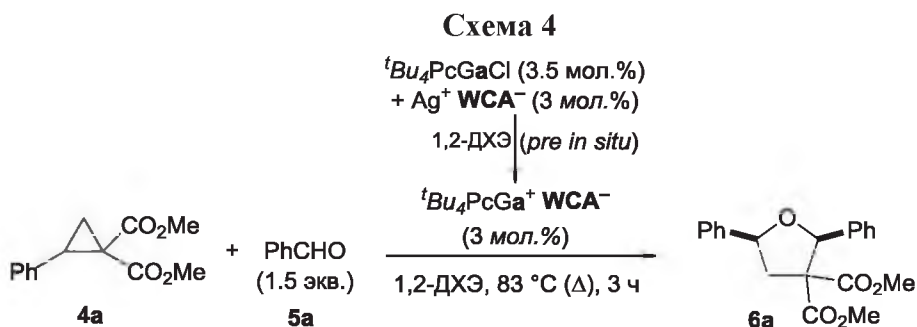
Был обнаружен нижний предел количества используемого катализатора в оптимизированных условиях реакции (1,2-ДХЭ, 84 °C), он составляет порядка 1.5–2 мол.% (Табл. 2, строки 2 и 8) и, по-видимому, связан с «гидролитической неустойчивостью» комплекса, т.е. ниже этого предела $[\text{Ga}^+]$ будет дезактивироваться следами влаги. Использовать меньшие количества $[\text{PcGa}]$ можно, но это либо потребует специальных методов очистки от следов влаги и сложной техники эксперимента, либо повышения температуры реакции. Так, при проведении реакции в хлор- или бромбензоле хорошо работает 1 мол.% ${}^t\text{Bu}_4\text{PcGa}^+ \text{SbF}_6^-$ (строки 9 и 10). Нижняя граница температуры протекания реакции в присутствии 3 мол.% $[\text{PcGa}]$ составляет порядка 40 °C (строка 5).

Таблица 2. Оптимизация условий реакции (3+2)-циклоприсоединения **4a** и **5a**.

№	PhCHO (экв.)	^t Bu ₄ PcGaCl + AgSbF ₆ (мол.%)	Условия реакции	Выход 6a , % ^a (конверсия 4a)	<i>dr</i>
1	3	5+4	1,2-ДХЭ, 83 °С, 3 ч	92	21:1
2	3	4+2	1,2-ДХЭ, 83 °С, 3 ч	12 (<15%)	–
3	1.5	3.3+3	1,2-ДХЭ, 83 °С, 3 ч	ca. 100	26:1
4	1	3.3+3	1,2-ДХЭ, 83 °С, 3 ч	98	22:1
5	1.5	3.3+3	CH ₂ Cl ₂ , 40 °С, 3 ч	4 (13%)	–
6	1.5	3.3+3	CH ₂ Cl ₂ , 40 °С, 17 ч	15 (19%)	>100:1
7 ^b	2	6+5	CCl ₄ , 35 °С, 96 ч	70	>100:1
8	3	1.1+1	1,2-ДХЭ, 83 °С, 3 ч	n/г	–
9	1.5	1.1+1	C ₆ H ₅ Cl, 131 °С, 3 ч	35 (49%)	19:1
10 ^b	2	1.1+1	C ₆ H ₅ Br, 145 °С, 12 ч	80	~15:1
11 ^B	1.5	3.3+3	1,2-ДХЭ, 83 °С, 3 ч	34 (37%)	65:1
12 ^B	1.5	3.3+3	1,2-ДХЭ, 83 °С, 6 ч	46 (79%)	29:1

^a Указан выход по спектрам ЯМР ¹H (внутренний стандарт: 1,4-динитробензол).^b Реакция в ампуле ЯМР. ^B Катализатор ⁿBu₈PcGaCl вместо ^tBu₄PcGaCl.

Помимо этого, мы изучили влияние различных слабо координирующих анионов (WCA) на активность катиона ^tBu₄PcGa⁺ в оптимизированных нами условиях реакции (3 мол.% катализатора, 1.5 экв. бензальдегида, 1,2-ДХЭ, 83 °С). Для введения в состав [PcGa] слабо координирующего аниона использована обменная реакция с участием соответствующей соли серебра (AgWCA) (Схема 4, табл. 4).

**Таблица 4.** Влияние природы противоиона на выход соединения **6a**.

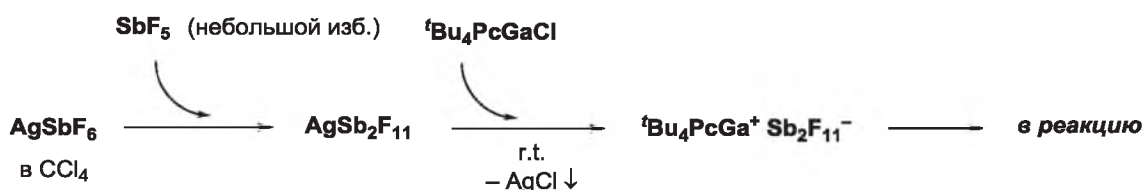
№	Ag ⁺ WCA [–] (3 мол.%)	Выход 6a по ЯМР, %	<i>dr</i>
1	AgSbF₆	ca. 100	26:1
2	AgOTf	~1 (конверсия <2%)	–
3	AgNTf ₂	59 (конверсия 62%)	48:1
4	AgBF ₄	7 (конверсия <10%)	–
5	AgPF ₆	–	–
6	AgAsF ₆	56 (конверсия 68%)	29:1
7	AgOAc	–	–
8	Ag(O ₂ CCF ₃)	–	–
9	AgClO ₄	7 (конверсия 12%)	–

Так, SbF₆[–] фактически не имеет эффективных доступных альтернатив: TfO[–] практически неактивен; Tf₂N[–] и ClO₄[–] более активны, но сильно уступают гексафторантимонату. Для BF₄[–] и PF₆[–] реакция вообще не протекает, причем если для первых трех причина заключается в недостаточной активации, то для двух последних (BF₄[–]

и PF_6^-) – по-видимому, в недостаточной силе акцептора для фтор-аниона, что приводит к его переносу на $[\text{Ga}^+]$ -центр с образованием неактивного ${}^t\text{Bu}_4\text{PcGa-F}$ (Табл.4).

В ряде случаев для проведения реакций АЦДК или их аналогов (β -стирилмалонатов) с использованием катионного фталоцианинового комплекса галлия необходимо увеличить электрофильность галлиевого центра. Это можно достичь двумя способами: проводить реакции при более высоких температурах или заменить слабо координирующий анион SbF_6^- на анион более высокого порядка $\text{Sb}_2\text{F}_{11}^-$. Для этого катионный комплекс фталоцианина генерировался при взаимодействии хлоридного комплекса с раствором соли серебра AgSbF_6 и избытка SbF_5 в тетрахлорэтаноле (Схема 5).

Схема 5



Исследование каталитической системы в реакциях замещенных ДАЦ с различными альдегидами

Далее мы исследовали каталитические системы на основе фталоцианина галлия $\text{R}_n\text{PcGa}^+ \text{SbF}_6^-$ в реакциях замещенных ДАЦ с различными альдегидами. При этом в большинстве случаев мы изучали и сравнивали каталитическую способность двух фталоцианинов – ${}^t\text{Bu}_4\text{PcGa}^+ \text{SbF}_6^-$ и ${}^n\text{Bu}_8\text{PcGa}^+ \text{SbF}_6^-$. Для того, чтобы оценить выход продуктов, соотношение диастереомеров и конверсию ДАЦ, мы обрабатывали спектры ЯМР ${}^1\text{H}$ реакционной смеси с добавлением внутреннего стандарта (1,4-динитробензола). Для определения соотношения *цис*- и *транс*- диастереомеров по интегральной интенсивности были выбраны ключевые сигналы протонов во 2-ом (синглет) и 5-ом (дублет дублетов для *цис*-изомера или триплет для *транс*-изомера) положениях.

На схеме 6 для замещенных тетрагидрофуранов 6 указаны выходы по данным спектроскопии ЯМР ${}^1\text{H}$. В большинстве случаев выделенные выходы и выходы по ЯМР совпадали. На примере реакций с бензальдегидом было показано, что эти реакции хорошо протекают с широким кругом ДАЦ, содержащих заместители в ароматическом кольце, включая *пара*-метоксигруппу, а также нафтильный заместители в донорной части АЦДК (продукты **6b–e**, **6h**). *Мета*-замещенные ДАЦ прогнозируемо менее активны и требуют более жестких условий реакции (продукты **6f,g**). *Орто*-замещенные ДАЦ и ДАЦ с акцепторными заместителями в ароматическом кольце (NO_2 , CF_3) еще менее активны. Однако данная реакция может происходить в более жестких условиях, что мы показали, проведя реакции в ЯМР-ампулах без выделения продуктов (продукты **6i–k**).

Варьирование заместителей в ароматических альдегидах накладывает заметно меньшие ограничения на их реакционную способность, и реакции хорошо протекают

Вариирование заместителей в ДАЦ:

6b, R' = Me, $\eta_{\text{в}} 95\%$, dr 18/1
 6c, R' = OMe, $\eta_{\text{в}} 45\%$, dr 2/1 (конв. 97%)
 $\eta_{\text{в}}$ (40 °C) 42%, dr 3/1 (конв. 98%)
 nBu 15%, dr 2.5/1 (конв. 87%)

6d, Hal = F, $\eta_{\text{в}} 62\%$, dr 37/1 (конв. 64%)
 nBu: 52%, dr 33/1 (конв. 69%)
 6a, Hal = Cl, $\eta_{\text{в}} 10\%$ (конв. 24%)
 $\eta_{\text{в}}$ (5 мол. %): 30%, dr 37/1 (конв. 42%)
 $\eta_{\text{в}}$ (10 мол. %): 73%, dr 28/1 (конв. 83%)

6f, Hal = Cl, $\eta_{\text{в}}$ (10 мол. %): 70%, dr 17/1
 6g, Hal = Br, $\eta_{\text{в}} 17\%$, dr 34/1 (конв. 20%)
 $\eta_{\text{в}}$ (10 мол. %): 42%, dr 14/1 (конв. 47%)
 nBu: 7%, dr 8.5/1 (конв. 27%)

6j, R' = NO₂, $\eta_{\text{в}} 2\%$ (конв. <3%)
 Sb₂F₁₁ (10 мол. %, 24 ч): 70%, dr 10/1
 6k, R' = CF₃, $\eta_{\text{в}} 2\%$ (конв. <3%)
 $\eta_{\text{в}}$ (10 мол. %, 24 ч): 65%, dr 9/1

Вариирование альдегидов:

6l, R' = Me, $\eta_{\text{в}} 72\%$, dr 10/1 (конв. 72%)
 nBu: 74%, dr 18/1 (конв. 76%)
 6m, R' = OMe, $\eta_{\text{в}} 89\%$, dr 2/1 (конв. 98%)
 nBu: 67%, dr 4/1 (конв. 85%)
 6n, R' = NO₂, $\eta_{\text{в}} 85\%$, dr 51/1 (конв. 91%)

6o, R' = OMe, $\eta_{\text{в}} 69\%$, dr 2.7/1
 nBu: 57%, dr 9/1
 6p, R' = Br, nBu: 66%, dr 17/1

6u, $\eta_{\text{в}} 78\%$, dr 11/1 (конв. 92%)
 nBu: 75%, dr 20/1 (конв. 80%)

6v, $\eta_{\text{в}} 55\%$, dr 2.6/1

6x, X = O, $\eta_{\text{в}} 57\%$, dr 5/1
 6y, X = S, nBu: 32%, dr 16/1

6z, X = S, $\eta_{\text{в}} 71\%$, dr 1.5/1
 nBu: 71%, dr 1.5/1
 6aa, X = O, nBu: 13%, dr 1.5/1

6ab, $\eta_{\text{в}} 61\%$, dr 37/1 (конв. 87%)
 nBu: 10%, dr 15/1 (конв. 37%)

Диалдегиды:

6af, $\eta_{\text{в}}$ (3 экв. R'CHO): 47% в смеси с 6ag, моно/бис 1.3/1 (конв. 93%)

6ah, $\eta_{\text{в}}$ (6 экв. R'CHO): 70%, моно/бис 17/1

6ai, $\eta_{\text{в}}$ (6 экв. ДАЦ, 1 экв. R'CHO): 83%, моно/бис 1/16

6aj, $\eta_{\text{в}}$ (49% в смеси с 6af, моно/бис 1/15

6ac, $\eta_{\text{в}} 74\%$, dr 26/1 (конв. 90%)

6ad, $\eta_{\text{в}} 66\%$, dr 5/1 (конв. 91%)

6ae, $\eta_{\text{в}} 20\%$, dr 2.5/1 (конв. 36%)
 Sb₂F₁₁ (10 мол. %): 60%, dr 6/1

6ak, $\eta_{\text{в}} 72\%$, dr 22/1 (конв. 92%)

6al, $\eta_{\text{в}} 46\%$, dr 28/1 (конв. 71%)
 nBu: 75%, dr 25/1 (конв. 97%)

Большая часть примеров замещенных тетрагидрофуранов **6** была получена при использовании 3 мол.% разработанной нами каталитической системы $R_nPcGa^+SbF_6^-$ и кипячении в 1,2-ДХЭ (83 °C) в течение 3 часов. Для менее активных комбинаций субстратов в ряде случаев требовалось увеличить загрузку катализатора до 10 мол.%, либо использовать слабо-координирующий анион более высокого порядка $Sb_2F_{11}^-$ (данные эксперименты проводили в ампулах ЯМР без дальнейшего выделения продуктов). Обычно ${}^nBu_8PcGa^+SbF_6^-$ менее активен, чем ${}^iBu_4PcGa^+SbF_6^-$, однако он позволяет получить продукты с более высокой диастереоселективностью. В случае сильно донорных заместителей в ДАЦ диастереоселективность получается низкой в обоих случаях, это связано с легкой эпимеризацией *цис*-изомера в *транс*-изомер в условиях реакции. Несмотря на хорошую изученность данной реакции, большая часть полученных нами тетрагидрофуранов являются новыми неописанными ранее соединениями.

В результате исследования каталитической системы $R_nPcGa^+SbF_6^-$, можно выделить следующие ее особенности: в данной системе реализуется «простая» модель обмена, когда в соединении возможна замена только одного аниона Cl^- на SbF_6^- , в отличие от представленных далее систем на основе хлорида галлия и солей серебра; сам же фталоцианин галлия синтезируется достаточно просто и является гидролитически стабильным; система является пригодной для катализа реакций ДАЦ с альдегидами.

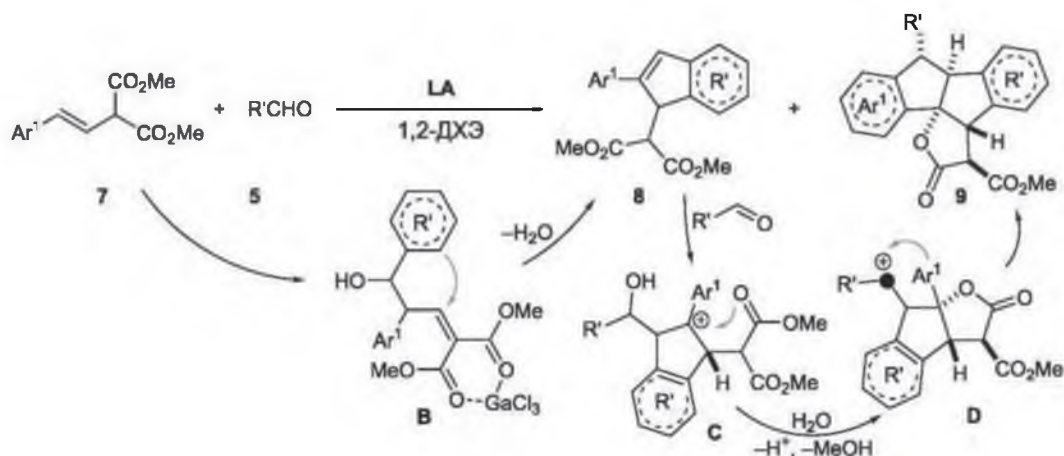
Реакции β -стирилмалонатов с альдегидами в присутствии соединений галлия и солей серебра

В этом разделе мы перешли к тестированию наших каталитических систем в отношении «галлий-специфичных» процессов. Ранее наша группа показала, что «галлий-специфичная» реакция (2+3)-аннелирования β -стирилмалоната **7** с ароматическими альдегидами **5** протекает в присутствии двух эквивалентов безводного $GaCl_3$ и 4–6 кратном мольном избытке альдегида и приводит к образованию инденилмалоната **8** или пентациклического лактона **9** (Схема 7). Активированный трихлоридом галлия комплекс присоединяет один эквивалент альдегида (интермедиат **B**) с последующей циклизацией и дегидратацией с образованием **8**. Присоединение еще одной протонированной альдегидной частицы к **8** приводит к образованию интермедиата **C**, дает катион **D**, циклизация которого по ароматическому кольцу дает лактон **9**.

Сначала мы протестировали каталитическую систему ${}^iBu_4PcGa^+SbF_6^-$ в реакции диметил 2-стирилмалоната **7a** (Схема 7, $Ar^1 = Ph$) с бензальдегидом **5a** ($R' = Ph$, 3 экв.), при этом реакция в основном протекает с образованием индена **8a** ($Ar^1 = Ph$, $R' = Ph$), следов продукта **9a** ($R' = Ph$) обнаружено не было. Если в создании каталитической системы участвует анион SbF_6^- , то для успешного завершения процесса необходимо увеличивать температуру реакции, а использование биядерного $Sb_2F_{11}^-$ аниона заметно повышает

активность каталитической системы и позволяет снизить температуру процесса (Табл. 6, строки 3–5).

Схема 7



Затем мы перешли к исследованию каталитической системы, основанной на реакции анионного обмена между безводным GaCl_3 и тетрафторборатом серебра. Эта каталитическая система характеризуется повышенной электрофильностью галлиевого центра по сравнению с фталоцианинами галлия. Мы показали, что напрямую уменьшение количества GaCl_3 при взаимодействии стирилмалоната **7a** с бензальдегидом **5a** с 2 эквивалентов (Табл. 6, строка 2) до 1, 0.5 и 0.1 эквивалентов приводит к снижению выхода индена **8a** (строки 6–8).

Таблица 6. Исследование активности катализаторов в реакции (3+2)-аннелирования стирилмалоната **7a** и бензальдегида **5a**.

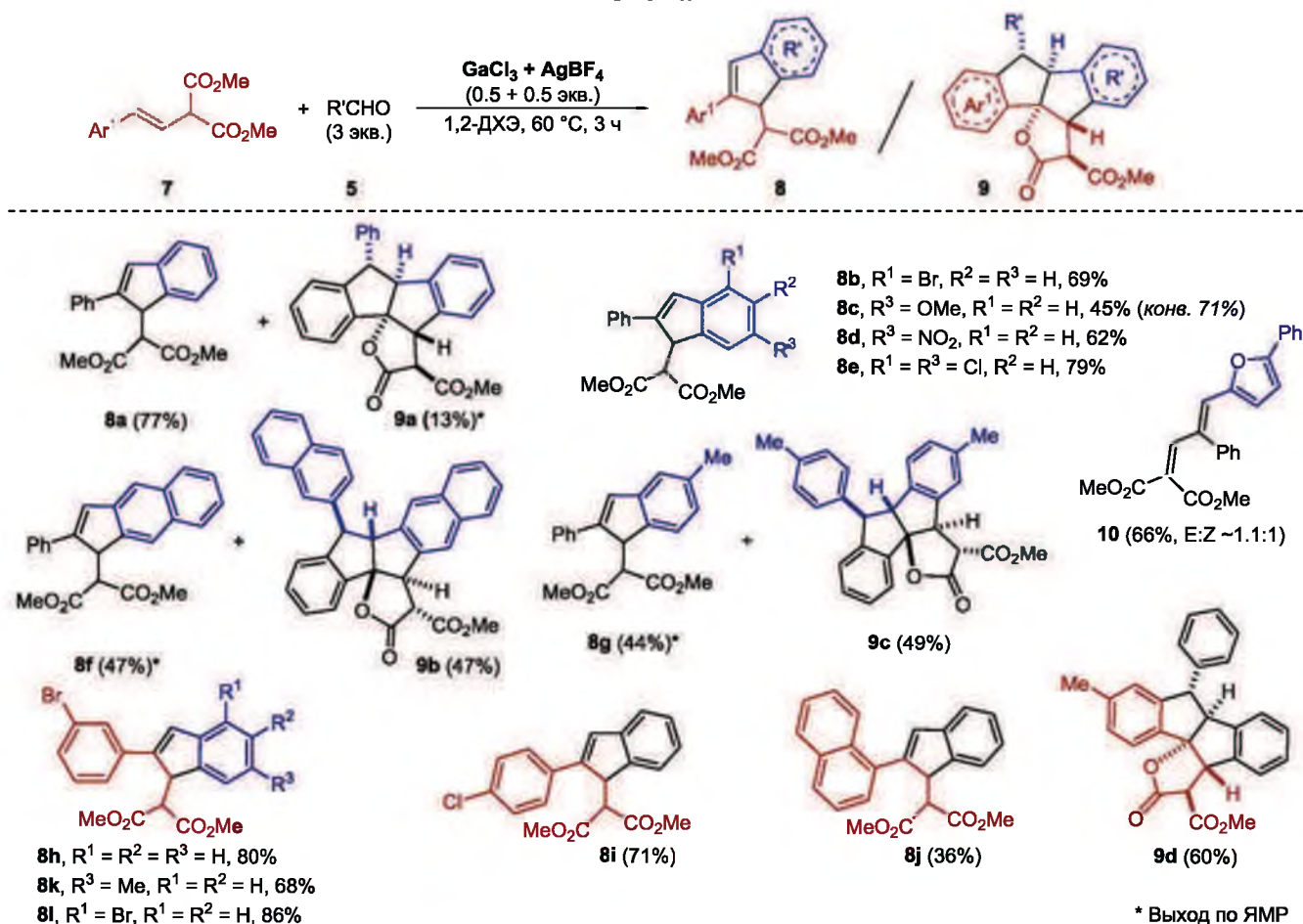
№	LA (экв.)	Условия	Конверсия	Выход 8a , % ^a
1	нет	1,2-ДХЭ, 60 °C, 3 ч	0	–
2 ^б	GaCl_3 (2)	1,2-ДХЭ, 60 °C, 0.25 ч	> 90	71
3	$^t\text{Bu}_4\text{PcGaCl}^+ \text{SbF}_6^-$ (0.1)	1,2-ДХЭ, 83 °C, 5 ч	–	5
4	$^t\text{Bu}_4\text{PcGaCl}^+ \text{SbF}_6^-$ (0.1)	хлорбензол, 130 °C, 5 ч	–	55
5	$^t\text{Bu}_4\text{PcGaCl}^+ \text{Sb}_2\text{F}_{11}^-$ (0.1)	1,2-ДХЭ, 83 °C, 5 ч	–	80
6	GaCl_3 (1)	1,2-ДХЭ, 60 °C, 3 ч	100	26
7	GaCl_3 (0.5)	1,2-ДХЭ, 60 °C, 3 ч	96	29
8	GaCl_3 (0.1)	1,2-ДХЭ, 60 °C, 3 ч	21	5
9	AgBF_4 (0.5)	1,2-ДХЭ, 60 °C, 3 ч	<5	–
10	$\text{GaCl}_3 + \text{AgSbF}_6$ (0.5+0.5)	1,2-ДХЭ, 60 °C, 3 ч	100	(43) ^в
11	$\text{GaCl}_3 + \text{AgBF}_4$ (0.5+0.5)	1,2-ДХЭ, 60 °C, 3 ч	99	77
12	$\text{GaCl}_3 + 2 \text{AgBF}_4$ (0.5+1)	1,2-ДХЭ, 60 °C, 3 ч	97	55
13	$\text{GaCl}_3 + 3 \text{AgBF}_4$ (0.5+1.5)	1,2-ДХЭ, 60 °C, 3 ч	87	84
14	$\text{GaCl}_3 + \text{AgBF}_4$ (0.2+0.2)	1,2-ДХЭ, 60 °C, 3 ч	65	29
15	$\text{GaCl}_3 + 3 \text{AgBF}_4$ (0.2+0.2)	1,2-ДХЭ, 80 °C, 3 ч	96	15

^a Выделенный. ^б Лит методика. ^в В качестве основного продукта образуется лактон **9a**.

Ситуация существенно изменяется при добавлении AgBF_4 к безводному GaCl_3 : увеличивается активность каталитической системы и инденилмалонат **8a** образуется с выходами 55–84% (Табл. 6, строки 11–13), при этом сам AgBF_4 не катализирует процесс (строка 9). Использование менее 50 мол.% эквимольной смеси GaCl_3 и AgBF_4 (1:1), например, 20 мол.%, приводит к уменьшению конверсии исходного стирилмалоната **7a** и значительному снижению выхода продукта **8a**, повышение температуры реакции с 60 до 80 °C при загрузке 20 мол.% каталитической смеси увеличивает конверсию **7a**, однако выход **8a** становится 15% (строки 14 и 15) из-за димеризации исходного стирилмалоната.

Для тестирования каталитической системы на различных ароматических альдегидах и замещенных β -стирилмалонатах, мы выбрали условия проведения реакции в 1,2-дихлорэтаноле при 60 °C в течение 3 часов, используя 50 мол.% эквимольной смеси GaCl_3 и AgBF_4 и 2.5–3 эквивалента альдегида. Взаимодействие стирилмалоната **7a** с 2-бром-, 4-нитро- и 4-метоксибензальдегидами приводит к образованию инденилмалонатов **8b–d** с хорошими выходами (конверсия **7a** составляет 95–100%), сравнимыми с выходами соответствующих инденов, полученных ранее с использованием двух эквивалентов безводного GaCl_3 (далее «в предыдущих условиях») (Схема 8).

Схема 8



Малореакционноспособный «в предыдущих условиях» 2,4-дихлорбензальдегид в присутствии данной каталитической системы реагирует весьма успешно и дает

инденилмалонат **8e** с выходом 79% (Схема 8). Интересно отметить, что взаимодействие **7a** с 2-нафталальдегидом или 4-метоксибензальдегидом приводит к образованию как инденилмалонатов **8f,g**, так и пентациклических лактонов **9b,c**. Необычно протекает реакция **7a** с 5-фенил-2-фуральдегидом, основным продуктом которой является 3-(фуран-2-ил)аллилиденмалонат **10**, который образуется в результате дегидратации интермедиата **B**, структура которого приведена на схеме 7.

Также мы исследовали взаимодействие замещенных β -стирилмалонатов с бензальдегидом. Оказалось, что 3-бром- и 4-хлорзамещенные стирилмалонаты реагируют достаточно успешно и дают соответствующие инденилмалонаты **8h,i** с выходами, сравнимыми с выходами, полученными «в предыдущих условиях» (Схема 8). В случае нафтилзамещенного винилмалоната использование системы « $\text{GaCl}_3 + \text{AgBF}_4$ » позволило даже повысить выход инденилмалоната **8j** на 10% по сравнению с «предыдущими условиями», но и в условиях нашей каталитической системы он все-таки оставался достаточно низким (36%), причем образования соответствующего полициклического лактона практически не наблюдалось. Напротив, в тех же условиях лактонизация (4-метилстирил)малоната с бензальдегидом протекала весьма эффективно, приводя к образованию соединения **9d** с выходом 60%. Во всех случаях конверсия стирилмалонатов была практически полной (до 95%).

При проведении реакции между субстратами, содержащими заместители в обоих ароматических фрагментах были получены высокозамещенные инденилмалонаты. Так, взаимодействие 3-бромстирилмалоната с 4-метил- или 2-бромбензальдегидом в присутствии системы « $\text{GaCl}_3 + \text{AgBF}_4$ » приводит к замещенным инденилмалонатам **8k,l** (Схема 8). Структура инденилмалоната **8l** подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (Рис. 3).

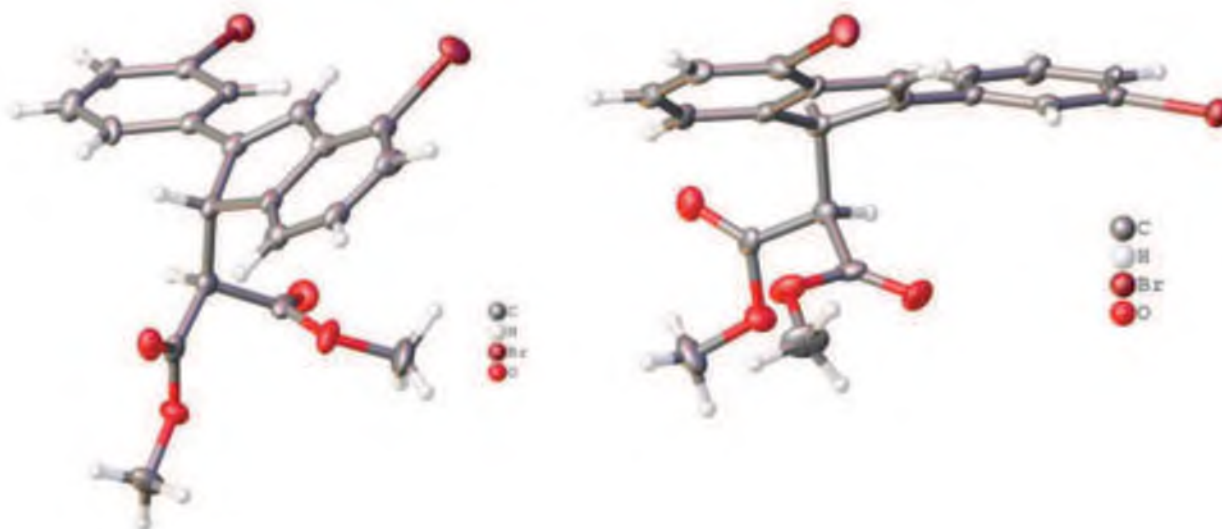


Рисунок 3. Структура инденилмалоната **8l** в двух проекциях.

Мы показали, что каталитическая система на основе реакции анионного обмена между эквимольными количествами трихлорида галлия и тетрафторбората серебра при загрузке в

50 мол.% способствует эффективному протеканию реакции между β -стирилмалонатами и ароматическими альдегидами. Выходы соответствующих инденилмалонатов и пентациклических лактонов не уступают выходам, полученным при проведении реакций с эквимольным количеством GaCl_3 , также нам удалось вовлечь в реакцию малоактивный 2,4-дихлорбензальдегид, и получить новые неописанные ранее индены **8e**, **8k**, **8l**, лактоны **9b**, **9c**, **9d** и диен **10**.

Изучение суперэлектрофильных каталитических систем на основе трихлорида галлия и солей серебра

Активация GaCl_3 солями серебра была использована ранее в алкилировании анизолов по Фриделю-Крафтсу и в реакции олефинового метатезиса. Для последней авторы утверждают, что рабочей частицей является $[\text{GaCl}_2]^+ [\text{SbF}_6]^-$ по аналогии с алюминием: $\text{AlCl}_3 + \text{AgSbF}_6 \rightarrow [\text{AlCl}_2]^+ [\text{SbF}_6]^- + \text{AgCl} \downarrow$, для которого наличие активной гетеробиметаллической ионной пары косвенно подтверждено образованием осадка AgCl (на основании данных РФА), однако данных по исследованию галлиевого катализатора представлено не было.

Наши исследования показывают, что разница между соединениями галлия и алюминия значительна. Так, при приготовлении каталитической системы с использованием GaCl_3 , в осадках AgCl наблюдается значительное содержание галлия, в частности, в виде AgGaCl_4 , что было подтверждено данными РСА (Рис. 4). Уже это свидетельствует о том, что для хлорида галлия неорганическая модель обмена анионов значительно сложнее, чем для хлорида алюминия.

Присутствие AgGaCl_4 в осадке при приготовлении каталитической системы было однозначно подтверждено методом РСА с выращенных монокристаллов при охлаждении из систем « $\text{GaCl}_3 + \text{AgSbF}_6$ » или « $\text{GaCl}_3 + \text{AgBF}_4$ » в 1,2-ДХЭ или хлорбензоле. Кристаллы сольватированного $\text{AgGaCl}_4 \cdot \text{DCE}$ (Рис. 4, А) не были описаны ранее, так же, как и соединение AgGaCl_4 в свободной от лигандов форме (Рис. 4, Б).

А.

Б.

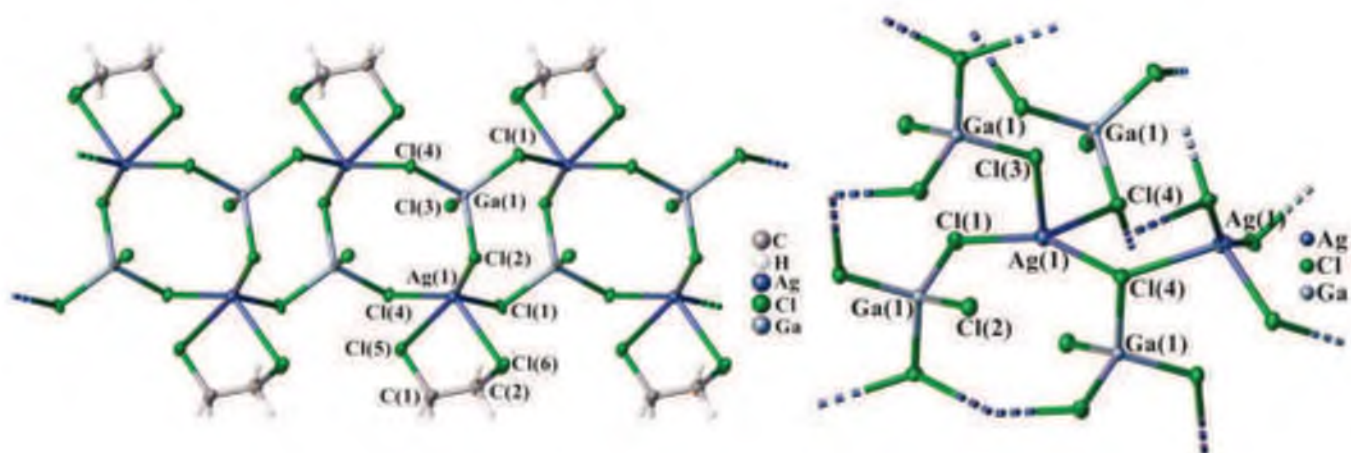
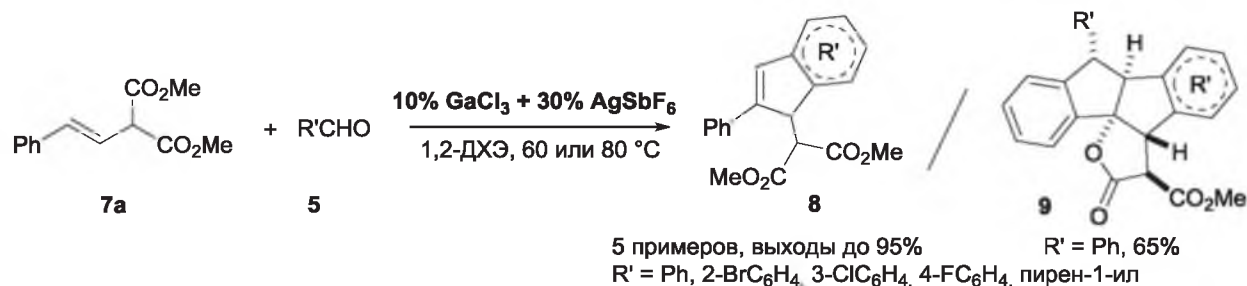


Рисунок 4. Фрагмент полимерной цепи сольватированного $\text{AgGaCl}_4 \cdot \text{DCE}$ (А) и AgGaCl_4 (Б).

Важно отметить, что в результате образования AgGaCl_4 часть галлия выводится из реакционной среды, например, в описанных выше реакциях между β -стирилмалонатами и ароматическими альдегидами в присутствии каталитической системы « $\text{GaCl}_3 + \text{AgBF}_4$ », и поэтому фактически рабочее количество каталитически активной смеси составляет менее 50%.

Для изучения каталитических свойств системы « $\text{GaCl}_3 + \text{AgSbF}_6$ » были проведены первые предварительные эксперименты. Взаимодействие между β -стирилмалонатом **7a** и бензальдегидом **5a** в присутствии 10 мол.% « $\text{GaCl}_3 + 3 \text{AgSbF}_6$ », протекает с хорошим выходом индена **8a** или лактона **9a** в зависимости от условий проведения реакции (Схема 9). Так, за меньшее время реакции при температуре 60 °С наблюдается образование индена **8a**. Увеличение количества альдегида, времени или температуры реакции приводит к образованию лактона **9a**. Также были проведены реакции и с другими ароматическими альдегидами, которые показали отличные результаты.

Схема 9



Мы показали, что каталитические системы на основе хлорида галлия и солей серебра (« $\text{GaCl}_3 + \text{AgBF}_4$ » и « $\text{GaCl}_3 + \text{AgSbF}_6$ ») заметно более активны по сравнению с системой на основе фталоцианинового катиона и гексафторантимонатного аниона ($\text{R}_n\text{PcGa}^+\text{SbF}_6^-$), на примере реакции между β -стирилмалонатами и ароматическими альдегидами. Однако такие каталитические системы ($\text{GaCl}_3 + \text{AgWCA}$) довольно чувствительны к условиям проведения реакции, исходные соли неустойчивы к влаге воздуха, а также существуют проблемы с описанием каталитической системы. В частности, неорганическая реакция обмена анионов протекает нестехиометрично, а доступные нам методы физико-химического анализа не позволяют однозначно интерпретировать полученные данные. Тем не менее это не мешает успешно проводить реакции, и данные каталитические системы имеют высокий потенциал для практического применения.

Реакции АЦДК и β -стирилмалонатов с альдегидами в присутствии SbF_5

Выше мы показали, что каталитическая система « $\text{GaCl}_3 + \text{AgSbF}_6$ » отлично работает в исследуемых нами процессах, однако при генерации каталитически активной частицы выводится 3/4 галлия, для решения данной проблемы, можно использовать вместо серебряной соли AgSbF_6 пентафторид сурьмы (SbF_5). В отличие от солей серебра, пентафторид сурьмы проявляет исключительно сильную Льюисовскую кислотность, а

также способен генерировать суперкислоты Бренстеда, чем может значительно повлиять на механизм реакций, а также участвовать независимо от галлия(III) в качестве катализатора, поэтому возникла необходимость изучить его отдельно в реакциях АЦДК и их аналогов.

Чаще всего в органическом синтезе SbF_5 используется как реактив для фторирования органических соединений, для изомеризации фторированных соединений, а также описано несколько примеров реакций метатезиса с использованием 10–20 мол.% « $\text{SbF}_5 + \text{EtOH}$ ».

В данной диссертационной работе представлен редкий пример использования SbF_5 в качестве кислоты Льюиса, что связано с трудностью проведения любых манипуляций с ним из-за необходимости использовать сухой glovebox и тефлоновую посуду, а также высокой вязкости и слабой смачиваемости. В том числе для подтверждения чистоты жидкого SbF_5 были зарегистрированы спектры ЯМР ^{19}F при разных температурах (29, 80 и 105 °C), при этом впервые мы показали, что при нагревании образца происходит постепенное усреднение сигнала, что, по-видимому, указывает на существование пентафторида сурьмы при повышенных температурах преимущественно в виде индивидуальных молекул, в то время как при комнатной температуре он существует в виде полимера, что выражается в наличии трех сигналов в спектрах ЯМР ^{19}F .

Помимо этого, мы выяснили, что в присутствии небольших следов влаги (при хранении в течение нескольких лет в закрытой пленкой PARAFILM таре) пентафторид сурьмы превращается в прозрачные мелкие кристаллы состава $[\text{H}_2\text{F}]^+ [\text{Sb}_2\text{F}_{11}]^-$, что было подтверждено методом РСА (Рис. 5). Эти данные ранее не были описаны в литературе.

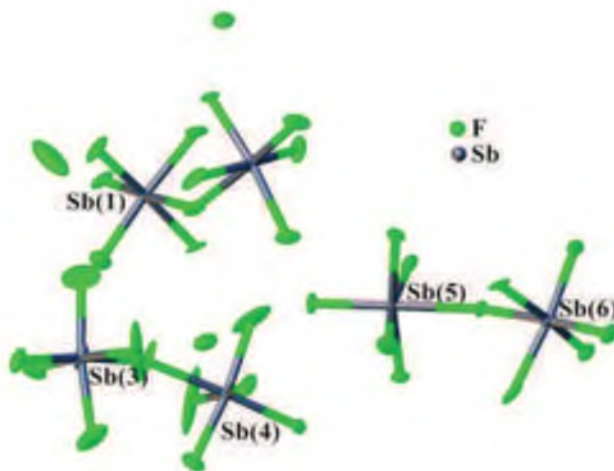


Рисунок 5. Строение соединения $[\text{H}_2\text{F}]^+ [\text{Sb}_2\text{F}_{11}]^-$.

Мы начали исследование каталитических свойств SbF_5 на модельной реакции (3+2)-циклоприсоединения 2-фенилциклопропан-1,1-дикарбоксилата **4a** к бензальдегиду **5a**, приводящей к образованию тетрагидрофурана **6a** (Схема 10). Мы выбрали гексафторбензол для приготовления раствора SbF_5 (« $\text{SbF}_5/\text{C}_6\text{F}_6$ ») и последующего введения его в реакцию, потому что опасались побочных процессов фторирования растворителя или исходных реагентов. Однако в ходе исследований мы не наблюдали какого-либо

побочного процесса фторирования, поэтому проводили реакции и в присутствии «чистого» SbF_5 .

Установлено, что увеличение загрузки бензальдегида в два раза позволяет завершить реакцию при 0–5 °С за 2 ч. (Табл. 7, строки 1 и 2). Также различные условия добавления катализатора (SbF_5 или $\text{SbF}_5/\text{C}_6\text{F}_6$) приводят к различным выходам продукта **6a** при одинаковой конверсии (строки 2 и 3). Использование 10 мол.% SbF_5 (строка 6) приводит к продукту **6a** с выходом и диастереоселективностью, сопоставимыми с каталитической системой $\text{R}_n\text{PcGa}^+ \text{SbF}_6^-$, однако использование SbF_5 позволяет проводить реакцию в более мягких условиях (комнатная температура vs. кипячение в дихлорэтано).

Схема 10

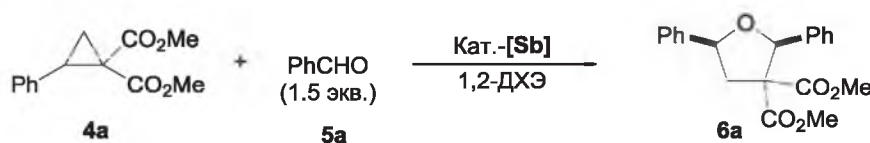


Таблица 7. Тестирование двух типов катализаторов в реакции (3+2)-циклоприсоединения АЦДК **4a** с бензальдегидом.

№	Кат.-[Sb] (мол.%)	Условия реакции	Выход 6a , % (конверсия, %)	dr
1	$\text{SbF}_5/\text{C}_6\text{F}_6$ (40)	0–5 °С, 1,2-ДХЭ, 2 ч. ^a	86	10:1
2	$\text{SbF}_5/\text{C}_6\text{F}_6$ (40)	0–5 °С, 1,2-ДХЭ, 2 ч.	51 (83)	3:1
3	SbF_5 (40)	0–5 °С, 1,2-ДХЭ, 2 ч.	71 (80)	3:1
4	$\text{SbF}_5/\text{C}_6\text{F}_6$ (3)	0–5 °С, 1,2-ДХЭ, 2 ч.	61 (93)	13:1
5	$\text{SbF}_5/\text{C}_6\text{F}_6$ (50)	20 °С, 1,2-ДХЭ, 2 ч. ^a	61	3:1
6	SbF_5 (10)	20 °С, 1,2-ДХЭ, 1 ч.	91	26:1
7	SbF_5 (10)	80 °С, 1,2-ДХЭ, 1 ч.	66	4:1

^a Использовали 3 экв. бензальдегида **5a**.

Несмотря на то, что реакция (3+2)-циклоприсоединения детально изучена на различных кислотах Льюиса, данных о применении SbF_5 в литературе не было. И хотя SbF_5 показал высокую, но не рекордную диастереселективность, тем не менее, мы показали, что на каталитических количествах SbF_5 реакция (3+2)-циклоприсоединения протекает без каких-либо проблем.

Далее мы исследовали SbF_5 в реакции между β -стирилмалонатом **7a** и бензальдегидом **5a**, как и в случае использования других кислот Льюиса, реакция подвержена существенным изменениям в плане селективности в зависимости от условий ее проведения. Мы протестировали оба варианта добавления катализатора к реакционной смеси: в виде «чистого» SbF_5 и в виде раствора SbF_5 в гексафторбензоле (« $\text{SbF}_5/\text{C}_6\text{F}_6$ »).

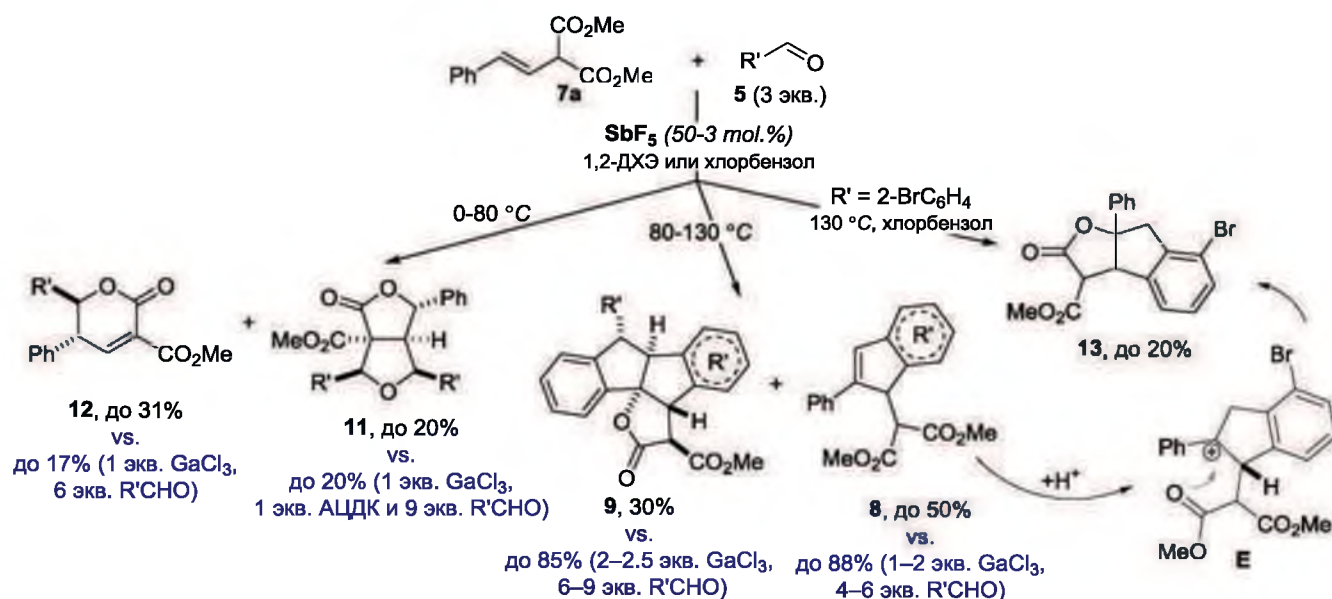
При пониженной температуре, на спектре ЯМР ^1H реакционной смеси мы наблюдали сигналы диоксибицикло[3.3.0]октан-2-она **11a** (Схема 11, $\text{R}' = \text{Ph}$) и дигидропиранона **12a** ($\text{R}' = \text{Ph}$), однако конверсия **7a** была неполной, полная конверсия **7a** достигалась при проведении реакции при комнатной температуре. Величины выходов **11a** и **12a** сопоставимы с ранее опубликованными данными, при этом мы снизили загрузку

бензальдегида в три раза, а также стоит отметить, что ранее бициклооктаны **11** получались только из ДАЦ, а не из β -стирилмалонатов. При проведении реакции при 60 °С на спектре ЯМР ^1H реакционной смеси появляются сигналы индена **8a**. Разбавление реакционной смеси в два раза существенно не влияет ни на выходы, ни на конверсию. При 130 °С образуются инден **8a** и лактон **9a**.

Особым случаем оказалась реакция стирилмалоната **7a** с 2-бромбензальдегидом **5b**. Ранее экспериментально было выяснено, что наличие хотя бы одного заместителя в *орто*-положении бензальдегида затрудняет образование пентациклического лактона **9**. Исследование реакции мы начали с температуры 60 °С, направление реакции аналогично реакциям с бензальдегидом, на спектрах наблюдались сигналы дигидропиранона **12b** (Схема 11, $\text{R}' = 2\text{-BrC}_6\text{H}_4$) и индена **8b** ($\text{R}' = 2\text{-BrC}_6\text{H}_4$). Увеличение температуры до 130 °С привело к образованию нового продукта **13**, наравне с **8b**. По-видимому, атом брома стерически затрудняет подход второй молекулы альдегида, необходимой для образования продукта **9** через интермедиаты **C** и **D** (структуры указаны на схеме 7, стр. 12), вследствие чего лактонизация происходит на более ранней стадии с промежуточным образованием интермедиата **E**, который далее превращается в продукт **13** (Схема 11).

На схеме 11 показаны максимальные выходы всех типов целевых продуктов **8–13**, которые наблюдались в спектрах ЯМР ^1H реакционных смесей, образующихся в результате реакций между β -стирилмалонатом **7a** и ароматическими альдегидами **5** в присутствии пентафторида сурьмы в разных условиях. Дополнительно для сравнения приведены выходы продуктов **8–12**, которые удалось достичь ранее при использовании эквимольных количеств GaCl_3 и более.

Схема 11



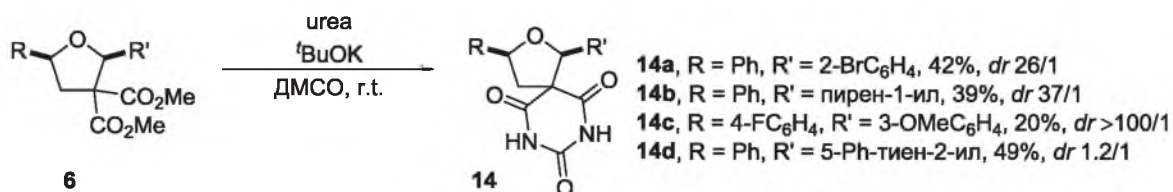
Изучение поведения пентафторида сурьмы в реакциях АЦДК и их аналогов было одним из важных этапов к созданию целевой высокоэлектрофильной эффективной каталитической системы « $\text{Ga}(\text{SbF}_6)_3$ », которая позволит снизить загрузку галлия до

нескольких процентов, и которую затем можно будет применять не только в химии ДАЦ и их аналогов, а и в других процессах в органической химии в целом.

Исследование биологической активности полученных ТГФ и их производных

В рамках запланированных биологических испытаний были выбраны четыре синтезированных тетрагидрофурана (ТГФ), для которых была проведена модификация сложноэфирных групп во фрагмент барбитуровой кислоты (Схема 12). В качестве исходных диэфиров были выбраны ТГФы, заместители которых имеют конденсированный цикл, гетероцикл или донорную и/или акцепторную группу в бензольном кольце. Опираясь на существующую методику, с небольшими изменениями на этапе выделения, было синтезировано 4 новых соединения **14a-d** с выходами 20–49%.

Схема 12

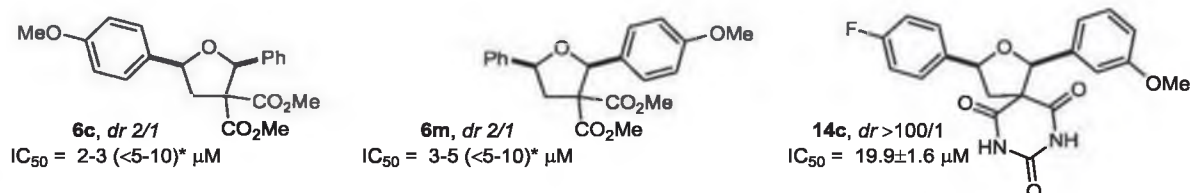


Биологические испытания были проведены в ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН, нам были предоставлены их результаты. В качестве модельного объекта была выбрана линия карциномы молочной железы MCF-7. Это стандартная модель при разработке гормональной (антиэстрогеновой) терапии рака с использованием ингибиторов ER α , таких как тамоксифен, и ингибиторов ароматазы. При этом для оценки экспериментальной ошибки клеточные испытания на цитотоксичность проводились в 4-х повторях. Определение численных значений IC₅₀ осуществлялось методом нелинейного оценивания, предполагая, что зависимость эффекта от концентрации описывается уравнением Хилла.

Образцы для изучения были представлены соединениями тетрагидрофуранового ряда (19 штук) и их производными – барбитуратами (4 штуки). Экспериментально было установлено, что большинство протестированных соединений обладают незначительной ингибирующей активностью на человеческих клетках. Однако это указывает на безопасность данных соединений в случае обнаружения других видов активности в будущем.

Два соединения **6c** и **6m** тетрагидрофуранового ряда обладают наименьшими значениями концентрации IC₅₀ при инкубировании с клетками MCF-7 в течение 72 часов (Рис. 6), что указывает на их потенциальную противораковую активность. Однако из-за патологического характера кривой Хилла, подтвержденного серией повторных экспериментов, точные значения IC₅₀ не были установлены и приведены как «<5–10 мкмоль/л». Тем не менее, эти результаты могут указывать на недостаточную растворимость соединений, и, как следствие, неравномерное поглощение клетками веществ в широком диапазоне концентраций, либо на цитостатическое действие. В первом

случае введение более полярного заместителя может улучшить фармакофорный потенциал указанных соединений. Во втором случае можно предположить воздействие веществ на сигнальный каскад ER – основного регулятора пролиферации клеток MCF-7. Среди ряда барбитуратов соединение **14c** показало значения IC_{50} до 20–25 мкмоль/л, скорее всего, оно не подходит для применения в качестве противораковых агентов, однако эти результаты указывают на возможность дальнейшей оптимизации фармакофорных свойств.



* При низких концентрациях отмечается заметный цитотоксический эффект, однако экспериментальные данные при высоких концентрациях не соответствуют модели Хилла с параметром $E_{\infty} = 100\%$.

Рисунок 6. Структуры соединений-лидеров и их значения IC_{50} .

Экспериментальные данные указали на потенциальную противораковую активность молекул, содержащих метоксигруппу в арильном кольце. Поэтому для дальнейших исследований биологической активности был синтезирован дополнительный ряд ТГФов (в том числе новые неописанные продукты) с использованием созданной нами каталитической системы $tBu_4PcGa^+SbF_6^-$ (3 мол.%) или описанной литературной методики с $Sn(OTf)_2$ (5 мол.%), в зависимости от желаемого диастеромера ТГФа. Также был осуществлен синтез тетрагидрофуранов **15a** и **15b** по реакции Крапчо с производными **6m** и **6c**. Соединения, представленные на рисунке 7, были переданы на испытания биологической активности, результаты которых автору пока не известны.

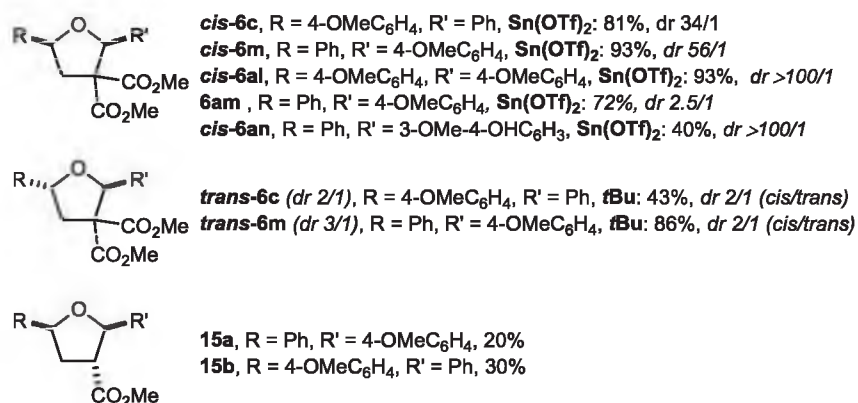


Рисунок 7. Образцы соединений с соотношениями изомеров, переданные для анализа биологической активности, и каталитические системы (реакции), с помощью которых соединения были синтезированы.

ВЫВОДЫ

1. Показана принципиальная возможность перехода от использования эквимольных количеств галогенидов галлия(III) к каталитическим количествам ионных соединений Ga(III) с ненуклеофильными анионами в открытых ранее процессах донорно-акцепторных циклопропанов (ДАЦ) и изомерных им β -стирилмалонатов с альдегидами.
2. Оптимизирован темплатный метод синтеза замещенных фталоцианинов галлия, при этом выход продукта ${}^t\text{Bu}_4\text{PcGaCl}$ **1a** увеличен до 91%. С использованием данного протокола получено новое производное фталоцианина галлия ${}^n\text{Bu}_8\text{PcGaCl}$ **1b** с выходом 70%. Подробно изучены реакции (3+2)-циклоприсоединения ДАЦ с альдегидами с образованием тетрагидрофурановых производных, катализируемые фталоцианиновыми комплексами галлия, в том числе $\text{R}_n\text{PcGa}^+\text{SbF}_6^-$, при этом в большинстве случаев достаточно использования 3 мол.% катализатора.
3. Изучена неорганическая модель создания суперэлектрофильных катализаторов путем обмена анионов в GaCl_3 на системах « $\text{GaCl}_3 + \text{AgBF}_4$ », « $\text{GaCl}_3 + \text{AgSbF}_6$ » и « $\text{GaF}_3 + \text{SbF}_5$ ». Показана несостоятельность ранее описанных тривиальных моделей обмена в системе « $\text{GaCl}_3 + \text{AgSbF}_6$ », так как доказано образование не только AgCl , но и AgGaCl_4 .
4. Показано эффективное применение суперэлектрофильных неорганических каталитических систем на основе « $\text{GaCl}_3 + \text{AgBF}_4$ » и « $\text{GaCl}_3 + \text{AgSbF}_6$ » в «галлий-специфичных» каскадных процессах (3+2)-аннелирования β -стирилмалонатов с ароматическими альдегидами. Данные реакции протекают эффективно при использовании 50 мол.% каталитической системы, что связано с выведением части галлия в виде AgGaCl_4 .
5. Впервые изучено взаимодействие ДАЦ и β -стирилмалонатов в реакциях с альдегидами, катализируемое SbF_5 . В зависимости от условий реакции меняется направление протекающих превращений, а выходы продуктов сопоставимы с полученными ранее при использовании других кислот Льюиса.
6. Проведены предварительные биологические испытания для полученных тетрагидрофурановых производных и продуктов их модификации, которые показали потенциальную противораковую активность на линии карциномы молочной железы MCF-7. Нароботан и передан новый ряд тетрагидрофуранов для дальнейших испытаний.

Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:

1. Novikov R. A., **Levina A. A.**, Borisov D. D., Volodin A. D., Korlyukov A. A., Tkachev Y. V., Platonova Y. B., Tomilova L. G., Tomilov Y. V. / Synthesis of the cationic gallium phthalocyanines and their catalytic application in gallium (III)-activated processes for donor–acceptor substrates // *Organometallics*. – 2020. – Т. 39. – №. 14. – С. 2580-2593.
2. **Levina A. A.**, Novikov R. A., Borisov D. D., Novikov M. A., Tomilov Y. V. / Development of cationic gallium phthalocyanine catalysts for the chemistry of donor-acceptor cyclopropanes and its reactions with aldehydes // *Molecular Catalysis*. – 2023. – Т. 550. – С. 113480.
3. **Levina A. A.**, Borisov D. D., Novikov M. A., Shmelev M. A., Novikov R. A., Tomilov Y. V. / Reactions of β -styrylmalonates with aromatic aldehydes: the development of a catalytic version using gallium trichloride // *Mendeleev Commun.* – 2025. – Т. 35. – №. 3. – С. 261–263.
4. **Левина А. А.**, Новиков Р. А., Томилов Ю. В. Новая каталитическая система на основе фталоцианина галлия и ее применение в реакции донорно-акцепторных циклопропанов с ароматическими альдегидами // Сборник тезисов Всероссийской конференции «Взаимосвязь ионных и ковалентных взаимодействий в дизайне молекулярных и наноразмерных химических систем» (ChemSci-2019), Москва – 2019. – С. 56.
5. **Левина А. А.**, Новиков Р. А., Томилов Ю. В. Взаимодействие донорно-акцепторных циклопропанов с бензальдегидом при катализе фталоцианином галлия // Сборник тезисов докладов VIII молодежной конференции ИОХ РАН, Москва – 2019. – С. 126.
6. **Levina A. A.**, Novikov R. A., Tomilov Y. V. New catalytic system based on gallium phthalocyanines in the reaction between donor-acceptor cyclopropanes and aromatic aldehydes // Book of abstracts of International Conference Catalysis and Organic Synthesis (ICCOS-2019), Москва – 2019. – С. 173.
7. **Levina A. A.**, Denisov D. A. Catalytic system "GaCl₃+AgBF₄" as the replacement of gallium salts equimolar amounts in the reaction between β -styrylmalonates and aromatic aldehydes // Book of abstracts of The Sixth International Scientific Conference Advances in Synthesis and Complexing, Москва – 2022. – С. 196.
8. **Левина А. А.**, Новиков Р. А., Новиков М. А. Катионные комплексы галлия в качестве катализаторов в реакциях донорно-акцепторных циклопропанов и их аналогов // Сборник тезисов Всероссийской научной школы-конференции «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней», Москва – 2024. – С. 94.