

Объявление о защите

Новиков Роман Александрович

«Новые превращения донорно-акцепторных циклопропанов под действием кислот Льюиса: димеризация 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов и их реакции с пиразолинами»

02.00.03 - органическая химия

Химические науки

Диссертационный совет Д 002.222.01

Федеральное государственное 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://aid.ioc.ac.ru/> – 31 марта 2014 г.

Дата приема к защите – 04 апреля 2014 г.

Дата размещения автореферата на сайте ВАК

<http://vak2.ed.gov.ru/> – 08 апреля 2014 г.

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

На правах рукописи



Новиков Роман Александрович

**Новые превращения донорно-акцепторных циклопропанов
под действием кислот Льюиса: димеризация 2-арилциклопропан-
1,1-дикарбоксилатов и их реакции с пиразолинами**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2014

Работа выполнена в лаборатории химии diaзосоединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Томилов Юрий Васильевич
доктор химических наук, профессор,
зав. лабораторией химии diaзосоединений

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

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

Трушков Игорь Викторович
кандидат химических наук, доцент,
ведущий научный сотрудник кафедры
химической кинетики химического факультета
МГУ им. М.В. Ломоносова

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт нефтехимии и
катализа Уфимского научного центра РАН

Защита диссертации состоится « 10 » июня 2014 г. в 11⁰⁰ часов на заседании Диссертационного совета Д 002.222.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на сайте ИОХ РАН
<http://aid.ioc.ac.ru/>

Автореферат разослан « 29 » апреля 2014 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д 002.222.01
доктор химических наук

Л.А. Родиновская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Известно, что циклопропаны с донорными и акцепторными заместителями в вицинальном положении способны к раскрытию трехчленного цикла при термоллизе или катализе кислотами Льюиса с образованием диполярного интермедиата, способного вступать в реакции формального [3+2]-, [3+3]- и [3+4]-циклоприсоединения с двойными и тройными связями, а также 1,3-диполями и диенами. Описаны реакции донорно-акцепторных циклопропанов (ДАЦ) с алкенами, ацетиленами, диенами, альдегидами, изоцианатами, имидами, диазенами, нитрилами, α,β -ненасыщенными кетонами, азометинимидами, нитронами, гетероароматическими соединениями и др. Продукты этих превращений используются в качестве удобных синтонов для получения различных классов органических соединений, прежде всего, интересных в качестве биологически активных веществ.

В циклопропанах в качестве донорных заместителей обычно используются арильные, иногда алкильные или алкоксильные группы, а в качестве акцепторных заместителей — алкоксикарбонильные заместители. Из кислот Льюиса чаще всего применяются трифлаты олова(II) и редкоземельных элементов, хлораланы и, в меньшей степени, соединения галлия и индия. Описаны примеры энантио-селективных реакций [3+2]- и [3+3]-циклоприсоединения циклопропандикарбоксилатов с альдегидами, имидами и нитронами при использовании в качестве катализаторов кислот Льюиса с хиральными лигандами, а также использование ДАЦ в полном синтезе природных соединений.

Однако, несмотря на многообразие химических реакций с участием донорно-акцепторных циклопропанов, до сих пор не было примеров их димеризации под действием кислот Льюиса, образование которых следовало бы ожидать из факта предполагаемого генерирования соответствующих 1,3-диполярных интермедиатов. Кроме того, не было изучено взаимодействие ДАЦ с 1- или 2-пиразолинами, содержащими двойные связи $N=N$ или $C=N$, что представляет несомненный интерес для синтеза новых функционализированных азотистых гетероциклов.

Настоящая работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ИОХ РАН по теме «Исследование с помощью современных физико-химических и расчетных методов строения, реакционной способности и механизмов реакций важнейших классов органических и элементоорганических соединений, выявление корреляций между их строением, свойствами и реакционной способностью с целью создания на их основе практически важных процессов, новых реагентов, полупродуктов и материалов» (Гос. рег. № 01200956449) и при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований ОХНМ РАН № 1.

Цель работы. Разработка новой концепции реакционной способности ДАЦ под действием кислот Льюиса, определение возможных путей их гомодимеризации и взаимодействия с 1- и 2-пиразолинами, идентификация ключевых интермедиатов и установление механизмов происходящих превращений. Успешная реализация этих реакций могла бы привести к необычным циклическим структурам, в том числе производным 1,5- или 1,2-диазабициклооктанов, представляющих интерес в качестве биологически активных веществ и доступных синтонов для создания новых азотсодержащих гетероциклических соединений.

Научная новизна. Установлены необычные превращения ДАЦ с 1- и 2-пиразолинами, эффективно катализируемые трифлатами Sc и Yb, а также GaCl₃ с образованием полифункциональных *N*-замещенных 2-пиразолинов или 1,2-диазабицикло[3.3.0]октанов. Изучены закономерности протекания этих процессов и найдены способы их регионаправленного осуществления. В результате этих исследований предложен новый метод синтеза моно- и бициклических азотсодержащих гетероциклов, в том числе таких, которые трудно получить другими способами.

Впервые обнаружены новые оригинальные процессы димеризации донорно-акцепторных циклопропанов под действием кислот Льюиса. Так, в присутствии безводного GaCl₃ в зависимости от условий реакции можно селективно димеризовать 2-арилциклопропандикарбоксилаты в полизамещенные циклобутаны, циклопентаны, инданы и тетралины. Соответствующие реакции димеризации протекают по типу [2+2]-, [3+2]- и [4+2]-циклоприсоединения и аннелирования. Под действием тетрагидрофурановых комплексов GaCl₃ и SnCl₄ циклопропандикарбоксилаты димеризуются по типу [3+3]-аннелирования с образованием изомерных тетралинов, а для 1-нафтилциклопропандикарбоксилата — еще и по типу [3+4]-аннелирования.

Исключительно важный результат получен при димеризации ДАЦ в условиях двойного катализа под действием кислоты Льюиса (20 мол.% GaCl₃) и 3,5-диметил-3,5-диметоксикарбонил-1-пиразолина в качестве специфического органокатализатора. В этих условиях исходный 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилат регио- и стереоспецифично превращается в полизамещенные 2-оксабицикло[3.3.0]октаны, что является не только новым методом синтеза данного класса соединений, но и первым примером вовлечения сложноэфирной группы в химические трансформации ДАЦ. В этих же условиях димерный интермедиат, образующийся из 1-нафтилциклопропана претерпевает электрофильную *inco*-атаку по одному из нафтильных колец, давая производное 1,2,3а,4-тетрагидро-5аН-пенталено[1-а]нафталина. В зависимости от условий можно получать и арилциклопентантетракарбоксилаты в результате реакции фрагментации и отщепления арилиденового фрагмента в виде азометинимина.

Практическая ценность. Данная диссертационная работа отражает новое направление химии донорно-акцепторных циклопропанов, позволяющее путем варьирования кислот Льюиса, условий реакции и использования дополнительного органокатализатора существенно изменять реакционную способность ДАЦ и образующихся из них диполярных интермедиатов. Еще несколько лет назад не было ни одного примера димеризации ДАЦ, а к настоящему времени нами реализованы уже 11 направлений их димеризации, включая и оригинальные примеры фрагментации промежуточно образующихся интермедиатов. Предложены механизмы происходящих превращений, подкрепленные регистрацией некоторых интермедиатов с помощью спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{35}Cl , ^{71}Ga и ^{119}Sn , а также применением двумерных корреляционных спектров COSY, TOCSY, NOESY, HSQC, HMBC и методики DOSY, позволяющей анализировать диффузию компонентов в растворе.

Некоторые из полученных соединений, например, полифункциональные тетралины, оксабициклооктаны, аминопирролизидиноны могут представлять интерес в качестве биологически активных соединений и аналогов природных веществ, поскольку они содержат в своей структуре фрагменты, близкие к природным.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 10 статей в ведущих научных журналах и 14 тезисов в сборниках докладов научных конференций.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на 14th Tetrahedron Symposium «Challenges in Organic & Bioorganic Chemistry» (Vienna, Austria, 2013), International Conference «Catalysis in Organic Synthesis» ICCOS-2012 (Moscow, Russia, 2012), XIX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Волгоград, 2011), Кластере конференций по органической химии «ОргХим-2013» (Санкт-Петербург, 2013), I и II Всероссийских научных конференциях «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2011, 2012), XI и XIV Молодежных конференциях по органической химии (Екатеринбург, 2008, 2011), и др.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 164 страницах и состоит из введения, обзора литературы на тему «Химические превращения донорно-акцепторных циклопропанов», обсуждения результатов, экспериментальной части и выводов. Список цитируемой литературы включает 183 наименования.

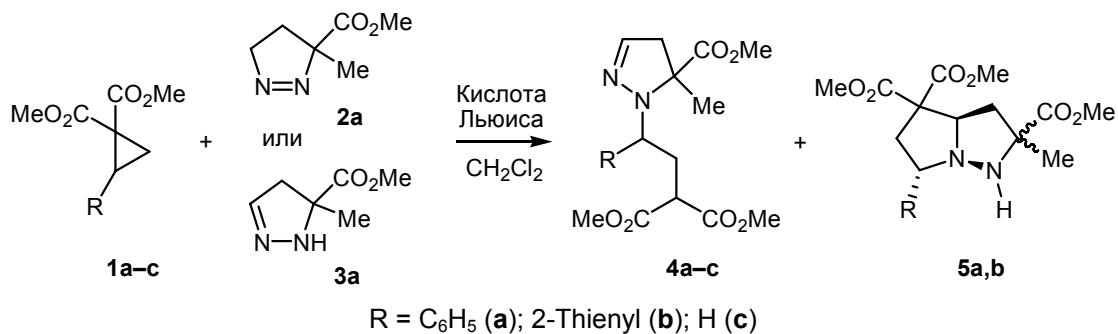
Автор выражает благодарность к.х.н. Е.В. Шулишову и проф. д.х.н. В.П. Тимофееву (лаборатория конформационного полиморфизма белков в норме и патологии, ФГБУН ИМБ РАН) за помощь в регистрации и интерпретации спектров ЯМР, к.х.н. В.А. Королеву за помощь в регистрации и интерпретации масс-спектров, к.х.н. К.Ю. Супоницкому за проведение рентгено-структурных исследований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Взаимодействие 2-арилциклопропандикарбоксилатов с пиразолинами

Нами впервые изучено взаимодействие донорно-акцепторных циклопропанов (ДАЦ) с пиразолинами. Так, взаимодействие 2-замещенных циклопропан-1,1-дикарбоксилатов **1** с 1- и 2-пиразолинами **2** и **3** эффективно катализируется трифлатами скандия или иттербия с образованием *N*-замещенных 2-пиразолинов **4** или 1,2-диазацикло[3.3.0]октанов **5**, являющихся формально продуктами [3+2]-циклоприсоединения циклопропана к связи C=N 2-пиразолинов (схема 1, табл. 1). При этом при использовании 2-пиразолинов диазациклооктаны **5** являются основными продуктами реакции. Напротив, в случае 1-пиразолинов преобладают *N*-замещенные 2-пиразолины **4**, которые становятся практически единственными выделяемыми соединениями при использовании эквимольного количества GaCl₃.

Схема 1



Предложен механизм наблюдаемых превращений, предусматривающий первоначальную активацию циклопропанового кольца за счет координации катализатора с карбоксилатным заместителем. В случае 1-пиразолина 1,3-диполярный интермедиат **A** атакует нуклеофильный атом азота с одновременным отрывом протона от CH₂ группы, приводя к интермедиату **B**, который за счет присоединения протона к атому углерода, содержащему две сложноэфирные группы, регенерирует катализатор (M = Sc, Yb) и дает *N*-замещенные пиразолины **4** или их стабильные комплексы в случае GaCl₃, что вызывает необходимость его эквимольного использования (схема 2).

Схема 2

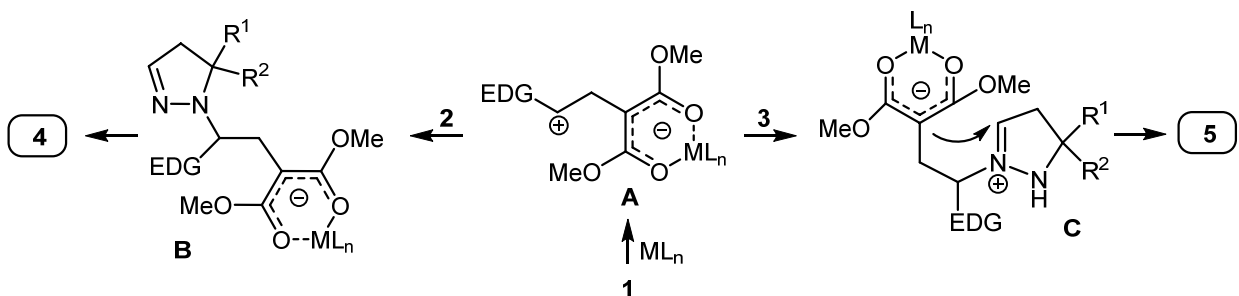
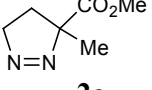
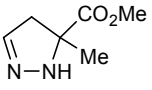
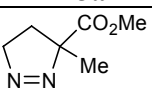
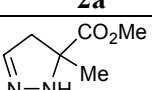
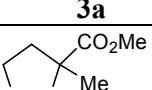
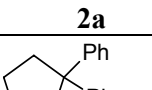
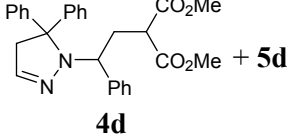
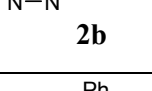
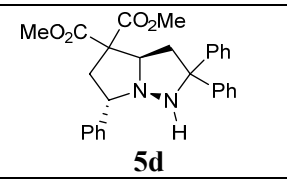
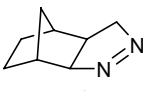
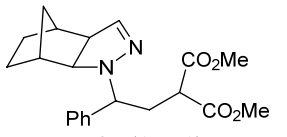
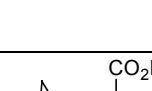
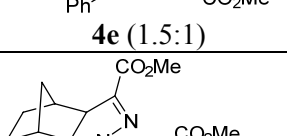
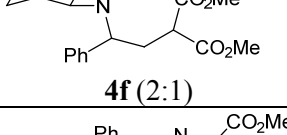
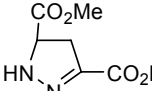
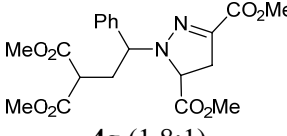
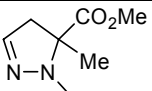
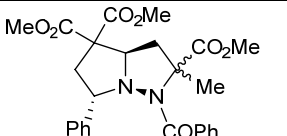


Таблица 1. Взаимодействие циклопропан-1,1-дикарбоксилатов **1a–c** с пиразолинами **2** и **3** в присутствии кислот Льюиса (растворитель — CH₂Cl₂)

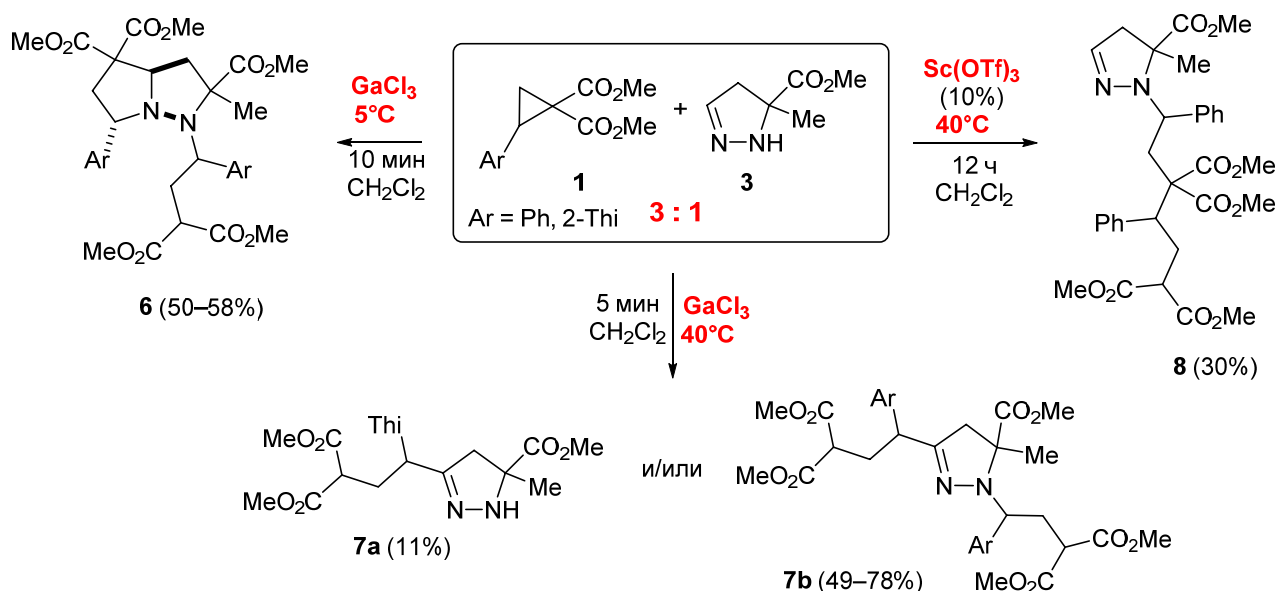
ДАЦ	Пиразолин	Кислота Льюиса	Соотношение	T (°C)	t	Продукты реакции (соотн. изомеров)	Выход (%)	
							4	5
1a		GaCl ₃	1.2:1:1	5	5 мин	4a (1:1)	72	–
		Sc(OTf) ₃	1.2:1:0.05	20	12 ч	4a (1:1) и 5a (1:1)	61	29
1a		Sc(OTf) ₃	1.2:1:0.05	20	12 ч	4a (1:1) и 5a (1:1)	31	61
		Yb(OTf) ₃	1.2:1:0.05	20	12 ч	4a (1:1) и 5a (1:1)	30	54
1b		GaCl ₃	1.2:1:1	5	15 мин	4b (1:1)	72	–
		Sc(OTf) ₃	1.2:1:0.05	20	9 ч	4b (1:1) и 5b (1:1)	66	18
1b		Sc(OTf) ₃	1:1:0.05	20	3 ч	4b (1:1) и 5b (1:1)	28	57
1c		GaCl ₃	1.2:1:1	20	3 ч	4c	79	–
1a		Sc(OTf) ₃	1.2:1:0.05	20	160 ч	 4d	5	63
1a		Sc(OTf) ₃	1:1:0.05	20	24 ч	 5d	–	82
1a		GaCl ₃	1.2:1:1	10	5 мин	 4e (1.5:1)	60	–
1a		GaCl ₃	1.2:1:1	10	5 мин		85	
		Sc(OTf) ₃	1:1:0.05	20	12 ч	 4f (2:1)	95	
1a		Sc(OTf) ₃	1:1:0.05	20	3 ч	 4g (1.8:1)	96	
1a		Sc(OTf) ₃	3:1:0.1	80, (ClCH ₂) ₂	12 ч	 5e (1:1)	22 [†]	

[†] Конверсия **3f** составляет ~25% при полном расходовании циклопропана **1a**; соотношение диастереомеров оценивалось по спектру ¹H NMR.

В случае трифлатов Sc и Yb взаимодействие **1a** с пиразолинами **2a** и **3a** происходит гораздо медленнее, чем в присутствии GaCl₃, и в этих условиях заметная часть 1-пиразолина изомеризуется в 2-пиразолин. В результате этого интермедиат **B** может получаться как из 1-пиразолинов **2**, так и 2-пиразолинов **3**. Несмотря на слабоосновные свойства группы NH пиразолина **2**, активированный циклопропан **A** может атаковать ее, давая интермедиат **B**. И все-таки пиразолин **3** преимущественно реагирует с ДАЦ **1** иным образом. Электрофильный интермедиат **A**, по-видимому, может атаковать иминный атом азота, давая интермедиат **C**, который затем циклизуется в бициклический пиразолин **5**. Данный механизм, по крайней мере, объясняет как образование смеси соединений **4** и **5** при использовании трифлатов Sc или Yb, так и преимущественное образование каждого из них в зависимости от того, какой из исходных пиразолинов **2** или **3** использовался в реакции.

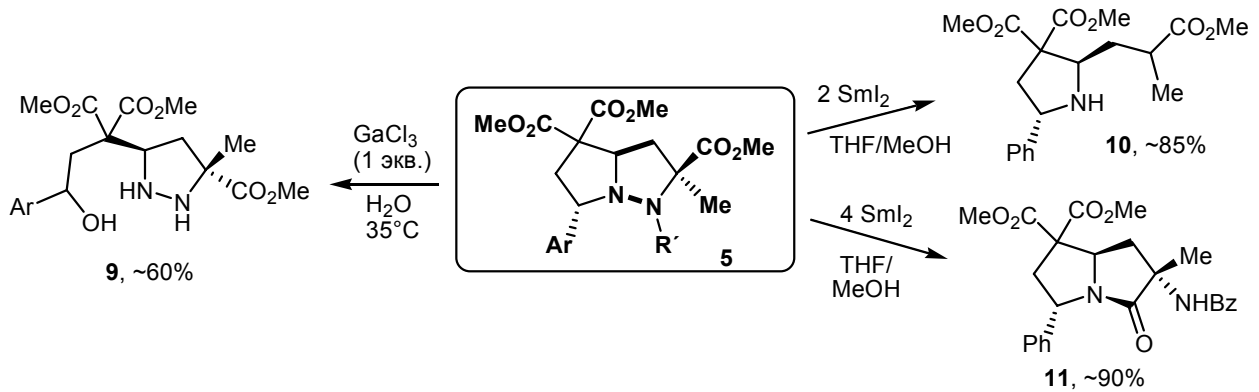
Взаимодействие избытка циклопропандикарбоксилата **1a** с 2-пиразолин-карбоксилатом **3a** при определенных условиях позволяет селективно получать продукты двойного присоединения циклопропана к пиразолину (схема 3). При этом вторая молекула циклопропана **1** присоединяется разными способами — с образованием диазабициклооктановой системы **6**, с C-алкилированием 2-пиразолина по C(3) (**7a** и **7b**) или же две молекулы циклопропана собираются вместе в одну длинную алкильную цепочку (**8**) (схема 3).

Схема 3



Полученные полифункциональные 2-пиразолины и диазабициклооктананы далее могут быть химически трансформированы в различные производные. Один из таких вариантов продемонстрирован нами на примере диазабициклооктанов **5** (схема 4).

Схема 4



Гидролиз связи C–N под действием GaCl_3 или восстановление связи N–N под действием SmI_2 позволяет получить полизамещенные пирролидины **9**, пирролидины **10** или аминопирролизидиноны **11** с сохранением конфигурации стереоцентров. Следует отметить, что аминопирролизидинонкарбоксилаты являются миметиками пептидов и проявляют значительную биологическую активность, например, противомикробную и противовирусную. Известны аминопирролизидиноны, перспективные в качестве лекарственных препаратов, в частности трициклическое соединение, представленное на рис. 1, проявляет активность антибиотика «Ceftazidin».

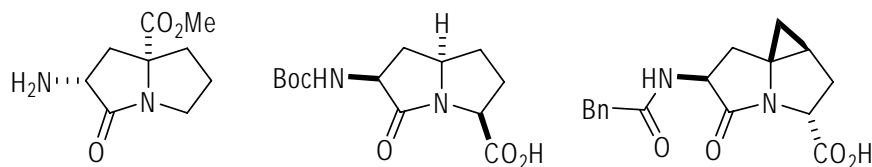


Рис. 1. Примеры некоторых биологически активных аминопирролизидинонов.

2. Димеризация донорно-акцепторных циклопропанов под действием кислот Льюиса

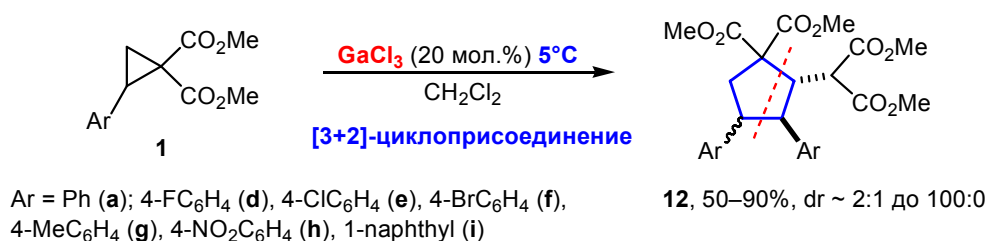
В данном разделе сконцентрированы наши достижения в новой области химии донорно-акцепторных циклопропанов, заключающиеся в осуществлении реакций их димеризации в присутствии кислот Льюиса. Оказалось, что подобного рода превращения не только возможны, но и в зависимости от природы используемых кислот Льюиса и условий реакции могут протекать необычным образом, позволяя конструировать различные циклические структуры с определенным положением заместителей в молекуле. В настоящее время все известные варианты димеризации ДАЦ созданы усилиями двух научно-исследовательских групп — в ИОХ РАН в рамках данной диссертационной работы и на Химическом факультете МГУ. При этом все полученные результаты хорошо дополняют друг друга. Основные акценты наших исследований базировались на преимущественном использовании безводного

трихлорида галлия в качестве кислоты Льюиса и изучении механистических аспектов трансформации ДАЦ (преимущественно **1a**) с максимально возможной идентификацией всех промежуточно образующихся интермедиатов.

2.1. [3+2]- и [3+3]-Циклодимеризация донорно-акцепторных циклопропанов

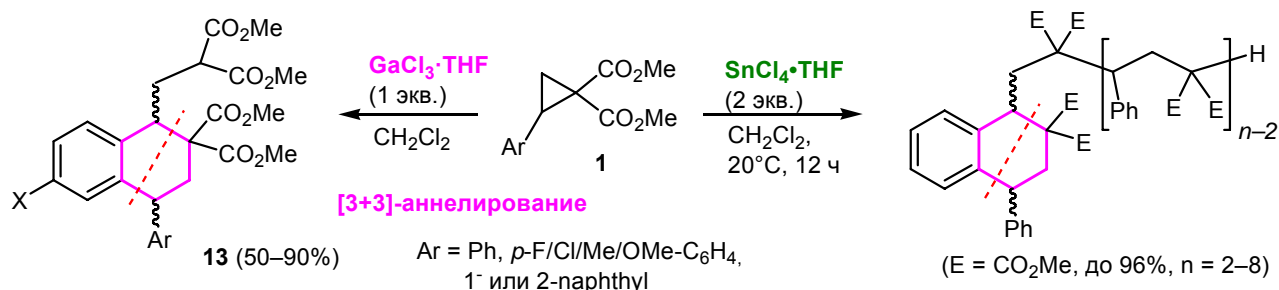
Изучая превращения донорно-акцепторных циклопропанов под действием кислот Льюиса мы неожиданно обнаружили, что в безводных условиях ДАЦ под действием каталитического количества GaCl_3 способны селективно превращаться в полизамещенные циклопентаны **12** (схема 5) — один из первых примеров димеризации ДАЦ, протекающей как формальное [3+2]-циклоприсоединение.

Схема 5



Второй тип продуктов димеризации ДАЦ, реализуемый при использовании тетрагидрофурановых комплексов Sn и Ga, существенно снижающих активность кислоты Льюиса, протекает по типу [3+3]-аннелирования и приводит к образованию тетралинов **13**. При этом оказалось, что комплекс $\text{SnCl}_4 \cdot \text{THF}$, взятый в двукратном мольном избытке, реагировал с циклопропаном **1a**, давая тетралин **13a** и ряд олигомерных соединений (схема 6), среди которых основными были продукты ди-, три- и тетрамеризации. Комплекс $\text{SnCl}_4 \cdot 2\text{THF}$ оказался малоактивным и с циклопропаном **1a** уже практически не реагировал.

Схема 6

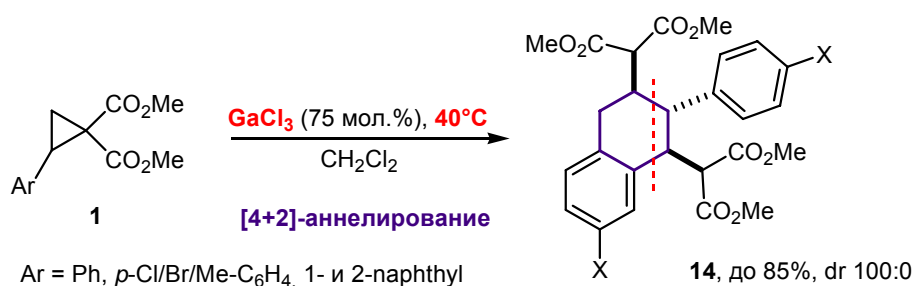


Степень олигомеризации исходного циклопропана **1a** сильно зависит от его концентрации в растворе, что позволяет регулировать процесс олигомеризации, особенно для первых членов этого ряда. Для получения димерных тетралинов **13** оптимальным является использование разбавленного раствора и комплекса $\text{GaCl}_3 \cdot \text{THF}$ в качестве кислоты Льюиса.

2.2. [2+2]- и [4+2]-Циклодимеризация донорно-акцепторных циклопропанов

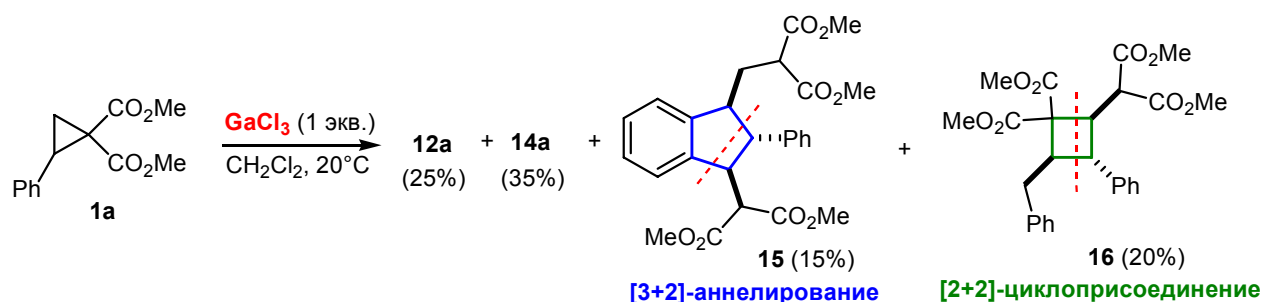
В отличие от приведенных выше примеров димеризации ДАЦ использование эквимольного количества GaCl_3 и повышение температуры до 40°C практически полностью меняет направление реакции. В этом случае в качестве основных продуктов образуются новые полизамещенные тетралины **14** (схема 7), отличные по структуре от тетралинов **13**. Данный вариант димеризации ДАЦ соответствует [4+2]-аннелированию по ароматическому кольцу и протекает стереоспецифично с образованием трех стереоцентров. В отличие от всех описанных ранее реакций ДАЦ данный процесс представляет собой новый уникальный тип их взаимодействия, поскольку в одной из молекул исходного циклопропандикарбоксилата реакционный центр смещается от фрагмента CNAg к соседней CH_2 -группе.

Схема 7



В промежуточных условиях реакции получалась смесь димеров **12** и **14**, наряду с которыми наблюдались также инданы **15** и циклобутаны **16**, отвечающие реакциям формального [2+2]-циклоприсоединения и [3+2]-аннелирования (схема 8). К сожалению, добиться селективного образования этих соединений нам не удалось.

Схема 8



Обнаруженные нами процессы [3+3]- и [4+2]-циклодимеризации ДАЦ являются синтетически ценными для конструирования в одну стадию сложных полизамещенных тетралинов с исключительно высокой регио- и диастереоселективностью. Последние представляют интерес в качестве соединений, обладающих биологической активностью. Так, арилтетралиновый фрагмент содержится в структурах ряда соединений (рис. 2), выделенных из природных источников и проявляющих широкий спектр биологической активности, в том числе противораковой.

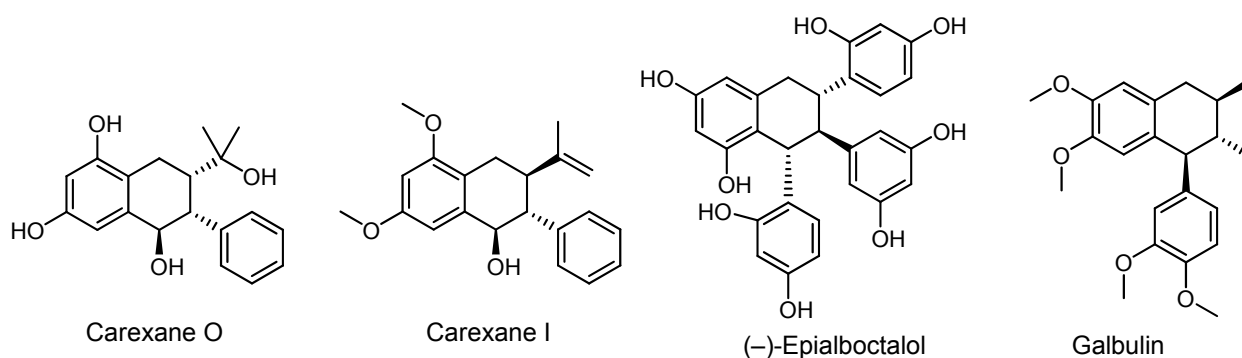
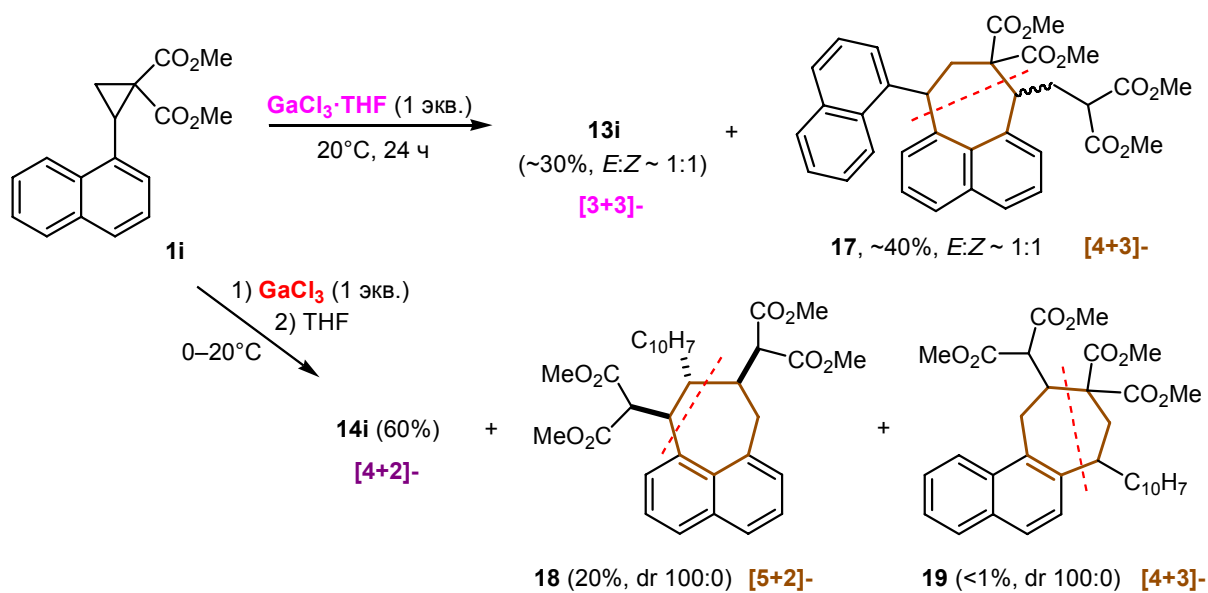


Рис. 2. Примеры природных соединений, содержащих арилтетралиновый фрагмент

2.3. Димеризация 2-(1-нафтил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата

Оказалось, что 2-(1-нафтил)циклопропандикарбоксилат **1i** за счет дополнительных возможностей нафтильного кольца способен вступать в большее число процессов циклодимеризации, чем другие ДАЦ. Прежде всего, для него также характерно образование основных димеров — циклопентана **12i** и двух типов тетралинов **13i** и **14i**, однако основной особенностью **1i** в ходе димеризации является возможность формирования новых семичленных карбоциклов (**17–19**), образующихся в результате двух типов [4+3]-аннелирования и [5+2]-аннелирования (схема 9).

Схема 9



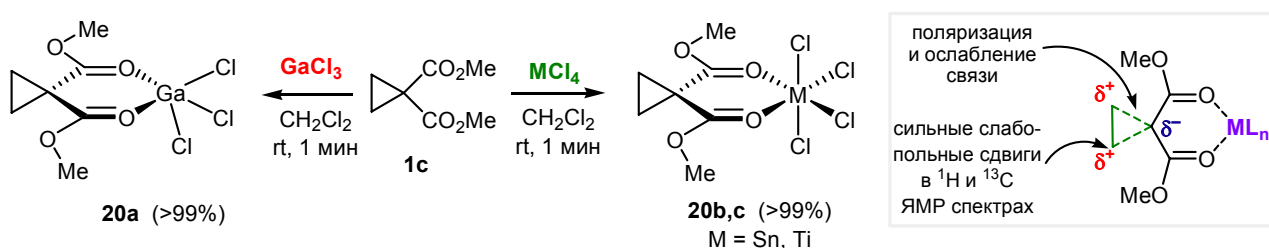
3. Механизм димеризации донорно-акцепторных циклопропанов и идентификация промежуточных интермедиатов

Считается, что для всех реакций ДАЦ, протекающих в присутствии кислот Льюиса, сначала происходит координация активатора по геминальным сложноэфирным группам и далее раскрытие трехчленного цикла, если электрофильности кислоты Льюиса достаточно для этого процесса. До наших исследований комплексы

кислот Льюиса с ДАЦ и их 1,3-цвиттер-ионные интермедиаты рассматривались в качестве гипотетических структур, ни одна из которых не была зафиксирована экспериментально. В связи с этим мы провели серию опытов с целью фиксации и выделения промежуточных комплексов.

Так, нами впервые выделены и охарактеризованы комплексы диметилциклопропан-1,1-дикарбоксилата (**1c**) с хлоридами Sn, Ti и Ga (схема 10) и детально изучено их строение с помощью 1D и 2D ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{35}Cl , ^{71}Ga и ^{119}Sn , а также ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Схема 10



Для комплекса SnCl_4 с циклопропаном **1c** удалось вырастить монокристалл и выполнить рентгено-структурный анализ (рис. 3).

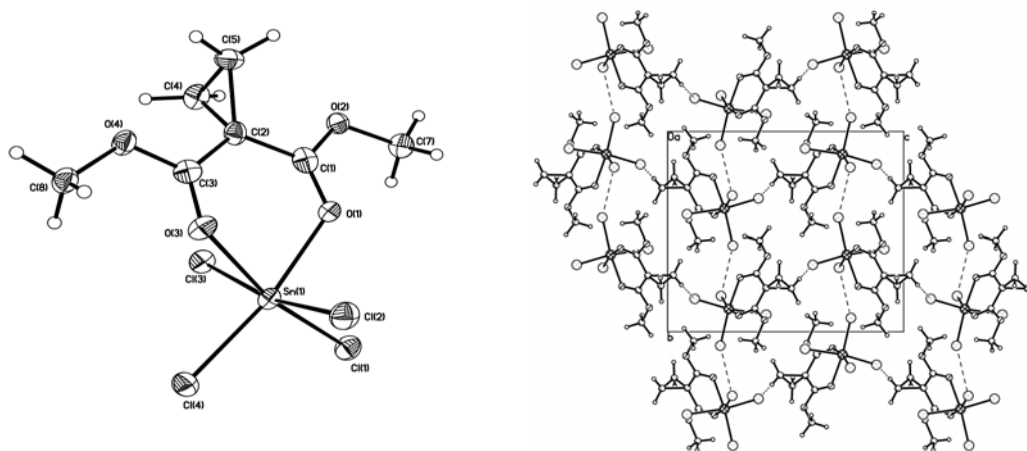


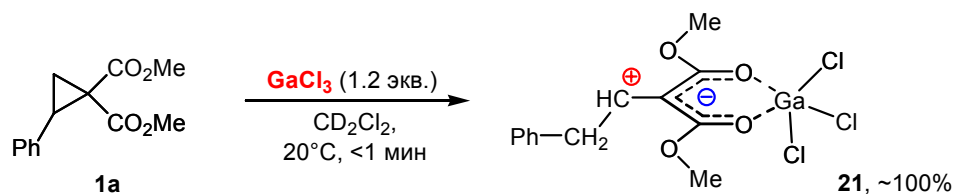
Рис. 3. ORTEP изображение комплекса **20a** и его кристаллографической ячейки (*p* 50%).

Таким образом, нами подтверждено ранее теоретически предполагаемое строение для комплексов ДАЦ с кислотами Льюиса и экспериментально показано активирующее действие кислот Льюиса на циклопропановое кольцо.

Далее мы изучили комплексообразование **1a** с теми же кислотами Льюиса. Однако циклопропан **1a** оказался намного активнее незамещенного аналога и его комплексы с кислотами Льюиса очень быстро претерпевали дальнейшие превращения с раскрытием циклопропанового кольца. Так, взаимодействие **1a** с TiCl_4 или SnCl_4 быстро приводило к присоединению хлорид-аниона и образованию енолята, который под действием метанола или воды превращался в (2-фенил-2-хлорэтил)малонат.

Иначе ведет себя GaCl_3 , который в растворе дихлорметана существует в виде димера, и в таком виде не является донором хлорид-аниона. Комплекс **1a** и GaCl_3 состава 1 : 1, окрашенный в растворе CH_2Cl_2 в оранжевый цвет, оказался достаточно устойчивым и имеет структуру **21**. Строение комплекса **21** было доказано с помощью ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{35}Cl и ^{71}Ga с применением 2D COSY, HSQC и HMBC спектров, а также диффузионной ЯМР спектроскопии DOSY для определения диффузии в растворе и молекулярных масс. Таким образом нами впервые получен и охарактеризован не упоминавшийся в литературе комплекс ДАЦ с GaCl_3 нового типа, имеющий структуру 1,2-диполя (илидную структуру) (схема 11).

Схема 11



С помощью 2D DOSY ЯМР спектров однозначно показано не только существование мономерного комплекса **21**, но и димерных и олигомерных комплексов (рис. 4).

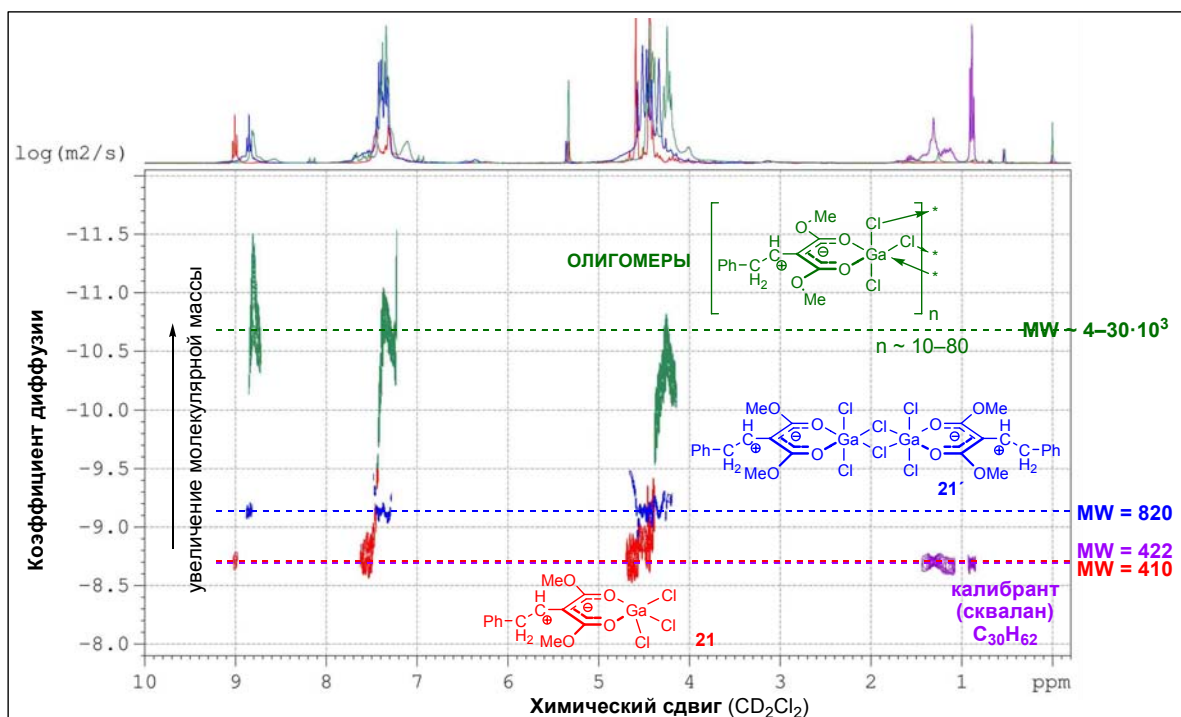


Рис. 4. Спектры ЯМР 2D ^1H DOSY комплексов **1a** с GaCl_3 (калибратор — сквалан). Каждый компонент в спектрах показан горизонтальной пунктирной линией.

Оказалось, что при концентрациях менее 0.15 M в растворе CD_2Cl_2 преимущественно существует мономерный комплекс **21** с пятикоординированным атомом галлия, а при концентрациях 0.15–0.25 M — димерный комплекс **21'**,

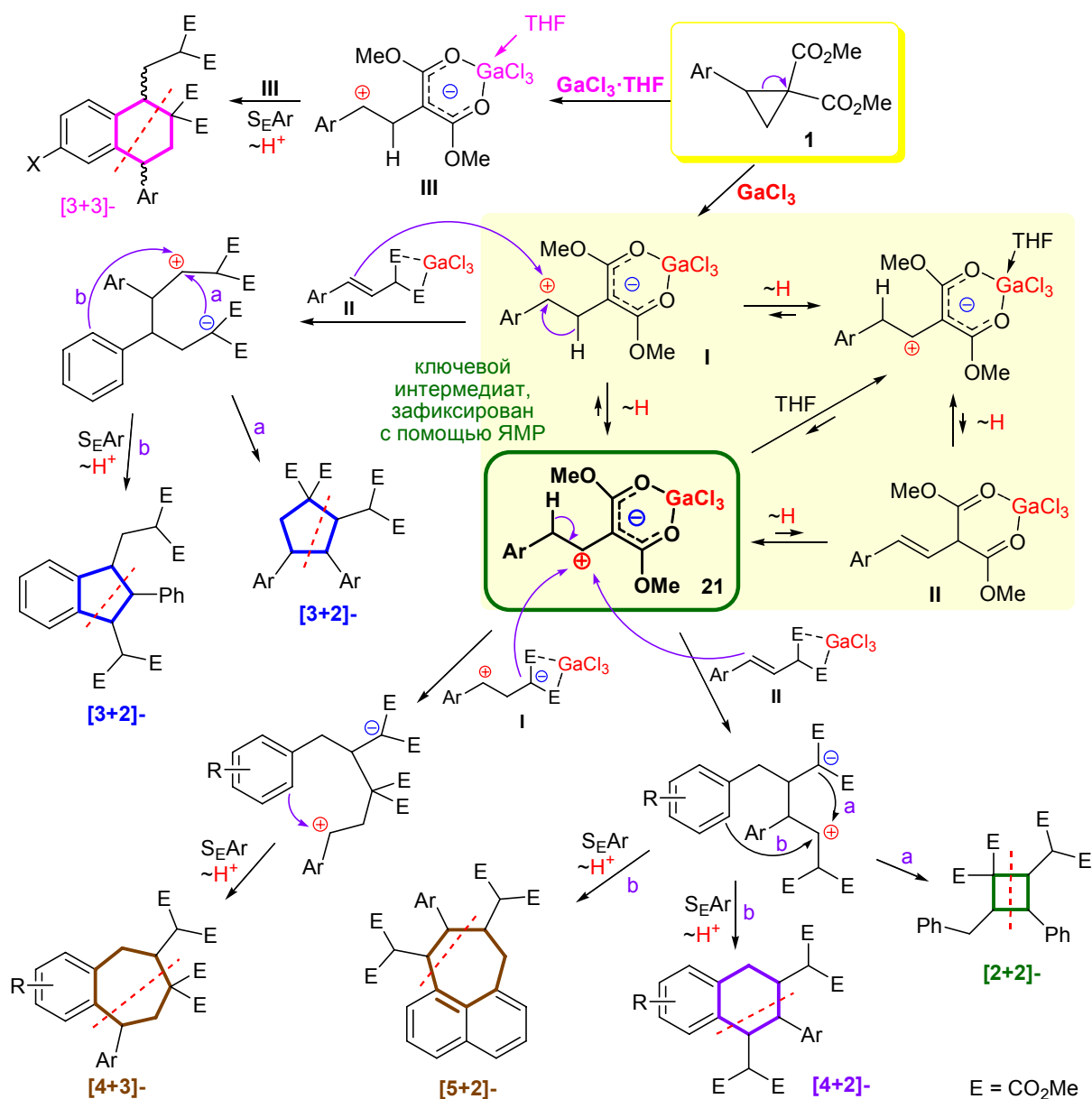
образующийся за счет двух дополнительных мостиковых связей Ga–Cl по аналогии с димером Ga₂Cl₆. При дальнейшем увеличении концентрации комплекса в растворе начинают преобладать комплексы олигомерного строения.

Полученные данные значительно дополняют картину превращений ДАЦ, широко используемых в органическом синтезе, а также трактовку их механизмов.

Димеризация ДАЦ под действием безводного GaCl₃ в отсутствие дополнительных добавок, несмотря на сильную разницу в структурах образующихся продуктов, протекает, в общем-то, по схожему механизму. При добавлении GaCl₃ к циклопропану **1** происходит его мгновенное связывание с образованием относительно стабильного 1,2-диполя **21**, который является ключевым интермедиатом в реакциях димеризации ДАЦ под действие GaCl₃ и существует в реакционной смеси достаточно длительное время. Этот интермедиат находится в растворе в равновесии с небольшими количествами намного менее стабильных интермедиатов **I** и **II**, которые в силу их большей реакционной способности постоянно расходуются в тех или иных реакциях. Разнообразие процессов димеризации сводится к взаимодействию этих трех интермедиатов друг с другом (схема 12). При этом во всех случаях для замыкания цикла при димеризации существует два альтернативных пути — либо циклизация по малонильному аниону с образованием моноциклической системы (путь *a*, формальное циклоприсоединение), либо электрофильная атака по ароматическому кольцу с образованием би- или трициклических систем (путь *b*, реакции аннелирования).

Вторая группа химических превращений ДАЦ включает реакции, протекающие в присутствии тетрагидрофурановых комплексов Ga и Sn. В этом случае при раскрытии циклопропана генерируется только 1,3-диполь **III** и из-за сильного снижения Льюисовской кислотности GaCl₃ в результате комплексообразования с ТГФ образование 1,2-диполя **21** становится невозможным (схема 12). В результате полностью исключаются процессы, протекающие с участием данного интермедиата, и генерируемый 1,3-диполь **III** димеризуется таким образом, что в образующихся интермедиатах сохраняется катионный центр бензильного типа, который далее приводит к формированию циклических структур путем электрофильной атаки на ароматическое кольцо (соединения **13** и **17**).

Схема 12

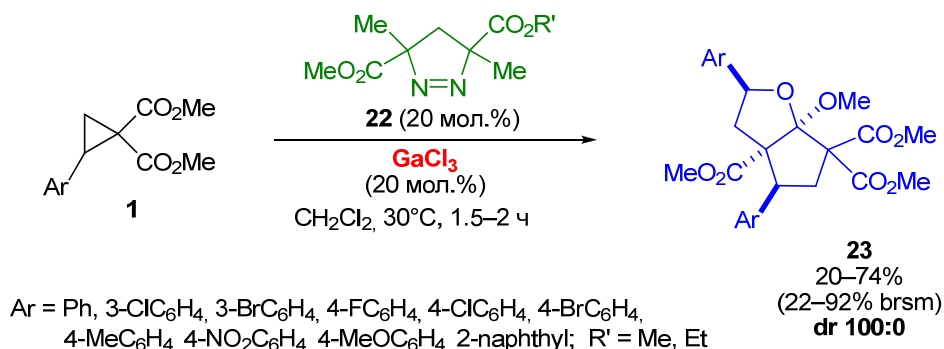


4. Органокаталитические превращения ДАЦ в условиях двойного катализа

На примере 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов **1** нами впервые обнаружен новый оригинальный путь димеризации ДАЦ в условиях двойного катализа под действием 20 мол.% GaCl_3 и 20 мол.% 3,5-диметил-1-пиразолин-3,5-дикарбоксилата (**22**) в качестве специфического органокатализатора. При температуре 30°C данный процесс регио- и стереоспецифично приводит к образованию полизамещенных 2-оксабицикло[3.3.0]октанов **23**, а органокатализатор почти количественно регенерируется без потери каталитической активности. Отличительной особенностью процесса является образование двух новых циклов, одной C–O и двух C–C связей с формированием четырех стереоцентров (схема 13). В отличие от других типов

димеризации ДАЦ данная реакция протекает с встраиванием фрагмента С=О одной из сложноэфирных групп в циклическую систему конечного продукта.

Схема 13



Следует отметить, что 2-оксабицикло[3.3.0]октановый фрагмент содержится в структурах более чем 80 природных соединений, относящихся к разным классам химических соединений и проявляющих широкий спектр биологической активности. Среди них выявлены соединения с антибактериальной, антифунгицидной, иммунодепрессивной и другими видами активности. К настоящему времени соединения с таким фрагментом выделены из различных природных источников (рис. 5).

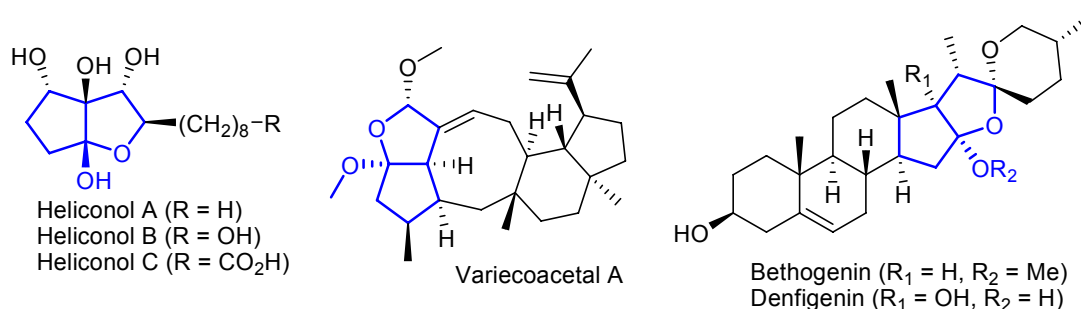
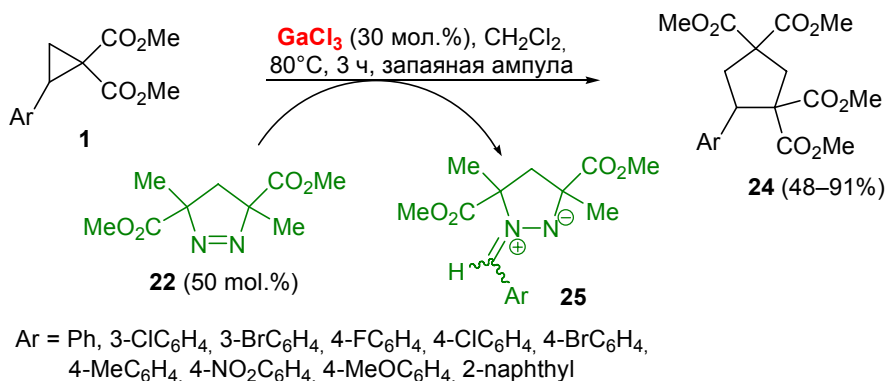


Рис. 5. Примеры природных соединений с 2-оксабицикло[3.3.0]октановым фрагментом.

Нагревание донорно-акцепторных циклопропанов **1** с α -тетразамещенным 1-пиразолином **22** в присутствии каталитических количеств GaCl₃ вызывает еще одно неожиданное направление их превращений. В этом случае образующийся димерный интермедиат претерпевает фрагментацию, давая с высокими выходами тетраэфиры 4-арилциклопентан-1,1,3,3-тетракарбоновых кислот **24** — продукты окислительного сдвигания исходного ДАЦ с отщеплением фрагмента СН–Ar с пиразолином в виде азометинимина **25** (схема 14).

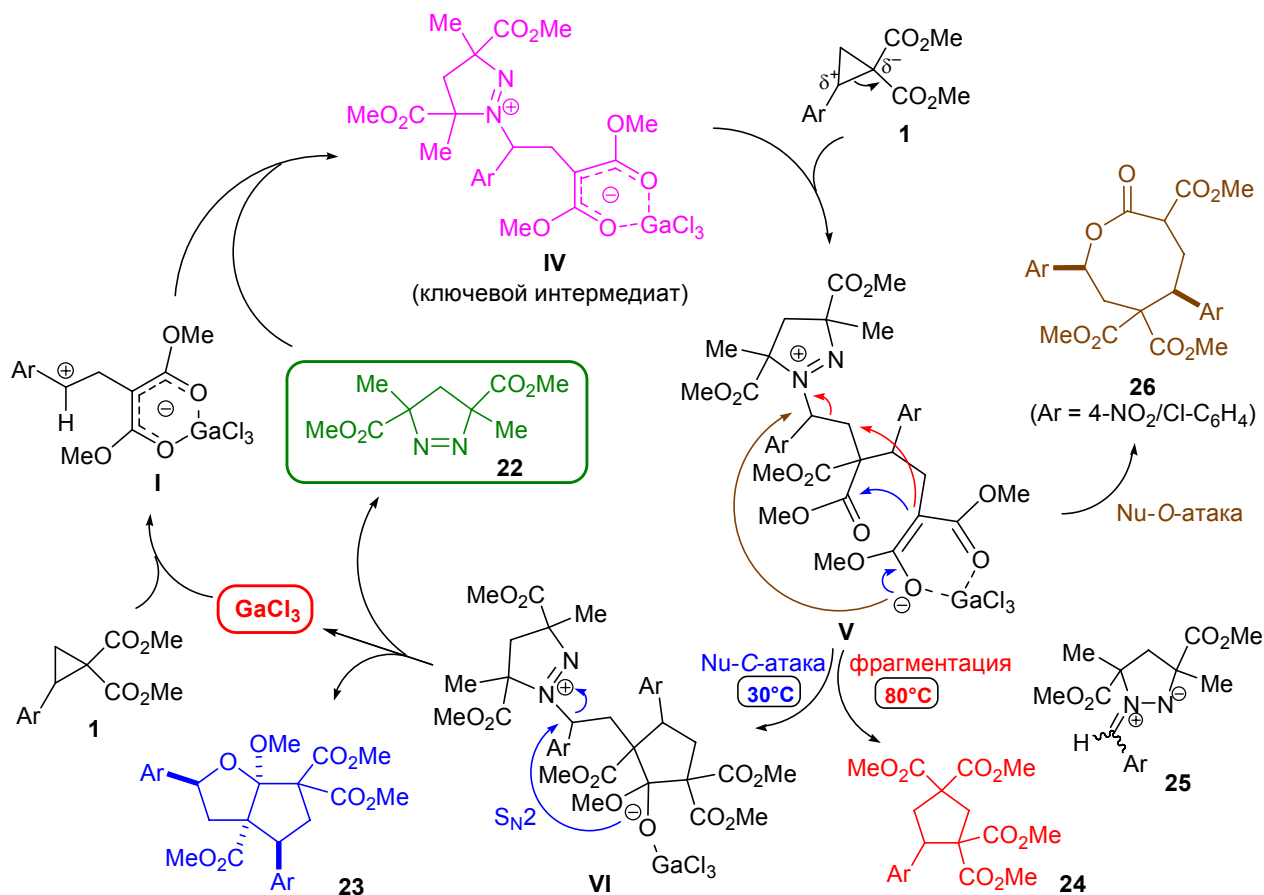
Механизм наблюдаемых процессов, включающий два каталитических цикла — присоединение GaCl₃ и органокатализатора **22**, был детально изучен с помощью ЯМР спектроскопии с фиксацией нескольких промежуточных интермедиатов (схема 15).

Схема 14



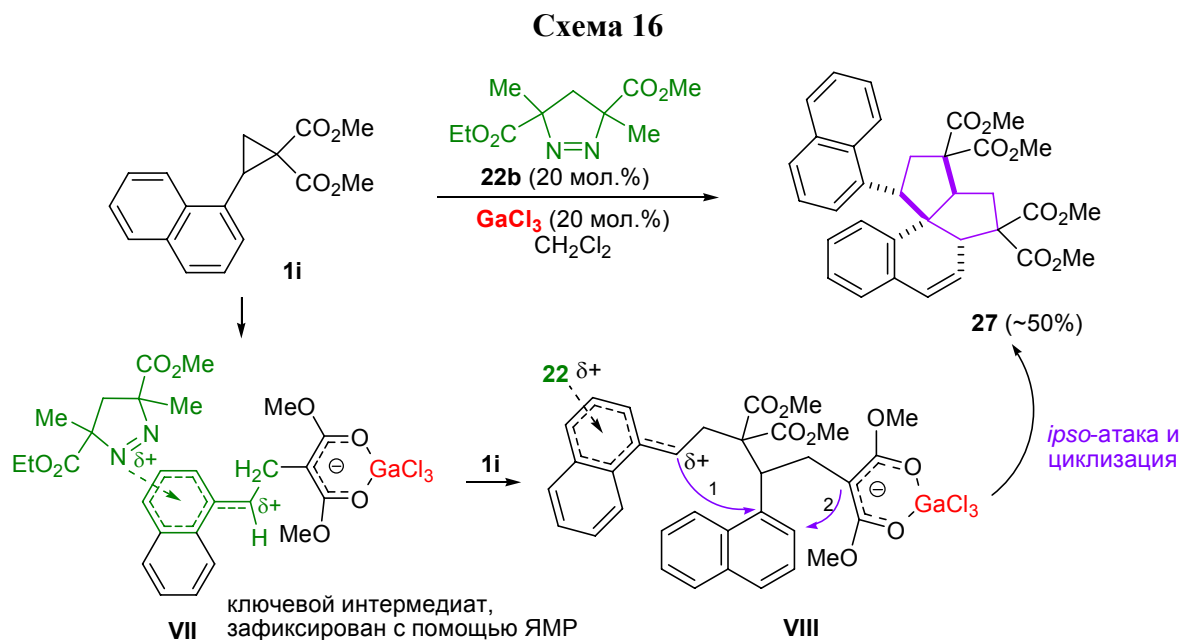
Основная роль кислоты Льюиса заключается в активации циклопропанового кольца за счет координации по двум карбоксилатным группам, а органокатализатора — в стабилизации его с образованием ключевого цвиттер-ионного интермедиата **IV**, который ведет процесс и концентрация которого постоянная на протяжении всей реакции (схема 15). При этом 1-пирозолин **22** с кислотой Льюиса непосредственно не взаимодействует, а в каталитическом цикле выполняет роль своеобразной временной защитной группы карбокатионного центра. В зависимости от условий процесс может протекать в нескольких различных направлениях с образованием соединений **23–26**.

Схема 15



Образующийся интермедиат **V** в зависимости от условий реакции трансформируется далее по различным направлениям, среди которых основными являются нуклеофильная *C*-атака (30°C) или фрагментация (80°C). В случае 4-хлор- и 4-нитрофенилциклопропандикарбоксилатов **1e** и **1h** при 30°C в качестве минорных продуктов нам удалось выделить также оксациклооктаны **26**, представляющие собой еще один тип димеризации ДАЦ — [5+3]-аннелирование.

1-Нафтилциклопропандикарбоксилат реагирует в условиях двойного катализа с GaCl₃ и органокатализатором иначе и соответствующего 2-оксабициклооктана не дает. Вместо этого происходит электрофильная *ipso*-атака по одному из нафтильных колец с образованием в конечном счете тетрациклического 1,2,3а,4-тетрагидро-5аH-пенталено[1-а]нафталинового скелета (**27**) (схема 16). Следует отметить, что в присутствии других азотсодержащих соединений, например азобензола, пиридина или триэтиламина, образование полициклического соединения **27** не наблюдалось.



Процесс протекает через образование промежуточного интермедиата **VII**, в котором молекула 1-пиразолина из-за стерических препятствий координируется по нафтильному кольцу, а не по бензильному карбокатионному центру, что и объясняет anomalous поведение 1-нафтилциклопропана **1i**. Структуру полициклического соединения **27** определяли с помощью 1D и 2D DEPT, COSY, TOCSY, NOESY, HSQC и HMBC спектров ЯМР на ядрах ¹H и ¹³C. В спектрах этого соединения наблюдается четкий набор сигналов, свидетельствующий о существовании его в виде единственного диастереомера.

* * *

ВЫВОДЫ

1. Впервые реализованы необычные превращения донорно-акцепторных циклопропанов с 1- и 2-пиразолинами, эффективно катализируемые трифлатами Sc и Yb, а также GaCl₃ с образованием полифункциональных *N*-замещенных 2-пиразолинов или 1,2-диазабицикло[3.3.0]октанов. Изучены закономерности протекания этих процессов и предложены способы их регионаправленного осуществления: в частности, при использовании 2-пиразолинов основными продуктами реакции являются диазабициклооктаны, тогда как в случае изомерных 1-пиразолинов — *N*-замещенные 2-пиразолины. Показаны примеры восстановления диазабициклооктанов под действием SmI₂ в полизамещенные пиразолидины или аминопирролизидиноны с сохранением конфигурации стереоцентров.

2. Разработана общая концепция гомодимеризации донорно-акцепторных циклопропанов под действием кислот Льюиса, в частности под действием трихлорида галлия, позволяющая в зависимости от условий процесса существенно изменять тип и реакционную способность промежуточно генерируемых интермедиатов, направляя димеризацию циклопропандикарбоксилатов в полизамещенные циклобутаны, инданы, циклопентаны и тетралины по типу [2+2]-, [3+2]- и [4+2]-циклоприсоединения и аннелирования. Найдено, что под действием тетрагидрофурановых комплексов GaCl₃ и SnCl₄ те же самые циклопропаны димеризуются по типу [3+3]-аннелирования с образованием изомерных тетралинов, а 1-нафтилциклопропандикарбоксилат дает еще и аддукт [3+4]-аннелирования.

3. Впервые реализован оригинальный путь димеризации донорно-акцепторных циклопропанов под действием 20 мол.% GaCl₃ и 3,5-диметил-3,5-диметоксикарбонил-1-пиразолина в качестве специфического органокатализатора с регио- и стереоспецифичным превращением 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов в полизамещенные 2-оксабицикло[3.3.0]октаны. В этих же условиях димерный интермедиат, образующийся из (1-нафтил)циклопропандикарбоксилата, претерпевает электрофильную *ипсо*-атаку по одному из нафтильных колец, давая производное 1,2,3а,4-тетрагидро-5аН-пенталено[1-а]нафталина в виде единственного изомера.

4. Нагревание 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов с α-тетразамещенным 1-пиразолином в присутствии каталитических количеств GaCl₃ приводит еще к одному неожиданному направлению их превращений. В этих условиях образующийся димерный интермедиат претерпевает C–C-фрагментацию, давая с высокими выходами тетраэфиры 4-арилциклопентан-1,1,3,3-тетракарбоновых кислот с отщеплением фрагмента CH–Ar с пиразолином в виде азометинимина.

5. Изучены механистические аспекты химических трансформаций донорно-акцепторных циклопропанов, подкрепленные регистрацией некоторых интермедиатов с помощью спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C, ³⁵Cl, ⁷¹Ga и ¹¹⁹Sn, а также применением

двумерных корреляционных спектров COSY, TOCSY, NOESY, HSQC, HMBC и методики DOSY, позволяющей анализировать диффузию компонентов в растворе. В частности, впервые получены комплексы диметилциклопропан-1,1-дикарбоксилата с хлоридами Sn, Ti и Ga, а также впервые идентифицирован относительно стабильный 1,2-диполярный интермедиат, играющий ключевую роль в некоторых процессах димеризации и позволяющий объяснить образование соответствующих димерных структур.

Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:

1. Новиков Р. А. Взаимодействие diazoэфиров с электронодефицитными алкенами в присутствии кислот Льюиса / Р.А. Новиков, Д.Н. Платонов, В.А. Докичев, Ю.В. Томилов, О.М. Нефедов // *Изв. АН, Сер. хим.* – 2010. – №5. – С. 963–969.
2. Tomilov Yu. V. Lewis acid catalyzed reactions of donor-acceptor cyclopropanes with 1- and 2-pyrazolines: formation of substituted 2-pyrazolines and 1,2-diazabicyclo[3.3.0]octanes / Yu.V. Tomilov, R.A. Novikov, O.M. Nefedov // *Tetrahedron* – 2010. – V. 66. – Issue 47. – P. 9151–9158.
3. Novikov R. A. New dimerization and cascade oligomerization reactions of dimethyl 2-phenylcyclopropan-1,1-dicarboxylate catalyzed by Lewis acids / R.A. Novikov, V.A. Korolev, V.P. Timofeev, Yu.V. Tomilov // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – V. 52. – Issue 39. – P. 4996–4999.
4. Novikov R. A. Unusual C-alkylation of pyrazolines with 2-(het)arylcyclopropane-1,1-dicarboxylates in the presence of GaCl₃ / R.A. Novikov, E.V. Shulishov, Yu.V. Tomilov // *Mendeleev Commun.* – 2012. – V. 22. – Issue 2. – P. 87–89.
5. Novikov R. A. Unexpected formation of 4-arylcyclopentane-1,1,3,3-tetracarboxylates in GaCl₃-catalyzed reaction of 2-arylcyclopropane-1,1-dicarboxylates with tetrasubstituted 1-pyrazolines / R.A. Novikov, Yu.V. Tomilov, O.M. Nefedov // *Mendeleev Commun.* – 2012. – V. 22. – Issue 4. – P. 181–183.
6. Novikov R. A. Stereoselective double Lewis acid/organo-catalyzed dimerization of donor-acceptor cyclopropanes into substituted 2-oxabicyclo[3.3.0]octanes / R.A. Novikov, V.P. Timofeev, Yu.V. Tomilov // *J. Org. Chem.* – 2012. – V. 77. – Issue 14. – P. 5993–6006.
7. Новиков Р. А. Образование продуктов двойного присоединения донорно-акцепторных циклопропанов к 2-пиразолинам в присутствии кислот Льюиса / Р.А. Новиков, Ю.В. Томилов, О.М. Нефедов // *Изв. АН, Сер. хим.* – 2012. – №10. – С. 1902–1909.
8. Novikov R. A. Complexes of donor-acceptor cyclopropanes with tin, titanium, and gallium chlorides — mechanism studies / R.A. Novikov, D.O. Balakirev, V.P. Timofeev, Yu.V. Tomilov // *Organometallics* – 2012. – V. 31. – Issue 24. – P. 8627–8638.
9. Novikov R. A. Dimerization of dimethyl 2-(naphthalen-1-yl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate in the presence of GaCl₃ to [3+2], [3+3], [3+4], and spiroannulation products / R.A. Novikov, Yu.V. Tomilov // *Helv. Chim. Acta* – 2013. – V. 96. – Issue 11. – P. 2068–2080.

10. Novikov R. A. A new type of donor–acceptor cyclopropane reactivity: the generation of formal 1,2- and 1,4-dipoles / R.A. Novikov, A.V. Tarasova, V.A. Korolev, V.P. Timofeev, Yu.V. Tomilov // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2014. – V. 53. – Issue 12. – P. 3187–3191.
11. Новиков Р. А. Реакции diazoэфиров, катализируемые кислотами Льюиса / Р.А. Новиков, Ю.В. Томилов, Е.В. Шулишов // *XI молодеж. конф. по органич. химии, посв. 110-ю со дня рожд. И. Я. Постовского*, Екатеринбург – 2008. – С. 461–463.
12. Новиков Р. А. Взаимодействие diazoкарбонильных соединений с электронодефицитными алкенами при катализе кислотами Льюиса / Р.А. Новиков, Ю.В. Томилов // *III Молодеж. конф. ИОХ РАН, посвящ. 75-летию со дня основания*, Москва – 2009. – С. 18–20.
13. Новиков Р. А. Катализируемое кислотами Льюиса взаимодействие донорно-акцепторных циклопропанов с 1- и 2-пиразолинами / Р.А. Новиков, Ю.В. Томилов // *IV Молодежная конф. ИОХ РАН*, Москва – 2010. – С. 25–26.
14. Новиков Р. А. Катализируемое кислотами Льюиса взаимодействие донорно-акцепторных циклопропанов с 1- и 2-пиразолинами / Р.А. Новиков // *XVIII Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2011», Секция «Химия»*, Москва – 2011.
15. Новиков Р. А. Превращения донорно-акцепторных циклопропанов в присутствии кислот Льюиса / Р.А. Новиков, В.А. Королев, Ю.В. Томилов // *Всероссийская научная конференция с международным участием, посвященная Международному году химии «Успехи синтеза и комплексообразования»*, Москва, РУДН – 2011. – С. 37.
16. Новиков Р. А. Катализируемое кислотами Льюиса взаимодействие донорно-акцепторных циклопропанов с 1- и 2-пиразолинами / Р.А. Новиков, Ю.В. Томилов // *XIV Молодежная конференция по органической химии*, Екатеринбург – 2011. – С. 186–189.
17. Novikov R. A. NMR studies of mechanisms and stereochemistry of new dimerization and cascade oligomerization reactions of dimethyl 2-phenylcyclopropan-1,1-dicarboxylate catalyzed by Lewis acids / R.A. Novikov, V.V. Kachala, V.P. Timofeev, Yu.V. Tomilov // *XIV International Youth Scientific School «Actual problems of magnetic resonance and its application»*, Kazan, Russia – 2011 – P. 102–106.
18. Новиков Р. А. Взаимодействие донорно-акцепторных циклопропанов с 1- и 2-пиразолинами / Р.А. Новиков, Ю.В. Томилов // *XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии*, Волгоград – 2011. – Т. 1. – С. 323.
19. Новиков Р. А. Новые превращения донорно-акцепторных циклопропанов в условиях двойного катализа кислотой Льюиса и органокатализатором / Р.А. Новиков, В.П. Тимофеев, Ю.В. Томилов // *V Молодежная конференция ИОХ РАН*, Москва – 2012. – С. 25–26.
20. Новиков Р. А. Новые реакции донорно-акцепторных циклопропанов в присутствии кислот Льюиса / Р.А. Новиков, В.П. Тимофеев, Ю.В. Томилов // *Вторая Всероссийская научная конференция с международным участием "Успехи синтеза и комплексообразования", посвящённая 95-летию со дня рождения профессора Н.С. Простакова*, Москва, РУДН – 2012. – С. 70.

21. Novikov R. A. Lewis acid and organocatalyzed dimerization of donor-acceptor cyclopropanes / R.A. Novikov, Yu.V. Tomilov // *International Conference «Catalysis in Organic Synthesis», ICCOS-2012*, Moscow, Russia – 2012. – P. 278.
22. Томилов Ю. В. Новые превращения электроно-акцепторных циклопропанов / Ю.В. Томилов, Р.А. Новиков, Р.Ф. Саликов // *XV Молодежная школа-конф. по органич. химии*, Уфа – 2012. – С. 16–17.
23. Новиков Р. А. Превращения донорно-акцепторных циклопропанов под действием кислот Льюиса и органокатализаторов – димеризация, олигомеризация и реакции с пиразолинами / Р.А. Новиков, Ю.В. Томилов // *Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2013»*, Санкт-Петербург (пос. Репино) – 2013. – С. 209.
24. Novikov R. A. Lewis acid and organocatalyzed processes of donor-acceptor cyclopropanes – dimerization, oligomerization and reactions with pyrazolines / R.A. Novikov, Yu.V. Tomilov // *14th Tetrahedron Symposium, Challenges in Organic & Bioorganic Chemistry*, Vienna, Austria – 2013. – P1.89.