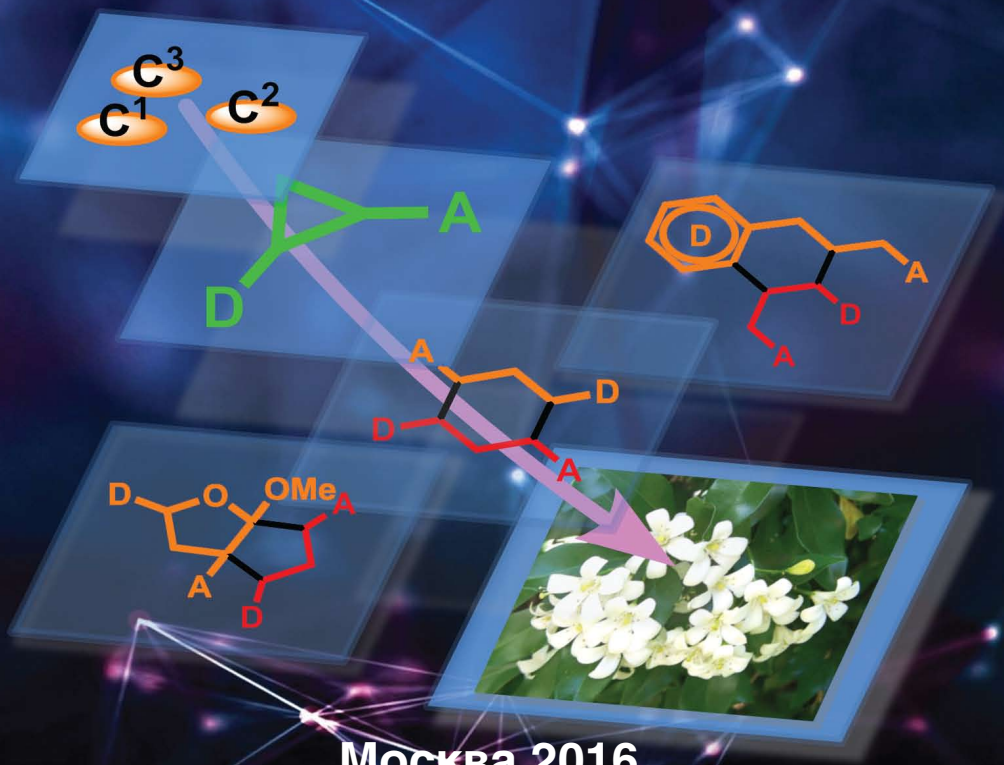


Л.Г. Менчиков, Р.А. Новиков, Ю.В. Томилов

# Донорно-акцепторные циклопропаны

Синтез и реакции димеризации



Москва 2016

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

Л.Г. Менчиков, Р.А. Новиков, Ю.В. Томилов

# **Донорно-акцепторные циклопропаны**

## **Синтез и реакции димеризации**

Москва. ИОХ РАН. 2016

Посвящается руководителю  
отдела химии карбенов и  
малых циклов ИОХ РАН  
академику О.М.Нефедову  
в связи с 85-летним юбилеем.

УДК 547.0  
ББК 24.2

**Л.Г. Менчиков, Р.А. Новиков, Ю.В. Томилов**  
Донорно-акцепторные циклопропаны. Синтез и  
реакции димеризации / Л.Г. Менчиков, Р.А. Новиков,  
Ю.В. Томилов. - Москва, ИОХ РАН, 2016. - 160 стр. -  
ISBN 978-5-9908982-3-3

В книге рассмотрены основные особенности строения и реакционной способности донорно-акцепторных циклопропанов. Систематизированы основные способы их получения: реакцией диазосоединений с непредельными соединениями, через цинкорганические соединения (реакция Симмонса—Смита) и илиды серы (реакция Кори-Чайковского). Обсуждены возможности перспективных методов синтеза этих соединений. Проведен анализ новых типов превращений донорно-акцепторных циклопропанов - реакции димеризации.

Книга будет полезна студентам, аспирантам и научным работникам, интересующимся химией малых циклов и органическим синтезом с участием циклопропановых производных.

*Издание осуществлено при финансовой поддержке  
Российского научного фонда по проекту № 14-13-01054*

**ISBN 978-5-9908982-3-3**

© Менчиков Л.Г., Новиков Р.А.,  
Томилов Ю.В., 2016

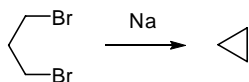
# Оглавление

<b>Введение .....</b>	<b>5</b>
<b>Глава 1. Синтез донорно-акцепторных циклопропанов .....</b>	<b>35</b>
1.1. Реакции циклопропанирования диазосоединениями .....	36
Реакции диазокарбонильных соединений с алкенами ....	36
Алкилдиазоацетаты .....	37
Диазомалоновые эфиры .....	45
Другие диазокарбонильные соединения .....	47
Циклометиленирование олефинов диазометаном .....	48
Арилдиазометаны .....	50
Внутримолекулярные реакции диазосоединений .....	52
1.2. Реакция Симмонса—Смита .....	52
1.3. Иницируемое реакцией Михаэля замыкание цикла .....	63
Реакция Кори—Чайковского .....	63
Другие илиды .....	68
1.4. Другие методы синтеза донорно-акцепторных циклопропанов .....	71
Реакции алкенов с галогенкарбенами и последующее восстановление .....	72
Реакции циклоалкилирования СН-кислот .....	73
Реакции присоединения 2-галогенмалонатов к стиrolам	75
Реакции карбеновых комплексов Фишеровского типа ...	78
<b>Глава 2. Реакции димеризации донорно-акцепторных         циклопропанов .....</b>	<b>91</b>
2.1. Реакции формального циклоприсоединения и образование ациклических димеров .....	95
2.2. Реакции димеризации с аннелированием по ароматическому кольцу .....	100
2.3. Механизм димеризации ДАЦ с участием 1,3-цвиттер-ионов .....	115
2.4. Реакции димеризации ДАЦ с «миграцией положительного заряда» .....	119
2.5. Димеризация 2-стирилциклопропан-1,1-ди- карбоксилата .....	130
2.6. Процессы димеризации с участием функциональных групп ДАЦ и дополнительных субстратов .....	138
<b>Заключение .....</b>	<b>157</b>

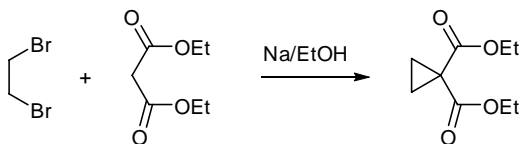
# ВВЕДЕНИЕ

Одним из интенсивно развивающихся разделов современной органической химии является химия напряженных органических молекул, в первую очередь производных циклопропана [1, 2]. Несмотря на высокую энергию напряжения, соединения с трехуглеродным циклом оказываются стабильными и имеют большое практическое значение, в частности в качестве биологически активных соединений. Так, сам незамещенный циклопропан является анестетиком [3]. Циклопропановое кольцо входит в состав порядка 4000 природных веществ [4-14]. Среди циклопропановых производных в настоящее время известно большое количество соединений с разнообразными видами биологической активности, в том числе ингибиторы ферментов, инсектициды и гербициды, соединения с противогрибковой, антимикробной, антибиотической, антибактериальной, противоопухолевой и противовирусной активностью [15-17]. Кроме того, циклопропановые производные участвуют в важных биохимических процессах [18-26].

Химия циклопропановых соединений ведет свой отсчет с 1882 г., когда был получен сам незамещенный циклопропан внутримолекулярной реакцией Вюрца из 1,3-дибромпропана [27].



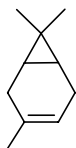
Первый представитель замещенных соединений циклопропанового ряда — диэтиловый эфир циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты — был синтезирован спустя два года, в 1884 году [28].



Долгое время соединения с трехуглеродным циклом оставались экзотикой, и химия циклопропановых соединений стала интенсивно изучаться лишь с развитием химии карбенов [29]. При этом были открыты соединения с трехчленными карбоциклами и среди природных продуктов [4, 14, 30], в частности

среди терпенов [5, 11], лигнанов [11, 31], феромонов [32] и пиретринов (производных хризантемовой и пиретриновой кислот) [33].

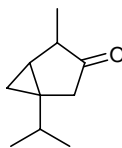
## Природные моно- и дитерпены с циклопропановым фрагментом



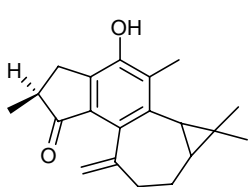
Карен  
(carene)



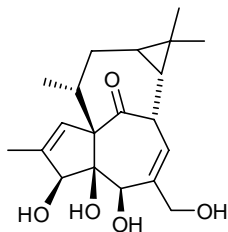
Сабинен  
(sabinene)



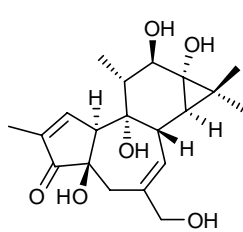
Туйон  
(thujone)



Жатрофолон А  
(jatrophone A)

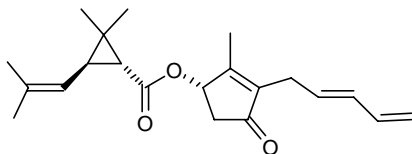


Ингенол  
(ingenol)

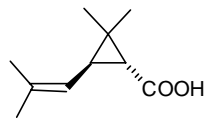


Форбол  
(phorbol)

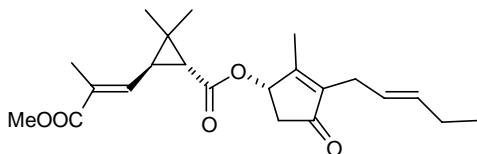
## Природные пиретрины



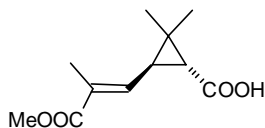
Пиретрин I  
(pirethrin I)



Хризантемовая кислота  
(chrysanthemic acid)



Жасмолин II  
(jasmolin II)

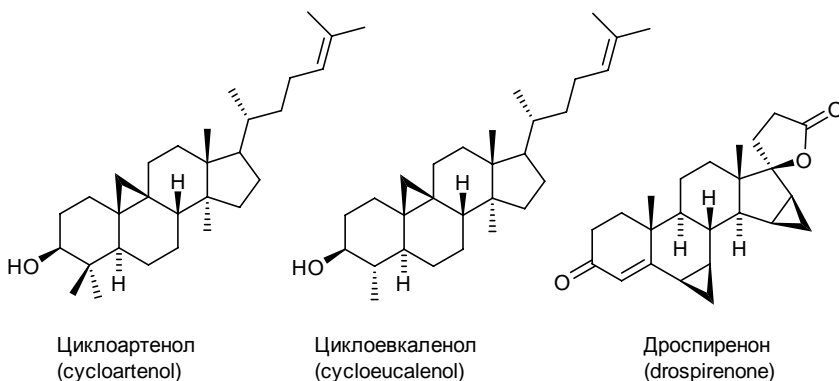


Пиретриновая кислота  
(pyrethric acid)

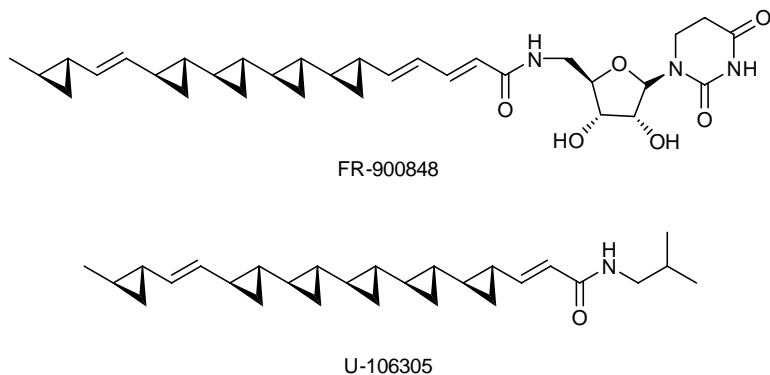
Особенно больших успехов химия циклопропанов достигла за последние 15–20 лет. В частности циклопропановое кольцо было обнаружено в стероидах [34]. Так, циклоартенол является отправной точкой для синтеза почти всех растительных стероидов, делает их химически отличными от стероидов грибов и животных, биосинтез которых происходит на основе ланостерина.

В это же время было сделано множество неожиданных открытий, в частности найдены природные соединения с четырьмя (FR-900848, нетоксичный противогрибковый препарат против *Aspergillus fumigatus*) и даже пятью связанными подряд циклопропильными группами (U-106305, мощный

### Природные циклопропансодержащие стероиды

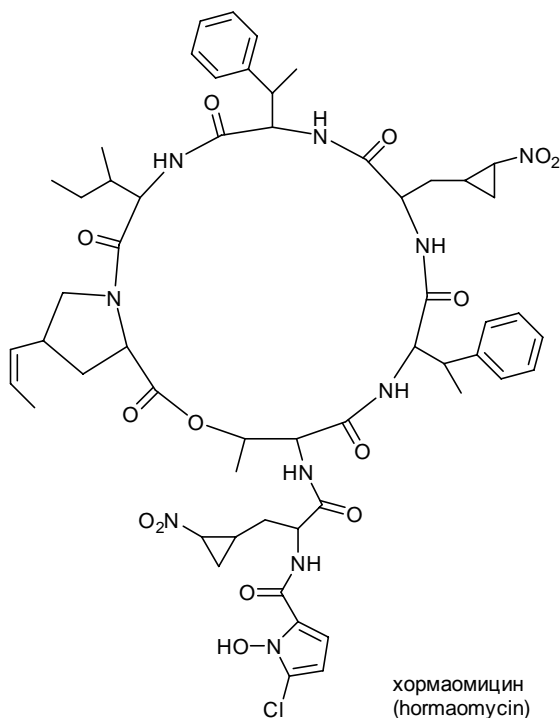


### Полициклопропановые природные соединения



ингибитор белка-переносчика эфиров холестерина — СЕТР, потенциальный препарат для лечения ишемической болезни сердца) [35, 36].

Еще одним необычным природным соединением с трехчленным циклом оказался и выделенный из некоторых видов *Streptomyces* антибиотик хормаомицин (hormaomycin) [37, 38], который представляет собой октапептид, содержащий две молекулы 2-нитрозамещенных производных циклопропилаланина.

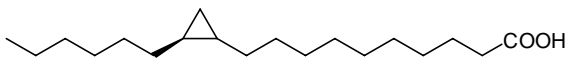


Циклопропансодержащие липиды (миколовые кислоты) были обнаружены и среди компонентов клеточной стенки бактерии *Mycobacterium tuberculosis* — возбудителя туберкулеза [39–42], а также в ряде других природных объектов [4].

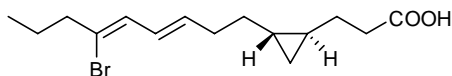
Среди других циклопропансодержащих природных продуктов отметим амбрутицин (ambruticin), представляющий новый класс противогрибковых антибиотиков, выделенных из штамма *Polyangium cellulosum* [43]; антимитотический агент курацин А



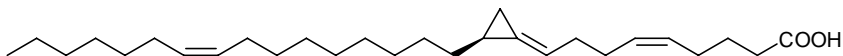
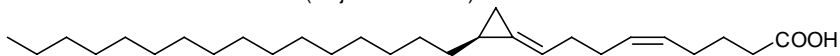
## Различные природные липиды с трехчленным циклом



лактобацилловая кислота  
(lactobacillic acid)

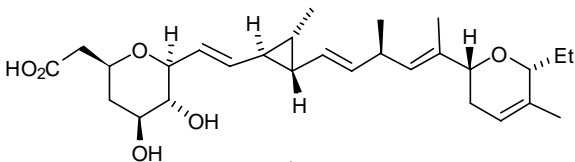


маюскуловая кислота  
(majusculoic acid)

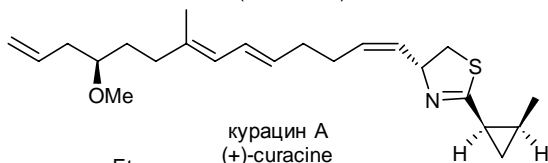


амфимиковые кислоты  
(amphimic acids)

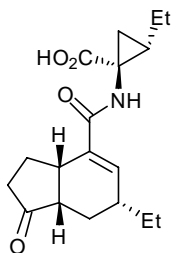
## Различные циклопропансодержащие природные продукты



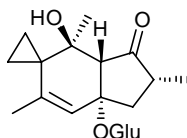
амбрутицин  
(ambruticin)



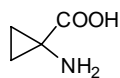
курацин А  
(+)-curacine



коронатин  
(+)-coronatine



птаквилозид  
(+)-ptaquiloside



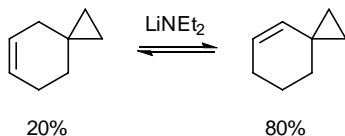
1-аминоциклопропан-  
1-карбоновая кислота  
(ACC)

(cucurbitacin), выделенный из цианобактерий [44], и фитотоксин коронатин (coronatine), производимый бактерией *Pseudomonas syringae* [45]. Известен также противоопухолевый гликозид птаквилосид (ptaquiloside), выделенный из папоротника вида орляк обыкновенный (*Pteridium aquilinum*) [46]. Наконец, в растительном мире распространена 1-аминоциклопропан-1-карбоновая кислота (АСС), которая играет важную роль в биосинтезе растительного гормона этилена [47, 48].

Кроме того, бурное развитие получила химия аминокислот, содержащих циклопропильную группу [49, 50]. Многие аминокислоты, их различные производные и ряд других природных соединений имеют важную биологическую активность, и сейчас для их модификации (особенно по положению рядом с атомом азота) вместо традиционного изопропильного или *гем*-диметильного фрагмента широко используют циклопропильную группу, которая позволяет получать соединения с более высокой физиологической активностью. Таким путем были синтезированы, например, антибиотики широкого спектра действия — ципрофлоксацин, тровафлоксацин и моксифлоксацин. Более 100 известных лекарственных препаратов содержат в своей структуре циклопропановый фрагмент, причем 8 из них входят в список «бестселлеров» (самых продаваемых, в скобках указана позиция в этом списке) препаратов в США (2012) [4].

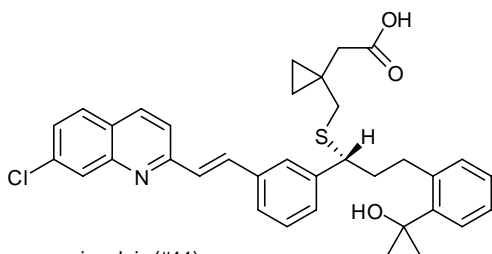
В настоящее время соединения ряда циклопропана превратились в доступные и удобные синтоны для использования в направленном органическом синтезе. Они широко применяются в качестве исходных реагентов в синтезе различных соединений, в том числе природных веществ [14, 30, 31, 50–54].

Циклопропаны демонстрируют широкий диапазон как физико-химических и структурных характеристик, так и реакционной способности. Так, экстремально высокий  $\pi$ -характер связей C—C в циклопропане делает возможным их сопряжение с двойными C=C-связями [55].

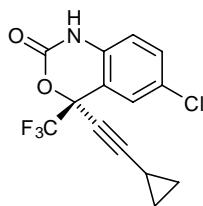


Наибольшее применение в органическом синтезе получили различные реакции присоединения, циклизации и перегруппировки циклопропановых производных, а также реакции, основанные на способности циклопропанов стабилизировать

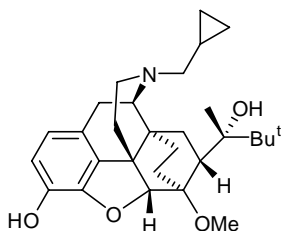
## Лекарственные препараты — «бестселлеры»



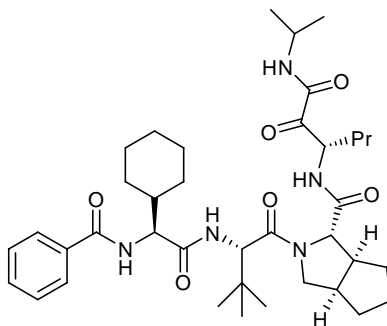
singulair (#11)  
treatment of asthma



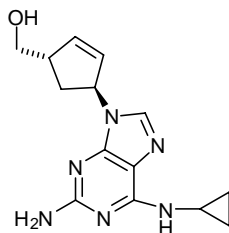
Efavirenz (#14 in Atripla)  
HIV antiviral



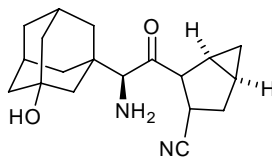
Buprenorphine (#34 in Suboxone)  
treat opioid add



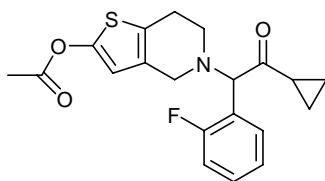
Incivек (#39)  
antiviral



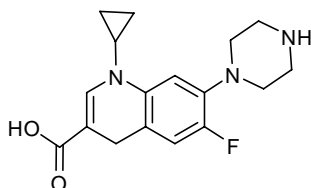
Abacavir (#130 in Epzicom)  
HIV antiviral



Onglyza (#146)  
antidiabetic



Effient (#184)  
platelet aggregation inhib.



Ципрофлоксацин  
ciprofloxacin (#195 in Ciprodex)

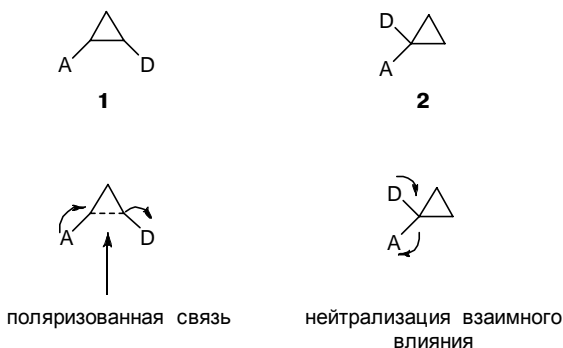
карбокатионный центр. Это обусловлено особенностями строения трехуглеродного цикла, в частности высоким  $\pi$ -характером связей и сильной их деформацией [56, 57]. Поэтому раскрытие трехчленного цикла может выступать в качестве движущей силы многих превращений циклопропановых соединений. Однако, несмотря на высокую энергию напряжения трехуглеродного цикла (27.5 ккал/моль), связи С—С в циклопропане кинетически весьма инертны, т.е. существенный вклад в реакционную способность соединений с трехчленным карбоциклом вносят кинетические факторы. Поэтому для проведения реакций с их участием обычно требуется дополнительная активация, что можно осуществить как действием внешних факторов (более жесткие условия проведения реакции, например, повышенная температура, более активные реагенты), так и путем введения в трехчленный цикл активирующих групп.

Для повышения реакционной способности (активирования) соединений циклопропанового ряда наибольшее распространение получило введение различных заместителей в трехчленный цикл. Благодаря этому обеспечивается высокая селективность реакций с участием таких циклопропановых соединений. К настоящему времени накоплен большой фактический материал о влиянии заместителей на геометрию трехуглеродного цикла и его энергетические характеристики [56]. В работе [58] суммированы правила для предсказания изменений в длинах углерод—углеродных связей в циклопропановом кольце:  $\pi$ -электроноакцепторные, а также  $\pi$ - и  $\sigma$ -электронодонорные заместители вызывают удлинение близлежащих и укорочение противоположной связи, в то время как  $\sigma$ -электроноакцепторные заместители действуют противоположным образом. Учитывая обычно наблюдаемую симбатную зависимость между длиной углерод—углеродной связи и ее реакционной способностью, а также особенности влияния донорных и акцепторных заместителей в разных конформациях [53], следует ожидать предпочтительного разрыва близлежащих к таким заместителям связей цикла. Таким образом, наиболее высокой реакционной способностью связей С—С (более легкое раскрытие) в трехуглеродном цикле обладают замещенные циклопропаны, в которых донорные и акцепторные заместители находятся в вицинальном положении, как в соединении **1** (рис. 1). За счет пуш-пульного эффекта (синергетического влияния) вицинально расположенных донорно-акцепторных заместителей, связь С—С между этими группами в молекуле **1** оказывается

экстремально поляризована и, как следствие, может легко претерпевать различные превращения с ее раскрытием. Многочисленные экспериментальные данные подтверждают эти заключения [59-61]. В настоящее время химия таких активированных циклопропанов **1** изучается очень интенсивно и выделилась в самостоятельное направление, а сами циклопропаны, у которых в вицинальных положениях цикла находятся электроноакцепторные и электронодонорные активирующие функциональные группы, получили название донорно-акцепторные циклопропаны (ДАЦ). Именно таким соединениям и посвящена данная монография.

Среди электроноакцепторных функциональных групп наибольшее распространение получили алкоксикарбонильные, карбонильные, нитрильные, сульфонильные и нитрогруппы, а электронодонорные заместители представлены такими фрагментами, как арильные, алкильные или алкенильные группы и гетероатомы.

В противоположность этому, донорные и акцепторные группы в циклопропане **2** (см. рис. 1), расположенные геминально, взаимно нивелируют влияние друг друга и практически не влияют на поляризацию связей рядом с ними, т.е. не активируют связи, находящиеся в трехчленном цикле. В результате такие производные по своей реакционной способности мало отличаются от циклопропановых углеводородов и здесь обсуж-



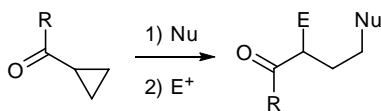
**Рисунок 1.** Циклопропаны с донорно-акцепторными заместителями. **D** — электроно-донорные группы (Alk, Ar, OR, SR, NR<sub>2</sub>, SiR<sub>3</sub>), **A** — электроноакцепторные группы (CO<sub>2</sub>R, CN, C(O)R, SO<sub>2</sub>Ph, P(O)(OR)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>).

даться не будут. За рамками данной книги также останутся циклопропаны, содержащие исключительно донорные заместители. Такие соединения представляют определенный интерес в направленном синтезе, однако их химия еще только начинает развиваться [62].

Пуш-пульный эффект донорных и акцепторных заместителей в ДАЦ вызывает сильную поляризацию вицинальной связи С–С, благодаря чему становятся осуществимыми различные пути реакций трехуглеродного цикла, в частности реакции с раскрытием циклопропанового кольца, циклоприсоединение и перегруппировки. Реакции ДАЦ можно разделить на несколько основных классов по их механизмам и характеру образующихся

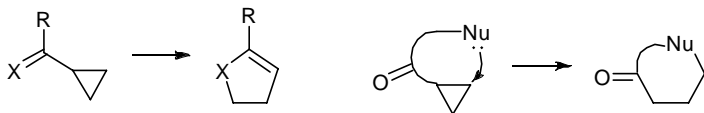
### Схема 1. Основные типы реакций с участием ДАЦ.

1. Реакции раскрытия циклопропанового кольца нуклеофилами/электрофилами:

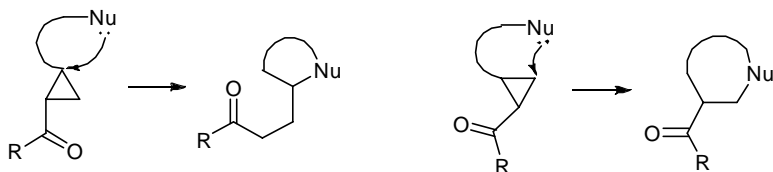


2. Внутримолекулярные реакции циклизации:

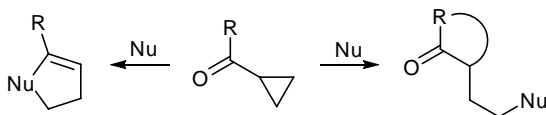
а) нуклеофил в составе ацильной группы:



б) нуклеофил присоединен к циклопропановому кольцу:



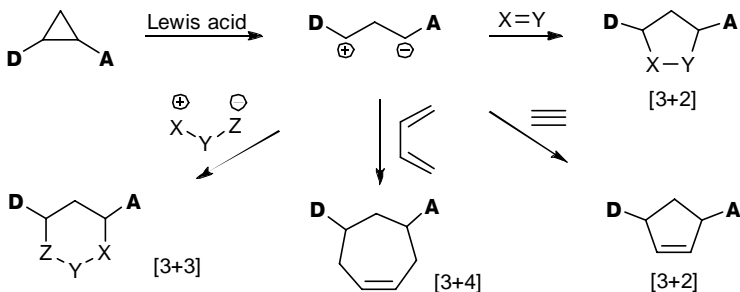
3. Реакции циклизации с участием внешних нуклеофилов:



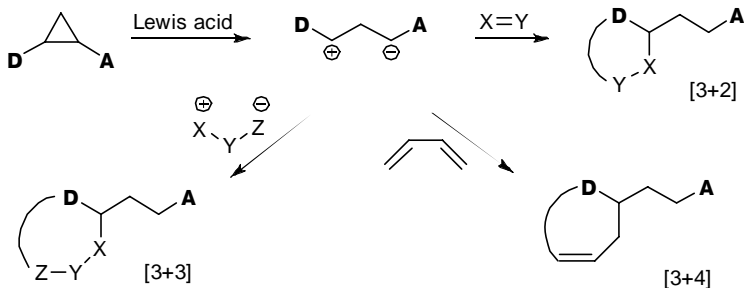
продуктов (схема 1) [60, 63]. Первый класс реакций предполагает раскрытие циклопропанового кольца под действием нуклеофилов и электрофилов с образованием продуктов линейного строения (схема 1, путь 1). К этому же классу можно отнести реакции изомеризации донорно-акцепторных циклопропанов в соответствующие алкены [60].

Особняком стоят реакции циклизации ДАЦ. Они протекают по такому же механизму, как и реакции раскрытия циклопропанов под действием нуклеофилов, однако образующийся сначала ациклический продукт циклизуется в условиях реакции. Процессы циклизации протекают как с участием внешних нуклеофилов (обычно гетероатомный нуклеофил) (см. схему 1,

#### 4. Реакции формального циклоприсоединения:



#### 5. Реакции аннелирования:



путь 3), так и внутримолекулярно; в последнем случае нуклеофил присоединен к циклопропановому кольцу (см. схему 1, путь 2б) или к карбонильной группе (см. схему 1, путь 2а), что определяет тип образующихся циклических соединений [63].

Интересной и достаточно новой группой превращений донорно-акцепторных циклопропанов являются реакции циклоприсоединения (см. схему 1, путь 4). Они характерны именно для ДАЦ и не реализуются для циклопропанов с другими, неактивирующими заместителями, что позволяет выделить ДАЦ в отдельный класс соединений. Возможность протекания таких реакций связана со способностью ДАЦ проявлять свойства 1,3-цвиттер-ионов, образующихся в результате разрыва ослабленной  $\sigma$ -связи циклопропанового кольца. Обычно для этого требуется присутствие достаточно сильной кислоты Льюиса (это обуславливает выбор используемых функциональных заместителей в циклопропановом кольце), хотя известны немногочисленные примеры, когда такие превращения протекают термически. Известны реакции [3+2]-, [3+3]- и [3+4]-циклоприсоединения донорно-акцепторных циклопропанов к кратным связям, другим 1,3-диполям и диенам с образованием 5-, 6- и 7-членных карбо- и гетероциклов (см. схему 1, путь 4). Следует отметить, что хотя эти процессы и называют реакциями циклоприсоединения, зачастую они являются ими лишь формально, поскольку протекают по ступенчатым механизмам без синхронного перекрывания орбиталей в переходном состоянии [60, 63–67].

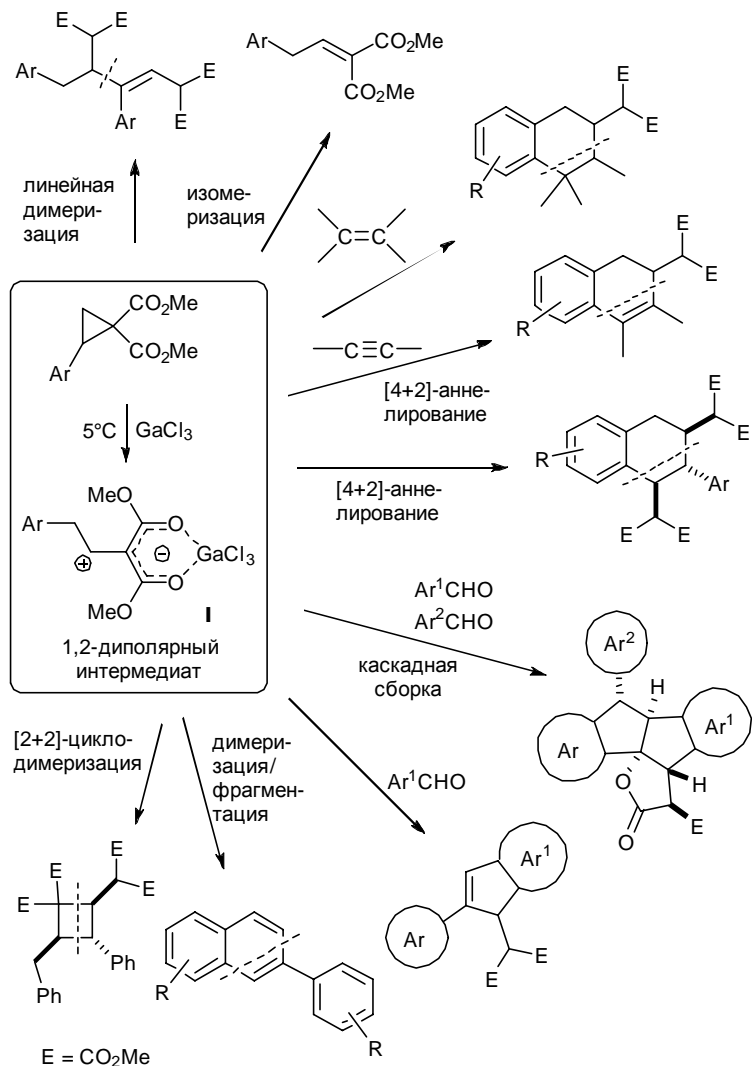
Отдельной, новой группой процессов, впервые обнаруженных всего несколько лет назад, являются реакции аннелирования ДАЦ. К настоящему моменту известны реакции [3+2]-, [3+3]- и [3+4]-аннелирования ДАЦ с алкенами, алкинами, диенами и другими ДАЦ, протекающие с образованием 5-, 6- и 7-членных карбоциклов (см. схему 1, путь 5). В отличие от реакций формального циклоприсоединения образующийся цикл замыкается не на атом углерода, содержащий акцепторный заместитель, а на донорный ароматический заместитель [67]. Несомненно, это очень интересный класс процессов, открывающий новый путь к синтезу конденсированных полициклических соединений.

Наконец, в отдельную группу можно выделить реакции ДАЦ и, в частности превращения 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов, сопровождающиеся гидридным сдвигом, т.е. протекающие со “смещением положительного заряда” от бензильного центра первоначально генерируемого 1,3-цвиттер-иона **I** (схема 2). Следует отметить, что такой процесс достигается



исключительно использованием безводного  $\text{GaCl}_3$ , в результате чего ДАЦ выступают в качестве источников 1,2-двигтер-ионных комплексов с трихлоридом галлия **I**. При 0–10°C в растворе эти интермедиаты оказались достаточно устойчивыми ( $t_{1/2} \sim 6$  ч), что

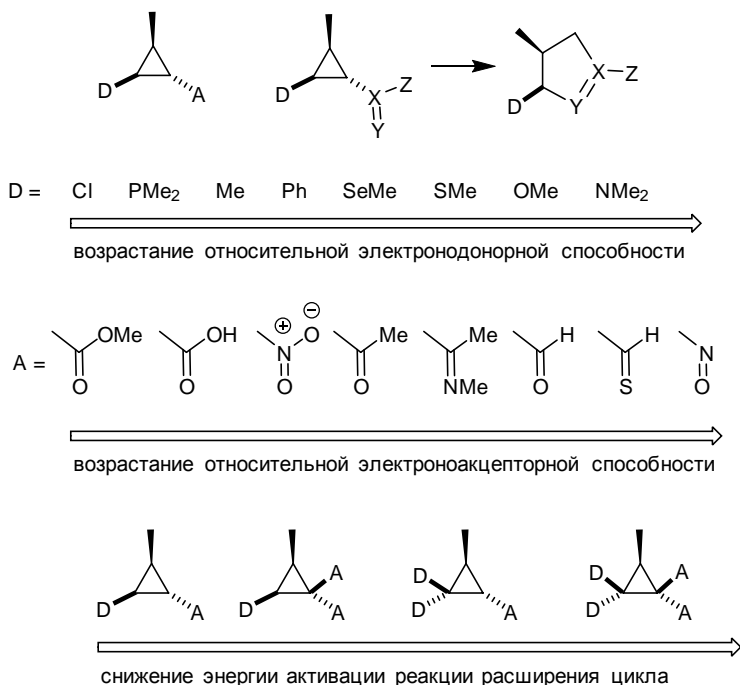
**Схема 2.** Основные типы реакций ДАЦ с участием 1,2-двигтер-ионов.



позволило изучить их с помощью спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{71}\text{Ga}$  (см. [68]). На основе генерирования 1,2-цвиттер-ионов были разработаны новые типы химических превращений ДАЦ с алкенами [69, 70], алкинами [71], ароматическими альдегидами [72], а также реакции изомеризации [73] и димеризации [74, 75] (схема 2).

Реакции димеризации ДАЦ, протекающие под действием кислот Льюиса, в том числе под действием трихлорида галлия, подробно рассмотрены в главе 3.

В настоящее время вицинально замещенные донорно-акцепторные циклопропаны нашли широкое применение в органической химии, в частности в синтезе карбо- и гетероциклов, что побуждает всесторонне изучать эти соединения. Так, чтобы количественно оценить поляризационное влияние



**Рисунок 2.** Влияние природы заместителей в ДАЦ на их реакционную способность [76, 77]. Акцепторный заместитель А — группа  $\text{X}(=\text{Y})\text{Z}$ .

различных донорных и акцепторных заместителей, были проведены систематические расчеты реакции перегруппировки ДАЦ с расширением цикла (рис. 2) [76].

Как и следовало ожидать, меньшие значения энергии активации наблюдаются для сильных донорных и акцепторных заместителей. В большинстве случаев донорный заместитель оказывает большее влияние, чем акцепторный. При введении в геминальное положение дополнительно такого же акцепторного и/или донорного заместителя происходит дальнейшее снижение энергии активации без существенного влияния на энтальпию реакции [76]. В результате предложен метод комбинации донорных и акцепторных заместителей, облегчающий реакции расширения трехчленного кольца по синхронному механизму, в отличие от гетеролитических превращений с раскрытием цикла, для которых характерны высокие значения энергии активации.

Благодаря особенностям строения ДАЦ, их высокой реакционной способности и большому синтетическому потенциалу они привлекают к себе повышенное внимание. Один из первых обзоров [59] по донорно-акцепторным циклопропанам был опубликован еще в 1988 г. За последние 10–15 лет было опубликовано несколько обзоров по синтезу и реакционной способности ДАЦ. Так, в обзоре [60] (2003 г.) обсуждались синтетические аспекты применения ДАЦ в качестве полупродуктов в синтезе природных соединений с акцентом на реакции с раскрытием циклопропанового кольца по активированной С–С-связи. Достижения в области формирования и использования ДАЦ в качестве диполярофилов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения были суммированы в обзоре [64] (2007 г.). В 2008 г. были подробно рассмотрены ДАЦ [78], в которых в качестве донорного заместителя выступает триалкилсилилметильная группа. В 2009 г. вышла работа [79], посвященная внутримолекулярной циклизации с раскрытием циклопропанового кольца, в основном формальной гомореакции циклизации Назарова. Тогда же был опубликован и обзор [65] по методам формирования функционализированных гетероциклов по реакции расширения циклопропанового кольца и их применению в синтезе природных гетероциклов. В 2010 г. были подробно описаны [80] внутримолекулярные реакции циклоприсоединения циклопропанов (реакции аннелирования) и последующие превращения полученных аддуктов в синтезе природных веществ. В том же году вышел обзор [66], посвященный реакциям аннелирования ДАЦ со связью С=О

различных альдегидов, приводящим к синтезу структурно разнообразных тетрагидрофуранов. В 2011 г. появилось сообщение [67] о реакциях [3+2]-циклоприсоединения на основе ДАЦ с образованием различных циклических систем для построения высокофункционализированных карбо- и гетероциклических соединений. В том же году [81] была опубликована статья по синтезу и реакционной способности замещенных по гетероатому донорно-акцепторных циклопропанов, в том числе формальной гомо-реакции циклизации Назарова, а также обзор [82], посвященный применению реакции Бюхнера для полного синтеза природных соединений. Кроме того, в 2012 г. вышли обзоры [52, 83] о применении ДАЦ в направленном синтезе ряда природных соединений. Впоследствии были суммированы [84] новые достижения в реакциях расширения трех- и четырехчленных циклов с использованием различных металл-содержащих катализаторов. В 2014 г. в работе [85] обсуждены асимметрические реакции ДАЦ с раскрытием кольца и реакции аннелирования в синтезе лигандов для энантиоселективных катализаторов, а в обзоре [77] рассмотрена внутримолекулярная циклизация ДАЦ с раскрытием трехуглеродного кольца. В обзоре с громким названием «Новый золотой век донорно-акцепторных циклопропанов» [61] (2014 г.) систематизированы пути применения ДАЦ как «строительных блоков» в реакциях с раскрытием цикла, реакциях циклоприсоединения и перегруппировках для построения сложных органических молекул. В том же году в обзоре [86] были рассмотрены реакции циклизации и аннелирования азотзамещенных циклопропанов и циклобутанов, в работе [87] — химия ДАЦ с алкенильными- или алкилиденовыми заместителями, а в статье [88] — реакции циклизации Назарова, в том числе включающие ДАЦ. В 2015 г. был опубликован обзор [89], посвященный димеризации донорно-акцепторных циклопропанов. Тогда же вышла статья [90] о синтезе карбоциклов из донорно-акцепторных циклопропанов в результате раскрытия малого цикла и реакций циклоприсоединения (как межмолекулярных, так и внутримолекулярных). В 2016 г. опубликована диссертация [91] о синтезе и реакционной способности донорно-акцепторных аминокциклопропанов и аминокциклобутанов, в которую органически вошли данные из более раннего (2014 г.) обзора [86]. Наконец, в июне 2016 г. вышел специальный выпуск *Israel Journal of Chemistry* (Volume 56, Issue 6-7, Pages 365-577), посвященный химии ДАЦ.

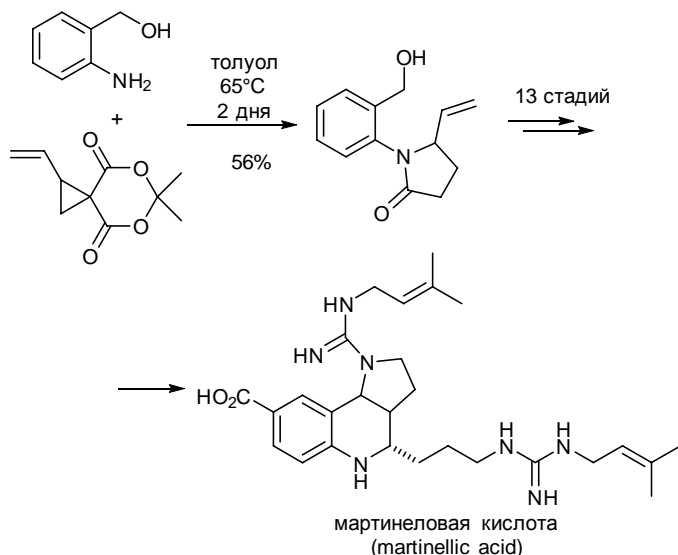
За последнее десятилетие был продемонстрирован огромный потенциал донорно-акцепторных циклопропанов в качестве ключевых полупродуктов в органическом синтезе. Синергетическое действие заместителей разной электронной природы значительно облегчает вступление ДАЦ в различные реакции. Так, были открыты многочисленные реакции циклоприсоединения и аннелирования с участием ДАЦ, которые легли в основу препаративных методов синтеза различных пяти-, шести- и семичленных карбо- и гетероциклических соединений. Ниже приведены примеры применения ДАЦ в синтезе некоторых природных соединений.

В 2001 г. Снайдер с сотр. [92] сообщили об использовании активированного циклопропана — производного кислоты Мельдрума — для конструирования пирролидинового кольца в полном синтезе мартинеловой кислоты (схема 3).

Рейсер с сотр. [93, 94] применили новую методологию в синтезе бутиролактонов, исходя из активированных циклопропанов, для последующего получения нескольких природных соединений.

Особенно впечатляющим было использование каскада реакций с участием ДАЦ для синтеза арглабина [94]. Синтез

**Схема 3**



начинался с диастереоселективного аллилирования формил-циклопропана в присутствии трифторида бора. Образовавшееся соединение под действием основного катализатора раскрывалось

Схема 4

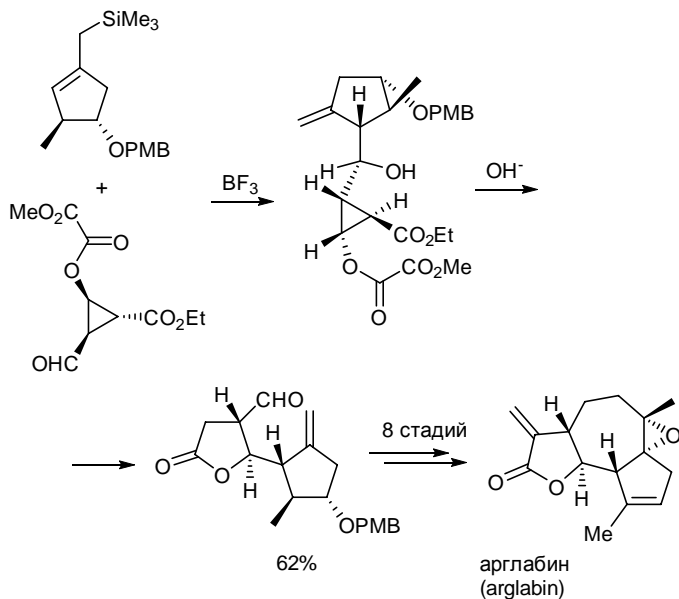
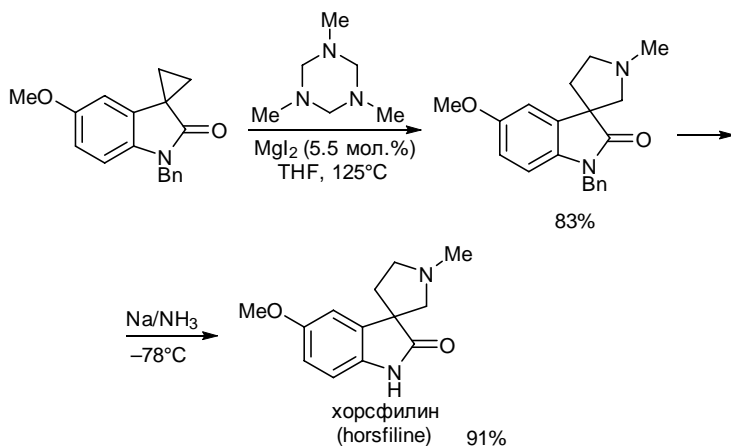


Схема 5

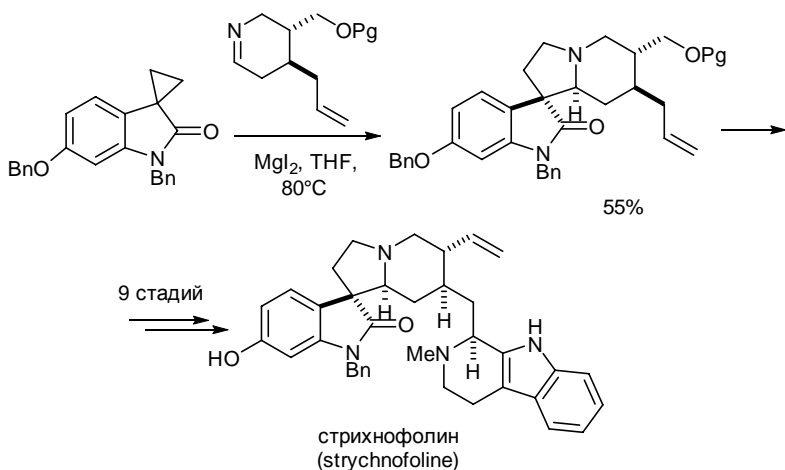


с последующей лактонизацией. Далее полученный продукт уже использовался для построения циклической системы арглабина (схема 4).

Широкий потенциал реакций циклоприсоединения ДАЦ был продемонстрирован на примере полных синтезов хорсфилина, стрихнофолина и спиротрипростатина В (см. [95-100]). Для этого использовались реакции формального [3+2]-циклоприсоединения иминов с оксоиндолциклопропанами с образованием спиро[пирролидин-3,3'-оксоиндолов]. В случае хорсфилина [95] метилимин генерировали *in situ* из соответствующего тримера (схема 5).

Для стрихнофолина [96, 98] использовали циклический имин, и наблюдалось образование только одного диастереомера (схема 6).

Схема 6



Для синтеза спиротрипростатина В [98, 99] авторы использовали замещенный циклопропан, причем в ходе реакции получалась смесь диастереомерных соединений в соотношении 6:1, которое сохранялось и в конечном продукте (схема 7).

Недавно Ледук и Керр [101] применили разработанную ими внутримолекулярную реакцию формального [3+2]-циклоприсоединения оксимов и активированных циклопропанов в

полном синтезе (–)-аллосекурина. Разрыв связи N–O в бициклическом продукте приводит к соединению с пирролидиновым циклом, содержащимся в конечном природном соединении (схема 8).

Схема 7

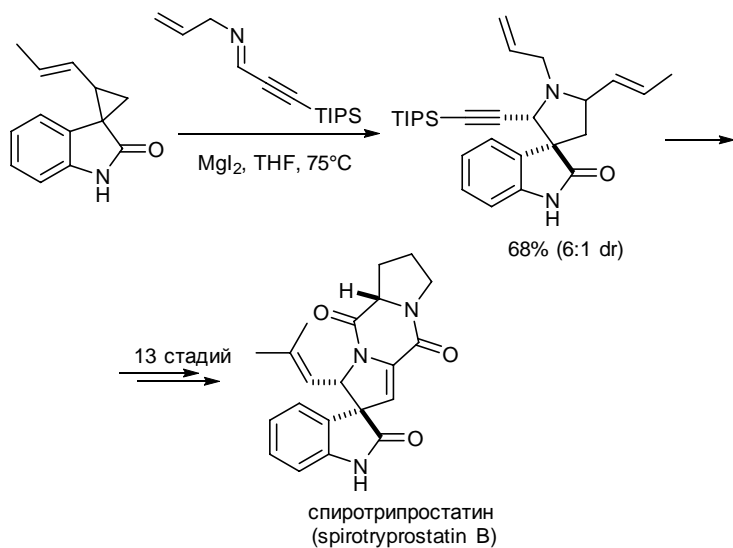
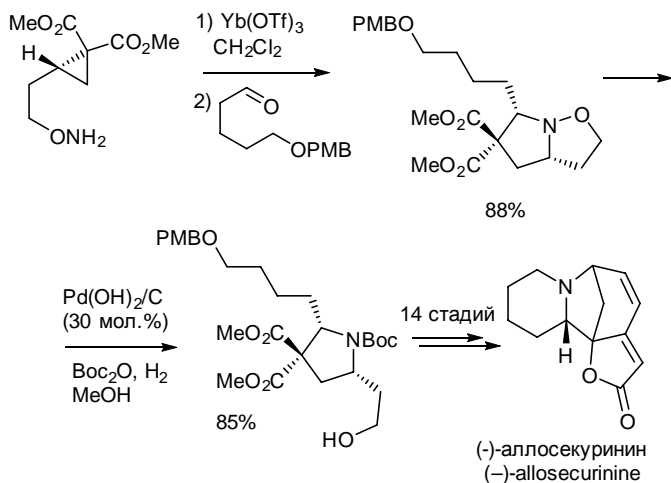


Схема 8





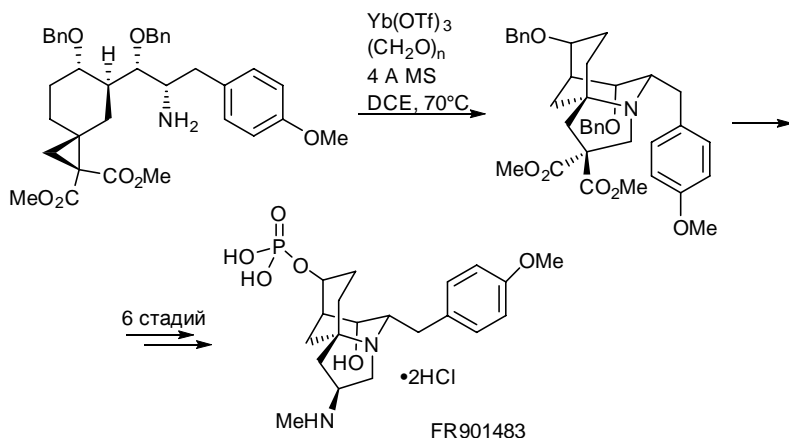
Внутримолекулярное циклоприсоединение имина и активированного циклопропана было использовано для построения циклической системы природного соединения FR901483 (схема 9) [102].

Пагенкофф и сотр. [102, 103] использовали циклоприсоединение ДАЦ с нитрилами для синтеза индольных алкалоидов. Тетрагидроиндол получали по реакции циклоприсоединения с последующим каталитическим дегидрированием в присутствии Pd/C в соответствующий индол, который затем превращали в гониомитин и квебрахамин (схема 10).

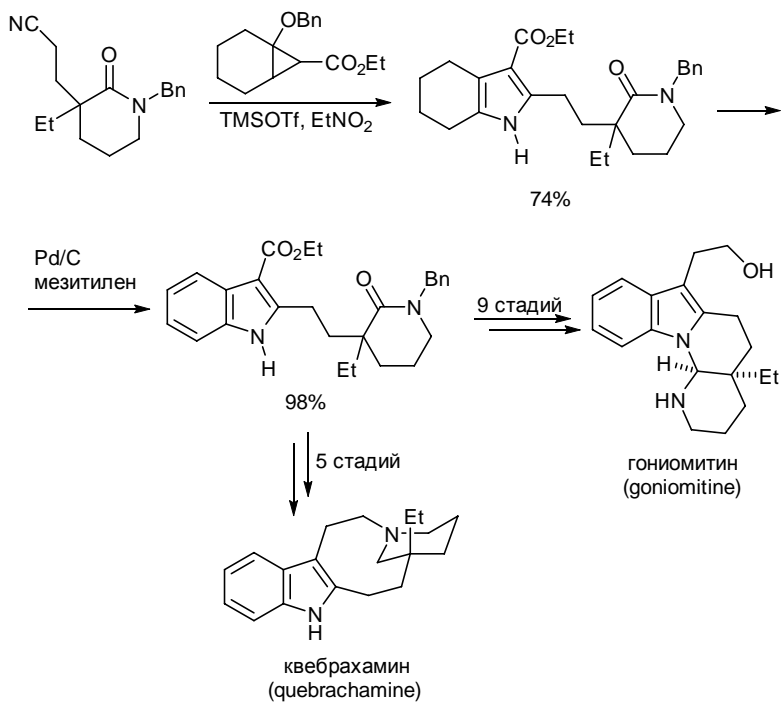
Использование реакции формального [3+3]-циклоприсоединения активированных циклопропанов в полном синтезе интенсивно изучалось группой Керра [104-107]. Эти реакции открывают эффективный путь синтеза природных соединений, содержащих тетрагидрооксазиновую систему, что и было продемонстрировано в 2006 г. [104] в модельных синтезах на пути к соединению FR90048266 и в полном синтезе (+)-филлантидина (схема 11).

Реакции формального [3+3]-циклоприсоединения не ограничиваются синтезом тетрагидрооксазин-содержащих природных соединений [105-107]. Связь азот–кислород может быть легко разорвана в условиях восстановления с образованием аминоспиртов. Активация спиртов и последующая циклизация

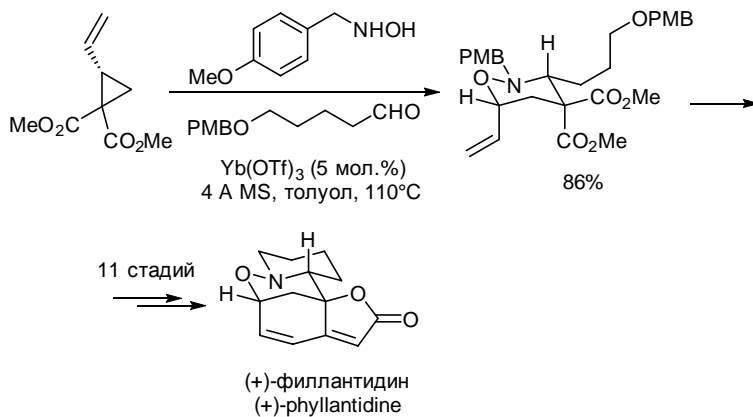
Схема 9



## Схема 10

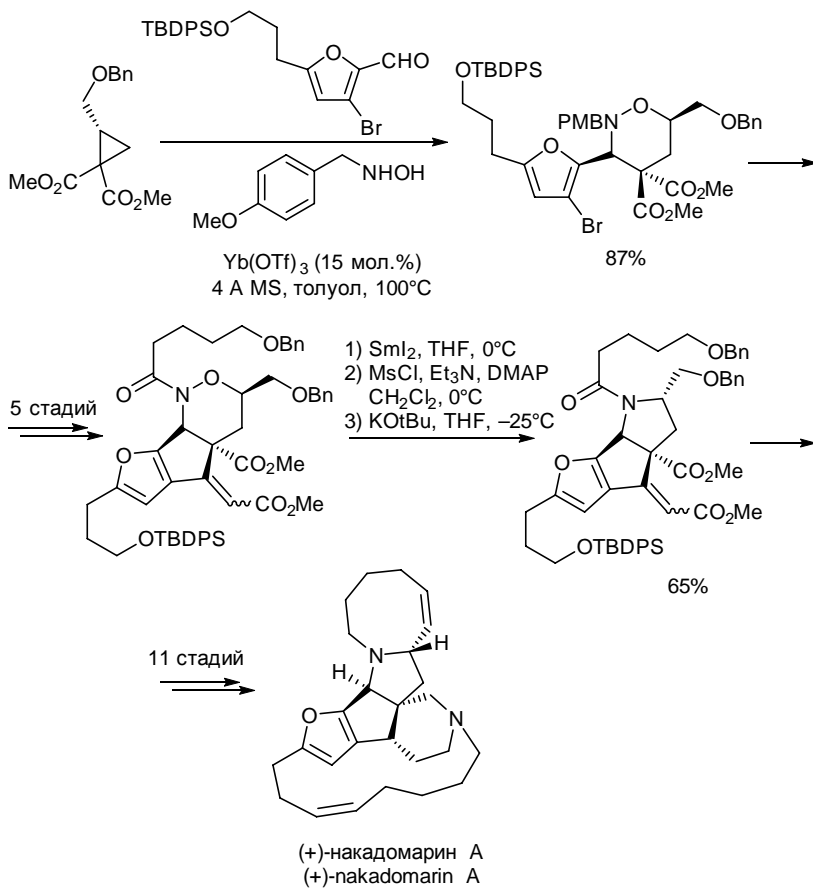


## Схема 11



позволяют получать пирролидиновые фрагменты, содержащиеся во многих природных соединениях. Такая стратегия позволила успешно осуществить полный синтез (+)-накадомарина А (схема 12) [105, 106].

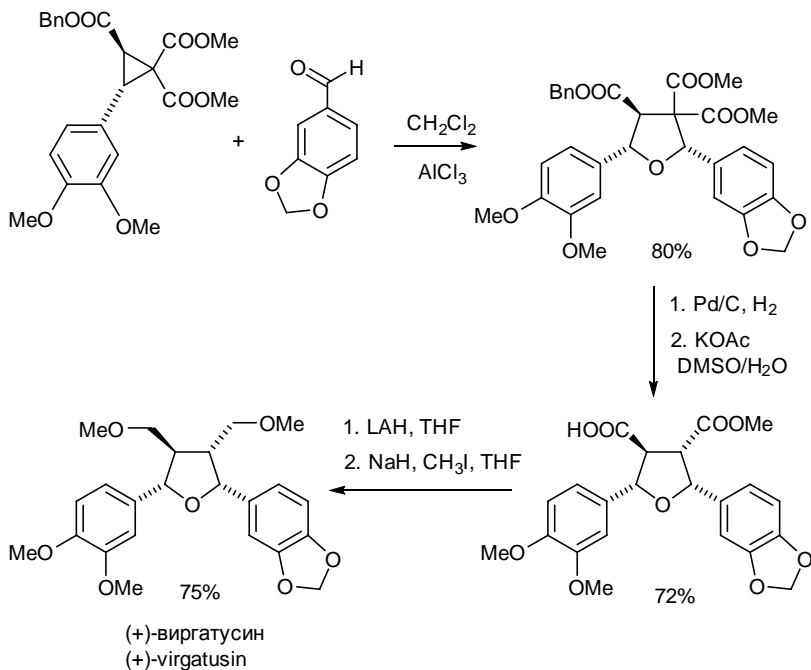
Схема 12



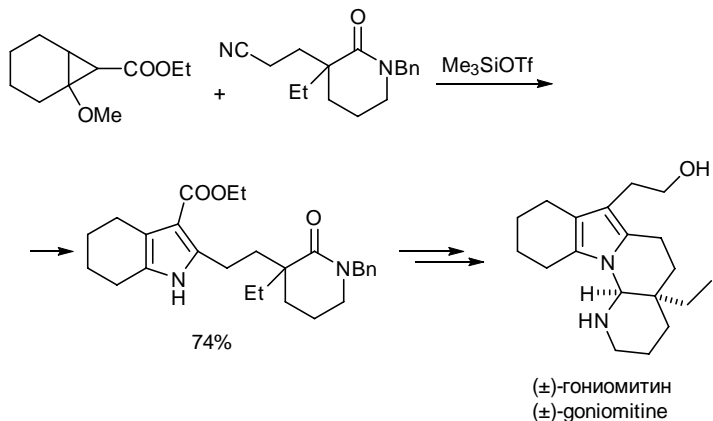
В синтезе природных соединений успешно были применены также катализируемые кислотами Льюиса реакции [3+2]-циклоприсоединения донорно-акцепторных циклопропанов и альдегидов. На их основе реализован селективный и простой путь к 2,5-*цис*-замещенным тетрагидрофуранам,

являющимся ядром фуранолигнанов. Такой путь лег в основу полного синтеза (+)-виргатусина, обладающего антибактериальным и противогрибковым действием (схема 13) [108].

**Схема 13**



**Схема 14**



Еще одна реакция [3+2]-циклоприсоединения ДАЦ с нитрилом была успешно использована в полном синтезе алкалоида (±)-гониомитина для построения базового скелета. Полный синтез включает 17 стадий и дает целевой продукт с суммарным выходом 5.2 % (схема 14) [109].

В данной монографии систематизированы литературные данные по синтезу различных донорно-акцепторных циклопропанов, обзорная литература по которым практически отсутствует, и подробно рассмотрены пути их димеризации под действием кислот Льюиса, впервые обнаруженные всего лишь 5–6 лет назад.

## Литература

1. A. Greenberg, J. F. Liebman. *Strained Organic Molecules. Organic Chemistry: A Series of Monographs 38*, Academic Press, New York, San Francisco, London, 1978.
2. B. Halton. *Advances in Strained and Interesting Organic Molecules, Volume 8*, Jai Press, Stamford, 2000.
3. E. I. Eger, B. Brandstater, L. J. Saidman, M. J. Regan, J. W. Severinghaus, E. S. Munson. *Anesthesiology*, **1965**, 26 (6), 771.
4. H. Pellissier. *Chiral Sulfur Ligands: Asymmetric Catalysis (RSC Catalysis Series)*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2009.
5. E. Breitmaier. *Terpenes*, Wiley, Weinheim, 2006.
6. E. Matsumura, M. Matsuda, F. Sato, H. Minami. *Natural Products: Phytochemistry, Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpenes*, Springer, Berlin, Heidelberg, 2013.
7. L. Crombie, M. Elliott. in *Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe / Progress in the Chemistry of Organic Natural Products / Progrès dans la Chimie des Substances Organiques Naturelles*, ed. L. Zechmeister, Springer, Vienna, 1961, pp. 120.
8. K. Yamada, M. Ojika, H. Kigoshi. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37 (13-14), 1818.
9. D. L. Boger, D. S. Johnson. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1996**, 35 (13-14), 1438.
10. P. Keglevich, A. Keglevich, L. Hazai, G. Kalas, C. Szantay. *Curr. Org. Chem.*, **2014**, 18 (15), 2037.
11. G. Schmeda-Hirschmann, F. Tschritzis, J. Jakupovic. *Phytochemistry*, **1992**, 31 (5), 1731.

12. R. Faust. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40 (12), 2251.
13. J. Salaün. *Topics in Current Chemistry 207. Small Ring Compounds in Organic Synthesis VI*, Springer, Berlin, Heidelberg, 2000.
14. Z. Rappoport. *The Chemistry of the Cyclopropyl Group. Volume 1*, Wiley, Chichester, New York, Bisbane, Toronto, Singapore, 1987.
15. D. Arlt, M. Jautelat, R. Lantzsch. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1981**, 20 (9), 703.
16. Y. Katsuda. *Pyrethroids: From Chrysanthemum to Modern Industrial Insecticide. Topics in Current Chemistry 314*, Springer, Berlin, Heidelberg, 2012.
17. F. Schröder. *Chemistry & Biodiversity*, **2014**, 11 (11), 1734.
18. C. D. Poulter. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74 (7), 2631.
19. L. A. Wessjohann, W. Brandt, T. Thiemann. *Chem. Rev.*, **2003**, 103 (4), 1625.
20. W. D. Nes. *Chem. Rev.*, **2011**, 111 (10), 6423.
21. J. H. Law. *Acc. Chem. Res.*, **1971**, 4 (6), 199.
22. C. J. Thibodeaux, W.-c. Chang, H.-w. Liu. *Chem. Rev.*, **2012**, 112 (3), 1681.
23. D. F. Iwig, A. Uchida, J. A. Stromberg, S. J. Booker. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127 (33), 11612.
24. G. D. Brown. *Natural Product Reports*, **1998**, 15 (6), 653.
25. M. J. Garson. *Chem. Rev.*, **1993**, 93 (5), 1699.
26. P. S. Coelho, E. M. Brustad, A. Kannan, F. H. Arnold. *Science*, **2013**, 339 (6117), 307.
27. A. Freund. *Journal für Praktische Chemie*, **1882**, 26 (1), 367.
28. W. H. Perkin. *Chem. Ber.*, **1884**, 17 (1), 54.
29. О. М. Неведов, А. И. Иоффе, Л. Г. Менчиков. *Химия карбенов*, Химия, Москва, 1990.
30. Z. Rappoport. *The Chemistry of the Cyclopropyl Group. Volume 2*, Wiley, Chichester, New York, Bisbane, Toronto, Singapore, 1996.
31. H. N. C. Wong, M. Y. Hon, C. W. Tse, Y. C. Yip, J. Tanko, T. Hudlicky. *Chem. Rev.*, **1989**, 89 (1), 165.
32. W. Boland, K. Mertes. *Eur. J. Biochem.*, **1985**, 147 (1), 83.
33. H. Staudinger, L. Ruzicka. *Helv. Chim. Acta*, **1924**, 7 (1), 177.
34. H. Schaller. *Prog. Lipid Res.*, **2003**, 42 (3), 163.
35. J. Pietruszka. *Chem. Rev.*, **2003**, 103 (4), 1051.
36. M. S. Kuo, R. J. Zielinski, J. I. Cialdella, C. K. Marschke, M. J. Dupuis, G. P. Li, D. A. Kloosterman, C. H. Spilman, V. P. Marshall. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117 (43), 10629.
37. A. de Meijere. *Chem. Rev.*, **2003**, 103 (4), 931.

38. N. Andres, H. Wolf, H. Zähler. *Zeitschrift für Naturforschung C*, **1990**, 45, 851.
39. P. A. Lambert. *J. Appl. Microbiol.*, **2002**, 92, 46S.
40. K. Takayama, C. Wang, G. S. Besra. *Clinical Microbiology Reviews*, **2005**, 18 (1), 81.
41. K. Raman, P. Rajagopalan, N. Chandra. *PLoS Comput. Biol.*, **2005**, 1 (5), e46.
42. A. Bhatt, V. Molle, G. S. Besra, W. R. Jacobs, L. Kremer. *Mol. Microbiol.*, **2007**, 64 (6), 1442.
43. S. M. Ringel, R. C. Greenough, S. Roemer, D. Connor, A. L. Gutt, B. Blair, G. Kanter, M. v. Strandtmann. *The Journal of antibiotics*, **1977**, 30 (5), 371.
44. B. S. Falch, G. M. König, A. D. Wright, O. Sticher, C. K. Angerhofer, J. M. Pezzuto, H. Bachmann. *Planta Med.*, **1995**, 61 (04), 321.
45. A. Peñaloza-Vázquez, G. M. Preston, A. Collmer, C. L. Bender. *Microbiology*, **2000**, 146 (10), 2447.
46. H. Niwa, M. Ojika, K. Wakamatsu, K. Yamada, I. Hirono, K. Matsushita. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24 (38), 4117.
47. H. Kende. *Annual review of plant biology*, **1993**, 44 (1), 283.
48. B. Van de Poel, D. Van Der Straeten. *Frontiers in Plant Science*, **2014**, 5 (640).
49. F. Brackmann, A. de Meijere. *Chem. Rev.*, **2007**, 107 (11), 4538.
50. F. Gnad, O. Reiser. *Chem. Rev.*, **2003**, 103 (4), 1603.
51. D. Y. K. Chen, R. H. Pouwer, J.-A. Richard. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41 (13), 4631.
52. P. Tang, Y. Qin. *Synthesis*, **2012**, 44 (19), 2969.
53. О. Г. Кулинкович. *Успехи химии*, **1993**, 62 (9), 887.
54. M. Rubin, M. Rubina, V. Gevorgyan. *Chem. Rev.*, **2007**, 107 (7), 3117.
55. A. de Meijere. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1979**, 18 (11), 809.
56. А. И. Иоффе, В. А. Святкин, О. М. Нефедов. *Строение производных циклопропана*, Наука, Москва, 1986.
57. R. D. Bach, O. Dmitrenko. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126 (13), 4444.
58. T. Clark, G. W. Spitznagel, R. Klose, P. v. R. Schleyer. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106 (16), 4412.
59. H.-U. Reißig. in *Small ring compounds in organic synthesis III*, Springer, Berlin, Heidelberg, 1988, vol. 144, ch. 2, pp. 73.
60. H.-U. Reissig, R. Zimmer. *Chem. Rev.*, **2003**, 103 (4), 1151.
61. T. F. Schneider, J. Kaschel, D. B. Werz. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53 (22), 5504.

62. J. Dunn, A. P. Dobbs. *Tetrahedron*, **2015**, 71 (39), 7386.
63. F. De Simone, J. Waser. *Synthesis*, **2009**, 2009 (20), 3353.
64. M. Yu, B. L. Pagenkopf. *Tetrahedron*, **2005**, 61 (2), 321.
65. C. A. Carson, M. A. Kerr. *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38 (11), 3051.
66. M. J. Campbell, J. S. Johnson, A. T. Parsons, P. D. Pohlhaus, S. D. Sanders. *J. Org. Chem.*, **2010**, 75 (19), 6317.
67. M. Y. Mel'nikov, E. M. Budynina, O. A. Ivanova, I. V. Trushkov. *Mendeleev Commun.*, **2011**, 21 (6), 293.
68. R. A. Novikov, D. O. Balakirev, V. P. Timofeev, Y. V. Tomilov. *Organometallics*, **2012**, 31 (24), 8627.
69. R. A. Novikov, A. V. Tarasova, V. A. Korolev, V. P. Timofeev, Y. V. Tomilov. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53 (12), 3187.
70. R. A. Novikov, A. V. Tarasova, V. A. Korolev, E. V. Shulishov, V. P. Timofeev, Y. V. Tomilov. *J. Org. Chem.*, **2015**, 80 (16), 8225.
71. A. V. Tarasova, R. A. Novikov, V. A. Korolev, V. P. Timofeev, Y. V. Tomilov. "[4+2]-Annulation of Donor-Acceptor Cyclopropanes with Acetylenes using 1,2-Zwitterion Reactivity" *ChemistrySelect*, **2016**, (in the press).
72. D. D. Borisov, R. A. Novikov, Y. V. Tomilov. *Angew. Chem.*, **2016**, 128 (40), 12421.
73. R. A. Novikov, A. V. Tarasova, Y. V. Tomilov. *Synlett*, **2016**, 27 (09), 1367.
74. R. A. Novikov, A. V. Tarasova, Y. V. Tomilov. *Mendeleev Commun.*, **2015**, 25 (5), 341.
75. Р. А. Новиков, А. В. Тарасова, Д. А. Денисов, В. А. Королев, Ю. В. Томилов. *Изв. АН, Сер. хим.*, **2016**, 2628.
76. T. F. Schneider, D. B. Werz. *Org. Lett.*, **2011**, 13 (7), 1848.
77. M. A. Cavitt, L. H. Phun, S. France. *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, 43 (3), 804.
78. D. Agrawal, V. K. Yadav. *Chem. Commun.*, **2008**(48), 6471.
79. F. De Simone, J. Waser. *Synthesis*, **2009**, 2009 (20), 3353.
80. T. P. Lebold, M. A. Kerr. *Pure Appl. Chem.*, **2010**, 82 (9), 1797.
81. F. De Simone, T. Saget, F. Benfatti, S. Almeida, J. Waser. *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17 (51), 14527.
82. S. E. Reisman, R. R. Nani, S. Levin. *Synlett*, **2011**, 2011 (17), 2437.
83. Z. Wang. *Synlett*, **2012**, 23 (16), 2311.
84. D. J. Mack, J. T. Njardarson. *ACS Catalysis*, **2013**, 3 (2), 272.
85. S. Liao, X.-L. Sun, Y. Tang. *Acc. Chem. Res.*, **2014**, 47 (8), 2260.
86. F. de Nanteuil, F. De Simone, R. Frei, F. Benfatti, E. Serrano, J. Waser. *Chem. Commun.*, **2014**, 50 (75), 10912.
87. J. R. Green, V. Snieckus. *Synlett*, **2014**, 25 (16), 2258.



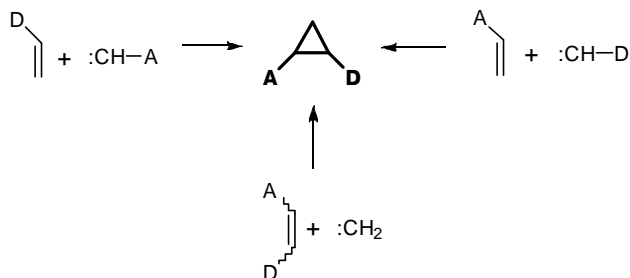
88. M. J. Di Grandi. *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, 12 (29), 5331.
89. R. A. Novikov, Y. V. Tomilov. *Mendeleev Commun.*, **2015**, 25 (1), 1.
90. H. K. Grover, M. R. Emmett, M. A. Kerr. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, 13 (3), 655.
91. F. de Nanteuil. *Synthesis and Reactivity of Donor-Acceptor Substituted Aminocyclopropanes and Aminocyclobutanes*, Springer, Cham, Heidelberg, New York, Dordrecht, London, 2016.
92. B. B. Snider, Y. Ahn, S. M. O'Hare. *Org. Lett.*, **2001**, 3 (26), 4217.
93. B. Nosse, R. B. Chhor, W. B. Jeong, C. Böhm, O. Reiser. *Org. Lett.*, **2003**, 5 (6), 941.
94. S. Kalidindi, W. B. Jeong, A. Schall, R. Bandichhor, B. Nosse, O. Reiser. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46 (33), 6361.
95. C. Fischer, C. Meyers, E. M. Carreira. *Helv. Chim. Acta*, **2000**, 83 (6), 1175.
96. A. Lerchner, E. M. Carreira. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124 (50), 14826.
97. A. Lerchner, E. M. Carreira. *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12 (32), 8208.
98. C. Meyers, E. M. Carreira. *Angew. Chem.*, **2003**, 115 (6), 718.
99. C. Marti, E. M. Carreira. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127 (32), 11505.
100. C. Marti, Erick M. Carreira. *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 2003 (12), 2209.
101. A. B. Leduc, M. A. Kerr. *Angew. Chem.*, **2008**, 120 (41), 8063.
102. C. A. Carson, M. A. Kerr. *Org. Lett.*, **2009**, 11 (3), 777.
103. B. Bajtos, B. L. Pagenkopf. *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 2009 (7), 1072.
104. C. A. Carson, M. A. Kerr. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45 (39), 6560.
105. I. S. Young, J. L. Williams, M. A. Kerr. *Org. Lett.*, **2005**, 7 (5), 953.
106. I. S. Young, M. A. Kerr. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129 (5), 1465.
107. M. B. Johansen, M. A. Kerr. *Org. Lett.*, **2008**, 10 (16), 3497.
108. S. D. Sanders, A. Ruiz-Olalla, J. S. Johnson. *Chem. Commun.*, **2009**, (34), 5135.
109. C. L. Morales, B. L. Pagenkopf. *Org. Lett.*, **2008**, 10(2), 157.



# Глава 1. Синтез донорно-акцепторных циклопропанов

В настоящее время донорно-акцепторные циклопропаны (ДАЦ) являются удобными, доступными исходными соединениями в органическом синтезе. В первую очередь это стало возможным благодаря развитию химии карбенов и малых циклов. Общие подходы к синтезу функционально замещенных циклопропанов рассмотрены в монографиях [1-7], сборниках [8-15], обзорах по ДАЦ [16-21], общих обзорах по химии циклопропанов [22-26], обзорах, посвященных отдельным методам синтеза циклопропанов, в частности цинкорганическим соединениям (в том числе реакции Симмонса—Смита и ее вариантам) [27, 28], илидам серы [29] и реакциям диазосоединений [30], а также в обзорах по синтезу оптически активных циклопропанов [31-39].

К настоящему времени предложено множество различных общих схем построения системы ДАЦ (см., например, [7, 16, 17]). Однако на практике наибольшее распространение получили карбеновые методы — реакции формального [2+1]-циклоприсоединения. Эти реакции носят общий характер и позволяют использовать исходные неопределенные соединения с донорными, акцепторными, а также одновременно с донорными и акцепторными заместителями в вицинальном положении. Использование хиральных реагентов и/или катализаторов дает возможность получать оптически активные ДАЦ.



В реальности большинство этих реакций протекает без участия свободных карбенов, например по механизму присоединения карбанионов (реакция Михаэля) с последующей циклизацией. В качестве реагентов наибольшее значение имеют, *во-первых*, диазосоединения, *во-вторых*, цинкорганические соединения (реакция Симмонса—Смита) и, *в-третьих*, илиды

серы (реакция Кори—Чайковского). Именно этим методам будет уделено основное внимание в данном разделе.

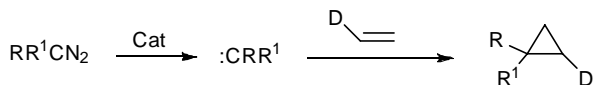
Кроме того, в синтезе отдельных донорно-акцепторных циклопропанов используются и другие методы. Однако они не являются общими и зачастую носят случайный характер.

### 1.1. Реакции циклопропанирования diaзосоединениями

Циклопропанирование diaзосоединениями (обычно в присутствии катализаторов на основе переходных металлов) широко применяется в органическом синтезе. Среди катализаторов наиболее часто используются соединения меди, родия, палладия, рутения и кобальта. Из diaзосоединений наибольшее значение получили diaзокарбонильные соединения и diaзометан.

#### Реакции diaзокарбонильных соединений с алкенами

Реакция diaзокарбонильных соединений с алкенами, содержащими электронодонорные заместители, является одним из наиболее универсальных и широко используемых общих методов синтеза ДАЦ.



R, R<sup>1</sup> = H, C(O)Alk, COOAlk, CN è ää.

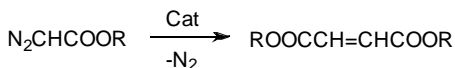
Реакция проходит под действием катализаторов на основе соединений переходных металлов и в случае хиральных лигандов (например, порфиринов [40]) позволяет получать оптически активные циклопропаны (см. [33, 41]). В синтезе ДАЦ наибольшее значение имеют алкил diaзоацетаты и diaзомалонаты. Несомненными достоинствами этого метода являются доступность и стабильность исходных diaзосоединений, простота проведения реакций [42]. Образующиеся в этом процессе карбены с электронодефицитными заместителями легко вступают в реакцию с электронодонорными алкенами, гладко приводя к целевым продуктам с высокими выходами. Эта реакция имеет промышленное значение, в частности используется в производстве пиретроидов, лекарственных препаратов и других продуктов тонкого органического синтеза [1, 3]. В последнее время данный метод был реализован в непрерывной проточной системе, что также позволяет широко использовать в его промышленном масштабе [43, 44].

## Алкилдиазоацетаты

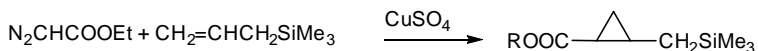
Алкилдиазоацетаты легко деазотируются с образованием алкоксикарбонилкарбенов, которые, присоединяясь к двойным связям непредельных соединений, дают производные циклопропанкарбоневой кислоты обычно с достаточно высокими выходами.



В качестве катализаторов чаще всего используют соединения меди и родия(II). Так, при использовании солей меди, в частности сульфата, реакцию проводят при 90–110°С в избытке алкена (мольное соотношение алкен : диазоацетат обычно 8:1) [3]. Дальнейшее увеличение избытка алкена практически не сказывается на выходе эфира циклопропанкарбоневой кислоты, затрудняя лишь его выделение. Напротив, при уменьшении избытка непредельного акцептора выход циклопропановых продуктов снижается из-за заметного образования в этих условиях продуктов формальной рекомбинации алкоксикарбонилкарбенов — эфиров фумаровой и малеиновой кислот.

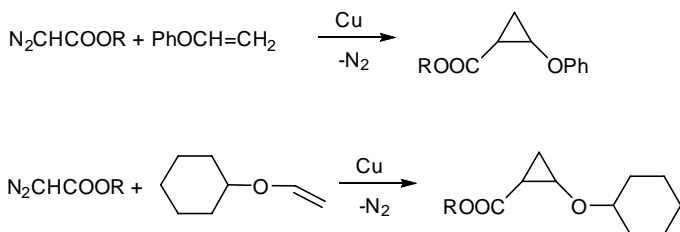


Алкоксикарбонилкарбены отчетливо проявляют электрофильные свойства и легко присоединяются по двойным связям алкенов с донорными заместителями. Так, аллилтриметилсилан в реакции с этилдиазоацетатом в присутствии  $\text{CuSO}_4$  приводит к преимущественному образованию *транс*-изомеров соответствующих эфиров циклопропанкарбоневых кислот (выход 67%, соотношение *транс:цис*=61:39) [3].



В случае винилтриметилсилана выход продукта в этих условиях снижается до 12% из-за дезактивирующего влияния силильной группы, связанного с  $d_\pi$ - $p_\pi$ -сопряжением, типичным для соединений кремния. При отделении силильной группы от реакционного центра (двойной связи)  $\text{CH}_2$ -группами наблюдается активирующее влияние силильной группы благодаря ее положительному индуктивному эффекту.

Арил- и алкилвиниловые эфиры, двойная связь которых обладает повышенной нуклеофильностью за счет донорных заместителей, легко и с высокими выходами дают соответствующие производные циклопропанкарбоновой кислоты в реакциях с алкилдиазоацетатами и другими производными диазоуксусной кислоты в присутствии меди и ее соединений [45]. В частности, таким путем из винилфенилового эфира получен ряд феноксипроизводных циклопропанкарбоновой кислоты. Аналогично из винилциклогексилового эфира и этилдиазоацетата получен циклопропановый аддукт с выходом 97% [3, 45].

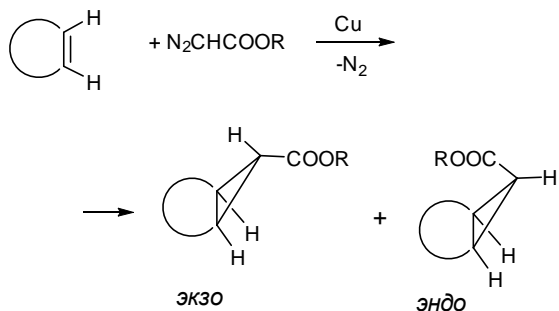


Реакции алкилдиазоацетатов с алкенами в присутствии меди и ее солей протекают стереоспецифично как *цис*-присоединение. При этом образуются стерически менее затрудненные изомеры эфиров циклопропанкарбоновой кислоты [3]. Аналогичным образом из ненасыщенных циклических соединений в присутствии соединений меди образуются соответствующие циклопропановые моноаддукты с выходами 30–85%, причем преимущественно в виде *экзо*-изомеров (табл. 1).

При сравнении каталитической активности различных соединений меди в реакциях карбеного разложения этилдиазоацетата было найдено, что селективность циклопропанирования незначительно зависит от валентного состояния металла и его окружения [46, 47]. Так, в реакции этилдиазоацетата со стирилом (табл. 2) наивысшую активность в качестве катализатора проявил трифлат меди(II) ( $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{Tf} = \text{CF}_3\text{SO}_2$ ).

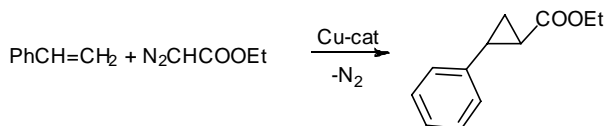
Однако этот катализатор не является универсальным; в частности, он не применим для циклопропанирования виниловых эфиров, которые при этом полимеризуются и дают другие побочные продукты. Ацетилацетонат меди(II) и медная бронза являются наименее активными катализаторами в реакции циклопропанирования этилдиазоацетатом, препаративные выходы циклопропановых аддуктов в этих случаях достигаются лишь при проведении реакции при 60°C.

**Таблица 1.** Циклопропанирование некоторых циклоалкенов этилдиазоацетатом в присутствии меди [3].



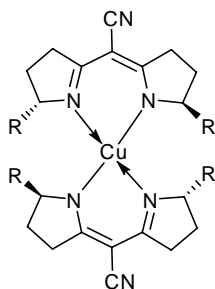
Исходное соединение	Выход циклопропановых моно-аддуктов, %	Соотношение <i>экзо</i> : <i>эндо</i>
Циклопентен	30	6:1
Циклогексен	66	16:1
Циклогептен	67	5:1
Циклопентадиен	-	5:1
Циклогекса-1,3-диен	-	5:1
Циклогекса-1,4-диен	85	7:1
Циклогептатриен	-	5:1
Норборнадиен	-	2:1

**Таблица 2.** Моноциклопропанирование стирола этилдиазоацетатом на медных катализаторах [46, 47].



Катализатор	Выход продукта, %	<i>транс</i> : <i>цис</i>
CuClP(OPr- <i>изо</i> ) <sub>3</sub>	88	2.8
CuClP(OPh) <sub>3</sub>	84	2.5
Cu(OTf) <sub>2</sub>	97	1.9
Медная бронза	53	1.9
Cu(асас) <sub>2</sub>	71	2.6

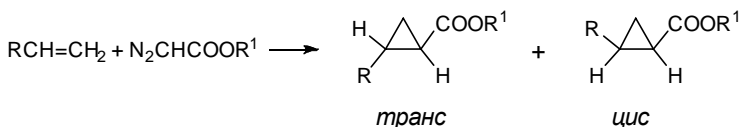
Представляет интерес применение хиральных катализаторов в синтезе оптически активных ДАЦ [48]. Так, использование в качестве катализаторов оптически активных хелатных комплексов меди



позволило получить соответствующие эфиры циклопропан-карбоновых кислот с высокой энантиомерной чистотой [49] (табл. 3). При этом энантиоселективность катализаторов возрастает в ряду  $R=\text{COOMe} < \text{CH}_2\text{OSiMe}_2\text{Bu}^t < \text{CMe}_2\text{OH}$ .

Предложены также хиральные катализаторы циклопропанирования стиролов алкилдиазоацетатами на основе хиральных комплексов железа (II) с тетраазамакроциклическими лигандами

**Таблица 3.** Циклопропанирование некоторых алкенов диазоацетатами в присутствии комплекса меди (1 мол. %) [49].



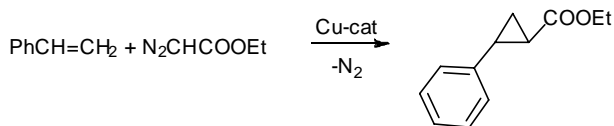
R	R <sup>1</sup>	Общий выход цикло- пропанов, %	Соотно- шение <i>транс</i> : <i>цис</i>	Оптический выход, %	
				<i>транс</i>	<i>цис</i>
Ph	Et	65	78:22	85	68
Ph	Bu- <i>мрет</i>	60	84:16	93	92
Ph	(–)-Ментил	65–75	85:15	91	90
Ph	(+)-Ментил	60–70	82:18	97	95



и порфиринами [50, 51]. В результате реакция проходит диастереоселективно, приводя к соответствующим ДАЦ с высокими выходами, но низкой энантиоселективностью.

Реакция диазоацетатов со стирилом является одной из модельных реакций изучения энантиоселективности различных катализаторов циклопропанирования, поэтому именно по этой реакции накоплен наибольший опыт. В обзоре [33] обобщены данные по энантиоселективности в этой реакции большого числа различных катализаторов на основе соединений меди, родия, рутения и кобальта.

Среди соединений других переходных металлов, катализирующих циклопропанирование алкенов алкилдиазоацетатами, значительный интерес представляют соединения палладия и особенно родия, позволяющие проводить реакцию при комнатных температурах. Сравнительное исследование катализаторов карбеного разложения алкилдиазоацетатов [52], проведенное на примере реакции этилдиазоацетата со стирилом (<1% катализатора, 22 °С), показало высокую эффективность соединений палладия(II) и родия(II), в частности их ацетатов, в этих превращениях.



Катализатор	Выход циклопропанового аддукта, %	Соотнош. <i>транс</i> : <i>цис</i>
PdCl <sub>2</sub>	70	-
Pd(OAc) <sub>2</sub>	98	2.0
PdCl <sub>2</sub> (PhCN) <sub>2</sub>	65	2.3
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	57	2.2
Pd/C	0	-
Cu(acac) <sub>2</sub>	65	2.1
RhCl <sub>3</sub> ·3H <sub>2</sub> O	7	-
RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	12	-
Rh(OAc) <sub>2</sub>	92	1.5
Rh(OOCBu- <i>mpem</i> ) <sub>2</sub>	60	1.5
Rh(OOCBu) <sub>2</sub>	95	1.3
Rh(OOCCF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	66	0.9
Mo <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub>	5	-
Ru <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub> Cl	38	1.8

При циклопропанировании алкилдиазоацетатами непредельных соединений с электронодонорными заместителями при кратных связях в присутствии соединений родия(II), палладия(II) и меди(I) наблюдаются аналогичные закономерности (табл. 4) [53]. Из использованных катализаторов лишь кластерное соединение родия(II) — гексадекакарбонилгексародий — во всех случаях проявляет высокую активность: выходы циклопропановых аддуктов высокие и практически не зависят от строения исходного непредельного соединения [53]. Применение ди- и трииминофосфорановых комплексов родия и меди позволяет в случае стирола довести выход ДАЦ до 95–99% [54].

Изучение стереоселективности циклопропанирования алкенов этилдиазоацетатом в присутствии соединений родия, меди и палладия показало, что медные катализаторы в общем проявляют несколько большую *транс(анти)*-селективность, чем соединения родия(II) и палладия(II) [3, 54]. Тем не менее, соединения родия(II) являются эффективными катализаторами реакций циклопропанирования кратной связи диазосоединениями. При этом ацетат родия не восстанавливается диазосоединениями, не образует  $\pi$ -комплексов с алкенами и не обменивает карбоксилат-ион в обычно принятых условиях катализа.

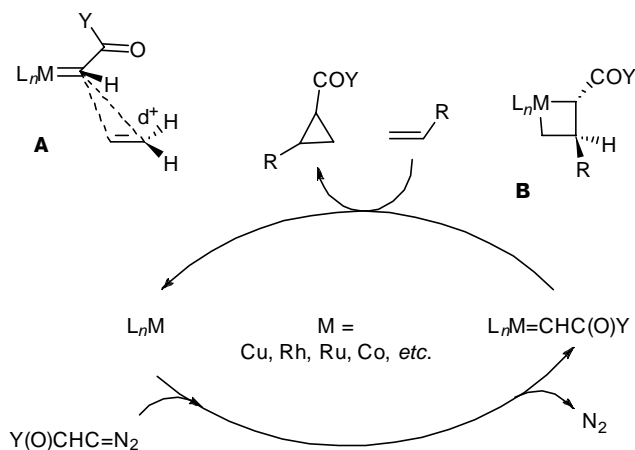
**Таблица 4.** Моноциклопропанирование некоторых непредельных соединений на различных катализаторах при 25°C.

Исходное соединение	Выход циклопропанового моно- аддукта (%) на катализаторе $\text{Rh}_6(\text{CO})_{16}$		
		*	**
Винилэтиловый эфир	62	43	61
Бутилвиниловый эфир	69	34	51
2-Метоксипропен	72	66	67
Дигидропиран	82	41	18
3,4-Дигидро-2-этокси- 2 <i>H</i> -пиран	70	33	42
1-Метоксициклогексен	59	39	54
Циклогексен	88	31	28
Стирол	87	52	80
2,5-Диметилгекса- 2,4-диен	87	20	55

\*  $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ , \*  $\text{CuCl}\cdot\text{P}(\text{OPr-}i\text{зо})_3$

В настоящее время известен широкий спектр соединений переходных металлов, катализирующих разложение диазосоединений с образованием циклопропанов. В частности, это соединения Cu, Rh, Ru, Co, Fe, Os, Pd, Pt, Cr, Ag и другие. При этом катализаторы на основе Rh, Ru, Co, Cu наиболее эффективны в реакциях циклопропанирования алкенов с электронодонорными заместителями. В большинстве этих случаев, механизм металл-катализируемого разложения (Cu, Rh, Ru, Os) диазосоединений предполагает первоначальное образование металло-карбенового комплекса **A** (но не циклобутанового комплекса **B**) (схема 1) [33]. Эта схема объясняет также и наблюдаемую диастереоселективность в пользу *транс*-изомера циклопропана из-за стерических факторов в исходных соединениях.

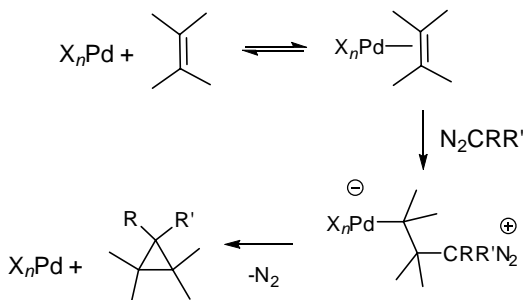
**Схема 1.** Каталитический цикл циклопропанирования диазосоединениями через промежуточное образование металло-карбенового комплекса.



В то же время в случае катализа соединениями палладия реакция протекает через первоначальное образование комплекса соединения палладия с алкеном, который далее взаимодействует с диазосоединением (схема 2) [55, 56]. Соединения палладия эффективно катализируют циклопропанирование лишь алкенов,

которые хорошо координируются с палладием [57]. Эта схема объясняет также причину того, почему соединения палладия с хиральными лигандами (в отличие от аналогичных соединений меди или родия) не приводят к оптически активным циклопропанам.

**Схема 2.** Каталитический цикл циклопропанирования диазосоединениями с участием соединений палладия.



Таким образом, для синтеза циклопропановых соединений в реакциях с алкилдиазоацетатами широко используют соединения меди, в частности растворимые хелаты и комплексы меди (например,  $Cu(OTf)_2$  или  $CuCl \cdot P(OR)_3$ ). Кроме того, применяют и другие соединения переходных металлов, прежде всего  $Rh(OAc)_2$ ,  $Pd(OAc)_2$ ,  $Rh_6(CO)_{16}$ , а также иммобилизованные хиральные катализаторы на основе родия [58].

Следует отметить, что определенное значение в синтезе имеют и функционально замещенные диазоацетаты, позволяющие в ряде случаев направленно получать соответствующие производные эфиров циклопропанкарбоновых кислот. В ряде случаев представляют интерес и внутримолекулярные реакции функционально замещенных арилоксикарбонил- и алкоксикарбонилкарбенов [3].

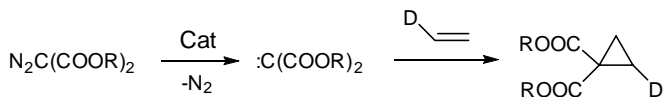
Среди производных диазоацетатов известны реакции циклопропанирования арилдиазоацетатами. Следует заметить, что реакции циклопропанирования стиролов арилдиазоацетатами могут протекать термически, т.е. в отсутствие катализатора, и приводят к соответствующим циклопропановым продуктам с выходами 68–97% [59]. В присутствии различных хиральных

катализаторов протекает реакция асимметрического циклопропанирования арилдиазоацетатами, которая приводит к оптически активным циклопропанам с высокой энантио-селективностью [60-65]. Эту реакцию могут эффективно катализировать также соединения серебра [66], причем в этом случае практически не образуются побочные продукты внедрения в связи С-Н как в случае соединений родия.

К производным арилдиазоацетатов можно отнести и диазо-оксиндолы, которые в реакции со стиrolами в присутствии соединений родия дают соответствующие циклопропаны с выходами до 88% [67].

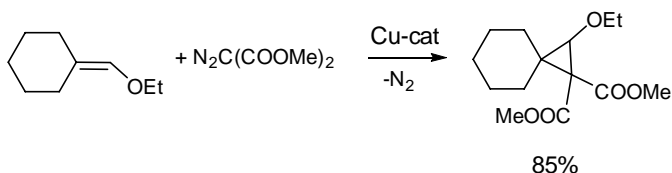
### Диазомалоновые эфиры

Диазомалоновые эфиры подобно алкилдиазоацетатам в реакциях с алкенами дают циклопропановые аддукты. Сами диазомалоновые эфиры обычно термически стабильны, а реакция протекает в присутствии катализаторов, в качестве которых применяют соединения меди и особенно родия. Побочно в этой реакции могут образовываться продукты внедрения по ординарным связям исходного олефина, а также формальный димер карбена — тетракис(алкоксикарбонил)этилен — и незначительное количество соответствующего тетра-кис(алкоксикарбонил)этана [3].

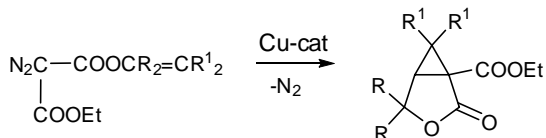


Следует отметить, что в реакциях алкилдиазомалонатов с алкенами в присутствии соединений меди выход циклопропановых продуктов существенно зависит от количества катализатора и характера применяемого растворителя [3].

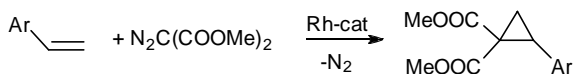
Подобно алкилдиазоацетатам диметилдиазомалонат легко реагирует с виниловыми эфирами, образуя с высокими выходами соответствующие циклопропаны [3], например:



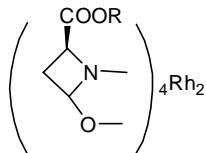
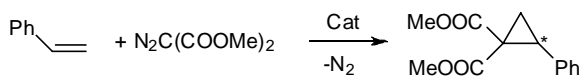
Аллилдиазомалонаты могут претерпевать также внутримолекулярное циклопропанирование, приводящее, как и в случае диазоацетатов, к соответствующим лактонам [3], например:



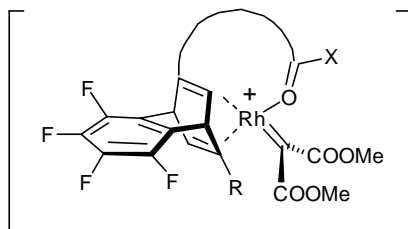
Наиболее эффективными катализаторами циклопропанирования под действием диазомалоновых эфиров являются соединения родия. С использованием родиевых катализаторов был получен целый ряд различных ДАЦ с выходами до 97% [61, 68]



Использование хиральных катализаторов диродия(II) дает соответствующие оптически активные циклопропаны с высокими выходами (до 97%) и энантиоселективностью выше 40–50% *ee* [69].



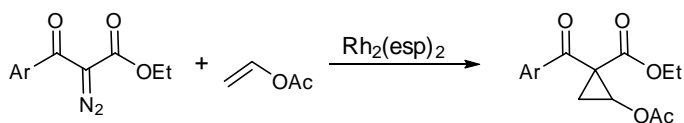
Другой класс катализаторов на основе хиральных комплексов диенов с родием



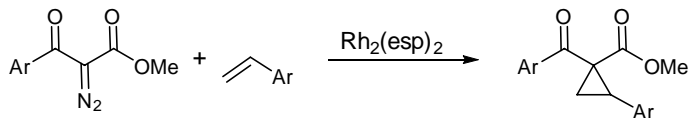
в этой же реакции также дает диэфиры циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты с высокими выходами (до 86%) и энантиоселективностью до 89% *ee* [70]. Известны и другие эффективные катализаторы на основе хиральных комплексов родия, которые успешно ведут реакции циклопропанирования производными диазомалонowego эфира [71-76].

Основные принципы выбора катализатора на основе родия, позволяющие контролировать выходы продуктов и энантиоселективность реакции, сформулированы в обзоре [77].

Кроме алкилдиазомалонатов, в реакции циклопропанирования в присутствии соединений родия могут быть успешно вовлечены и фторалкилдиазомалонаты (в частности, бис-(2,2,2-трифторэтил)диазомалонат), приводя к соответствующим ДАЦ с высокими выходами [78]. Представители еще одного класса ДАЦ — этил-1-ароил-2-ацетоксициклопропанкарбоксилатов — были получены циклопропанированием винилацетата  $\alpha$ -ароил- $\alpha$ -диазоацетатами в присутствии катализаторов на основе родия с выходами до 87% [79].

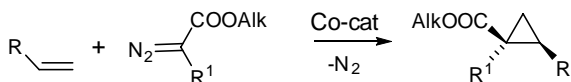


В реакции со стиrolами  $\alpha$ -ароил- $\alpha$ -диазоацетаты также дают соответствующие ДАЦ выходами до 82% [80].



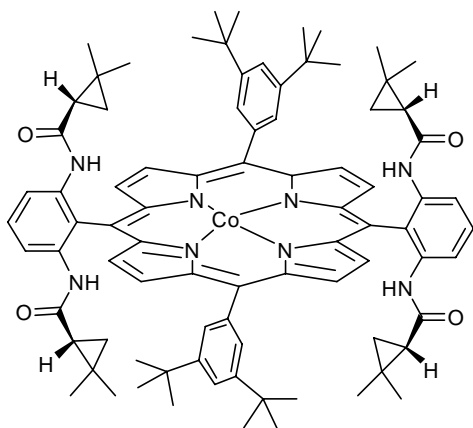
## Другие диазосоединения

Из других диазосоединений с двумя электроноакцепторными заместителями известны  $\alpha$ -циано- и  $\alpha$ -нитродиазоацетаты, которые в присутствии кобальтовых катализаторов дают соответствующие ДАЦ [81, 82].



R = Alk, Ar; R<sup>1</sup> = CN, NO<sub>2</sub>

При этом наиболее активным оказался порфириновый комплекс кобальта,

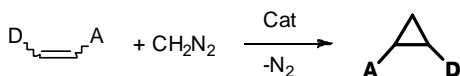


Реакция протекает диастерео- и энантиоселективно (до 99% *ee*), а выходы продуктов достигают 99%.

Из приведенных в настоящем разделе данных видно, что диазокарбонильные соединения (алкилдиазоацетаты, диалкилдиазомалонаты и некоторые другие) являются весьма эффективными циклопропанирующими реагентами и позволяют получать ДАЦ с одной или двумя акцепторными COOR-группами. Использование палладиевых и родиевых катализаторов дает возможность проводить циклопропанирование в мягких условиях, в частности при низких температурах. Применение комплексных катализаторов с хиральными лигандами позволяет получать оптически активные циклопропаны.

### Циклометиленирование олефинов диазометаном

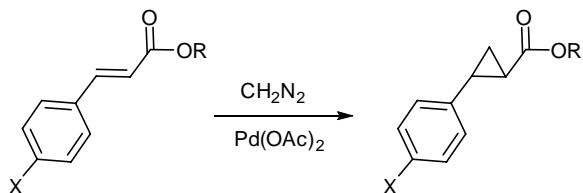
Каталитическое разложение диазометана является общим методом метиленирования алкенов [56, 83]. Для синтеза ДАЦ по этой реакции используются непредельные соединения, содержащие одновременно донорные и акцепторные заместители в вицинальном положении.



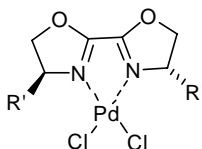
Так, взаимодействие эфиров *транс*-коричных кислот с диазометаном в присутствии соединений палладия позволяет синтезировать соответствующие ДАЦ с выходами 76–93%



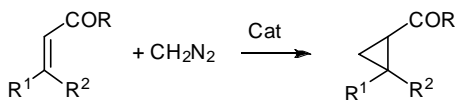
[84, 85]. При этом циклопропановые продукты получаются исключительно в виде *транс*-изомеров.



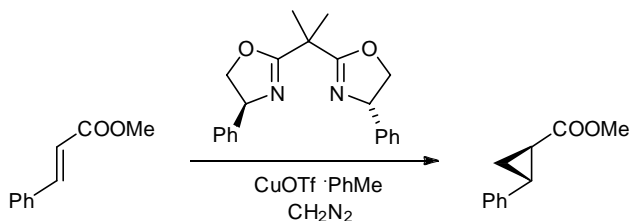
Механизмы катализа соединениями палладия, как уже говорилось выше, отличаются от таковых для катализаторов на основе меди, родия и т.д. Это наглядно проявляется в случае применения катализаторов с хиральными лигандами. Так, использование в качестве катализаторов разложения диазومتана хиральных бис(оксазолиновых) комплексов палладия(II)



привело к соответствующим циклопропанам с высокими выходами. Причем из *цис*-коричных кислот получаются исключительно *цис*-изомеры соответствующих циклопропанов. Однако полученные продукты оказались рацемическими (энантиомерный избыток не превышал 2%) [86].

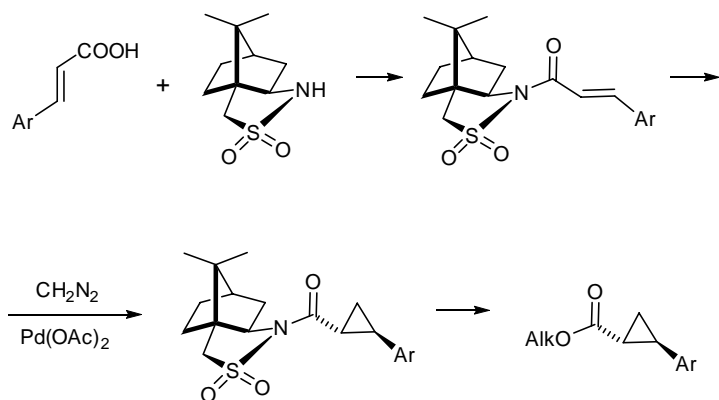


Получить хиральные оптически активные циклопропановые продукты в этой реакции удалось при использовании соединений меди — хиральных бис(оксазолиновых) комплексов меди(I) [87].



При этом выход ДАЦ составил 80%, а энантиомерный избыток достигал 70–75%.

Для синтеза оптически активных циклопропанов при использовании соединений палладия в качестве катализаторов разложения диазометана предложен другой путь: первоначально хиральный лиганд ((1*S*)-(±)-2,10-камфорсультам) встраивается в исходную молекулу, которая циклопропанируется диазометаном в присутствии ацетата палладия. Таким путем удается получить соответствующие циклопропаны (1*R*,2*S*)-конфигурации с препаративными выходами [88].

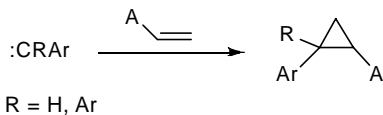


В последнее время активно развивается метод прямого каталитического циклопропанирования непредельных соединений диазометаном, генерируемым *in situ* [89, 90], в том числе непрерывным методом. При этом отсутствие газообразного диазометана делает этот способ удобным и безопасным препаративным методом. Однако его возможности ограничены кругом исходных алкенов и катализаторов, устойчивых к действию концентрированной щелочи при комнатной температуре. Кроме того, природа лиганда в катализаторе на основе палладия существенно влияет на регио- и стереоселективность реакций с его участием. Общая лабораторная методика каталитического циклопропанирования непредельных соединений диазометаном, генерируемым *in situ*, приведена в работе [91].

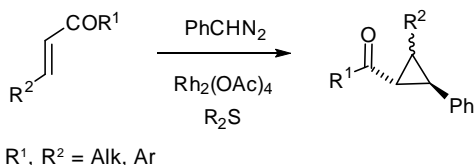
### Арилдиазометаны

Еще одним способом получения ДАЦ является присоединение к алкенам донорных арилкарбенов, генерируемых из

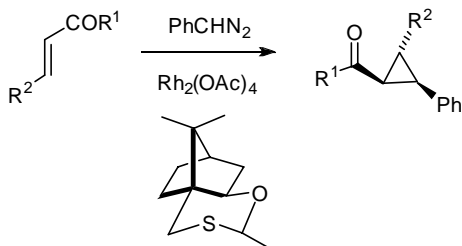
арилдiazометанов. Действительно, такие карбены известны [3, 92, 93] и в реакциях с двойной связью непредельных соединений с акцепторными заместителями могут образовывать соответствующие ДАЦ.



Так, фенилдиазометан взаимодействует с алкенами, содержащими электронодефицитные заместители, в присутствии  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  в качестве катализатора и каталитического количества сульфида с образованием соответствующих циклопропанов с высокими выходами [94].



При этом использование хирального 1,3-оксатиана, полученного из камфорсульфонилхлорида, приводит к циклопропанам с хорошими выходами и очень высоким энантиомерным избытком ( $> 97\% ee$ ) [94].



В этой реакции в качестве катализатора возможно также использование ацетилацетоната меди(II), однако выходы продуктов при этом оказываются заметно ниже [94]. В качестве катализатора разложения арилдiazометанов предложены также другие комплексы родия [95], комплексы железа [51, 96], рутения [97, 98], иридия [99] и др. При этом, как и в случае алкилдиазоацетатов, образуются соответствующие циклопропаны

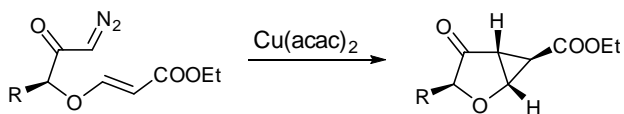
преимущественно в виде *транс*-изомеров. Интересно, что катализатор на основе кислоты Льюиса ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5\text{Fe}^+(\text{CO})_2(\text{THF})\text{BF}_4^-$  в реакции циклопропанирования фенилдиазометана с олефинами приводит в основном к *цис*-циклопропанам с высокой селективностью [100].

Чтобы упростить экспериментальные методики работы с диазосоединениями и сделать их безопасными, разрабатываются методы генерирования диазосоединений *in situ*, также такие способы были созданы и для арилдиазометанов [101]. Однако методы синтеза ДАЦ с использованием арилдиазометанов не получили распространения, в первую очередь, в силу их экспериментальной сложности и более низких выходов по сравнению с другими методами.

Наконец, арилдиазометаны ограниченно применяются в синтезе ДАЦ, но не для генерирования арилкарбенев, а в качестве исходных в синтезе металлоорганических (в первую очередь цинкорганических) соединений [102–104], которые затем используются в реакции циклопропанирования (см. раздел 1.2. Реакция Симмонса—Смита).

### Внутримолекулярные реакции диазосоединений

Внутримолекулярные реакции диазосоединений с двойными связями, приводящие к соответствующим циклопропанам, привлекают внимание тем, что обычно протекают стереоселективно. Так, внутримолекулярная реакция винилкарбоната под действием медного катализатора приводит к циклопропатетрагидрофуранонам с выходами до 80% (*dr* > 19:1) [105].

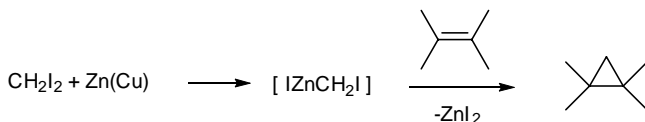


Известны также аналогичные реакции внутримолекулярного циклопропанирования  $\alpha$ -диазо- $\beta$ -кетонитрилов [106]. Однако все они имеют ограниченное значение в органическом синтезе, в том числе и ДАЦ.

## 1.2. Реакция Симмонса—Смита

Одним из наиболее распространенных лабораторных способов прямого циклопропанирования алкенов и их производных является реакция Симмонса—Смита [107–110]. Реакция представляет собой взаимодействие непереломных

соединений по двойным связям с диодметаном и активированной цинковой пылью (чаще всего с цинк-медной парой) с образованием соответствующих циклопропанов.



Предполагается, что активной частицей в этой реакции является комплекс карбена с иодидом цинка — иодид иодметил-цинка  $\text{IZnCH}_2\text{I}$ , который и переносит метиленовую группу на двойную связь [108, 111]. В пользу такого механизма свидетельствует тот факт, что перенос метилена из  $\text{ICH}_2\text{ZnI}$  происходит стереоспецифично без образования побочных продуктов внедрения по С-Н-связям алкена, что исключает участие в реакции свободного метилена, а метилинирующий агент имеет электрофильную природу.

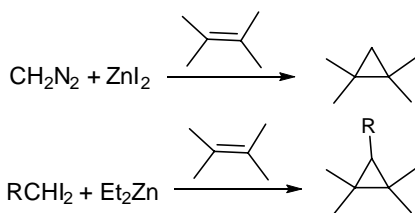
Для синтеза ДАЦ используются модифицированные методики реакции Симмонса—Смита из-за очень низких выходов целевых продуктов в классическом варианте метода. Тем не менее, для этих модифицированных методик наблюдаются все те же особенности и закономерности, характерные для классического варианта.

Так, хотя скорость взаимодействия  $\text{CH}_2\text{I}_2$  с цинком существенно зависит от растворителя, уменьшаясь в ряду диметоксиэтан > тетрагидрофуран > эфир [112], тем не менее последний обеспечивает наибольшую селективность процесса и является наилучшим растворителем. В последнее время было более подробно изучено влияние растворителя в реакции Симмонса—Смита и было показано, что наилучшим растворителем является ставший доступным в настоящее время циклопентилметилловый эфир [113]. При этом за счет повышения температуры до  $50^\circ\text{C}$  скорость реакции увеличивается в 10 раз по сравнению с реакцией в эфире. Другим часто используемым растворителем является диметоксиэтан, в то время как тетрагидрофуран дает гораздо худшие результаты.

Реакцию обычно проводят кипячением смеси компонентов в эфире, при этом оптимальным является соотношение (мольное) алкен: $\text{CH}_2\text{I}_2$ : $\text{Zn}$ :эфир = 1:1:1:3 [108, 114, 115]. В этих условиях выходы соответствующих циклопропанов в зависимости от природы исходного алкена могут изменяться от нескольких процентов до почти количественного. Если исходное

непредельное соединение нестабильно в присутствии образующегося по реакции  $\text{ZnI}_2$  (как кислоты Льюиса), то в реакцию вводят 1 экв. диметоксиэтана, связывающего  $\text{ZnI}_2$  в нерастворимый комплекс. Для проведения реакции необходимы абсолютированные растворители и реагенты [107, 112]. Поскольку ключевой стадией процесса является образование металлоорганического соединения, реакция оказывается очень чувствительной к качеству цинка, что в свою очередь является одной из причин плохой воспроизводимости результатов. Так, драматическим образом влияет на выходы продуктов примесь свинца в цинке [116]. Тем не менее процесс достаточно универсален. Основные закономерности реакции описаны в обзорах [112, 117, 118], а также в монографиях, посвященных химии карбенов и циклопропанов (см., например, [3, 7]).

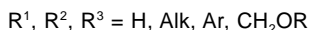
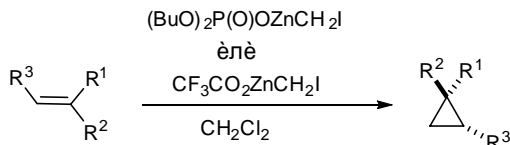
Известны также многочисленные модификации реакции, относящиеся как к методам активации цинка и выделения продуктов реакции, так и к созданию гомогенных вариантов процесса, обеспечивающих более высокие и устойчивые выходы циклопропанов [3, 7]. Наиболее часто используют разложение диазометана в присутствии солей цинка (например  $\text{ZnI}_2$ ) [119], а также методику с участием цинкорганических соединений, позволяющую получать с высокими выходами и алкилциклопропаны [120-124].



R = H, Alk

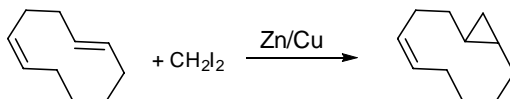
Другими применяемыми реагентами в реакции Симмонса—Смита являются стабильные карбеноиды, такие как  $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{OZnCH}_2\text{I}$ ,  $(\text{BuO})_2\text{P}(\text{O})\text{OZnCH}_2\text{I}$  [125] и  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{ZnCH}_2\text{I}$  [126], и их производные, которые эффективно взаимодействуют с двойными связями непредельных соединений с образованием соответствующих циклопропанов (схема 3).

Предложено также множество других модификаций данной реакции. Однако большинство из них связано с существенным усложнением методики. По этой причине в основном исполь-



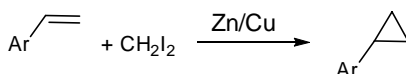
зуют ее первоначальный вариант с возможными небольшими изменениями, связанными с получением цинк-медной пары и выделением продуктов.

Как и в случае других реакций синглетных карбенов и их комплексов, метилирование по Симмонсу—Смиту является стереоселективным процессом, протекающим с сохранением конфигурации исходного олефина. При этом ациклические *цис*-алкены метилируются быстрее, чем их *транс*-изомеры, что согласуется с закономерностями образования  $\pi$ -комплексов, структурно аналогичных циклопропанам. В то же время для циклических алкенов более характерна обратная зависимость — легче циклопропанируется *транс*-двойная связь, например [3]:

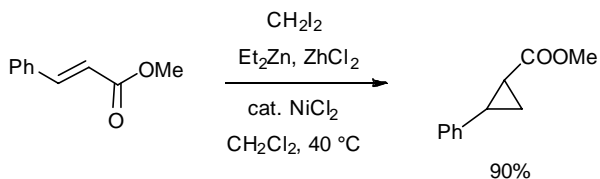


В отличие от двухстадийного метода получения циклопропанов из олефинов по схеме дигалогенциклопропанирование—восстановление, при котором образование целевых продуктов осложняется возможностью побочных процессов дегидрогалогенирования или изомеризации *гем*-дигалогенциклопропанов, метилирование по Симмонсу—Смиту может с успехом проводиться и в случае довольно лабильных соединений [3].

Арилзамещенные этилены в условиях реакции Симмонса—Смита образуют соответствующие арилциклопропаны обычно с невысокими выходами. Однако в случае стиролов с электродонорными заместителями в ароматическом кольце выходы арилциклопропанов выше [3].

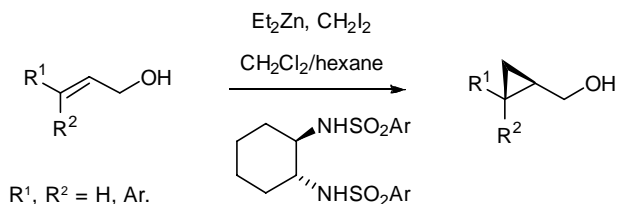


Поскольку реактив Симмонса-Смита проявляет в реакции с непредельными соединениями свойства слабого электрофила, введение в молекулу субстрата электроотрицательных заместителей, к которым относится большинство функциональных групп, тормозит реакцию. Вследствие этого непредельные соединения с электроноакцепторными заместителями (например, COOR) обычно менее активны в этой реакции, чем углеводороды, и дают соответствующие циклопропаны с выходами не выше 25% [3, 127-129]. В случае непредельных кетонов (C(O)R) кетогруппа обычно оказывает заметно меньшее тормозящее влияние, и в результате удается получить соответствующие циклопропановые аддукты с выходами до 80-90% [3]. Существенно ускорить эту реакцию и повысить выходы продуктов (до 90-95%) можно при использовании, *во-первых*, дополнительных катализаторов в этой реакции, в частности соединений никеля, и, *во-вторых*, диэтилцинк вместо цинк-медной пары [130, 131]. При этом удается получить с высокими или препаративными выходами соответствующие ДАЦ из эфиров коричной кислоты, которые в обычных условиях реакции Симмонса-Смита не реагируют, например [130]:



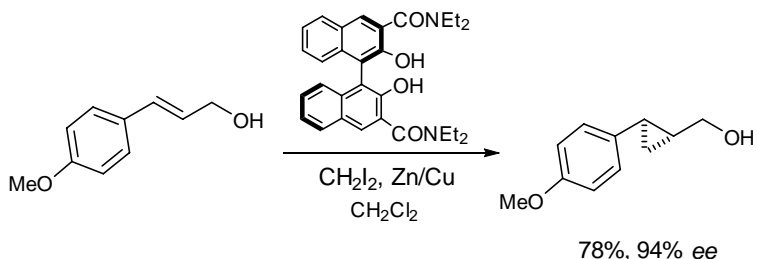
Реакция Симмонса-Смита применяется и для синтеза оптически активных соединений [127-129, 132, 133].

Использование в этой реакции хиральных лигандов, образующих комплексы с цинкорганическими соединениями, позволяет получать оптически активные циклопропаны. Впервые, такая реакция была осуществлена циклопропанированием аллиловых спиртов в присутствии хиральных дисульфонамидов, а выходы продуктов составили 70–92% [134].

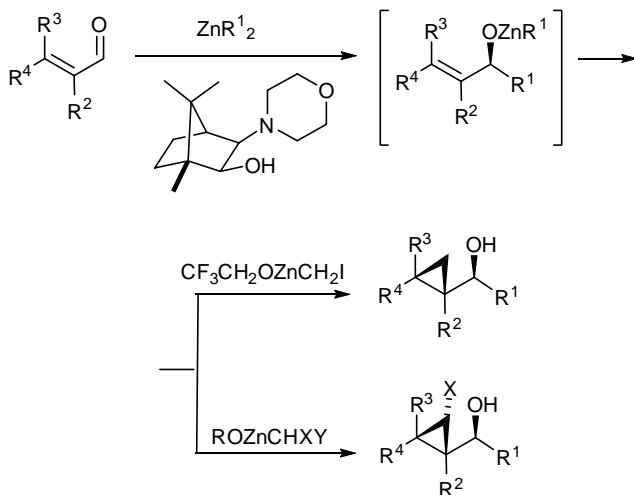




Впоследствии в качестве хиральных лигандов были использованы и другие соединения. Так циклопропанирование по реакции Симмонса—Смита с использованием *N,N,N',N'*-тетраалкил-2,2'-дигидрокси-1,1'-бинафтил-3,3'-дикарбоксамидов приводит к соответствующим циклопропанам с препаративными выходами и высокой оптической чистотой [135].

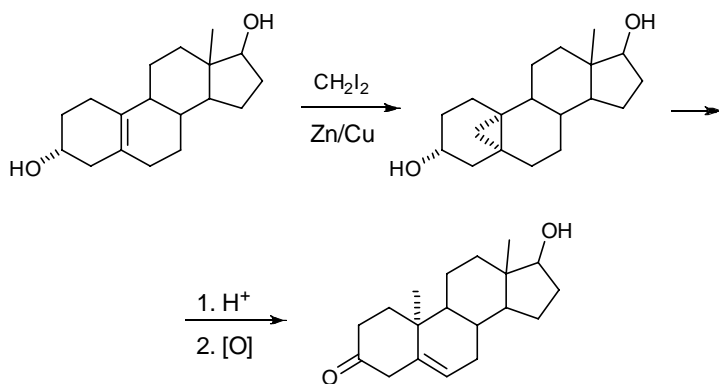


Хиральные лиганды в процессе стереоселективного комплексообразования с цинкорганическими соединениями дают соответствующие оптически активные интермедиаты, которые затем можно превратить как в циклопропаны, так и в галогенциклопропаны. При этом выходы продуктов достигают 75–90%, а оптическая чистота 91–99% [136].

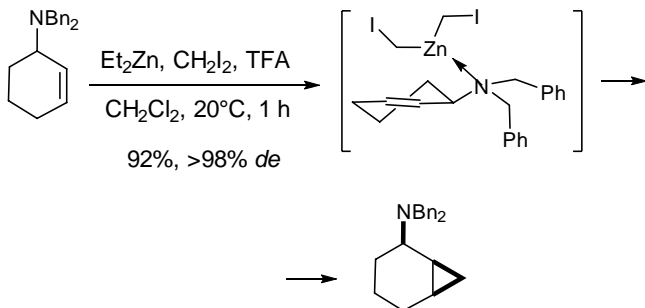


X = I, Br, Cl

Циклопропанирование ненасыщенных спиртов и аминов по реакции Симмонса—Смита обычно проходит легко и с хорошими выходами. Это связано со способностью таких функциональных групп образовывать координационные связи с цинкорганическими реагентами [3]. Легкость координации гидроксильной группы с реагентом Симмонса—Смита, обуславливающая региоселективность циклопропанирования, широко используют, в частности, в химии стероидов для стереоспецифичного введения метильных групп. Таким путем, например, осуществлено стереоспецифичное введение 19 $\alpha$ -метильной группы в эстрен-5(10)-диол-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ , приводящее к 17 $\beta$ -гидрокси-10 $\alpha$ -андрост-4-ен-3-ону [137].

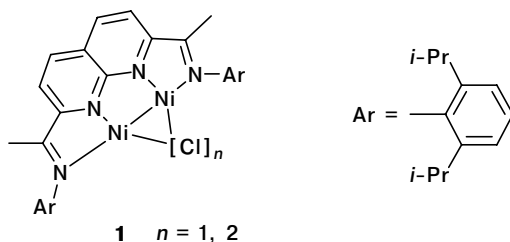


Аналогичную способность к координации с реагентом Симмонса—Смита проявляет и аминогруппа, что обуславливает диастереоселективность циклопропанирования аллиламинов и карбаматов в этой реакции [138].

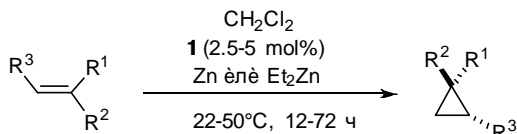


Высокая комплексообразующая способность аминогруппы обуславливает легкость циклопропанирования непредельных аминов по Симмонсу—Смиту. Эфирная группа тоже обладает высокой координирующей способностью, вследствие чего виниловые и аллиловые эфиры также легко дают соответствующие циклопропаны в этой реакции [3]. Высокую реакционную способность в этой реакции проявляют также соответствующие сложные эфиры и ненасыщенные триметилсилиловые эфиры (эфиры енольной формы карбонильных соединений) [3].

Одним из слабых звеньев реакции Симмонса—Смита является иодистый метилен. Недавно был предложен в качестве источника метилена более дешевый и доступный  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , при этом реакцию катализируют биядерные комплексы Ni с нафтиридин-дииминовыми лигандами [139], например соединения **1**.



В качестве восстановителей используют Zn или  $\text{Et}_2\text{Zn}$ , при этом выходы циклопропановых продуктов достигают практически количественных [139]. В случае синтеза ДАЦ выходы продуктов составляют 70–82%, а наилучшие результаты были получены при использовании металлического цинка в качестве восстановителя.

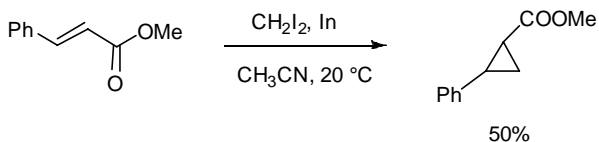


$\text{R}, \text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Alk}, \text{Ar}, \text{COR}, \text{COOR}$

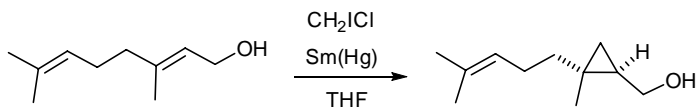
Эту реакцию катализируют также мооядерные комплексы никеля, однако выходы продуктов при этом существенно ниже (менее 20%) [139]. Известен также еще один пример использования хлористого метилена в этой реакции в качестве источ-

ника метилена, но при этом в качестве восстановителя используется металлический диспрозий или диодид диспрозия [140].

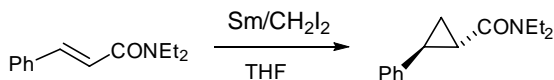
Как говорилось выше, еще одним слабым звеном реакции Симмонса—Смита является цинк-медная пара. Поэтому были предложены различные варианты ее замены на другие металлы. Так, показана эффективность порошка металлического индия, что позволяет получить из метилового эфира коричной кислоты соответствующий циклопропан с выходом 50% [141].



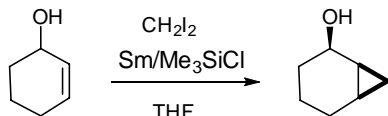
Еще одним из усовершенствований метода Симмонса—Смита является применение самария [142]. В результате удалось в ряде случаев заменить диодметан на хлоридметан, а выходы продуктов приблизить к количественным [143]. Так, циклопропанирование гераниола хлоридметаном под действием амальгамы самария дает соответствующий циклопропановый продукт с выходом 98%.



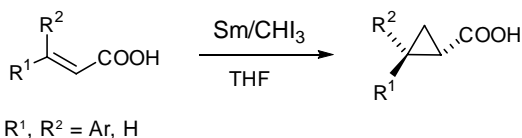
В реакцию вступают непредельные соединения с вицинальными донорно-акцепторными заместителями, приводя к ДАЦ. Так, диэтиламид коричной кислоты гладко циклопропанируется в этих условиях, образуя соответствующий циклопропановый аддукт с выходом 79% [144].



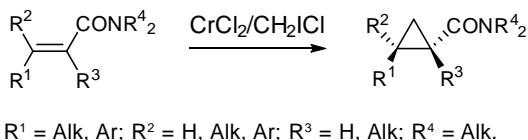
В качестве активирующего реагента самария предложен также триметилхлорсилан [145]. Триметилхлорсилан широко используется для активации цинка и титана и его роль в очистке поверхности этих металлов хорошо известна. При этом улучшается диастереоселективность реакции циклопропанирования. Так, циклогексенол в этих условиях дает исключительно один изомер с выходом 87% (схема 4).



Еще один вариант заключается в проведении этой реакции с участием металлического самария и  $\text{CHI}_3$  при ультразвуковом воздействии [146]. При этом удастся циклопропанировать незащищенные органические кислоты, а реакция протекает стереоспецифично и стереоселективно. Так *E*- и *Z*-изомеры  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кислот (в частности, коричные кислоты) дают соответствующие циклопропанкарбоновые кислоты с выходами до 85% [146].



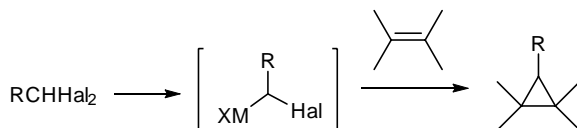
Наконец, в качестве реагента предложен  $\text{CH}_2\text{I}_2$  под действием  $\text{CrCl}_2$ , в результате чего из  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных амидов были получены соответствующие циклопропаны с выходами 63–98% [147].



Таким образом, для лабораторной практики реакция Симмонса—Смита является достаточно удобным и эффективным методом прямого метилирования различных непредельных соединений. Эта реакция широко используется в лабораторной практике, в том числе в синтезе различных природных соединений [148–150]. Основным ограничением этого метода является невозможность его реализации в укрупненных масштабах.

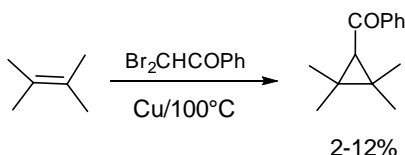
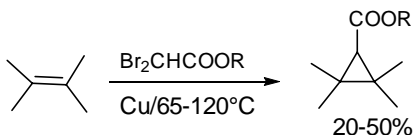
Кроме метилирования, различные модификации реакции Симмонса—Смита позволяют генерировать другие карбены (карбеноиды), в том числе с электроноакцепторными и электронодонорными заместителями. В этих немногочисленных превра-

щениях предполагается первоначальное образование металло-органических соединений, которые далее в реакции с непредельными соединениями дают соответствующие циклопропаны.

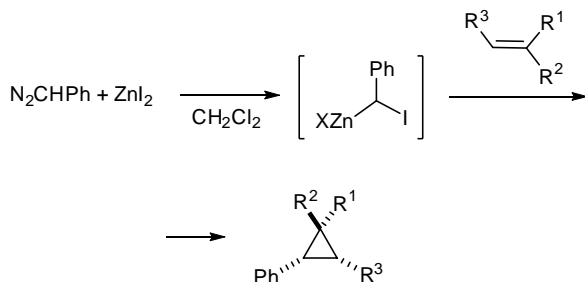


M = Zn, Al, Sm

Так, электроноакцепторные карбены (карбеноиды) можно получить путем замены лиганда иодида на атом брома в метиле с электроноакцепторным заместителем. В частности, путем замены иодистого метилена на эфиры дибромуксусной кислоты или 1-арил-2,2-дибром-этан-1-он удалось получить алкокси-карбонил- [151] и бензоилзамещенные [152] циклопропаны.



Электронодонорные карбены (арилкарбены) могут быть получены путем замены лиганда иодида на атом цинка с электронодонорным заместителем [102, 103]. Таким образом были получены фенилциклопропаны [103].



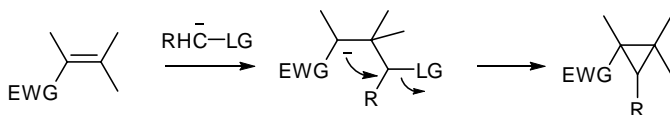
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H, CH<sub>2</sub>OR, Ar

Однако примеры генерирования карбеноидов с электроноакцепторными и электронодонорными заместителями являются единичными и не имеют препаративного значения.

### 1.3. Иницируемое реакцией Михаэля замыкание цикла

В этом разделе объединены методы получения циклопропановых производных путем первоначальной атаки нуклеофила на электронодефицитные алкены (EWG — электроноакцепторная группа) с последующим внутримолекулярным нуклеофильным замещением с замыканием трехчленного цикла. Это происходит при условии, что нуклеофил (или электронодефицитный алкен) содержит уходящую группу (LG) в соответствующем положении. Такой тип реакций называется иницируемое реакцией Михаэля замыкание цикла (MIRC, Michael-induced ring closure reaction) и часто используется для синтеза циклопропановых соединений.

Наибольшее значение в синтезе ДАЦ имеет реакция электронодефицитного алкена с нуклеофилом, содержащим уходящую группу. Образующийся при этом циклопропановый фрагмент содержит два атома углерода из алкена и один атом углерода из нуклеофила. Именно такому типу превращений будет уделено основное внимание.



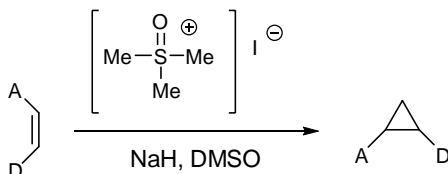
В качестве реагентов в синтезе ДАЦ наибольшее распространение получили илиды, прежде всего илиды серы (реакция Кори—Чайковского). Используются также илиды фосфора, мышьяка, селена, теллура и иодониевые илиды. Кроме того, уходящей группой в синтезе различных циклопропановых производных часто является галогенид, если нуклеофил генерируют из соединений с активным метиленовым звеном или из нитросоединений. Используются также и  $\alpha$ -галогененолаты.

#### Реакция Кори—Чайковского

В 1962 году Кори и Чайковский [153] предложили использовать в качестве метиленирующих агентов илиды серы на основе диметилсульфоксида ( $\text{Me}_2\text{SOCH}_2$ ) и диметилсульфида ( $\text{Me}_2\text{SCH}_2$ ).

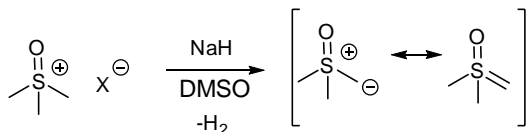


В настоящее время этот метод стал одним из самых распространенных методов синтеза ДАЦ благодаря доступности и дешевизне реагента Кори–Чайковского.[154, 155]

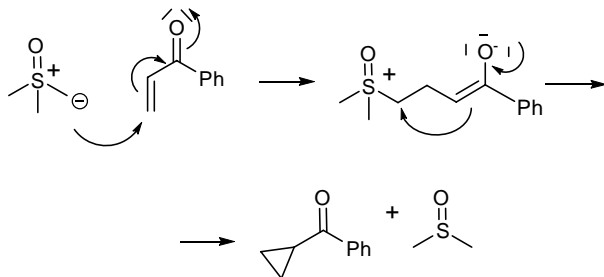


При использовании илидов с хиральными фрагментами или непредельных соединений с хиральными заместителями реакция может протекать стереоселективно с образованием соответствующих оптически активных циклопропанов [154-160].

Механизм реакции Кори–Чайковского [161] включает первоначальное образование *in situ* илида в процессе депротонирования соответствующих галогенидов сульфония под действием сильных оснований.

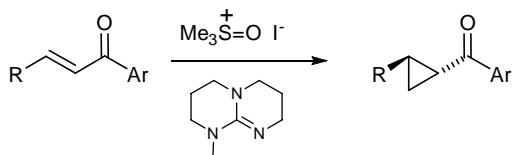


Далее илид, образующийся в этом процессе, реагирует с енонами по механизму нуклеофильного присоединения, давая соответствующие продукты 1,4-присоединения, которые после отщепления диметилсульфоксида и циклизации приводят к соответствующим циклопропанам.

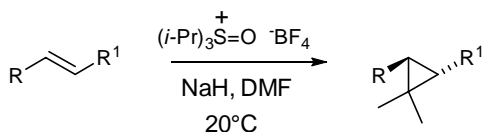




Реакция протекает регио- и диастереоселективно. Так циклопропанирование  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных карбонильных соединений в присутствии гуанидинового основания в ацетонитриле дает с высокими выходами соответствующие циклопропаны в виде исключительно *транс*-изомеров [162].



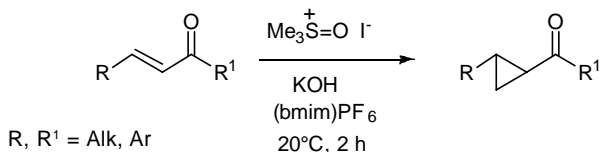
Область применения и ограничения илидов серы в реакциях циклопропанирования обобщены в работах [163-165]. Наибольшее значение получили илиды серы в качестве метиленирующих агентов [166-169]. Однако илиды серы с алкильными заместителями могут также приводить к соответствующим производным циклопропана. Так, использование тетрафторбората триизопропилсульфоксония в качестве реагента позволило осуществить *гем*-диметилциклопропанирование с образованием соответствующих *транс*-изомеров *гем*-диметилзамещенных ДАЦ с препаративными выходами [170].



R = Alk, Ar, OAr, COR<sup>2</sup>; R<sup>1</sup> = COOR<sup>2</sup>, COR<sup>2</sup>, CN, SO<sub>2</sub>Ph, NO<sub>2</sub>

Поскольку сульфиды легко алкилируются и депротонируются, становится возможным проведение каталитической реакции Кори–Чайковского. Использование хиральных катализаторов (как и хиральных илидов) приводит к получению хиральных циклопропанов (см. обзоры [156, 171], а также работы [162, 170, 172-178]).

Использование ионной жидкости позволило провести эту реакцию под действием КОН в качестве основания и получить соответствующие циклопропаны с высокими выходами [179].



R, R<sup>1</sup> = Alk, Ar

Эту реакцию часто совмещают с различными реакциями конденсации, что позволяет получать ненасыщенные соединения с вицинально расположенными донорно-акцепторными группами и далее без выделения пускать их в реакцию Кори–Чайковского (так называемый одnoreакторный синтез или синтез в одной колбе – one-pot synthesis). Таким путем разработан ряд простых и удобных многостадийных методов получения ДАЦ «в одной колбе», прежде всего на основе конденсации Кневенагеля соединений с активированным метиленовым звеном и альдегидов с последующим циклопропанированием по реакции Кори–Чайковского [180, 181]. Данный метод синтеза ДАЦ отличается простотой, эффективностью и масштабируемостью. Кроме того, он позволяет широко варьировать (гетеро)ароматические и алкенильные заместители в конечных ДАЦ благодаря использованию в реакции Кневенагеля разнообразных альдегидов.

В настоящее время эту реакцию также часто рассматривают как общий метод синтеза диалкил 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов.

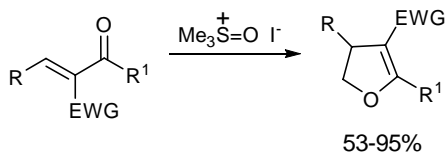
---

### **Общая методика синтеза диметил 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов [182].**

Раствор ароматического альдегида (0.1 моль), диметилового эфира малоновой кислоты (13.2 г, 0.1 моль), пиперидина (0.85 г, 0.01 моль) и уксусной кислоты (1.2 г, 0.02 моль) в 40 мл  $C_6H_6$  нагревали с обратным холодильником с насадкой Дина–Старка в течение 3 ч до тех пор, пока вода не перестанет отделяться. Реакционную смесь промывали HCl (5% в воде, 3–20 мл) и  $NaHCO_3$  (5% в воде, 3–20 мл). Органический слой сушили над  $Na_2SO_4$ , и растворитель упаривали в вакууме. В результате получают арилиденмалонат с количественным выходом в виде густого слегка окрашенного масла, которое кристаллизуется при стоянии. Полученные арилиденмалонаты использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

К перемешиваемой суспензии NaH (0.39 г, 16.1 ммоль) в сухом ДМСО (15 мл) в атмосфере аргона добавили триметилсульфоксония иодид (3.60 г, 15.4 ммоль) при тех же самых условиях. Затем добавляли раствор арилиденмалоната (14 ммоль) в сухом ДМСО (6 мл) за один раз. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре, выливали в  $H_2O$ –лед (50 г) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3–30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3–40 мл), сушили над  $MgSO_4$  и концентрировали в вакууме с получением соответствующих циклопропанов с хорошим выходом.

Однако в ряде случаев этот метод не приводит к желаемым продуктам. Так, реакция электрофильных алкенов – эфиров 2-бензилиден-3-оксобутановой кислоты – с метилидом диметилсульфоксония приводит не к донорно-акцепторным циклопропанам, а к продуктам их перегруппировки – к соответствующим дигидрофуранам [183].

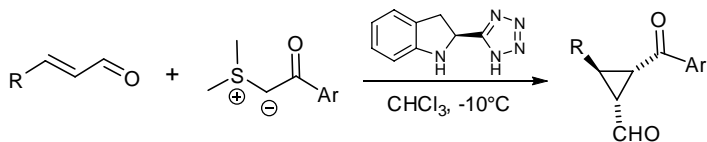


EWG = COR<sup>2</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>; R, R<sup>1</sup> = Alk, Ar, Het.

В таких случаях целевые ДАЦ получают другими методами, обычно с помощью диазосоединений.

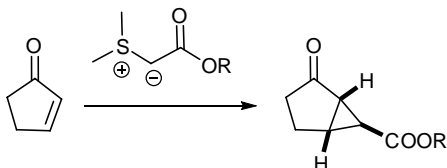
Модификации реакции Кори–Чайковского (подобно реакции Симмонса–Смита) можно использовать не только для метилирования, но и для формального генерирования других карбенов, в том числе с электроноакцепторными и электронодонорными заместителями.

Таким путем, например, были синтезированы бензоил-замещенные циклопропаны. При этом применение в этой реакции (*S*)-(-)-индолин-2-ил-1*H*-тетразола в качестве катализатора позволило получить соответствующие циклопропаны с высокими выходами (более 73%) и высоким энантиомерным избытком (99% *ee*, >95% *de*) [184, 185].

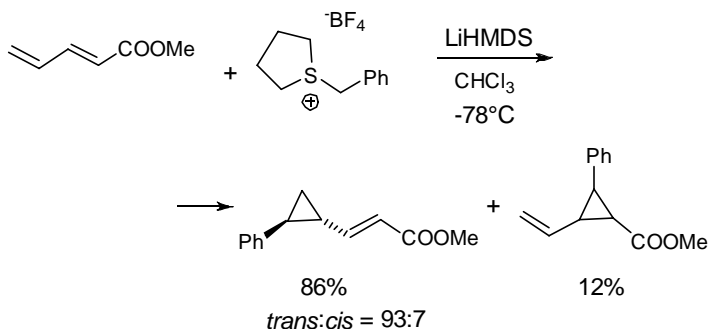


R = Alk, Ar, OAlk

Аналогично были получены алкоксикарбонилзамещенные циклопропаны [186]. При этом выходы продуктов достигали 87% при высокой энантиоселективности (95% *ee*), например



Известны и примеры реакций арил- и винилзамещенных илидов сульфония с олефинами, содержащими акцепторные заместители [187]. Так фенилзамещенный илид сульфония был использован в реакции с метиловым эфиром пентадиеновой кислоты. При этом реакция протекает диастереоселективно [187].

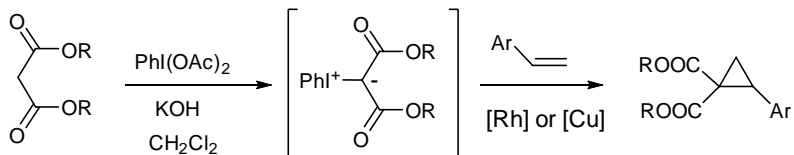


Однако известны лишь единичные примеры синтезов ДАЦ с участием замещенных илидов серы.

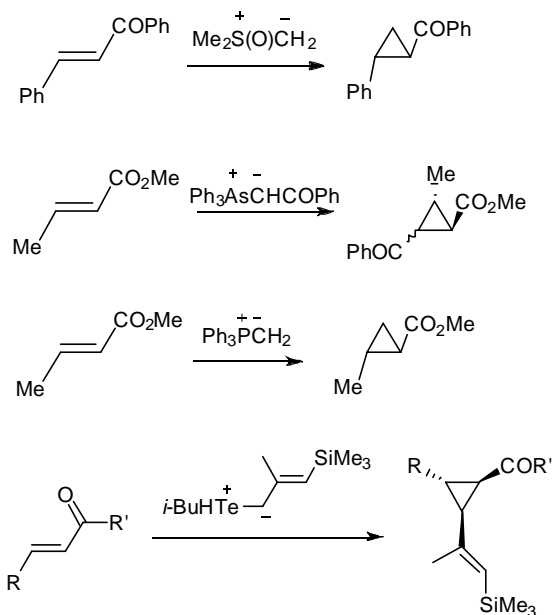
### Другие илиды

Кроме илидов серы (реакция Кори—Чайковского), в реакции циклопропанирования вступают и другие илиды, в частности иминиевые илиды (см. обзор [188]), аммониевые [189], теллуриновые илиды (см. обзор [190]), илиды мышьяка, фосфора [191] и фенилиодония [192] (схема 5).

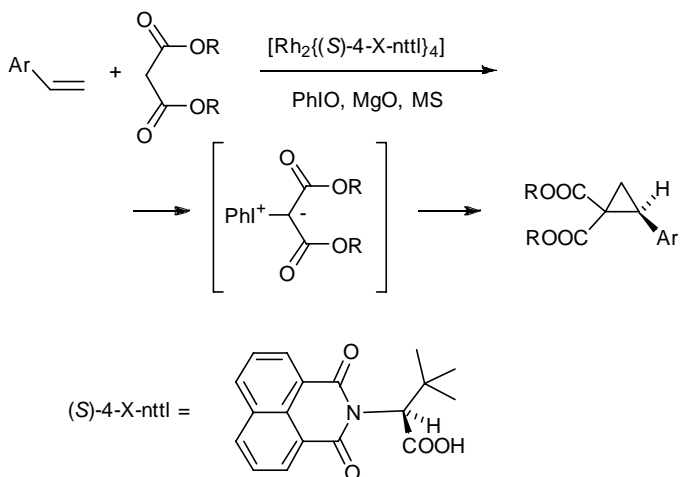
Так, на основе илидов фенилиодония разработан общий метод синтеза донорно-акцепторных циклопропанов [192]. Наилучшими катализаторами оказались соединения родия, при этом выходы циклопропановых продуктов достигают 95% [192].



Разработан также одnoreакторный метод энантиоселективного циклопропанирования алкенов с электронодонорными

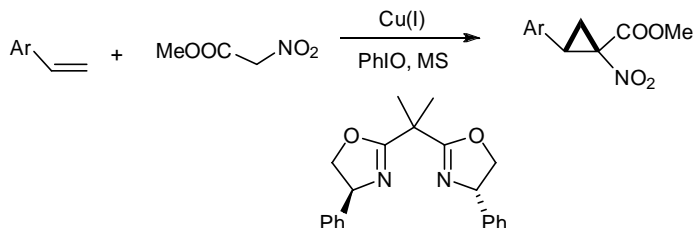


заместителями (стирола и его производных) действием илидов фенилиодония, генерируемых *in situ* из диметилмалоната или кислоты Мельдрума [61]. Реакция катализируется различными соединениями родия, например:



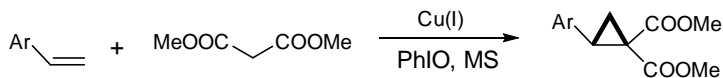
При этом выходы соответствующих ДАЦ достигали 86% (энантиомерная чистота до 98% *ee*) [61].

Аналогичным образом на основе илида фенилиодония, генерированного из метил 2-нитроацетата, был разработан метод циклопропанирования стиролов в присутствии соединений меди и изопропилиденбис(4-фенил-2-оксазолина) с образованием соответствующих ДАЦ [193].

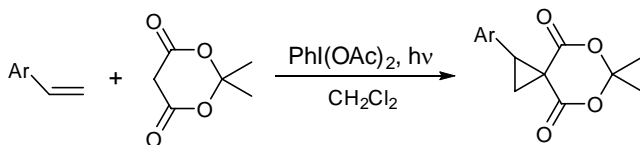


Реакция протекает диа- и стереоселективно, ДАЦ получают с выходами до 80% (энантиомерная чистота до 91% *ee*) [193].

При использовании в этой реакции диметилового эфира малоновой кислоты выходы ДАЦ достигают 99% (энантиомерная чистота до 95% *ee*) [194].

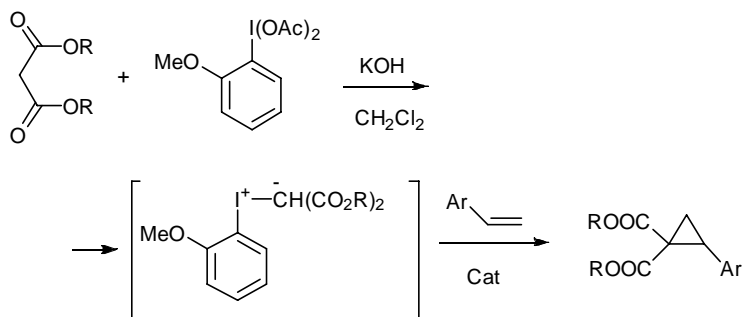


Илиды фенилиодония могут быть генерированы также *in situ* и в отсутствие катализатора при облучении [195]. Реакция проходит в одну стадию, при этом выходы продуктов составляют 55–85%.



Высокую эффективность в реакциях циклопропанирования углеводородов показали также илиды *o*-алкоксифенилиодония [196]. В качестве катализаторов используют соединения родия или меди, в частности  $\text{Cu}(\text{acac})_2$  и  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  (схема 6).

В эту реакцию были вовлечены различные замещенные стиролы, при этом выход ДАЦ составлял 71-96% [196].



#### 1.4. Другие методы синтеза донорно-акцепторных циклопропанов

Как было сказано в начале этой главы, в химии малых циклов существует большое количество разнообразных методов синтеза циклопропановых соединений с функциональными группами, в том числе ряд универсальных методов, носящих общий характер. Однако к настоящему времени в синтезе донорно-акцепторных циклопропанов получили распространение лишь три метода — на основе диазосоединений, цинк-органических соединений (реакция Симмонса—Смита) и илидов серы (реакция Кори—Чайковского). Каждый из этих методов имеет как свои достоинства, так и недостатки, ограничения.

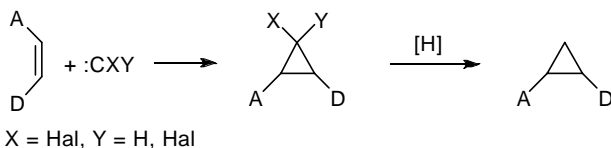
Другие общие методы синтеза функционально замещенных циклопропанов пока не применяются в синтезе ДАЦ либо не получили широкого распространения и известны лишь отдельные примеры их использования. Однако каждый из таких методов имеет свои преимущества и может быть успешно использован в определенных случаях.

Ниже будут рассмотрены еще три общих метода синтеза циклопропановых соединений с функциональными группами, потенциально наиболее перспективных в синтезе ДАЦ, которые к настоящему времени не получили распространения в силу ряда причин, в том числе из-за сложившихся традиций в области химии ДАЦ. Кроме того, будут рассмотрены некоторые другие методы синтеза донорно-акцепторных циклопропанов, которые не являются общими, но удобны для получения ряда ДАЦ.

## Реакции алкенов с галогенкарбенами и последующее восстановление

Сочетание галогенметилирования с последующим восстановлением образующихся галогенциклопропанов представляет собой общий двухстадийный метод синтеза циклопропанов из алкенов, в ряде случаев более удобный и эффективный, чем рассмотренные выше одностадийные варианты циклометилирования алкенов (например, каталитическое разложение диазометана или реакция Симмонса–Смита) [3, 197–199]. Хотя данный двухстадийный метод в настоящее время практически не используется для синтеза донорно-акцепторных циклопропанов, тем не менее он может быть эффективным в ряде случаев, в частности при наработке значительных количеств ДАЦ.

Первой стадией этого метода синтеза является хорошо изученная реакция циклоприсоединения моно- и дигалогенкарбенов к непредельным соединениям с образованием соответствующих моно- и дигалогенциклопропанов. На второй стадии полученные галогенциклопропаны восстанавливают до целевых ДАЦ.



Среди продуктов первой стадии этого процесса наибольшее значение имеют *гем*-дигалогенциклопропаны, которые в настоящее время стали дешевыми и доступными полупродуктами в органическом синтезе, прежде всего благодаря применению метода межфазного катализа (МФК) [200–202]. При этом дигалогенкарбены обычно генерируют из галоформов под действием 50%-го водного раствора NaOH или твердого KOH в присутствии катализаторов фазового переноса (например, хлоридов бензилтриэтиламмония или краун-эфиров). Реакция не требует специальных условий и абсолютированных сред, протекает гладко и приводит к целевым продуктам с высокими выходами.

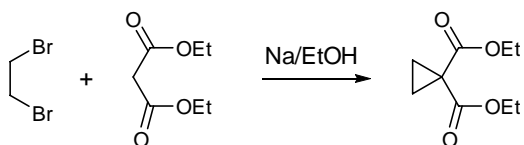
Последующее восстановительное дегалогенирование образующихся *гем*-дигалогенциклопропанов, протекающее с сохранением трехуглеродного цикла, позволяет получать соответствующие ДАЦ. Методы восстановления *гем*-дигалоген-



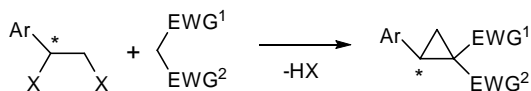
циклопропанов включают восстановление системами металл—спирт (вода), натрий—жидкий аммиак, гидридами металлов, а также каталитическое гидрирование и электрохимические способы [3, 203–206]. Разработан также простой и эффективный метод восстановления металлическим цинком в присутствии спиртов или воды [3].

## Реакции циклоалкилирования СН-кислот

Еще одним общим методом синтеза ДАЦ с двумя *гем*-ди-замещенными акцепторными группами может служить реакция циклоалкилирования (двойного алкилирования) соединений с активированной  $\text{CH}_2$ -группой (СН-кислот), прежде всего эфиров и нитрилов малоновой кислоты. Именно таким способом был синтезирован первый представитель замещенных соединений циклопропанового ряда [207].

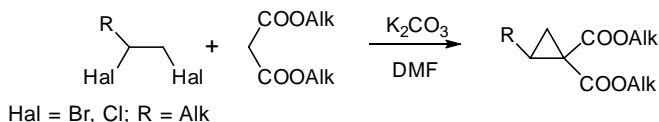


При этом алкилирующими агентами могут выступать как 1,2-дигалогениды, так и другие подобные соединения с хорошей уходящей группой, в частности эфиры сульфоновых кислот (тозилаты, мезилаты, бензилаты, трифлаты и т.д.). Основные особенности данной реакции аналогичны циклоалкилированию циклопентадиена с образованием спироциклопропановых производных — соединений ряда спиро[2.4]гепта-4,6-диена [208, 209]. Реакция циклоалкилирования эфиров и нитрилов малоновой кислоты может протекать в мягких условиях под действием оснований, в качестве которых могут выступать карбонаты щелочных металлов. Одним из удобных вариантов данного метода является синтез ДАЦ в условиях межфазного катализа (МФК) [200, 201, 210–213].

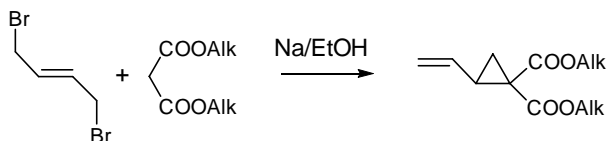


$\text{X} = \text{Hal}, \text{OTs}, \text{OMs}, \text{OBz}, \text{TfO}$ ;  $\text{EWG}^1, \text{EWG}^2 = \text{COOR}, \text{CN}, \text{COR}$ .

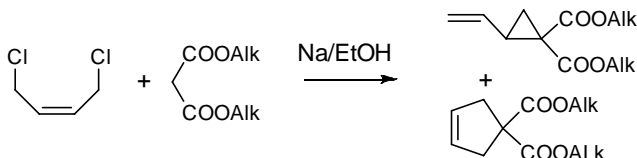
Так, циклоалкилирование эфиров малоновой кислоты 1,2-дигалогенидами под действием поташа в ДМФА приводит к соответствующим циклопропанам с выходами до 85% [214].



В отличие от 1,2-дигалогензамещенных взаимодействие 1,4-дигалогенбут-2-енов с диметилмалонатом сопровождается аллильной перегруппировкой и приводит в основном к винилциклопропан-1,1-дикарбоксилатам [215]. В случае *транс*-1,4-дибромбут-2-ена в качестве единственного продукта образуется соответствующий циклопропан [215, 216].

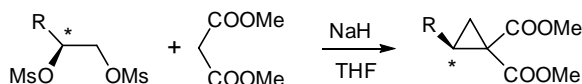


В то же время в реакции с *цис*-1,4-дихлорбут-2-еном наряду с винилциклопропан-1,1-дикарбоксилатом образуется и 1,1-дизамещенный циклопент-3-ен [215].



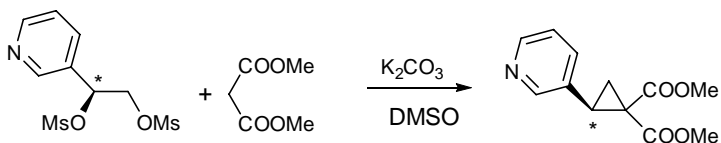
Данная реакция циклоалкилирования протекает по механизму бимолекулярного нуклеофильного замещения ( $S_N2$ -механизму), что позволяет получать оптически активные ДАЦ из хиральных 1,2-дигалогенидов (либо из соответствующих дитозилатов, димезилатов и т.п.).

Так, на основе реакции хиральных диметансульфонатов с диметилмалонатом был получен ряд соответствующих оптически активных ДАЦ с выходами до 74% и энантиомерным избытком до 97% [217-220].

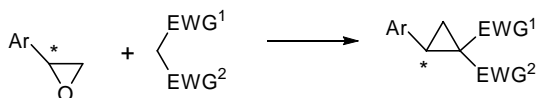


R = Ph, CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OBn

Аналогично пиридилзамещенный ДАЦ был получен с выходом 46% из оптически активного димезилата в реакции с диметилмалонатом, при этом соотношение энантиомеров составило 73:27 [221].



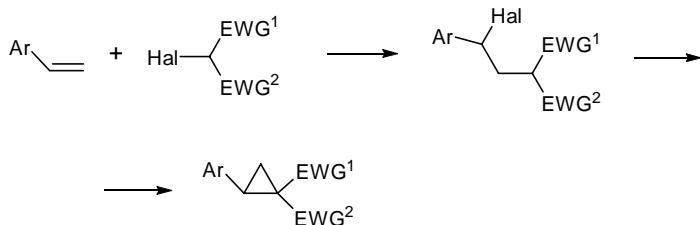
В качестве алкилирующих агентов могут выступать также арилзамещенные эпоксиды (арилоксираны). Высокая реакционная способность оксиранов обусловлена большим угловым напряжением трехчленного цикла.



Раскрытие оксиранового цикла под действием нуклеофилов происходит также по  $S_N2$ -механизму, т.е. реакция идет стереоспецифично с сохранением конфигурации.

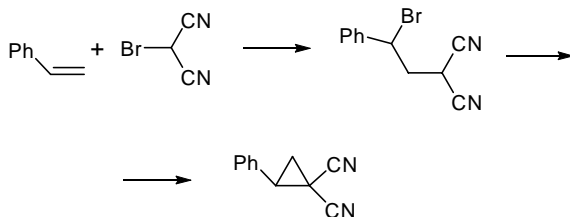
## Реакции присоединения 2-галогенмалонатов к стиrolам

Еще одним потенциальным общим методом синтеза ДАЦ является реакция присоединения 2-галогенмалонатов и их производных к стиrolам с последующим внутримолекулярным дегидрогалогенированием с замыканием цикла. Применение хиральных катализаторов в условиях межфазного катализа (МФК) позволяет получать оптически активные донорно-акцепторные циклопропаны [210].

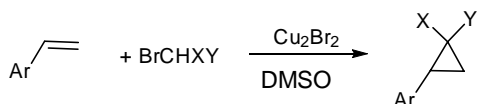


Одним из первых примеров подобных превращений является синтез 1,1-дицианзамещенных циклопропанов из бромдициано-

метана [222]. Предполагается, что первая стадия процесса протекает по свободнорадикальному механизму и приводит к аддукту стирола с бромдицианометаном, при дальнейшей реакции которого с триэтиламинообразуется конечный ДАЦ.

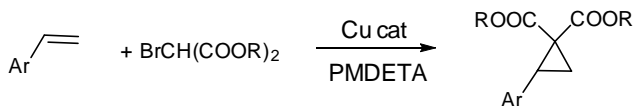


Использование  $\text{Cu}_2\text{Br}_2$  в качестве катализатора в среде ДМСО позволило получить целый ряд различных ДАЦ с препаративными или высокими выходами [223].



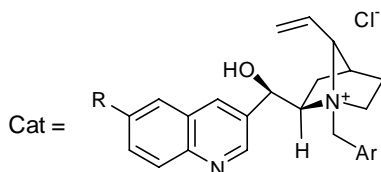
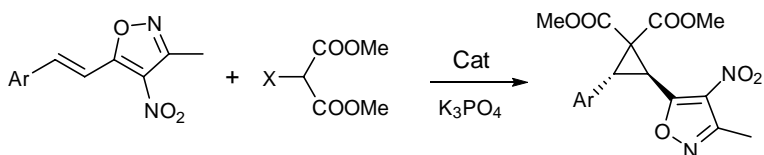
$\text{X}, \text{Y} = \text{COOAlk}, \text{CN}$

Реакцией 2-бромзамещенных малоновых эфиров и стиролов, осуществляемой под действием соединений меди и  $N,N,N',N'',N'''$ -пентаметилдиэтилентриамина (PMDETA), удастся получить соответствующие донорно-акцепторные циклопропаны с выходами до 95% [224]. Процесс протекает в среде толуола при комнатной температуре, наилучшим катализатором оказался  $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{BF}_4)_2$ .



Этот метод предлагается в качестве одного из эффективных подходов для синтеза ДАЦ. Вместо PMDETA может быть использован также бромид тетра-*n*-бутиламмония [225].

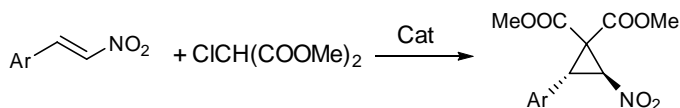
Аналогичная реакция 2-бромметилмалоната с 4-нитро-5-стирилоксазолами в условиях МФК в присутствии хиральных катализаторов (схема 7) протекает диастереоселективно и приводит с высокой энантиоселективностью (до 96%) к соответствующим ДАЦ с выходами 93-99% [226]. В этой реакции



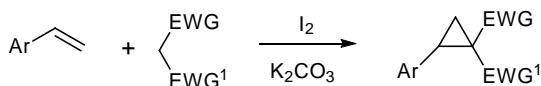
X = Br, Cl; R = H, OMe.

возможно также использование хлорзамещенных малоновых эфиров, однако при этом выходы продуктов снижаются до 46%.

В то же время в аналогичной реакции хлорзамещенных малоновых эфиров с нитроалкенами выходы продуктов доходят до 75% при энантиомерной чистоте более 98% [227].



Разновидностью этой реакции является генерирование *in situ* галогензамещенных малоновых эфиров, которые далее вступают в реакцию со стиrolами с образованием ДАЦ. В качестве реагента используют эквивалентное количество иода, реакция проводится при облучении флуоресцентной лампой видимого диапазона. При этом выходы ДАЦ доходят до 95% [228].

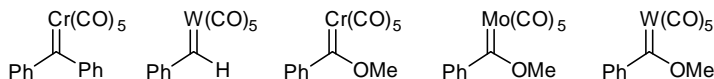


EWG, EWG<sup>1</sup> = COOAlk, CN

Замена элементного иода на *N*-иодсукцинимид при облучении светодиодной лампой белого света позволяет повысить выходы продуктов до 98% [229].

## Реакции карбеновых комплексов Фишеровского типа

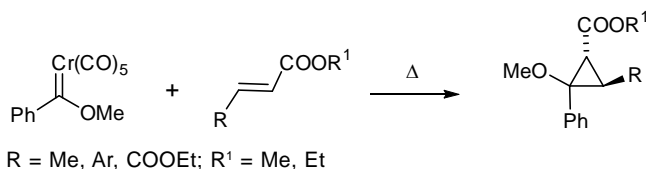
Из других методов синтеза ДАЦ отметим реакции с алкенами карбеновых комплексов Фишеровского типа. Такие карбеновые комплексы, в частности [230, 231]



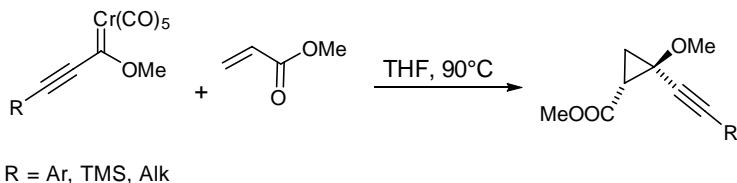
являются удобными источниками карбенов, способными вступать в реакции циклопропанирования.

Однако эти комплексы в реакциях с олефинами могут давать не только соответствующие циклопропаны, но и инициируют реакции метатезиса и другие превращения [232–234].

Наиболее изучен в реакциях циклопропанирования метоксифенилкарбеновый комплекс пентакарбонилхрома, который позволяет получать соответствующие ДАЦ с выходами 30–60% [235].



На основе алкоксиалкинильных комплексов Фишера был разработан метод синтеза алкинилзамещенных ДАЦ с препаративными выходами и высоким диастереомерным избытком (95% и более) [236]. Диастереоселективность реакции указывает на то, что циклопропанирование происходит в координационной сфере металла, что исключает участие кинетически свободных карбенов.



Аналогично ведут себя в реакциях циклопропанирования комплексы молибдена и вольфрама [237].

Однако круг синтезируемых таким образом ДАЦ ограничен, а метод достаточно сложен в экспериментальном отношении,

поэтому он не получил распространения в синтезе ДАЦ. И тем не менее, в некоторых случаях он может оказаться весьма полезным, в частности, в синтезе *гем*-алкоксииарилзамещенных производных.

## Литература

1. Л. А. Яновская, В. А. Домбровский, А. Х. Хусид. *Циклопропаны с функциональными группами: синтез и применение*, Наука, Москва, 1980.
2. Л. А. Яновская, В. А. Домбровский. *Успехи химии*, **1975**, 44 (2), 335.
3. О. М. Нефедов, А. И. Иоффе, Л. Г. Менчиков. *Химия карбенов*, Химия, Москва, 1990.
4. *Houben-Weyl Methoden der organischen Chemie vol.E17a Cyclopropanes. Synthesis*, 1996.
5. *Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry: 3- and 4-Membered Carbocyclic Compounds. Vol. E 17e*, 1997.
6. *Houben Weyl - Carbocyclic Three-Membered Ring Compounds — Cyclopropanes Vol E17a-d* 1998.
7. O. G. Kulinkovich. *Cyclopropanes in Organic Synthesis*, Wiley, Hoboken, New Jersey, 2015.
8. Z. Rappoport. *The Chemistry of the Cyclopropyl Group. Volume 1*, Wiley, Chichester, New York, Bisbane, Toronto, Singapore, 1987.
9. Z. Rappoport. *The Chemistry of the Cyclopropyl Group. Volume 2*, Wiley, Chichester, New York, Bisbane, Toronto, Singapore, 1996.
10. A. de Meijere, K.-L. Lau, K.-F. Tam, B. M. Trost, H.N.C. Wong. *Topics in Current Chemistry 133. Small Ring Compounds in Organic Synthesis I*, Springer, Berlin, Heidelberg, 1986.
11. A. de Meijere. *Topics in Current Chemistry 135. Small Ring Compounds in Organic Synthesis. Vol. 2*, Springer Berlin Heidelberg, 1987.
12. M. S. Baird, H.-U. Reißig, J. R. Y. Salaün. *Topics in Current Chemistry 144. Small Ring Compounds in Organic Synthesis III*, Springer, Berlin, Heidelberg, 1988.
13. I. Kuwajima, E. Nakamura. *Topics in Current Chemistry 155. Small Ring Compounds in Organic Synthesis IV*, Springer, Berlin, Heidelberg, 1990.

14. A. de Meijere, A. Brandi, F. M. Cordero, A. Goti, T. Hirao. *Topics in Current Chemistry 178. Small Ring Compounds in Organic Synthesis V*, Springer, Berlin, Heidelberg, 1996.
15. J. Salaün. *Topics in Current Chemistry 207. Small Ring Compounds in Organic Synthesis VI*, Springer, Berlin, Heidelberg, 2000.
16. H.-U. Reißig. in *Small ring compounds in organic synthesis III*, Springer, Berlin, Heidelberg, 1988, vol. 144, ch. 2, pp. 73.
17. H.-U. Reissig, R. Zimmer. *Chem. Rev.*, **2003**, 103 (4), 1151.
18. F. de Nanteuil. *Synthesis and Reactivity of Donor-Acceptor Substituted Aminocyclopropanes and Aminocyclobutanes*, Springer, Cham, Heidelberg, New York, Dordrecht, London, 2016.
19. E. Wenkert. *Acc. Chem. Res.*, **1980**, 13 (1), 27.
20. M. Yu, B. L. Pagenkopf. *Tetrahedron*, **2005**, 61 (2), 321.
21. F. De Simone, J. Waser. *Synthesis*, **2009**, 2009 (20), 3353.
22. J. M. Conia. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1968**, 7 (8), 570.
23. W. A. Donaldson. *Tetrahedron*, **2001**, 57 (41), 8589.
24. G. Boche, H. M. Walborsky. *Cyclopropane Derived Reactive Intermediates. (PATAI'S Chemistry of Functional Groups)*, Wiley, Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore, 1990.
25. P. I. Arvidsson, P. P. Bose, T. Naicker. in *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*, Elsevier, Waltham, 2015.
26. A. Kamimura. *Cyclopropanation Reactions*. in *Methods and Applications of Cycloaddition Reactions in Organic Syntheses*, ed. N. Nishiwaki, Wiley, Hoboken, 2014, pp. 1.
27. P. Knochel, N. Millot, A. L. Rodriguez, C. E. Tucker. *Preparation and Applications of Functionalized Organozinc Compounds*. in *Organic Reactions*, Wiley, 2004, vol. 58, pp. 417.
28. P. Knochel, G. A. Molander. *Comprehensive organic synthesis, II*, Elsevier, 2014.
29. С. Н. Лакеев, И. О. Майданова, Ф. З. Галин, Г. А. Толстиков. *Успехи химии*, **2001**, 70 (8), 744.
30. Z. Zhang, J. Wang. *Tetrahedron*, **2008**, 64 (28), 6577.
31. M. P. Doyle, D. C. Forbes. *Chem. Rev.*, **1998**, 98 (2), 911.
32. J. Salaun. *Chem. Rev.*, **1989**, 89 (5), 1247.
33. H. Lebel, J.-F. Marcoux, C. Molinaro, A. B. Charette. *Chem. Rev.*, **2003**, 103 (4), 977.
34. E. N. Jacobsen, H. Yamamoto, A. Pfaltz. *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III. Vol. 3*, Springer, Berlin Heidelberg, 2000.



35. E. N. Jacobsen, H. Yamamoto, A. Pfaltz. *Comprehensive Asymmetric Catalysis. Supplement 1*, Springer, Berlin Heidelberg New York, 2003.
36. E. N. Jacobsen, H. Yamamoto, A. Pfaltz. *Comprehensive Asymmetric Catalysis. Supplement 2*, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Hong Kong, London, Paris, Tokyo, 2010.
37. H. Pellissier. *Tetrahedron*, **2008**, 64 (30–31), 7041.
38. I. Nicolas, P. Le Maux, G. Simonneaux. *Coord. Chem. Rev.*, **2008**, 252 (5–7), 727.
39. G. Bartoli, G. Bencivenni, R. Dalpozzo. *Synthesis*, **2014**, 46 (08), 979.
40. D. Intrieri, D. M. Carminati, E. Gallo. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2016**, (45), 15746.
41. S. Y. Shim, J. Y. Kim, M. Nam, G.-S. Hwang, D. H. Ryu. *Org. Lett.*, **2016**, 18 (2), 160.
42. Е. А. Шапиро, А. Б. Дяткин, О. М. Нефедов. *Диазоэфирь*, Наука, Москва, 1992.
43. N. M. Roda, D. N. Tran, C. Battilocchio, R. Labes, R. J. Ingham, J. M. Hawkins, S. V. Ley. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, 13 (9), 2550.
44. S. T. R. Müller, T. Wirth. *ChemSusChem*, **2015**, 8 (2), 245.
45. J. Finkelstein, E. Chiang, F. M. Vane, J. Lee. *J. Med. Chem.*, **1966**, 9 (3), 319.
46. M. P. Doyle, R. L. Dorow, W. E. Buhro, J. H. Griffin, W. H. Tamblын, M. L. Trudell. *Organometallics*, **1984**, 3 (1), 44.
47. M. P. Doyle, J. H. Griffin, V. Bagheri, R. L. Dorow. *Organometallics*, **1984**, 3 (1), 53.
48. A. Caballero, A. Prieto, M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2009**, 2009 (9), 1137.
49. H. Fritschi, U. Leutenegger, A. Pfaltz. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1986**, 25 (11), 1005.
50. G. Du, B. Andrioletti, E. Rose, L. K. Woo. *Organometallics*, **2002**, 21 (21), 4490.
51. S.-F. Zhu, Q.-L. Zhou. *National Science Review*, **2014**, 1 (4), 580.
52. A. J. Anciaux, A. J. Hubert, A. F. Noels, N. Petiniot, P. Teyssie. *J. Org. Chem.*, **1980**, 45 (4), 695.
53. M. P. Doyle, W. H. Tamblын, W. E. Buhro, R. L. Dorow. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22 (19), 1783.
54. L. Beaufort, A. Demonceau, A. F. Noels. *Tetrahedron*, **2005**, 61 (38), 9025.

55. M. P. Doyle. *Chem. Rev.*, **1986**, 86 (5), 919.
56. Ю. В. Томилов, В. А. Докичев, У. М. Джемилев, О. М. Нефедов. *Успехи химии*, **1993**, 62 (9), 847.
57. M. P. Doyle, L. C. Wang, K.-L. Loh. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25 (37), 4087.
58. H. M. L. Davies, A. M. Walji. *Org. Lett.*, **2005**, 7 (14), 2941.
59. S. R. Ovalles, J. H. Hansen, H. M. L. Davies. *Org. Lett.*, **2011**, 13 (16), 4284.
60. R. Sambasivan, Z. T. Ball. *Chirality*, **2013**, 25 (9), 493.
61. P. Müller, Y. F. Allenbach, S. Chappellet, A. Ghanem. *Synthesis*, **2006**, 2006 (10), 1689.
62. T. Hashimoto, Y. Naganawa, T. Kano, K. Maruoka. *Chem. Commun.*, **2007**(48), 5143.
63. J. L. Thompson, H. M. L. Davies. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129 (19), 6090.
64. Z.-H. Xu, S.-N. Zhu, X.-L. Sun, Y. Tang, L.-X. Dai. *Chem. Commun.*, **2007**(19), 1960.
65. L. Deng, A. J. Giessert, O. O. Gerlitz, X. Dai, S. T. Diver, H. M. L. Davies. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127 (5), 1342.
66. M. Naodovic, H. Yamamoto. *Chem. Rev.*, **2008**, 108 (8), 3132.
67. Z.-Y. Cao, Y.-H. Wang, X.-P. Zeng, J. Zhou. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55 (16), 2571.
68. F. González-Bobes, M. D. B. Fenster, S. Kiau, L. Kolla, S. Kolotuchin, M. Soumeillant. *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, 350 (6), 813.
69. M. P. Doyle, W. Hu. *Arkivoc*, **2003**, 7, 15.
70. T. Nishimura, Y. Maeda, T. Hayashi. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49 (40), 7324.
71. D. Marcoux, A. B. Charette. *Angew. Chem.*, **2008**, 120 (52), 10309.
72. D. Marcoux, S. R. Goudreau, A. B. Charette. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74 (23), 8939.
73. D. Marcoux, V. N. G. Lindsay, A. B. Charette. *Chem. Commun.*, **2010**, 46 (6), 910.
74. V. N. G. Lindsay, C. Nicolas, A. B. Charette. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133 (23), 8972.
75. V. N. G. Lindsay, D. Fiset, P. J. Gritsch, S. Azzi, A. B. Charette. *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135 (4), 1463.

76. S. Racine, F. de Nanteuil, E. Serrano, J. Waser. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53 (32), 8484.
77. D. J. Timmons, M. P. Doyle. *J. Organomet. Chem.*, **2001**, 617–618, 98.
78. E. L. Armstrong, M. A. Kerr. *Organic Chemistry Frontiers*, **2015**, 2 (9), 1045.
79. Y. Reyes, K. T. Mead. *Synthesis*, **2015**, 47 (19), 3020.
80. L. H. Phun, D. V. Patil, M. A. Cavitt, S. France. *Org. Lett.*, **2011**, 13 (8), 1952.
81. S. Zhu, J. A. Perman, X. P. Zhang. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47 (44), 8460.
82. S. Zhu, X. Xu, J. A. Perman, X. P. Zhang. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132 (37), 12796.
83. H. Zollinger. *Diazo Chemistry, Vol. 2, Aliphatic, Inorganic and Organometallic Compounds*, Wiley, Weinheim, 1995.
84. J. A. Beres, R. D. Crouch Jr. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1988**, 20 (2), 187.
85. J. Vallgård, U. Appelberg, L.-E. Arvidsson, S. Hjorth, B. E. Svensson, U. Hacksell. *J. Med. Chem.*, **1996**, 39 (7), 1485.
86. S. E. Denmark, R. A. Stavenger, A.-M. Faucher, J. P. Edwards. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62 (10), 3375.
87. A. B. Charette, M. K. Janes, H. Lebel. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, 14 (7), 867.
88. J. Vallgård, U. Appelberg, I. Csoregh, U. Hacksell. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1994**(4), 461.
89. O. M. Nefedov, Y. V. Tomilov, A. B. Kostitsyn, U. M. Dzhemilev, V. A. Dokitchev. *Mendeleev Commun.*, **1992**, 2 (1), 13.
90. V. K. Aggarwal, J. de Vicente, R. V. Bonnert. *Org. Lett.*, **2001**, 3 (17), 2785.
91. Ю. В. Томилов, В. А. Докичев. В кн. *Синтезы органических соединений. Сборник 3*, Под ред. М.П.Егорова, МАКС Пресс, Москва, 2008.
92. M. S. Platz. *Acc. Chem. Res.*, **1995**, 28 (12), 487.
93. G. L. Closs, R. A. Moss. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86 (19), 4042.
94. V. K. Aggarwal, H. W. Smith, G. Hynd, R. V. H. Jones, R. Fieldhouse, S. E. Spey. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **2000**(19), 3267.

95. M. Verdecchia, C. Tubaro, A. Biffis. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52 (10), 1136.
96. C. G. Hamaker, G. A. Mirafzal, L. K. Woo. *Organometallics*, **2001**, 20 (24), 5171.
97. G. Maas. *Chem. Soc. Rev.*, **2004**, 33 (3), 183.
98. G. Maas, J. Seitz. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42 (35), 6137.
99. B. J. Anding. Ph.D. Thesis, Iowa State University, 2013.
100. W. J. Seitz, M. M. Hossain. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35 (41), 7561.
101. L. A. Adams, V. K. Aggarwal, R. V. Bonnert, B. Bressel, R. J. Cox, J. Shepherd, J. de Vicente, M. Walter, W.G. Whittingham, C. L. Winn. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68 (24), 9433.
102. S. H. Goh, L. E. Closs, G. L. Closs. *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 25.
103. É. Lévesque, S. R. Goudreau, A. B. Charette. *Org. Lett.*, **2014**, 16 (5), 1490.
104. S. R. Goudreau, A. B. Charette. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131 (43), 15633.
105. S. J. Gharpure, M. K. Shukla, U. Vijayasree. *Org. Lett.*, **2009**, 11 (23), 5466.
106. R. R. Nani, S. E. Reisman. *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135 (19), 7304.
107. H. E. Simmons, R. D. Smith. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80 (19), 5323.
108. H. E. Simmons, R. D. Smith. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81 (16), 4256.
109. J. J. Li. in *Name Reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications*, ed. J. J. Li, Springer, Berlin, Heidelberg, 2009, pp. 507.
110. J. J. Li. in *Name Reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications Fifth Edition*, ed. J. J. Li, Springer, Cham, 2014, pp. 560.
111. J. M. Denis, C. Girard, J. M. Conia. *Synthesis*, **1972**, 1972 (10), 549.
112. H. E. Simmons, T. L. Cairns, S. A. Vladuchick, C. M. Hoiness. in *Organic Reactions*, vol. 20, Wiley, 1973.
113. K. Fujii, K. Shiine, T. Misaki, T. Sugimura. *Appl. Organomet. Chem.*, **2013**, 27 (2), 69.
114. E. P. Blanchard, H. E. Simmons. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86 (7), 1337.

115. H. E. Simmons, E. P. Blanchard, R. D. Smith. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86 (7), 1347.
116. K. Takai, T. Kakiuchi, K. Utimoto. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59 (10), 2671.
117. A. B. Charette, A. Beauchemin. *Simmons-Smith Cyclopropanation Reaction*. in *Organic Reactions*, Wiley, 2004, vol. 58, p. 251.
118. A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu. *Chem. Rev.*, **1993**, 93 (4), 1307.
119. G. Wittig, F. Wingler. *Chem. Ber.*, **1964**, 97 (8), 2146.
120. J. Furukawa, N. Kawabata, J. Nishimura. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 7 (28), 3353.
121. J. Furukawa, N. Kawabata, J. Nishimura. *Tetrahedron*, **1968**, 24 (1), 53.
122. J. Nishimura, J. Furukawa, N. Kawabata, M. Kitayama. *Tetrahedron*, **1971**, 27 (9), 1799.
123. J. Furukawa, N. Kawabata. in *Advances in Organometallic Chemistry*, eds. F. G. A. Stone and W. Robert, Academic Press, 1974, vol. Volume 12, pp. 83.
124. Z. Yang, J. C. Lorenz, Y. Shi. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39 (47), 8621.
125. A. Voituriez, L. E. Zimmer, A. B. Charette. *J. Org. Chem.*, **2010**, 75 (4), 1244.
126. J. C. Lorenz, J. Long, Z. Yang, S. Xue, Y. Xie, Y. Shi. *J. Org. Chem.*, **2004**, 69 (2), 327.
127. S. Sawada, K. Takehana, Y. Inouye. *J. Org. Chem.*, **1968**, 33 (5), 1767.
128. S. Sawada, J. Oda, Y. Inouye. *J. Org. Chem.*, **1968**, 33 (5), 2141.
129. S. Sawada, Y. Inouye. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1969**, 42 (9), 2669.
130. J. Xu, N. B. Samsuri, H. A. Duong. *Chem. Commun.*, **2016**, 52 (16), 3372.
131. Y. D. Kurniawan, D. R. Hou. *J. Pure Applied Chem. Research*, **2016**, 5 (1), 9.
132. A. Mori, I. Arai, H. Yamamoto, H. Nakai, Y. Arai. *Tetrahedron*, **1986**, 42 (23), 6447.
133. S. E. Denmark, G. Beutner. *Enantioselective [2+1] Cycloaddition: Cyclopropanation with Zinc Carbenoids*. in *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 2001, ch. 3, pp. 85.
134. H. Takahashi, M. Yoshioka, M. Ohno, S. Kobayashi. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33 (18), 2575.

135. H. Kitajima, K. Ito, Y. Aoki, T. Katsuki. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1997**, 70 (1), 207.
136. H. Y. Kim, L. Salvi, P. J. Carroll, P. J. Walsh. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131 (3), 954.
137. R. Ginsig, A. D. Cross. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87 (20), 4629.
138. S. G. Davies, K. B. Ling, P. M. Roberts, A. J. Russell, J. E. Thomson. *Chem. Commun.*, **2007**(39), 4029.
139. Y.-Y. Zhou, C. Uyeda. *Angew. Chem.*, **2016**, 128 (9), 3223.
140. X. Xiang, Q. Shen, J. Wang, Z. Zhu, W. Huang, X. Zhou. *Organometallics*, **2008**, 27 (8), 1959.
141. Virender, S. L. Jain, B. Sain. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46 (1), 37.
142. G. A. Molander, L. S. Harring. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54 (15), 3525.
143. Bimal K. Banik. *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 2002 (15), 2431.
144. J. M. Concellon, H. Rodríguez-Solla, C. Concellon, V. del Amo. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39 (11), 4103.
145. M. Lautens, Y. Ren. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61 (6), 2210.
146. J. M. Concellón, H. Rodríguez-Solla, C. Simal. *Org. Lett.*, **2007**, 9 (14), 2685.
147. J. M. Concellón, H. Rodríguez-Solla, C. Méjica, E. G. Blanco. *Org. Lett.*, **2007**, 9 (16), 2981.
148. R. H. V. Nishimura, V. E. Murie, R. A. Soldi, J. L. C. Lopes, G. C. Clososki. *J. Brazilian Chemical Society*, **2015**, 26, 2175.
149. S. Enthaler, X.-F. Wu. *Zinc catalysis: applications in organic synthesis*, Wiley, Weinheim, 2015.
150. N. Khiar, I. Fernández, A. Alcudia, M. V. García, R. Recio. *Cyclopropanation. in Carbohydrates – Tools for Stereoselective Synthesis*, Wiley, 2013, pp. 107.
151. N. Kawabata, I. Kamemura, M. Naka. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101 (8), 2139.
152. N. Kawabata, T. Fujii, M. Naka, S. Yamashita. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1977**, 50 (4), 1005.
153. E. J. Corey, M. Chaykovsky. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84 (5), 867.
154. J. A. Ciaccio, C. E. Aman. *Synth. Commun.*, **2006**, 36 (10), 1333.
155. Y. G. Gololobov, A. N. Nesmeyanov, V. P. Iysenko, I. E. Boldeskul. *Tetrahedron*, **1987**, 43 (12), 2609.
156. M. Shibasaki, M. Kanai, S. Matsunaga, N. Kumagai. *Acc. Chem. Res.*, **2009**, 42 (8), 1117.
157. H. Nozaki, H. Itô, D. Tunemoto, K. Kondô. *Tetrahedron*, **1966**, 22 (2), 441.

158. S. Ye, Z.-Z. Huang, C.-A. Xia, Y. Tang, L.-X. Dai. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124 (11), 2432.
159. C. Hamdouchi. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33 (13), 1701.
160. A. Mamai, J. S. Madalengoitia. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41 (47), 9009.
161. E. J. Corey, M. Chaykovsky. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87 (6), 1353.
162. R. J. Paxton, R. J. K. Taylor. *Synlett*, **2007**, 2007 (04), 0633.
163. R. Appel, N. Hartmann, H. Mayr. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132 (50), 17894.
164. R. Appel. Ph.D. Thesis. München, 2011.
165. M. M. Heravi, S. Asadi, N. Nazari, B. Malekzadeh Lashkariani. *Current Organic Synthesis*, **2016**, 13 (3), 308.
166. X.-F. Xia, X.-R. Song, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang. *Chem. Asian J.*, **2012**, 7 (7), 1538.
167. M. Shiozaki, K. Maeda, T. Miura, Y. Ogoshi, J. Haas, A. M. Fryer, E. R. Laird, N. M. Littmann, S. W. Andrews, J. A. Josey, T. Mimura, Y. Shinozaki, H. Yoshiuchi, T. Inaba. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19 (6), 1575.
168. X. He, G. Qiu, J. Yang, Y. Xiao, Z. Wu, G. Qiu, X. Hu. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2010**, 45 (9), 3818.
169. X. He, M. Zhong, T. Zhang, J. Yang, Z. Wu, Y. Xiao, H. Guo, G. Qiu, X. Hu. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2012**, 48, 338.
170. M. G. Edwards, R. J. Paxton, D. S. Pugh, A. C. Whitwood, R. J. K. Taylor. *Synthesis*, **2008**, 2008 (20), 3279.
171. A.-H. Li, L.-X. Dai, V. K. Aggarwal. *Chem. Rev.*, **1997**, 97 (6), 2341.
172. J. W. Palko, P. H. Buist, J. M. Manthorpe. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2013**, 24 (4), 165.
173. Y. Cheng, J. An, L.-Q. Lu, L. Luo, Z.-Y. Wang, J.-R. Chen, W.-J. Xiao. *J. Org. Chem.*, **2011**, 76 (1), 281.
174. J. Wang, X. Liu, S. Dong, L. Lin, X. Feng. *J. Org. Chem.*, **2013**, 78 (12), 6322.
175. H. Kakei, T. Sone, Y. Sohtome, S. Matsunaga, M. Shibasaki. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129 (44), 13410.
176. R. K. Kunz, D. W. C. MacMillan. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127 (10), 3240.

177. S. G. Pyne, Z. Dong, B. W. Skelton, A. H. White. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62 (8), 2337.
178. M. G. Edwards, R. J. Paxton, D. S. Pugh, R. J. K. Taylor. *Synlett*, **2008**, 2008 (04), 521.
179. S. Chandrasekhar, C. Narasihmulu, V. Jagadeshwar, K. Venkatram Reddy. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44 (18), 3629.
180. J. J. Clemens, J. L. Asgian, B. B. Busch, T. Coon, J. Ernst, L. Kaljevic, P. J. Krenitsky, T. D. Neubert, E. J. Schweiger, A. Termin, D. Stamos. *J. Org. Chem.*, **2013**, 78 (2), 780.
181. M. E. Flisar, M. R. Emmett, M. A. Kerr. *Synlett*, **2014**, 25 (16), 2297.
182. R. A. Novikov, V. P. Timofeev, Y. V. Tomilov. *J. Org. Chem.*, **2012**, 77 (14), 5993.
183. A. O. Chagarovsky, E. M. Budynina, O. A. Ivanova, E. V. Villemson, V. B. Rybakov, I. V. Trushkov, M. Y. Melnikov. *Org. Lett.*, **2014**, 16 (11), 2830.
184. A. Hartikka, P. I. Arvidsson. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72 (15), 5874.
185. A. Hartikka, A. T. Slósarczyk, P. I. Arvidsson. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 18 (12), 1403.
186. V. K. Aggarwal, E. Grange. *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12 (2), 568.
187. R. Robiette, J. Marchand-Brynaert. *Synlett*, **2008**, 2008 (04), 517.
188. А. Ф. Хлебников, М. С. Новиков, Р. Р. Костиков. *Успехи химии*, **2005**, 74 (2), 183.
189. C. D. Papageorgiou, M. A. Cubillo de Dios, S. V. Ley, M. J. Gaunt. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43 (35), 4641.
190. X.-L. Sun, Y. Tang. *Acc. Chem. Res.*, **2008**, 41 (8), 937.
191. A. Krief, W. Dumont, P. Pasau, P. Lecomte. *Tetrahedron*, **1989**, 45 (10), 3039.
192. S. R. Goudreau, D. Marcoux, A. B. Charette. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74 (1), 470.
193. B. Moreau, A. B. Charette. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127 (51), 18014.
194. C. Deng, L.-J. Wang, J. Zhu, Y. Tang. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51 (46), 11620.
195. D. Kalpogiannaki, C.-I. Martini, A. Nikopoulou, J. A. Nyxas, V. Pantazi, L. P. Hadjirapoglou. *Tetrahedron*, **2013**, 69 (5), 1566.
196. C. Zhu, A. Yoshimura, L. Ji, Y. Wei, V. N. Nemykin, V. V. Zhdankin. *Org. Lett.*, **2012**, 14 (12), 3170.



197. R. R. Kostikov, A. P. Molchanov, H. Hopf. in *Small Ring Compounds in Organic Synthesis IV*, ed. A. deMeijere, Springer, Berlin, Heidelberg, 1990, pp. 41.
198. M. Fedoryński. *Chem. Rev.*, **2003**, 103 (4), 1099.
199. A. P. Thankachan, K. S. Sindhu, K. K. Krishnan, G. Anilkumar. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, 13 (33), 8780.
200. В. Г. Вебер, Г. *Межфазный катализ в органическом синтезе*, Мир, Москва, 1980.
201. Э. Демлов, З. Демлов. *Межфазный катализ*, Мир, Москва, 1987.
202. Л. А. Яновская, Юфит, С.С. *Органический синтез в двух-фазных системах*, Химия, Москва, 1982.
203. V. V. Yanilkin, E. I. Strunskaya, N. V. Nastapova, N. I. Iaksimiyuk, Z. A. Bredikhina, D. R. Sharafutdinova, A. A. Bredikhin. *Russ. Chem. Bull.*, **2003**, 52 (4), 923.
204. G.-Y. Lee, H.-S. Lee. *J. Korean Chem. Soc.*, **2005**, 49 (6), 613.
205. N. A. Isley, M. S. Hageman, B. H. Lipshutz. *Green Chemistry*, **2015**, 17 (2), 893.
206. R. G. Bulgakov, S. P. Kuleshov, D. S. Karamzina, U. M. Dzhemilev. *Russ. J. Org. Chem.*, **2006**, 42 (10), 1570.
207. W. H. Perkin. *Chem. Ber.*, **1884**, 17 (1), 54.
208. L. G. Menchikov, O. M. Nefedov. *Russ. Chem. Rev.*, **1994**, 63 (6), 449.
209. L. G. Menchikov, O. M. Nefedov. *Russ. Chem. Rev.*, **2016**, 85 (3), 205.
210. K. Maruoka. *Asymmetric Phase Transfer Catalysis*, Wiley-VCH, 2008.
211. R. K. Singh, S. Danishefsky. *J. Org. Chem.*, **1975**, 40 (20), 2969.
212. J. Heiszman, I. Bitter, K. Harsányi, L. Töke. *Synthesis*, **1987**, 1987 (08), 738.
213. V. K. Gumaste, A. J. Khan, B. M. Bhawal, A. R. A. S. Deshmukh. *Indian J. Chem. B*, **2004**, 43, 420.
214. Patent US 6262298 (2001).
215. K. C. Murdock, R. B. Angier. *J. Org. Chem.*, **1962**, 27 (7), 2395.
216. R. W. Kierstead, R. P. Linstead, B. C. L. Weedon. *J. Chem. Soc.*, **1952**, 3610.
217. K. Sapeta, M. A. Kerr. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72 (22), 8597.

218. K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K. S. Jeong, H. L. Kwong, K. Morikawa, Z. M. Wang. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57 (10), 2768.
219. K. Burgess, C.-Y. Ke. *Synthesis*, **1996**, 1996 (12), 1463.
220. C. A. Carson, M. A. Kerr. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45 (39), 6560.
221. К. Л. Иванов. Дис. канд.хим.наук. Москва, МГУ, 2016.
222. P. Boldt, L. Schulz, J. Etzemüller. *Chem. Ber.*, **1967**, 100 (4), 1281.
223. K. Nariyoshi, Y. Shinji, H. Jiro, Y. Jun-ichi. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1981**, 54 (8), 2539.
224. T. Nishikata, Y. Noda, R. Fujimoto, S. Ishikawa. *Chem. Commun.*, **2015**, 51 (64), 12843.
225. T. Nishikata, Y. Noda, R. Fujimoto, T. Sakashita. *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135 (44), 16372.
226. C. D. Fiandra, L. Piras, F. Fini, P. Disetti, M. Moccia, M. F. A. Adamo. *Chem. Commun.*, **2012**, 48 (32), 3863.
227. S. H. McCooey, T. McCabe, S. J. Connon. *J. Org. Chem.*, **2006**, 71 (19), 7494.
228. K. Usami, Y. Nagasawa, E. Yamaguchi, N. Tada, A. Itoh. *Org. Lett.*, **2016**, 18 (1), 8.
229. P. Qian, B. Du, R. Song, X. Wu, H. Mei, J. Han, Y. Pan. *J. Org. Chem.*, **2016**, 81 (15), 6546.
230. K. H. Dötz, A. Minatti. *Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine Chemicals, Second Revised and Enlarged Edition*, Wiley, Weinheim, 2004.
231. P. de Frémont, N. Marion, S. P. Nolan. *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, 253 (7–8), 862.
232. J. Louie, R. H. Grubbs. *Organometallics*, **2002**, 21 (11), 2153.
233. K. H. Dötz, J. Stendel. *Chem. Rev.*, **2009**, 109 (8), 3227.
234. D. F. Harvey, D. M. Sigano. *Chem. Rev.*, **1996**, 96 (1), 271.
235. A. Wienand, H. U. Reissig. *Organometallics*, **1990**, 9 (12), 3133.
236. J. Barluenga, M. A. Fernandez-Rodriguez, P. Garcia-Garcia, E. Aguilar, I. Merino. *Chem. - Eur. J.*, **2005**, 12 (1), 303.
237. D. F. Harvey, M. F. Brown. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31 (18), 2529.

## Глава 2. Реакции димеризации донорно-акцепторных циклопропанов

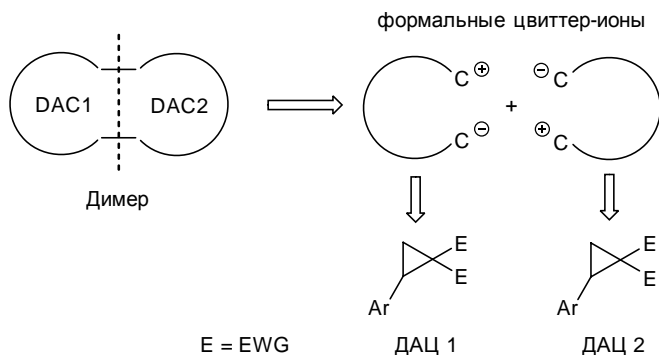
Данная глава посвящена реакциям димеризации ДАЦ — интересному и интенсивно изучаемому в настоящее время варианту их химических превращений [1]. Протекающие при этом процессы интересны тем, что позволяют из одного относительно простого субстрата в одну экспериментальную стадию собирать достаточно сложные системы, в том числе полициклические и гетероциклические. В большинстве случаев регио- и диастереоселективность таких реакций оказывается очень высокой, а образующиеся соединения представляют интерес для дальнейших химических превращений, в частности для синтеза биологически активных и природных веществ. Кроме того, крайне важными представляются механизмы данных трансформаций. Следует отметить, что подавляющее число примеров реакций димеризации ДАЦ получено всего лишь за последние несколько лет, до этого такого типа превращения систематически не исследовались. Так, если несколько лет назад была известна лишь пара примеров димеризации ДАЦ, то к настоящему времени обнаружено уже более 20 различных вариантов димеризации, при этом еще несколько типов этих превращений сопровождались процессами фрагментации промежуточно образующихся интермедиатов.

В настоящее время потенциал данной области раскрыт далеко не полностью и реакции димеризации ДАЦ продолжают интенсивно изучаться. Наибольший вклад в развитие данной области внесен независимо двумя группами исследователей — И.В. Трушковым, Е.М. Будыниной, О.А. Ивановой (Московский государственный университет) [2-8] и Ю.В. Томиловым, Р.А. Новиковым (Институт органической химии им.Н.Д. Зелинского РАН) [1, 9-21]. Определенный вклад в изучение реакций димеризации был позже внесен и другими научными группами [22-26]. Кроме того, известно также несколько примеров более ранних исследований, касающихся подобных превращений [27-33].

Ввиду большого разнообразия процессов димеризации ДАЦ для облегчения их рассмотрения и поиска закономерностей необходимо ввести некоторую систему их классификации. Для

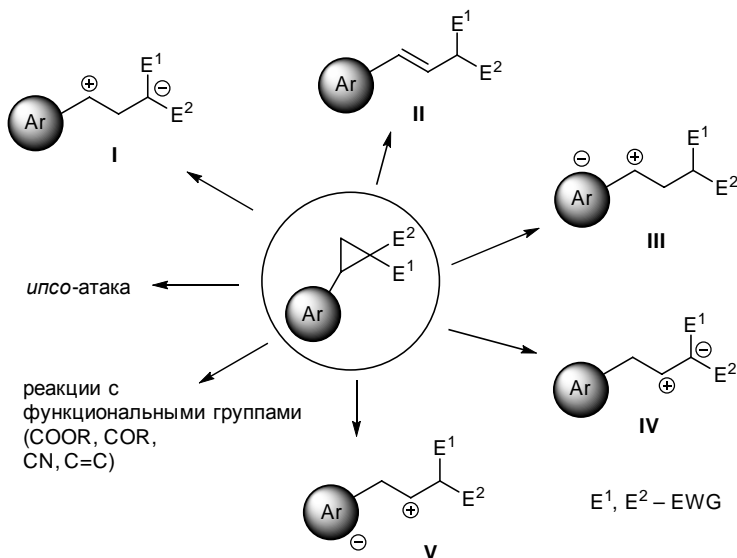
этого удобным подходом оказался ретросинтетический анализ димеров, предложенный группой И.В. Трушкова [2, 3]. При данном подходе димеры разбиваются на две половинки, соответствующие двум исходным молекулам ДАЦ в представлении двух формальных цвиттер-ионов, отвечающих перераспределению зарядов в ходе димеризации (схема 1). Данный подход крайне прост и нагляден и позволяет понять суть процесса димеризации, не прибегая к рассмотрению сложного механизма. Впрочем, некоторые из представленных цвиттер-ионов оказались реально существующими интермедиатами.

Схема 1

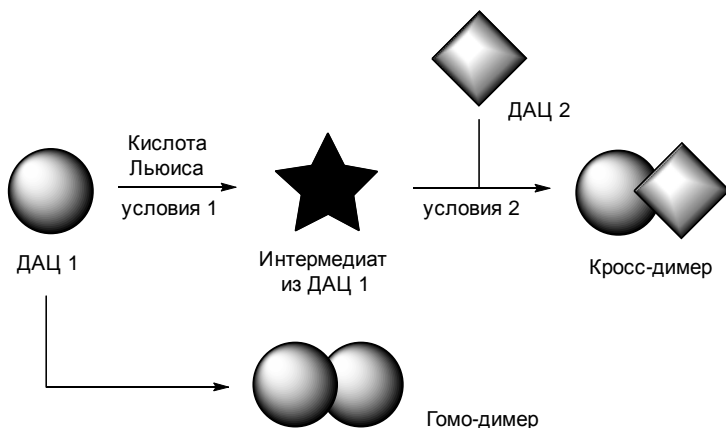


В известных процессах димеризации ДАЦ выступают в качестве синтетических эквивалентов пяти различных формальных 1,2-, 1,3- и 1,4-цвиттер-ионов (**I**, **III–V**) (схема 2). Кроме того, известны еще некоторые типы димеризации, не укладывающиеся в эту картину, — это процессы с участием акцепторных функциональных групп, а также димеризация, сопровождающаяся *unco*-атакой на ароматический заместитель. Тем не менее большинство димеров получаются как раз в результате сочетания пяти формальных диполей **I–V** друг с другом. На настоящий момент экспериментально обнаружено 9 из 15 возможных сочетаний. Возможно, в будущем удастся обнаружить и остальные варианты димеризации.

Если суммировать и обобщить данные по типам димеризации ДАЦ, опираясь на концепцию цвиттер-ионных синтетических эквивалентов, то окажется, что наблюдаемое



разнообразие процессов димеризации можно свести к пяти основным типам. Первый тип — реакции димеризации с участием только циклопропанового кольца без затрагивания функциональных групп и заместителей (раздел 2.1). Данные процессы протекают как [3+2]- и [3+3]-циклоприсоединение. В этих реакциях ДАЦ выступает в качестве классического 1,3-цвиттер-иона I. Второй тип димеризации — это реакции с аннелированием по ароматическому заместителю ([3+2]-, [3+3]- и [3+4]- аннелирование) (разделы 2.2 и 2.3). В данных превращениях ДАЦ выступает в основном в качестве формального 1,3-цвиттер-иона III; к этой группе можно отнести и процесс *ипсо*-аннелирования. Третий класс процессов — реакции димеризации с «миграцией положительного заряда» из классического бензильного катиона, в результате чего ДАЦ становится способным выступать в качестве источников формальных четных 1,2- и 1,4- цвиттер-ионов IV и V (раздел 2.4). Данные процессы также протекают как [2+2]-циклоприсоединение, [4+2]-, [4+3]- и [5+4]-аннелирование или без циклизации, и поэтому их можно отнести к первым двум группам превращений. Однако ввиду их многочисленности и



близкого родства целесообразно и удобно вынести их в отдельное семейство. Еще два типа процессов димеризации ДАЦ — это реакции с участием функциональных акцепторных групп и реакции димеризации, сопровождающиеся процессами фрагментации (разделы 2.5 и 2.6). Последние два типа превращений наименее изучены. Таким образом, исходя всего лишь из одного циклопропансодержащего субстрата с помощью процессов димеризации можно в одну стадию конструировать циклы разного размера — от трех- до девятичленных, включая полициклы и гетероциклы.

Недостатком рассмотренных примеров димеризации ДАЦ является сочетание двух одинаковых молекул, что ограничивает их практическое использование. Однако и этот недостаток может быть частично преодолен путем создания стратегии селективного кросс-сочетания двух различных молекул ДАЦ, что значительно расширяет синтетические возможности данного подхода [4, 12]. В настоящее время известно два варианта кросс-димеризации ДАЦ, и работы в этом направлении продолжаются.

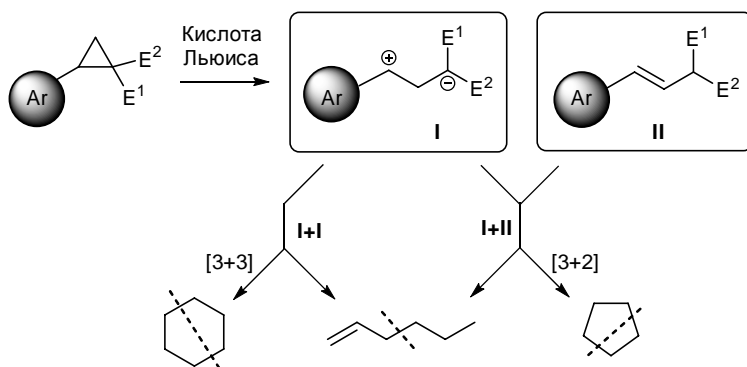
Стратегия кросс-сочетания заключается в разнесении во времени химических превращений двух различных молекул ДАЦ (схема 3). Сначала из первого ДАЦ под действием кислоты Льюиса генерируется интермедиат, который вводится в сочетание со вторым ДАЦ в несколько иных условиях. При этом

именно экспериментатор задает тип реакционной способности для каждого из выбранных ДАЦ, что позволяет селективно получать продукты кросс-димеризации.

## 2.1. Реакции формального циклоприсоединения и образование ациклических димеров

Первый и самый простой тип димеризации ДАЦ — реакции без участия дополнительных функциональных групп в циклопропановом кольце. В этом типе реакций углеродный каркас димера образуется исключительно из атомов, входящих в трехчленный цикл ДАЦ (схема 4). При этом один из ДАЦ проявляет обычный тип реакционной способности, т.е. выступает в качестве «классического» 1,3-цвиттер-иона **I**, а другой — в качестве изомерного алкена **II**.

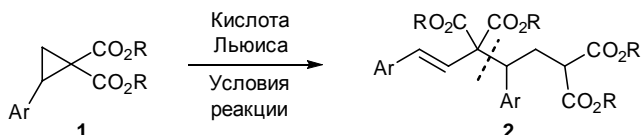
Схема 4



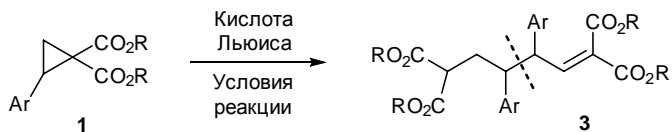
Образование ациклических димеров может происходить по двум направлениям в результате сочетания интермедиатов **I** + **I** и **I** + **II** (схема 4). Осуществить эти типы димеризации удалось лишь для очень узкого круга 2-арилциклопропан-1,1-ди-карбоксилатов (АЦДК, **1**), содержащих фенильный заместитель с большим числом метоксильных групп. В обоих случаях образуются полизамещенные гексены **2** и **3** соответственно (схема 5) [2, 3]. При этом направление димеризации контролируется используемой кислотой Льюиса и условиями проведения реакции.

Первым примером циклических димеров явилось образование полизамещенных циклопентанов **4** по реакции [3+2]-циклоприсоединения в результате сочетания интермедиатов **I** и **II**. Этот тип димеризации является достаточно общим и может быть использован для широкого круга ДАЦ с различными арильными и гетарильными заместителями (схема 6) [3, 9-11].

**Схема 5**

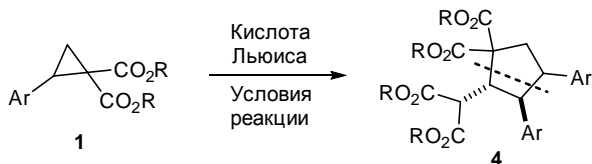


$\text{AlCl}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  или  $\text{SnCl}_4$  (100–200 мол.%), от  $-25$  до  $40^\circ\text{C}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 4–22 ч  
 $\text{Ar} = 2,4,6\text{-(MeO)}_3\text{C}_6\text{H}_2$ , 3-Br-2,4,6-(MeO) $_3\text{C}_6\text{H}_3$ ;  $\text{R} = \text{Me}$ , Et; 70–86%



- a)  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  или  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$  (5–10 мол.%),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $40^\circ\text{C}$ ) или  $\text{C}_6\text{H}_6$  ( $80^\circ\text{C}$ ), 4–6 ч  
 $\text{Ar} = 2,4,6\text{-(MeO)}_3\text{C}_6\text{H}_2$ ;  $\text{R} = \text{Me}$ , Et; 15–25%, один диаст.;  
 b)  $\text{MgI}_2$ , 4A MS,  $50\text{--}60^\circ\text{C}$ , 3 ч,  $\text{EtNO}_2$ ;  $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{R} = \text{Me}$ ; 60%, dr 61:39

**Схема 6**



- a)  $\text{GaCl}_3$  (20 мол.%),  $5\text{--}20^\circ\text{C}$ , 30–60 мин,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  
 $\text{Ar} = \text{Ph}$ , 4-FC $_6\text{H}_4$ , 4-ClC $_6\text{H}_4$ , 4-BrC $_6\text{H}_4$ , 4-MeC $_6\text{H}_4$ , 4-NO $_2\text{C}_6\text{H}_4$  ( $40^\circ\text{C}$ ),  
 1-нафтил, 2-нафтил;  $\text{R} = \text{Me}$ ; 50–90%  
 b)  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  или  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$  (5–10 мол.%),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $40^\circ\text{C}$ ) или  $\text{PhCl}$  ( $130^\circ\text{C}$ ), 3.5–11 ч;  
 $\text{Ar} = \text{Ph}$ , 4-MeC $_6\text{H}_4$ , 4-MeOC $_6\text{H}_4$ , 4-(Me $_2\text{N}$ )C $_6\text{H}_4$ , 4-(пирролидино)C $_6\text{H}_4$ ,  
 4-(морфолино)C $_6\text{H}_4$ , 2,4,6-(MeO) $_3\text{C}_6\text{H}_2$ , 2-тиенил;  $\text{R} = \text{Me}$ , Et; 50–80%



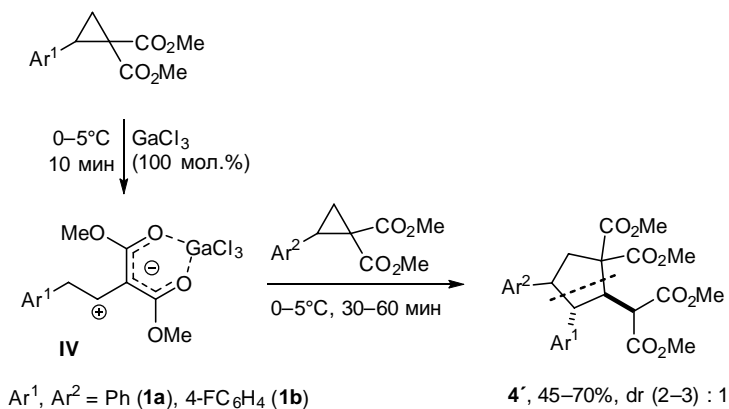
Были разработаны два подхода для осуществления этого типа димеризации. Первый (а) заключался в использовании каталитических количеств  $\text{GaCl}_3$  при температурах не выше комнатной [9–11], второй (б) — при использовании трифлатов иттербия и олова при нагревании [3]. Оба подхода достаточно сильно различаются между собой, например по силе используемых кислот Льюиса ( $\text{GaCl}_3$  намного более сильная кислота Льюиса, чем трифлаты иттербия и олова), и имеют определенные ограничения относительно используемых циклопропанов. Так, применение трифлатов Yb и Sn хорошо подходит для циклопропанов с сильными донорными арильными заместителями, в то время как более активный  $\text{GaCl}_3$  является подходящим для нейтральных и слабодонорных, а также электроноакцепторных арильных заместителей [18]. В обоих случаях реакции протекают с хорошей регио- и диастереоселективностью.

При использовании «галлиевого» подхода димеризацию с образованием цикlopентанов **4** можно проводить в варианте селективного кросс-сочетания двух различных молекул ДАЦ. При этом селективность достигается путем предварительного генерирования *in situ* 1,2-цвиттер-ионного галлиевого интермедиата **IV** (см. раздел 2.4) из первого АЦДК, и его дальнейшего сочетания со вторым АЦДК (схема 7) [1, 11, 12]. Во избежание значительных побочных процессов и других направлений димеризации весь процесс необходимо вести при пониженной температуре (0–5°C). Данный подход был продемонстрирован на примере сочетания двух достаточно близких АЦДК, содержащих фенильный (**1a**) и *para*-фторфенильный заместители (**1b**). При этом сначала 1,2-цвиттер-ионный интермедиат **IV** генерировался в двух возможных вариантах — либо из АЦДК **1a**, либо из **1b**; в обоих случаях селективность этих реакций оказалась очень неплохой. Тем не менее в синтетическом варианте данный метод пока не разработан.

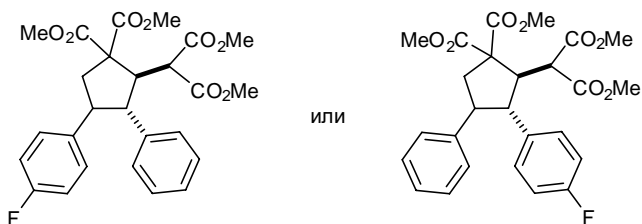
3-Индолилциклопропандикарбоксилат **5** также вступает в реакцию [3+2]-циклодимеризации, однако цикlopентан **6** образуется с обратной региоселективностью, причем в виде единственного диастереомера (схема 8) [7]. На сегодняшний день это единственный пример такого рода превращений.

Другой тип [3+2]-циклоприсоединения был реализован для замещенных циклопропилкетонов **7** в условиях металлокомплексного катализа в присутствии  $\text{Ni}(\text{COD})_2$  (схема 9) [4]. Этот

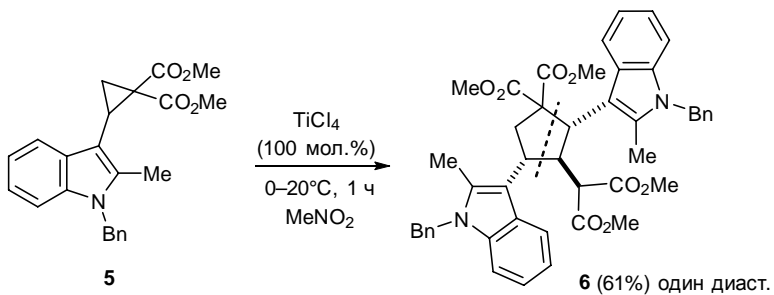
## Схема 7



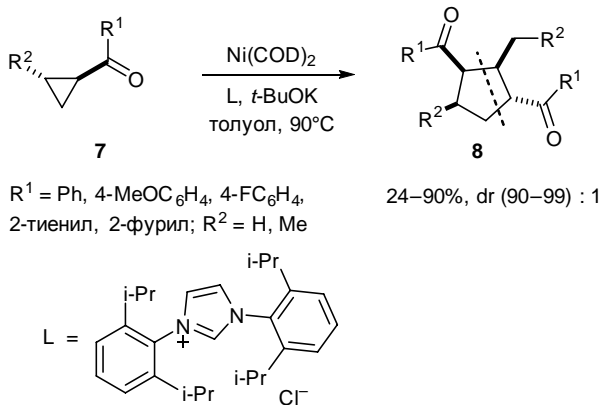
Продукты реакции:



## Схема 8

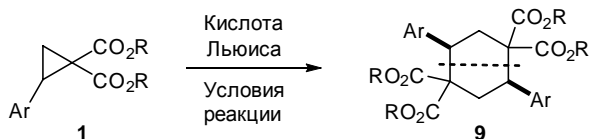


## Схема 9



вариант димеризации отличается от предыдущих как иным типом используемого катализатора, так и структурой образующихся циклопентанов **8**. В этом случае раскрытие циклопропанового кольца происходит по наименее замещенной связи С–С цикла и протекает с высокой диастереоселективностью. Это редкий пример использования металлокомплексного катализа для димеризации ДАЦ, и он в основном использовался для циклопропанов с кратными связями в заместителях.

## Схема 10



- а)  $\text{SnCl}_4$  или  $\text{TiCl}_4$  (120–240 мол.%), 5–20°C, 50–60°C,  $\text{MeNO}_2$ , от 2 до 22 ч  
 $\text{Ar} = 2,4,6\text{-(MeO)}_3\text{C}_6\text{H}_2$ , 3-Br-2,4,6-( $\text{MeO}$ ) $_3\text{C}_6\text{H}_3$ , 4-MeOC $_6\text{H}_4$ , 4-Me $_2\text{NC}_6\text{H}_4$ ,  
 4-(пирролидино)C $_6\text{H}_4$ , 4-(пиперидино)C $_6\text{H}_4$ , 4-(морфолино)C $_6\text{H}_4$ ; R = Me, Et;  
 40–86%, один диаст.
- б)  $\text{AlCl}_3$  (240 мол.%), –25°C, 70 ч,  $\text{MeNO}_2$ ; Ar = 4-MeOC $_6\text{H}_4$ , R = Et;  
 62%, один диаст.
- в)  $\text{GaCl}_3$  (30–100 мол.%), 20°C, 1 ч,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; Ar = 2,4,6-( $\text{MeO}$ ) $_3\text{C}_6\text{H}_2$ , R = Me;  
 до 80%, один диаст.

Циклизация двух 1,3-цвиттер-ионов **I** может протекать и как [3+3]-циклоприсоединение, приводя к образованию циклогексанового кольца [2]. Образующийся *цис*-замещенный циклогексан **9** оказывается симметричным, поскольку обе молекулы АЦДК выступают эквивалентными друг другу (схема 10). Все атомы углерода циклопропановых колец и только они входят в образующийся цикл, а сама реакция димеризации АЦДК является двойной гомо-версией реакции [2+2]-циклоприсоединения двух алкенов, чем она особенно интересна. Для реализации данного типа димеризации необходимо наличие высокодонорных арильных заместителей в циклопропановом кольце (*орто*-диметоксифенил, *пара*-аминофенил, *пара*-метоксифенил), что сильно ограничивает круг используемых ДАЦ. При этом природа кислоты Льюиса в данном процессе не является определяющим фактором [2, 11].

Механизм рассмотренных в этом разделе реакций димеризации ДАЦ обсуждается в разделе 2.3.

## 2.2. Реакции димеризации с аннелированием по ароматическому кольцу

Следующий тип димеризации ДАЦ, а именно 2-арил-циклопропандикарбоксилатов (АЦДК) — это реакции с участием арильного заместителя, т.е. реакции димеризации, протекающие с аннелированием по ароматическому кольцу. Этот тип реакций димеризации является более сложным, поскольку, помимо циклопропанового кольца, включает еще и арильный заместитель. В этом случае молекула АЦДК выступает в качестве формального цвиттер-иона **III**, в котором успешно реализуется процесс электрофильного замещения. Формальный цвиттер-ион **III** может либо димеризоваться, либо вступать в сочетание с изомерными интермедиатами **I** и **II** (см. раздел 2.1). Такой подход приводит к трем основным путям димеризации с аннелированием по ароматическому кольцу. При этом отдельно следует выделить случай, когда электрофильная атака по ароматическому кольцу при наличии в арильном заместителе направляющих групп происходит в *инсо*-положение, что приводит к формированию сложной полициклической системы (схема 11).

Простым примером димеризации такого типа является присоединение одной раскрытой молекулы ДАЦ к аромати-

ческому кольцу второй молекулы. При этом первая молекула ДАЦ выступает в роли 1,3-цвиттер-иона **I**, который присоединяется по Фриделю–Крафту к ароматическому кольцу второй молекулы, участвующей в этом процессе без раскрытия

Схема 11

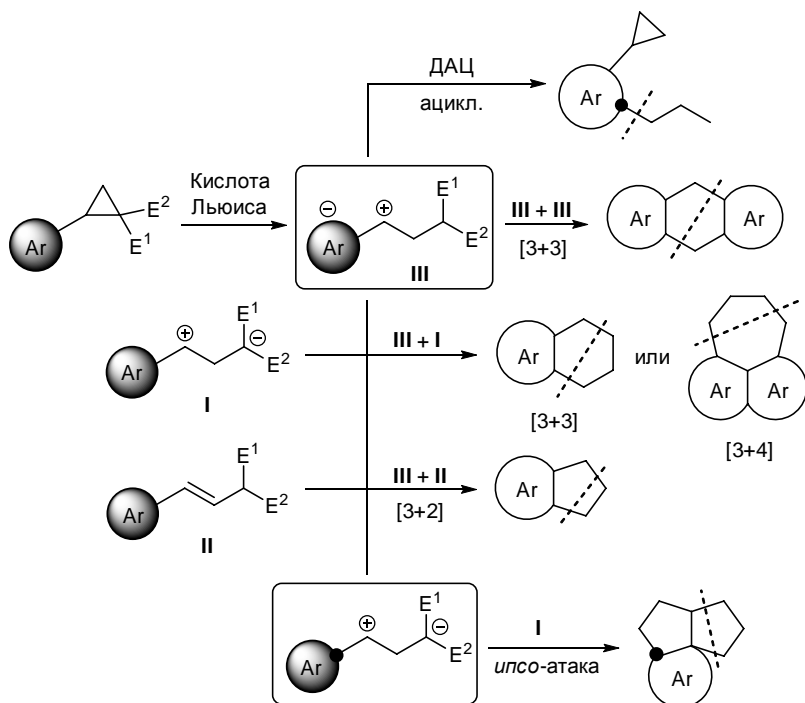
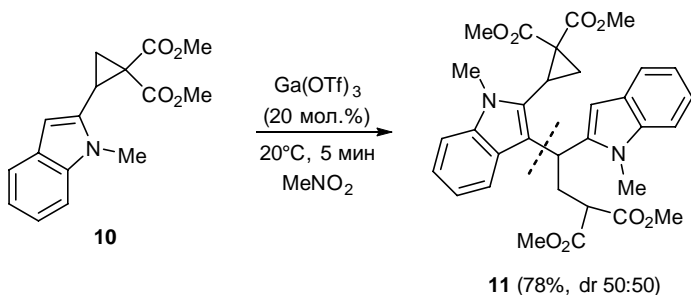


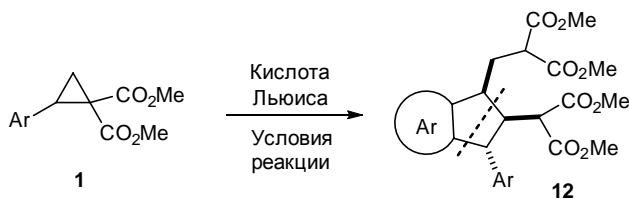
Схема 12



циклопропанового кольца. Однако реализовать на практике такой процесс димеризации оказалось весьма сложно, возможно, потому что образующийся димер сам достаточно активен в присутствие кислот Льюиса и легко вступает в дальнейшие превращения с раскрытием циклопропанового кольца. В литературе продемонстрирован единственный пример подобного процесса, реализованный для превращения 2-индоллилциклопропана **10** в соответствующий димер **11** в присутствии трифлата галлия (схема 12) [8].

Сочетание интермедиатов **II** и **III** приводит к димеризации, протекающей как регио- и диастереоселективное [3+2]-аннелирование с образованием производных индана **12** [4, 5]. Данный тип димеризации управляется в основном использованием циклопропанов с определенными арильными и гетарильными заместителями и дополнительным контролем природой кислоты Льюиса. При этом круг возможных АЦДК сильно

Схема 13



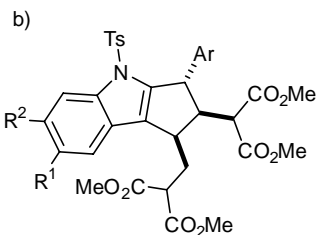
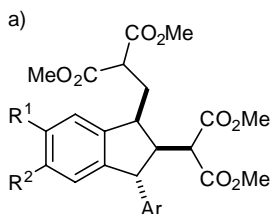
a)  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$  (30 мол.%),  $\text{MeNO}_2$ ,  $100^\circ\text{C}$ , 0.5–2 ч

$\text{Ar} = 3-(\text{R}^1)\text{-}4-(\text{R}^2)\text{-C}_6\text{H}_3$ ;  $\text{R}^1, \text{R}^2 = (\text{MeO})_2, \text{OCH}_2\text{O}, \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ , 67–80%,  
один диаст.

b)  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (200 мол.%),  $20\text{--}40^\circ\text{C}$ , 90–210 мин,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;

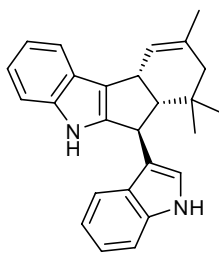
$\text{Ar} = 5-(\text{R}^1)\text{-}6-(\text{R}^2)\text{-}1\text{-тозил-}3\text{-индолил}$ ;  $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}, \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{CN}$ , 35–85%,  
один диаст.

Продукты:



ограничен (схема 13). Данный процесс реализован в двух вариантах, различающихся типом ароматических заместителей: катализ трифлатом олова для 3,4-(диалкоксифенил)циклопропандикарбоксилатов [4] и катализ  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  для (3-индолил)циклопропанов [5]. При этом при наличии 3-индолильных заместителей реакция протекает особенно успешно, позволяя конструировать цикlopента[*b*]индолный скелет.

Трициклическая система цикlopента[*b*]индола **12**, полученного в условиях (b), является структурным фрагментом различных индольных дитерпеноидов, которые могут быть классифицированы по шести основным группам (paspalanes, aflatremanes, penitremanes, janthitremanes, lolitremanes, nodulisporanes); например, 3-индолилциклопента[*b*]индол является структурным мотивом димерного индольного алкалоида Yuehchukene, который проявляет широкий спектр биологической активности [34–38].



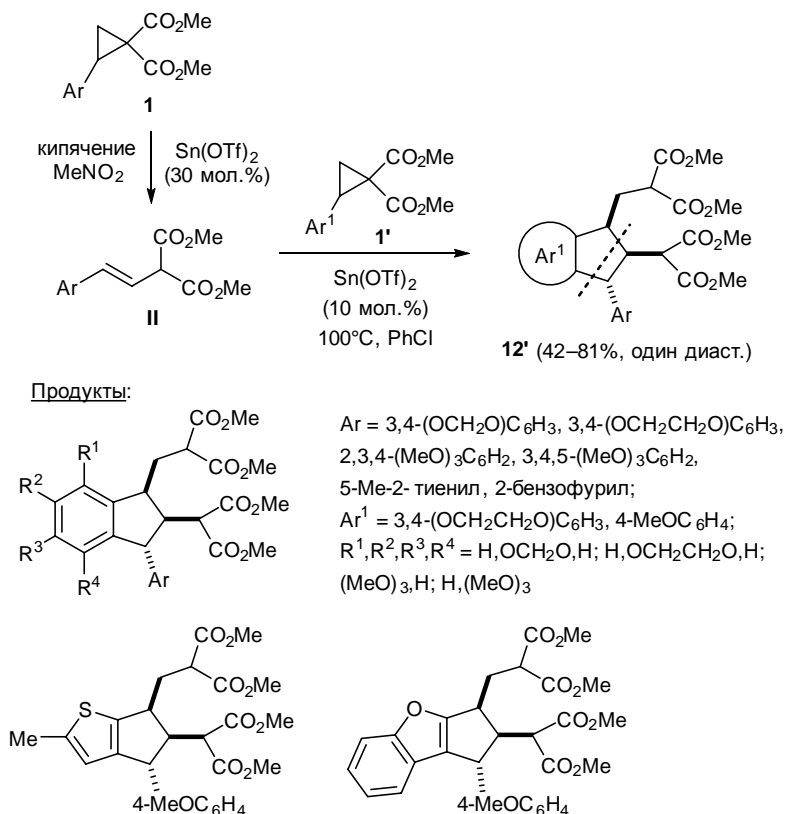
Yuehchukene

Процесс [3+2]-циклодимеризации с аннелированием удалось реализовать и в варианте селективного кросс-сочетания двух различных молекул АЦДК [4]. Данная возможность достигнута за счет разнесения реакций двух различных АЦДК во времени — сначала из первого АЦДК **1** под действием кислоты Льюиса генерируется стирилмалонат (интермедиат **II**), а затем он вводится в реакцию со вторым АЦДК **1'** в более жестких условиях реакции (схема 14). Арилциклопропандикарбоксилат, по арильному заместителю которого предполагается аннелирование, обычно прибавляется вторым. При этом процесс протекает с высокой регио- и диастереоселективностью. В качестве катализатора, как правило, используют трифлат олова. Процесс [3+2]-кросс-циклодимеризации АЦДК может быть

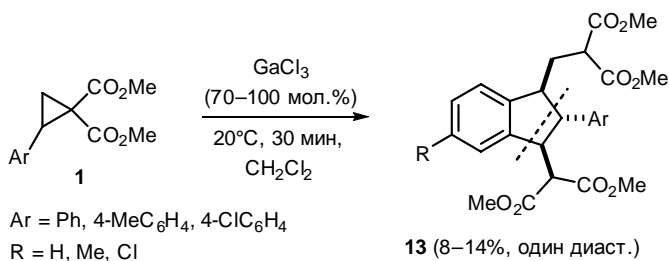
реализован для более широкого круга циклопропанов, чем процесс гомо-димеризации. Для этого, в частности можно использовать некоторые гетарилзамещенные циклопропандикарбоксилаты, однако в большинстве своем вторая молекула ДАЦ опять же должна содержать полиалкоксифенильные заместители.

Процесс [3+2]-димеризации с аннелированием по ароматическому кольцу может протекать и с иной региоселективностью (схема 15) [12]. В этом случае, несмотря на образование такой же циклической системы, по положению заместителей этот димер получается другим. К сожалению, в препаративном варианте данный путь димеризации с арильным заместителем в

Схема 14



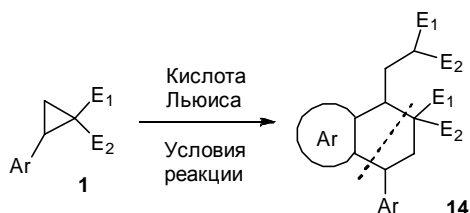




положении 2 инданового фрагмента еще не разработан, и на настоящий момент известны лишь несколько примеров подобного превращения АЦДК **1**, причем индан **13** в этом процессе образуется в качестве минорного продукта.

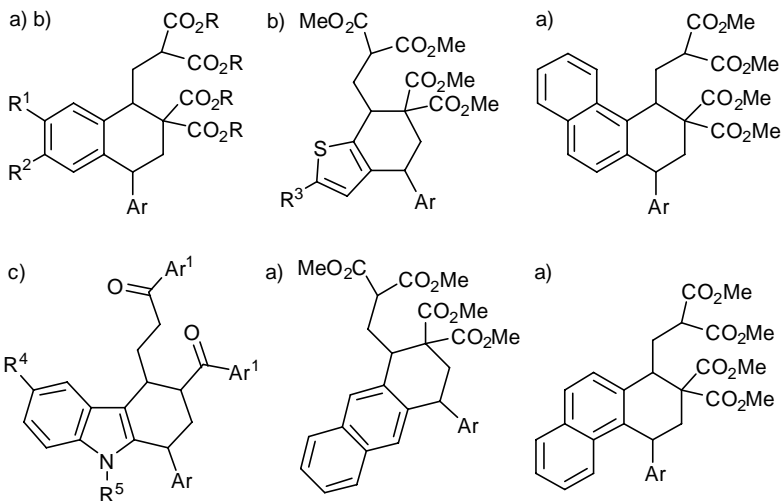
Одним из наиболее общих и имеющих наименьшее ограничение по природе заместителей является процесс [3+3]-циклодимеризации ДАЦ, в котором аннелирование протекает в результате сочетания цвиттер-ионов **I** и **III**: первый — классический 1,3-цвиттер-ион, второй — формальный 1,3-цвиттер-ион со «смещенным отрицательным зарядом». В результате реакции получают соединения **14** с аннелированным циклогексановым фрагментом [2, 9-11, 28]. Процесс разработан в трех различных вариантах для разных групп арильных заместителей в циклопропановом кольце. Первый метод применяется для высокодонорных арильных и гетарильных заместителей и предполагает использование сильной кислоты Льюиса, в частности  $\text{SnCl}_4$  (схема 16) [2]. Второй вариант, наоборот, применяется в случае арильных заместителей, не содержащих сильных электронодонорных групп, и предполагает использование специфической кислоты Льюиса умеренной силы (комплекс  $\text{GaCl}_3 \cdot \text{THF}$ ) (схема 16a) [9-11]. Третий вариант был разработан для замещенных (3-индолил)циклопропилкетон, где также в качестве кислоты Льюиса можно использовать  $\text{SnCl}_4$ , однако круг замещенных циклопропанов здесь сильно ограничен и не систематизирован (схема 16b) [28].

Фрагмент 1-арил-1,2,3,4-тетрагидронафталина входит в структуру многих лигнанов. Два из них — этопозид и тенипозид

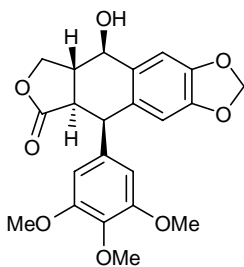


- а)  $\text{GaCl}_3 \cdot \text{ТГФ}$  (100 мол.%), комн. темп.,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , до 24 ч  
 $\text{Ar} = \text{Ph}$ , 4- $\text{FC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$ , 1-нафтил,  
 2-нафтил;  $\text{E}^1, \text{E}^2 = (\text{CO}_2\text{Me})_2$   
 30–90%, dr (*транс* : *цис*) от 1:1 до 10:1
- б)  $\text{SnCl}_4$  (100–150 мол.%), от  $-40$  до  $50^\circ\text{C}$ , 0.5–24 ч,  $\text{MeNO}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$   
 $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ , 3,4-( $\text{MeO}$ ) $_2\text{C}_6\text{H}_4$ , 3,4-( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ) $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  
 2-тиенил, 5- $\text{Me}$ -2-тиенил;  $\text{E}^1, \text{E}^2 = (\text{CO}_2\text{Me})_2$ ;  $(\text{CO}_2\text{Et})_2$   
 40–90%, dr (*транс* : *цис*) от 55:45 до 95:5
- с)  $\text{SnCl}_4$  (150 мол.%), от  $0^\circ\text{C}$  до комн. темп., 0.5–6 ч,  $\text{MeNO}_2$   
 $\text{Ar} = 5\text{-(R}^4\text{)}\text{-1-(R}^5\text{)}\text{-3-индолил}$ ;  $\text{R}^4 = \text{H, Br}$ ;  $\text{R}^5 = \text{Me, Bn}$ ;  
 $\text{E}^1 = \text{H}$ ,  $\text{E}^2 = \text{C(O)Ar}^1$ ;  $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$ , 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$ ; 72–83%

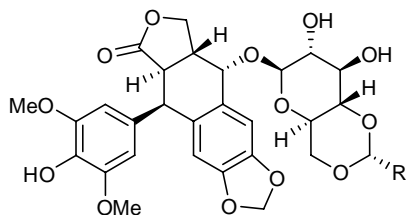
Продукты:  $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H, H; H, F; H, Cl; H, Me; H, OMe; (OMe)}_2$ ;  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ;  
 $\text{R}^3 = \text{H, Me}$ ;  $\text{R} = \text{Me, Et}$



(etoposide, teniposide) — сейчас используются в качестве противораковых препаратов. Таким образом, описанная [3+3]-циклодимеризация ДАЦ открывает новые возможности в синтезе этого важного класса соединений [39, 40]

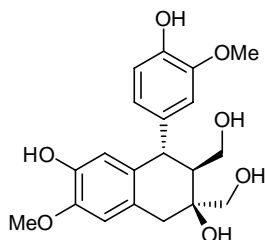


Podophyllotoxin

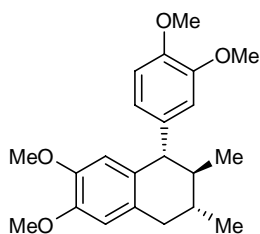


Etoposide (R = Me)

Teniposide (R = 2-thienyl)



Cycloolivil



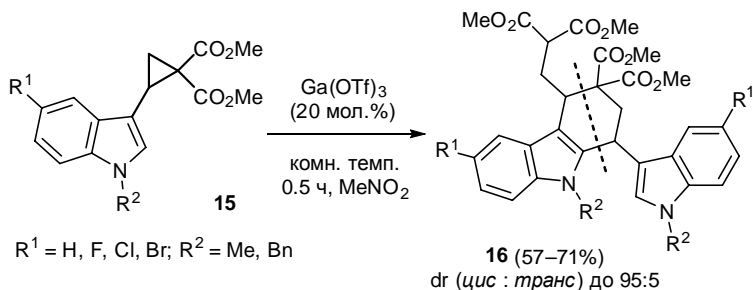
Galbulin

Отдельный круг реакций [3+3]-циклодимеризации с аннелированием по ароматическому фрагменту был разработан для (3-индолил)циклопропандикарбоксилатов **15** (схема 17) [8]. Это имело особый смысл ввиду значительного родства образующихся соединений с широким кругом бис-индольных производных — аналогов природных соединений [8]. Для данного класса ДАЦ были разработаны специальные условия проведения процесса, при этом в качестве катализатора использовали  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$ , а сами реакции протекали в весьма мягких условиях. Было показано, что донорный индольный заместитель хорошо подходит для осуществления реакций аннелирования. Бис-индолы **16** получались в виде смеси двух диастереомеров, и их выходы были достаточно высокими (схема 17).

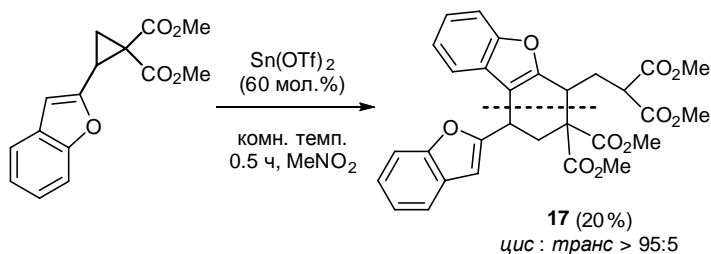
Донорно-акцепторные циклопропаны, содержащие бензофурановый заместитель, также димеризовались по пути

[3+3]-аннелирования (схема 18); в этом случае в качестве кислоты Льюиса использовалось значительное количество трифлата олова [8].

### Схема 17

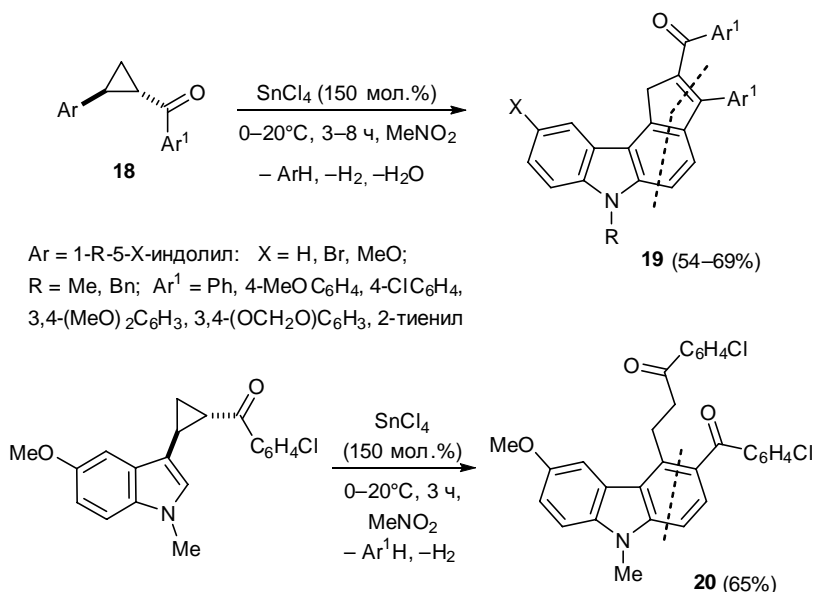


### Схема 18



В случае (3-индолил)циклопропилкетон**ов** **18** круг заместителей оказался более ограниченным, поскольку образующиеся тетрагидрокарбазолы в условиях реакции легко претерпевали дальнейшие превращения — фрагментацию с отщеплением индола, ароматизацию и альдольную конденсацию [28]. В итоге этих превращений получались цикlopента[с]карбазолы **19** (схема 19), и лишь в одном случае удалось выделить продукт промежуточной фрагментации — замещенный карбазол **20**.

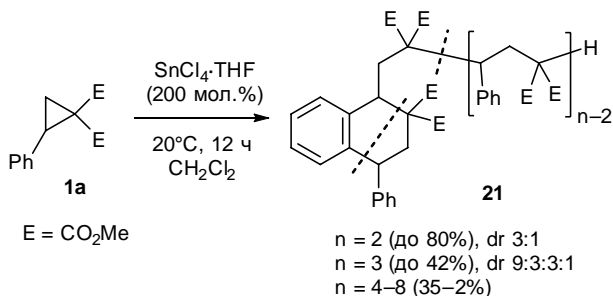
В случае фенилциклопропандикарбоксилата **1a** при использовании комплекса  $\text{SnCl}_4 \cdot \text{THF}$  в качестве кислоты Льюиса, помимо замещенного тетралина **21** ( $n = 2$ ), оказалось



возможным получать тетралины **21** ( $n = 3–8$ ) и с олигомерным алкильным заместителем (схема 20) [9]. Степень олигомеризации управляется концентрацией исходного циклопропана **1a** в растворе. Тримеры и тетрамеры можно получать с достаточно неплохими выходами, но более высокие олигомеры образуются уже с низкими выходами. Первые две молекулы АЦДК димеризуются в тетралин, третья и последующая встраиваются в длинную алкильную цепочку к малонильному центру на конце одного из фрагментов АЦДК в тетралине.

Для АЦДК с 1-нафтильным заместителем данный тип циклодимеризации протекает как [4+3]-аннелирование (схема 21). Этот процесс полностью аналогичен [3+3]-аннелированию, а образование цикла большего размера происходит исключительно за счет дополнительных возможностей нафтильного фрагмента [10]. В настоящее время описан лишь один пример образования такого типа димеров. В ходе реакции происходит формирование циклогепта[de]нафталинового скелета. (9-Антраценил)циклопропандикарбоксилат также

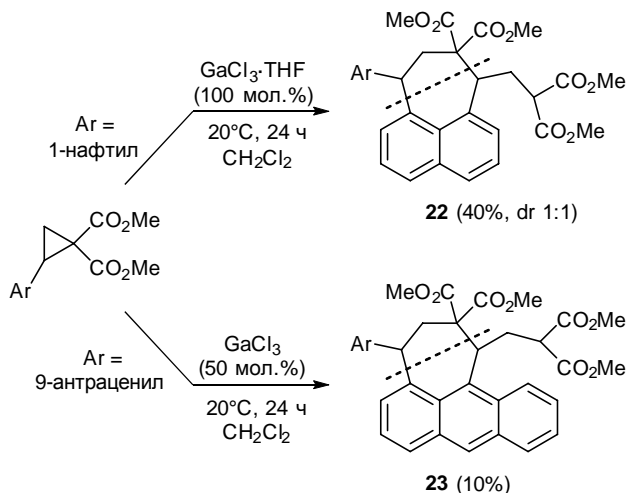
## Схема 20



вступает в этот тип димеризации (схема 21), однако выход целевого димера **22** оказывается весьма низким из-за протекающих параллельно процессов олигомеризации и полимеризации. При этом целевой реакции, по-видимому, сильно мешает стерические препятствия антраценильного заместителя [10, 41].

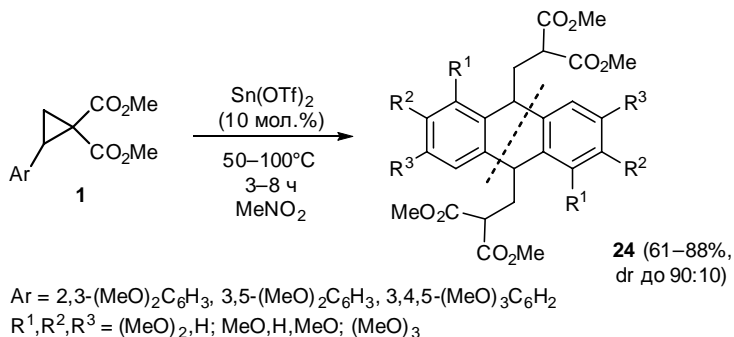
Последний, третий тип циклодимеризации с аннелированием по арильному заместителю представляет собой сочетание двух формальных 1,3-цвиттер-ионов **III**, в которых отрицательный заряд смещен на ароматическое кольцо [2]. При димеризации оба формальных цвиттер-иона эквиваленты, и

## Схема 21

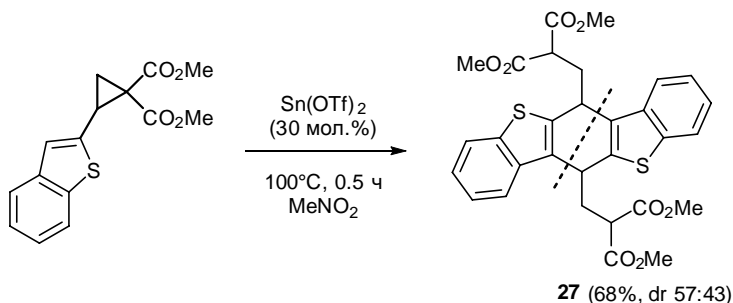
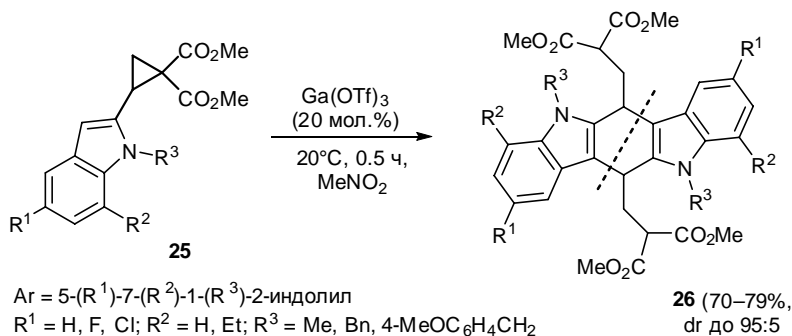


продукт реакции получается симметричным. При этом в ходе димеризации происходит две электрофильных атаки по арильным заместителям, что приводит к формированию дигидро-антраценового скелета продукта **24** (схема 22). Данный процесс

**Схема 22**



**Схема 23**

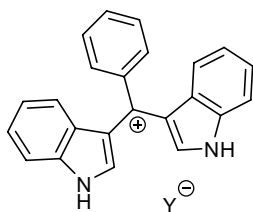


также имеет сильное ограничение по числу возможных ДАЦ и реализован лишь на нескольких примерах. Рассматриваемый вариант реакции управляется исключительно природой арильных заместителей, в качестве которых могут использоваться только *орто*-незамещенные полиалкоксофенилы. Применение столь высокодонорных арильных заместителей вполне очевидно, поскольку они в значительной степени способствуют электрофильному замещению, которых в данном процессе целых два.

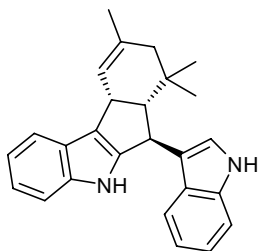
Другие ДАЦ с высокодонорными арильными заместителями также могут быть успешно использованы в этой реакции. Так, для ряда 2-индолилциклопропандикарбоксилатов **25** (схема 23) был разработан специальный подход, базирующийся на использовании  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  в качестве катализатора и приводящий к образованию 5,6,11,12-тетрагидроиндоло[3,2-*b*]карбазольного скелета **26** [8]. В аналогичную реакцию вступает также АЦДК с бензотиофеновым заместителем в присутствии  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$  в качестве активатора с образованием аннелированного димера **27** (схема 23) [8].

Реакции димеризации индолилциклопропанов следует отметить отдельно, поскольку они представляются особо значимым синтетическим процессом. Благодаря универсальной биологической активности бисиндолы принадлежат к одному из самых важных классов природных и синтетических соединений с фармацевтической значимостью. Соединения класса бисиндолов имеют самые разнообразные структуры и представлены молекулами как с идентичными, так и различно замещенными индольными фрагментами. Наиболее яркими представителями данного класса являются, например, алкалоиды «malasseziazoles» (индолокарбазолы, продуцируемые кожным грибом «*Malassezia* sp.»), «asterriquinones» (бис(индолил)циклогексановые алкалоиды, выделенные из «*Aspergillus terreus*» и проявляющие противораковые и анти-ВИЧ свойства) и др. Комплексная молекулярная архитектура широко известна в противораковых алкалоидах «*Vinca*» — «vincristine» и «vinblastine», которые представляют собой бисиндолы с различными индольными структурами. Всего известно более 200 бисиндольных алкалоидов, выделенных из различных природных источников. Спектр биологической активности бисиндолов также крайне широк; помимо

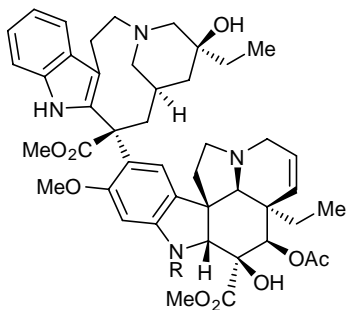




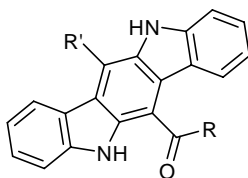
Turbomycin B



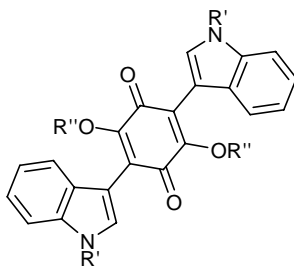
Yuehchukene



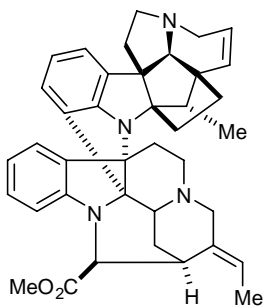
Vincristine (R = H)  
Vinblastine (R = CHO)



Malasseziazoles  
A: R = CO<sub>2</sub>H, R' = H  
B: R = CO<sub>2</sub>H, R' = CHO  
A: R = OH, R' = CHO



Asteriquinones



Pycnathine

описанной выше противораковой активности, они также проявляют противомикробные, противовирусные, противоопухолевые и другие виды активности, и поэтому крайне важны для медицинской химии и фармацевтики [42-57].

Наряду с рассмотренными выше примерами димеризации ДАЦ в некоторых случаях процесс димеризации АЦДК происходит с электрофильной *ипсо*-атакой по ароматическому кольцу, что в ходе каскадных превращений приводит к



a)  $\text{SnCl}_4$  (120 мол.%),  $60^\circ\text{C}$ , 2–3 ч,  $\text{MeNO}_2$

$\text{Ar} = 5\text{-(R}^1\text{)-1-(R}^2\text{)-3-индолил}$ ;  $\text{R}^1 = \text{H, F, Cl, Br, CN}$ ;  $\text{R}^2 = \text{Me, Bn, (CH}_2\text{)}_3\text{Ph}$ , 57–75%, один диаст.

b)  $\text{SnCl}_4$  (150 мол.%),  $40^\circ\text{C}$ , 2 ч,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ;  $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ; 30%, один диаст.

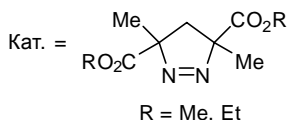
c)  $\text{GaCl}_3$  (20 мол.%), Кат. (20 мол.%),  $-30^\circ\text{C}$ , 1.5 ч,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

$\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ; 55%, др 4.5:1

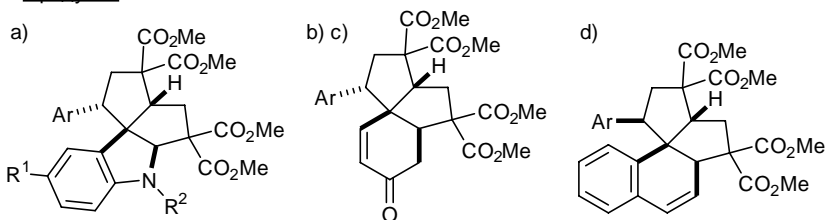
d)  $\text{GaCl}_3$  (20 мол.%), Кат. (20 мол.%)

$30^\circ\text{C}$ , 1.5 ч,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

$\text{Ar} = 1\text{-нафтил}$ ; 50%, один диаст.



#### Продукты:



образованию достаточно сложной полициклической системы (соединение **28**) (схема 24) [2, 6, 10, 15]. Подобные реакции известны для замещенных 3-индолил- [6], *para*-метоксифенил- [2, 10, 15] и 1-нафтилциклопропандикарбоксилатов [10], причем для всех этих типов заместителей требуются различные условия проведения процесса. Наиболее хорошо реакция димеризации протекает для 3-индолильных производных [6], для которых в определенных пределах возможно варьирование заместителей в индольном фрагменте. Реакция протекает под действием  $\text{SnCl}_4$  и с хорошими выходами приводит к формированию пенталено[1,6*a-b*]индольного скелета с высокой диастереоселективностью. Для остальных двух типов заместителей в ДАЦ известно лишь по одному примеру, причем выходы конечных продуктов, как правило, не очень высокие. В

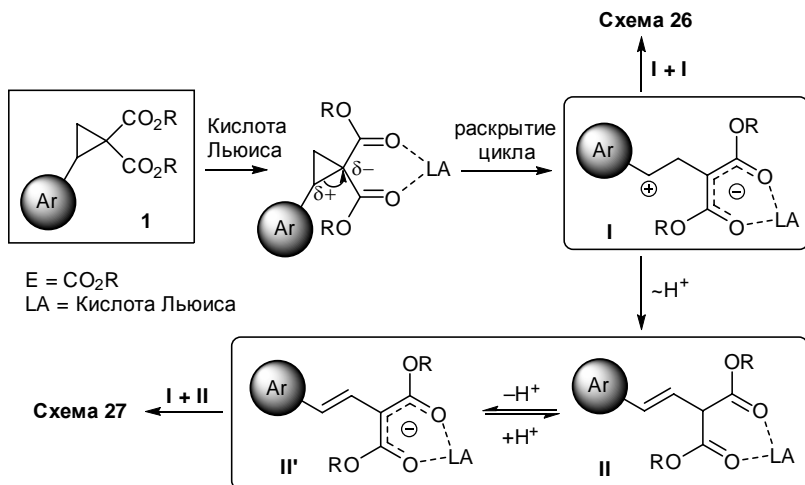
случае 1-нафтильного заместителя необходимо использование 20 мол.% безводного трихлорида галлия с добавкой такого же количества органокатализатора (схема 24) [10]. Реакция протекает также с высокой диастереоселективностью, однако диастереомер образующегося пенталено[6a,1-a]нафталина оказывается иным, чем в случае пенталено[1,6a-b]индоллов.

### 2.3. Механизм димеризации ДАЦ с участием 1,3-цвиттер-ионов

Несмотря на значительное разнообразие и большое число реакций димеризации ДАЦ, обсуждаемых в разделах 2.1 и 2.2, механизм их протекания является достаточно общим, и различается в основном на конечных стадиях в зависимости от условий проведения процесса. Поэтому для большей наглядности целесообразно рассмотреть обобщенный механизм всех обсуждаемых реакций [2-6, 9-11, 28], который несколько упрощен для наглядности (схемы 25–27).

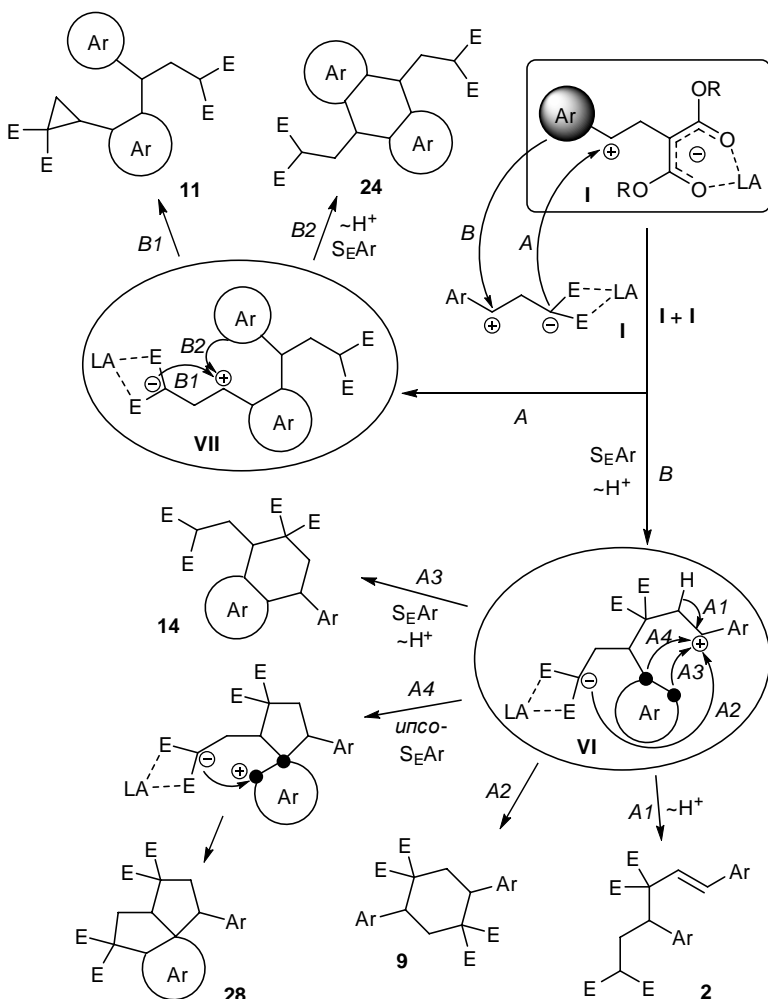
Первые стадии димеризации являются общими для большинства известных реакций ДАЦ. Кислота Льюиса необходима с самого начала для активации циклопропанового кольца. При этом сначала происходит координация ее по акцепторным

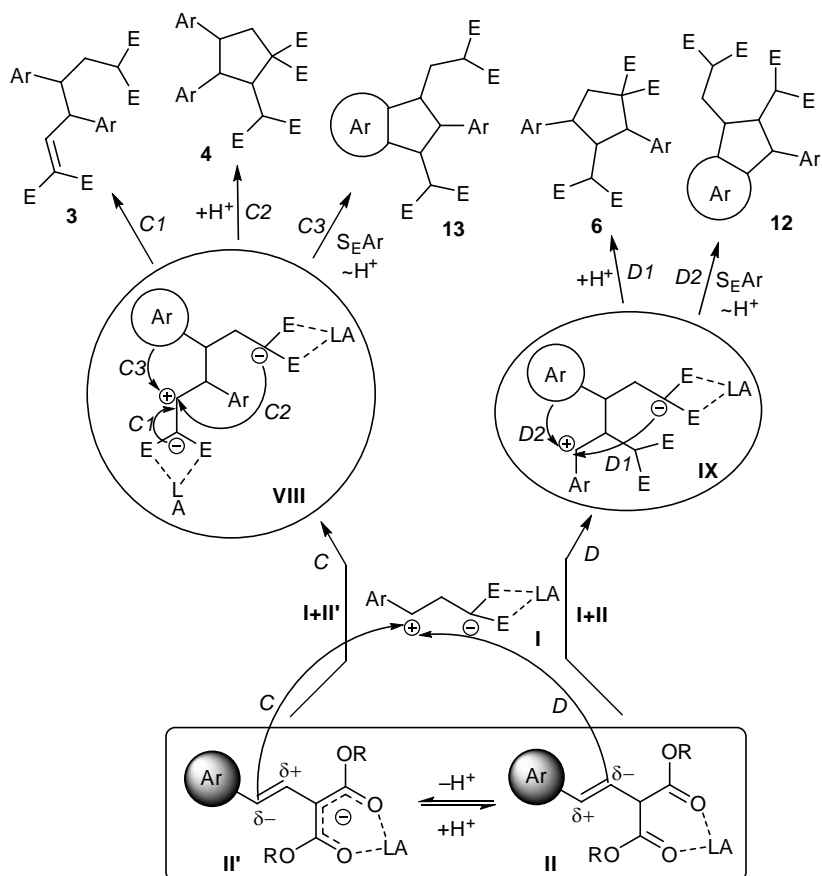
Схема 25



группам и последующее раскрытие циклопропанового кольца с образованием 1,3-цвиттер-иона **I**. В реальности дело может и не доходить до раскрытия трехчленного цикла, а просто ограничиться поляризацией  $\sigma$ -связи циклопропанового кольца. Степень поляризации зависит от силы используемых кислот Льюиса. Однако для упрощения понимания и наглядности будем считать, что реакции протекают через 1,3-цвиттер-ион (схема 25).

Схема 26





Генерируемый 1,3-цвиттер-ион при определенных условиях может изомеризоваться в соответствующий стирилмалонат **II**. Последний в зависимости от условий реакции может реагировать в двух формах (**II** и **II'**), от которых будет зависеть региохимический результат реакции. Дальнейшее сочетание интермедиатов **I** и **II** дает многообразие реакций димеризации, которые контролируются и управляются кислотой Льюиса, заместителями в ДАЦ и условиями проведения реакций (схема 25).

Первый путь — димеризация 1,3-цвиттер-иона (**I** + **I**). Этот процесс может протекать в двух направлениях — нуклеофильная атака малонильного аниона (*A*) и электрофильная атака на ароматическое кольцо (*B*). Путь *A* дает интермедиат **VI**, который далее может отщеплять протон с образованием ациклического димера **2** (*A1*) [2], претерпевать 1,6-циклизацию в циклогексан **9** (*A2*) [2], внутримолекулярную электрофильную атаку по ароматическому заместителю с образованием продуктов [3+3]-аннелирования **14** (*A3*) [2, 9-11, 28] или электрофильную атаку по *ипсо*-атому углерода ароматического заместителя с дальнейшей 1,5-циклизацией и образованием полициклической системы **28** (*A4*) [6, 10]. Путь *B* дает продукты двойного [3+3]-аннелирования **24** (*B2*) и димеры типа **11** (*B1*) [2]. Наличие высокодонорных групп в ароматическом кольце способствует протеканию электрофильной атаки, а их положение позволяет управлять направлением электрофильного замещения. Применение более жестких условий реакции также способствует протеканию электрофильного замещения (схема 26).

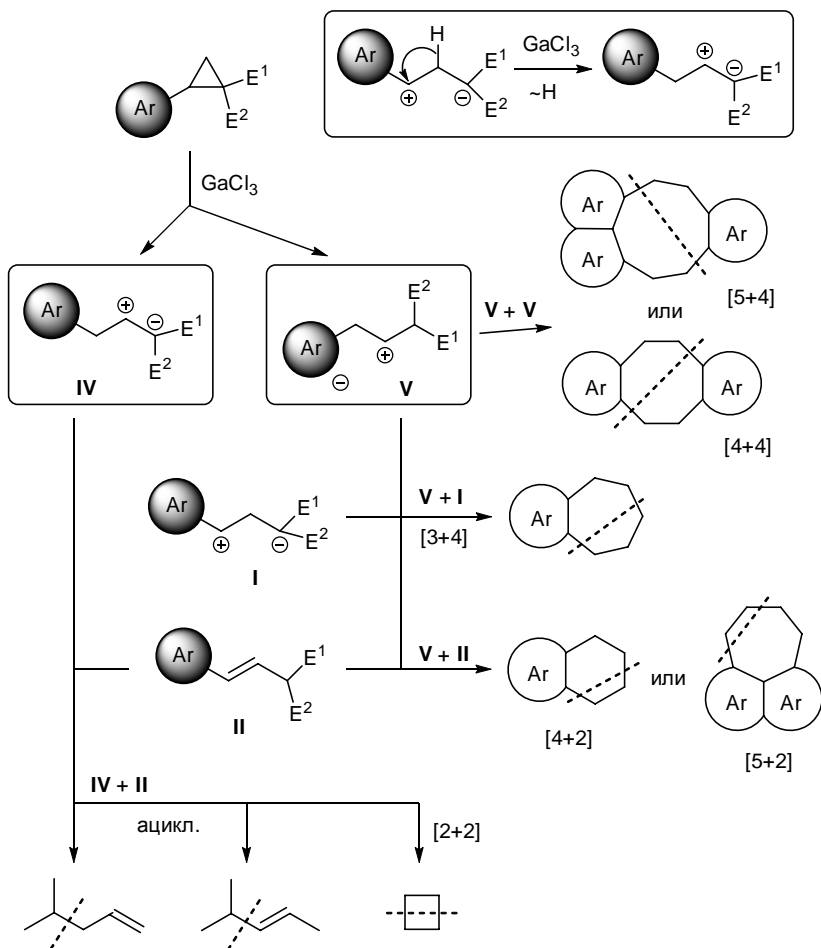
Второй путь — сочетание 1,3-цвиттер-иона со стирилмалонатом (**I** + **II**). Стирилмалонат **II** в зависимости от условий может реагировать в двух формах (**II** и **II'**), которые дают различный региохимический результат присоединения к стирилмалонату. Так, сочетание **I** + **II'** (*C*) дает продукт присоединения с образованием бензильного катиона **VIII** [4, 5]. Напротив, сочетание **I** + **II** (*D*) дает обратный региохимический результат — интермедиат **IX** илидного типа, стабилизированный за счет сопряжения с малонильным анионом. Путь *D* приводит к [3+2]-аннелированию и циклоприсоединению с образованием соединений **12** и **6**. Путь *C* обеспечивает несколько возможностей дальнейших превращений интермедиата **VIII** — изомеризацию в соответствующий алкен **3** (*C1*) [3], 1,5-циклизацию в цикlopентаны **4** (*C2*) [3, 9-11] и аннелирование по ароматическому кольцу (*C3*) (схема 27) [12].

В реальности механизм происходящих превращений гораздо сложнее, и он более подробно рассмотрен для конкретных примеров в соответствующих оригинальных работах [2-6, 9-11, 28].

## 2.4. Реакции димеризации ДАЦ с «миграцией положительного заряда»

В отдельную группу можно выделить набор реакций димеризации АЦДК, протекающих со «смещением положительного заряда» из бензильного положения первично генерируемых 1,3-цвиттер-ионов. Несмотря на то, что эти реакции протекают как реакции циклоприсоединения и

Схема 28



аннелирования, рассмотренные в разделах 2.1 и 2.2, их целесообразно выделить в отдельную группу в связи с рядом исключительных факторов. Ключевая особенность — «смещение положительного заряда» на один атом из бензильного положения в сторону малонильного фрагмента. В этом случае АЦДК выступают в качестве формальных четных 1,2- и 1,4-цвиттер-ионов [12, 17]. При этом в большинстве их превращений размер образующегося цикла по сравнению с превращениями 1,3-цвиттер-ионов также изменяется на единицу. Эта особенность отличает данную группу процессов от всех других известных реакций ДАЦ, причем не только реакций димеризации.

Смещение положительного заряда достигается использованием специфической кислоты Льюиса — безводного  $\text{GaCl}_3$ . При этом никакие другие кислоты Льюиса не позволяют достичь такого эффекта. В результате «смещения положительного заряда» ДАЦ, а именно АЦДК, выступают в качестве формальных 1,2- и 1,4-цвиттер-ионов **IV** и **V**, вступающих в сочетание с интермедиатами **I** или **II**, генерируемыми в реакционной среде (см. раздел 2.1), с образованием димеров четырех различных типов — **IV+II**, **V+I**, **V+II** и **V+V**, причем процессы димеризации могут приводить к образованию как циклических, так и алифатических структур (схема 28).

Сочетание интермедиатов **I** и **IV** приводит к образованию ациклических димеров **29** (схемы 29 и 30) [11, 18], которые отличаются по структуре от двух других ранее известных ациклических димеров **2** и **3**, образованных с участием 1,3-цвиттер-ионов и приведенных в разделе 2.1. Данное направление

Схема 29

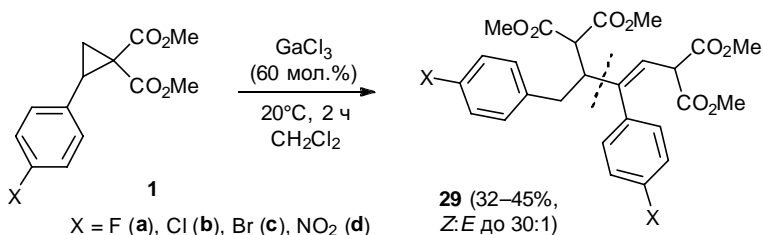
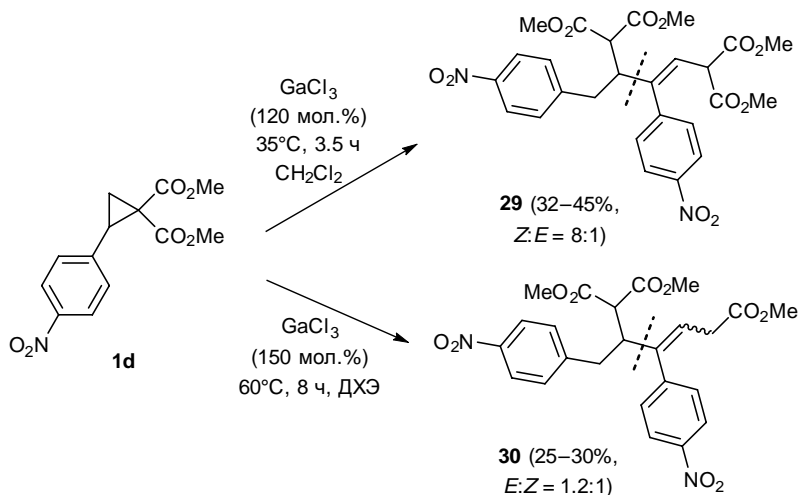




Схема 30



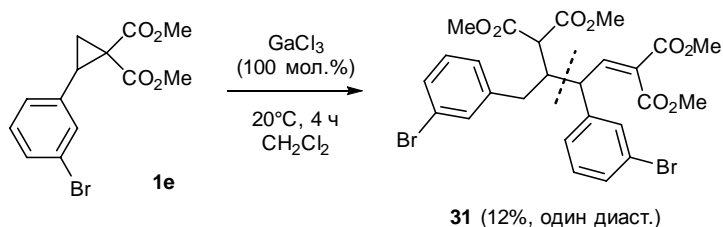
димеризации контролируется строго подобранными условиями процесса, прежде всего проведением реакции при комнатной температуре, использованием полуэквивольного количества трихлорида галлия, и определенным типом арильного заместителя. Димеры **29** образуются только для АЦДК с *para*-галогенфенильными (**1c**) и *para*-нитрофенильным (**1d**) заместителями. И хотя выходы продуктов оказываются не очень высокими, сама димеризация протекает с высокой *E*-селективностью [18]. Для других типов арильных заместителей в АЦДК образование подобных димеров вообще не наблюдалось.

Если для АЦДК **1d** процесс проводить при  $60^\circ\text{C}$  в присутствии 150 мол.%  $\text{GaCl}_3$ , то можно получить продукт отщепления одной из сложноэфирных групп с образованием смеси изомерных алкентрикарбоксилатов **30** (схема 30), причем без миграции двойной связи [18].

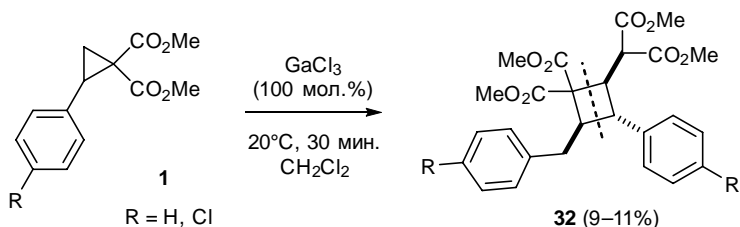
Напротив, для АЦДК **1e**, содержащего *meta*-бромфенильный заместитель, уже при  $20^\circ\text{C}$  наблюдалось образование ациклического димера **31** со смещением двойной связи к малонильному фрагменту (схема 31), правда выход его был лишь 12% [18]. Данный пример пока является единственным.

Интересным вариантом димеризации является сочетание интермедиата **IV** со стирилмалонатом **II** или его комплексом с

### Схема 31

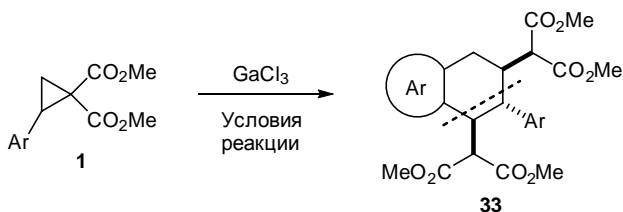


### Схема 32



$\text{GaCl}_3$ . В результате циклизации по типу [2+2]-циклоприсоединения образуются полизамещенные циклобутаны **32** (схема 32) [11, 12, 17]. К сожалению, образование последних удалось наблюдать только на двух примерах АЦДК и лишь в качестве минорных соединений.

Наиболее успешно в реакциях со «смещением положительного заряда» АЦДК выступают в качестве формальных 1,4-цвиттер-ионов **V**. При этом наиболее изученным и легко реализуемым является их сочетание со стирилмалонатом **II**. В этом случае процесс димеризации под действием трихлорида галлия протекает как [4+2]-аннелирование с участием ароматического заместителя, причем с высокой регио- и диастереоселективностью [12]. В результате электрофильного замещения по ароматическому кольцу образуется аннелированный шестичленный карбоцикл **33** (схема 33). Ограничением данной реакции в присутствии  $\text{GaCl}_3$  является, пожалуй,



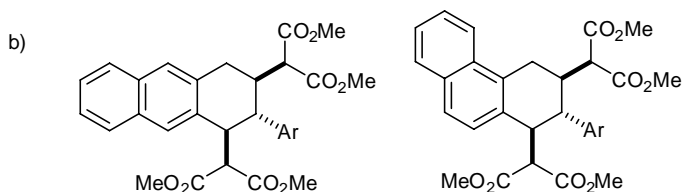
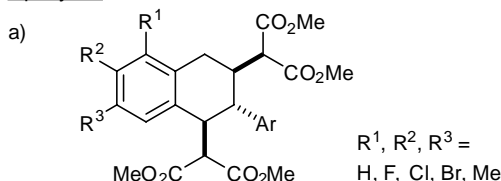
a) GaCl<sub>3</sub> (60–75 мол.%), 20–40°C, 0.5–4 ч, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Ar = Ph, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 44–88%, один диаст.

b) GaCl<sub>3</sub> (100 мол.%), 0°C, затем ТГФ (до 100 мол.%), 20°C, 6 ч, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Ar = 1-нафтил, 2-нафтил; 30–79%, один диаст.

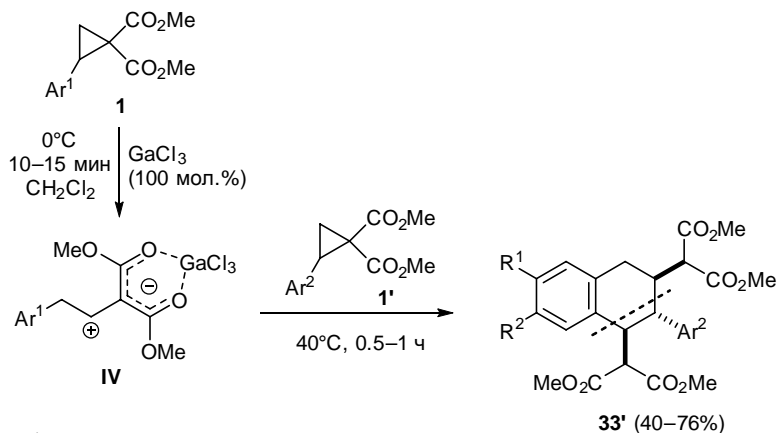
Продукты:



невозможность использования АЦДК с высокодонорными арильными заместителями.

Реакция [4+2]-циклодимеризации может быть осуществлена в варианте селективного кросс-сочетания двух различных АЦДК [12]. В целом здесь используется та же стратегия, что и для [3+2]-кросс-аннелирования (раздел 2.2). На первой стадии из АЦДК, по арильному заместителю которого в дальнейшем пойдет аннелирование, генерируется *in situ* малостабильный 1,2-цвиттер-ионный галлиевый комплекс IV, в котором уже произошло «смещение положительного заряда». На второй стадии образовавшийся комплекс IV вводится в реакцию со вторым АЦДК, но уже в более жестких условиях, что

## Схема 34

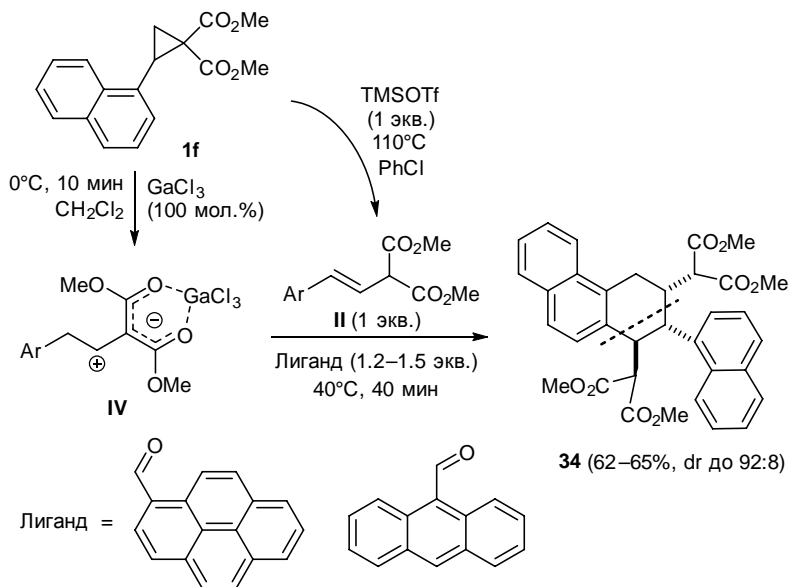


$\text{Ar}^1 = \text{Ph}$ , 4- $\text{FC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4$ , 3- $\text{ClC}_6\text{H}_4$

$\text{Ar}^2 = \text{Ph}$ , 4- $\text{FC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4$ , 3- $\text{ClC}_6\text{H}_4$ , 2-нафтил

$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}$ , F, Cl, Me

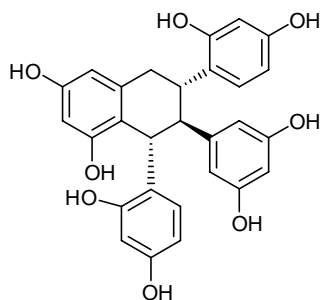
## Схема 35



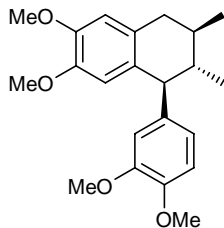
и приводит к образованию конечных тетралинов **33'** (схема 34). При этом регио- и диастереоселективность процесса, как и ограничения по заместителям, сохраняются такими же, как и для реакции гомо-димеризации.

Крайне интересным является пример [4+2]-циклодимеризации 1-нафтилциклопропан-дикарбоксилата **1f** в присутствии полиароматических альдегидов в качестве дополнительных лигандов к хлориду галлия. В этом случае удастся достичь почти полного направленного изменения диастереоселективности реакции (схема 35), что представляет собой фактически единственный пример управления диастереоселективностью для подобного рода процессов. С целью повышения эффективности реакции и повышения выхода *транс,цис*-изомера **34** данную димеризацию оптимально проводить в варианте «кросс-аннелирования» [20].

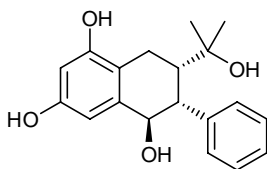
Процесс [4+2]-циклодимеризации ДАЦ является синтетически значимым и позволяет в одну стадию конструировать полизамещенные тетралины из легкодоступных исходных соединений с высокой регио- и диастереоселективностью. Последние представляют интерес в качестве биологически активных соединений. Так, арилтетралиновый фрагмент встре-



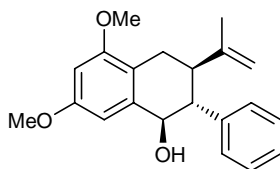
(-)-Epialboctalol



Galbulin



Carexane O

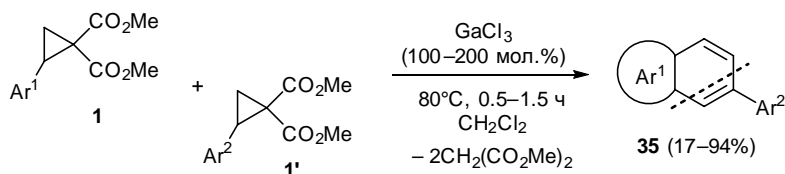


Carexane I

чается в структурах различных природных соединений, выделенных из разных природных источников и проявляющих широкий спектр биологической активности, в том числе противопухоловой [39, 40, 58–61].

Интересно отметить, что в более жестких условиях (80°C) образующийся димер **35** легко претерпевает фрагментацию с отщеплением двух молекул диметилмалоната, в результате чего получают полизамещенные нафталины или фенантроны (схема 36) [13, 14]. Данный процесс может быть осуществлен как в варианте гомо- [13], так и кросс-сочетания [14]. В случае кросс-сочетания оба циклопропана смешиваются одновременно, а селективность процесса контролируется электронными свойствами арильных заместителей.

Схема 36

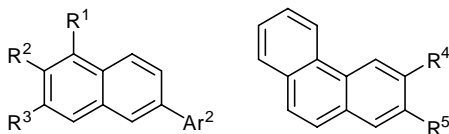


$\text{Ar}^1 = \text{Ph}$ , 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4$ , 3- $\text{ClC}_6\text{H}_4$ , 3- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ , 2- $\text{ClC}_6\text{H}_4$ , 1-нафтил, 2-нафтил

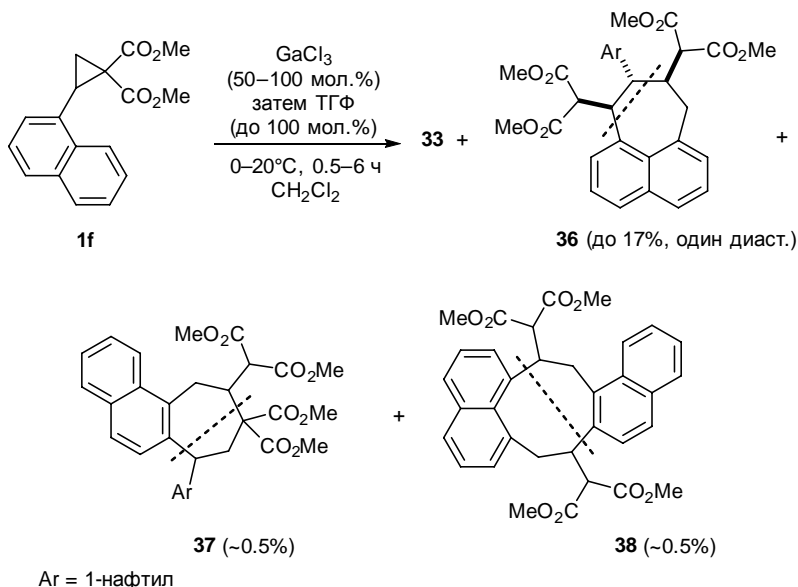
$\text{Ar}^2 = \text{Ph}$ , 4- $\text{FC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4$ , 3- $\text{ClC}_6\text{H}_4$ , 3- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ , 2- $\text{ClC}_6\text{H}_4$ , 1-нафтил, 2-нафтил

$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}$ , Cl, Br, Me;  $\text{R}^4, \text{R}^5 = \text{H}$ , 1-нафтил, 2-нафтил

Продукты:



Еще три типа димеров (**36–38**) были получены для 1-нафтилциклопропан-дикарбоксилата **1f** в ходе димеризации его под действием трихлорида галлия (схема 37). Димеры **36–38** представляют собой продукты аннелирования по нафтильному фрагменту в результате сочетания формальных интермедиатов **V+II**, **V+I** и **V+V** и отвечают реакциям [5+2]-, [4+3]- и [5+4]-аннелирования. К сожалению, все три типа димеров



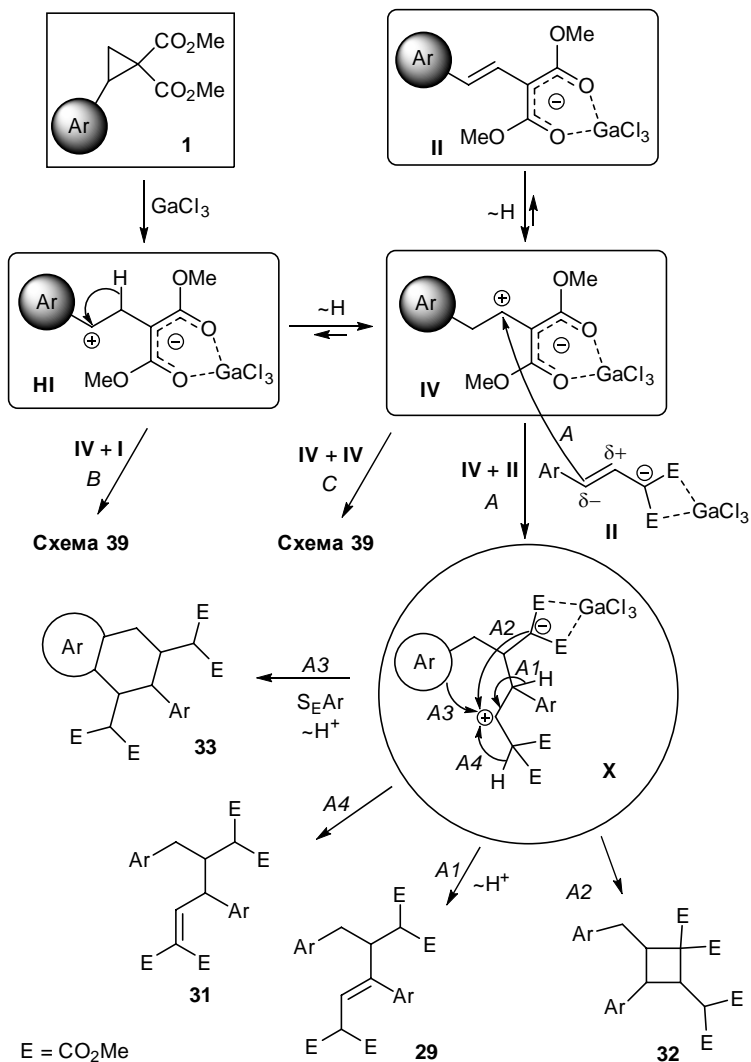
обнаружены лишь в виде единичных примеров для 2-(1-нафтил)циклопропандикарбоксилата **1f**, дающего димеры **36–38** в качестве побочных продуктов наряду с основными димерами, рассмотренными выше [12].

Механизм димеризации АЦДК со «смещением положительного заряда» схож с механизмом их димеризации с участием 1,3-цвиттер-ионов. Разница состоит в образовании дополнительного 1,2-цвиттер-иона **IV**, который и обуславливает реакции димеризации в том или ином направлении. Механизмы этих превращений подробно рассмотрены в оригинальных работах [12, 17, 18]. На схемах 38 и 39 представлен их обобщенный и упрощенный вариант.

«Смещение положительного заряда» происходит исключительно под действием  $\text{GaCl}_3$  — достаточно специфической кислоты Льюиса. Сначала, как уже отмечалось выше, в результате раскрытия циклопропанового кольца образуется 1,3-цвиттер-ион **I**, который претерпевает 1,2-гидридный сдвиг с образованием гораздо более стабильного 1,2-цвиттер-иона **IV**. Последний удалось идентифицировать в виде галлиевого

комплекса, в котором положительный заряд стабилизирован малонильным анионом. Механизм реакции и структура галлиевого комплекса **IV** были детально изучены с помощью спектроскопии ЯМР (схема 38) [12].

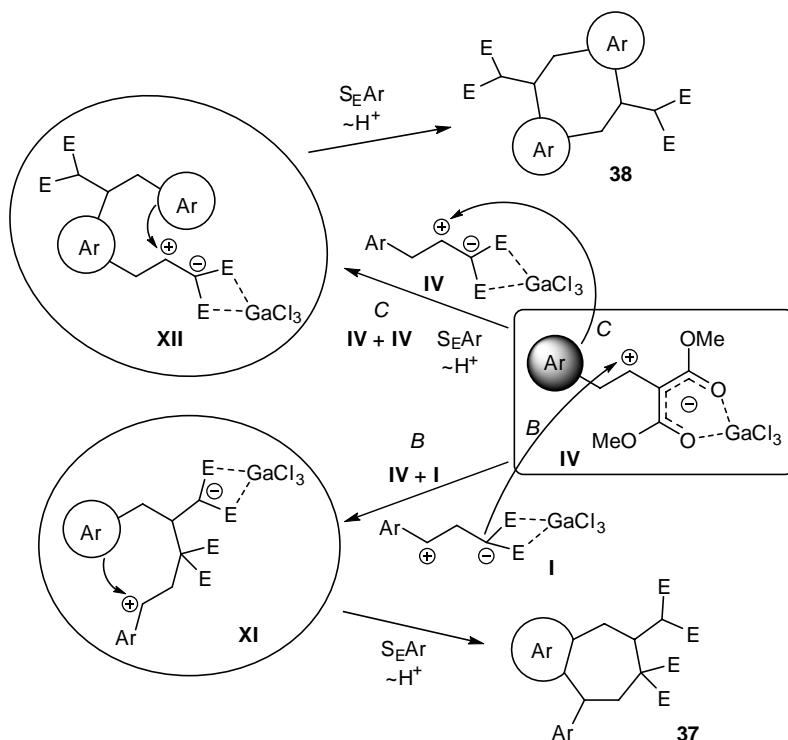
**Схема 38**





1,2-Цвиттер-ионный комплекс **IV** существует в равновесии с 1,3-цвиттер-ионом **I** и стирилмалонатом **II**, причем при температуре 0–5°C это равновесие сильно сминуто в сторону 1,2-цвиттер-иона **IV** (схема 38). При этом реакционная способность их сильно варьируется с изменением температуры, что позволяет этим интермедиатам (**I**, **II**, **IV**) по-разному реагировать друг с другом, давая соответствующие димеры. Основные пути димеризации ДАЦ (изучены в основном для 2-арил-циклопропан-1,1-дикарбоксилатов) — это присоединение 1,2-цвиттер-иона **IV** по двойной связи стирилмалоната **II** (*A*) с образованием интермедиата **X**, который далее претерпевает несколько вариантов превращений. Основной путь *A3* — это внутримолекулярная электрофильная атака по ароматическому заместителю, приводящая к продукту [4+2]-аннелирования **33** (схема 38).

Схема 39



В некоторых случаях реализуются также два минорных направления — отщепление протона с образованием линейных димеров **29** и **31** (*A1* и *A4*) и 1,4-циклизация в циклобутан **32** (*A2*). Наблюдаются и два других сочетания цвиттер-ионов (**IV** + **I** и **IV** + **IV**), приводящих в результате электрофильного замещения по ароматическому фрагменту к соответствующим димерам **37** и **38**, которые, впрочем, образуются в следовых количествах (схема 39).

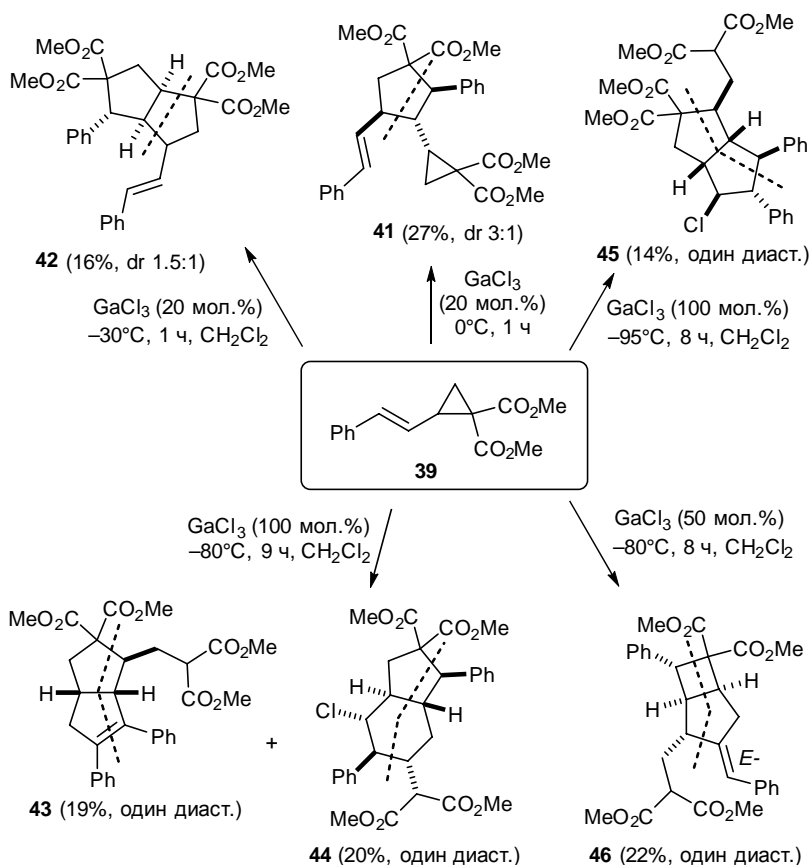
## 2.5. Димеризация 2-стирилциклопропан-1,1-дикарбоксилата

Отдельный случай представляет собой димеризация 2-стирилциклопропан-1,1-дикарбоксилата **39**. Под действием безводного трихлорида галлия он димеризуется с раскрытием циклопропановых колец и участием двойной связи стирильного заместителя. При этом наблюдается широкий набор различных каскадных процессов, реализующихся в разной степени в зависимости от условий реакции; некоторые из них протекают с исключительно высокой диастереоселективностью. Выделено и достоверно охарактеризовано 13 основных и минорных димерных структур, две из которых дополнительно включают атом хлора, а одна — конденсированное циклобутановое кольцо, что представляет собой редкий для реакций ДАЦ пример образования производного циклобутана [20].

Реакции димеризации ДАЦ **39** удается проводить исключительно при пониженных температурах. Результат реакции в значительной степени зависит от условий проведения процесса и порой сильно меняется даже при незначительном их изменении. Многие из этих процессов протекают как сложные каскадные реакции с формированием поликарбоциклических структур со множеством стереоцентров, образующихся, тем не менее, с исключительно высокой диастереоселективностью. К сожалению, сложность протекающих процессов играет и значительную негативную роль, поскольку их протеканию мешает ряд побочных процессов. Основной из них — это легко протекающая винилциклопропан–циклопентеновая перегруппировка соединения **39** в циклопентен **40**, всегда присутствующий в реакционных смесях. Другой важный побочный

процесс — реакции олигомеризации и полимеризации, протекающие под действием  $\text{GaCl}_3$  даже при весьма низких температурах. Как следствие, образуется смесь соединений, которые трудно выделить, что, впрочем, в значительной степени окупается высокой сложностью сборки получаемых структур и исключительно высокой диастереоселективностью (вплоть до образования единственного диастереомера при одновременном формировании шести стереоцентров в одном процессе). Основные направления димеризации ДАЦ **39** (без учета побочных процессов) и необходимые условия их осуществления представлены на схеме 40.

**Схема 40**



В интервале температур от  $-30^{\circ}\text{C}$  до  $0^{\circ}\text{C}$  и использовании 20 мол.%  $\text{GaCl}_3$  протекают в основном два достаточно рутинных процесса димеризации — это реакции формального [3+2]-циклоприсоединения одной молекулы ДАЦ **39** в качестве классического 1,3-цвиттер-иона к двойной связи второй молекулы **39** либо образующегося из него цикlopентена **40**. В результате получают полизамещенный цикlopентан **41** и бицикло[3.3.0]октан **42** (при эквимольном количестве  $\text{GaCl}_3$  реакция останавливается на образовании цикlopентена **40**), причем образование последнего значительно преобладает при  $0^{\circ}\text{C}$ , в то время как димер **41** получается преимущественно при  $-30^{\circ}\text{C}$  (схема 40). В этих превращениях соединения **41** и **42** образуются в виде смеси двух диастереомеров.

При температуре около  $-80^{\circ}\text{C}$  и использовании эквимольного количества  $\text{GaCl}_3$  происходит формирование бициклических структур **43** и **44**, причем последняя содержит атом хлора в шестичленном цикле (схема 41). Соединения **43** и **44** образуются примерно в соотношении 1 : 1 и легко разделяются путем хроматографирования на силикагеле. Наряду с этими соединениями в различных количествах были выделены также цикlopентен **40** и димер **41**.

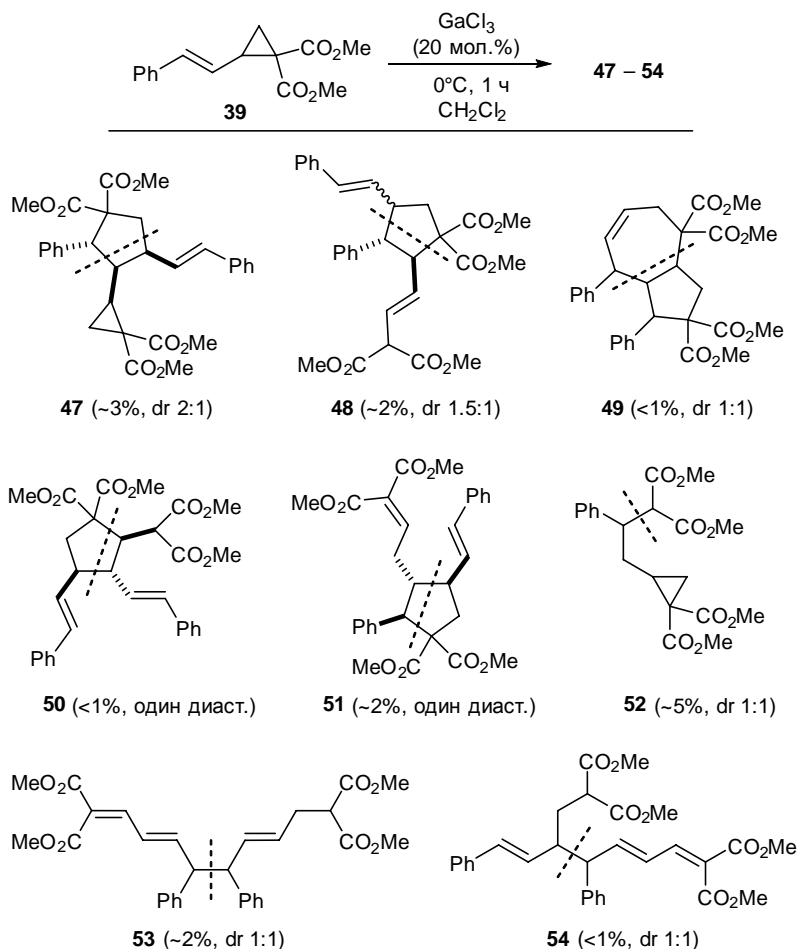
При отклонении от оптимальных условий, помимо соединений **43** и **44**, можно вполне селективно получить хлорсодержащий бицикло[3.3.0]октан **45** или димер **46** с достаточно редкой для такого рода процессов структурой, содержащей циклобутановое кольцо и экзоциклическую двойную связь (схема 40). Оба соединения получаются в очень узком диапазоне условий. Так, для формирования хлорида **45** требуется особенно низкая температура ( $-95^{\circ}\text{C}$ ), тогда как димер **46** образуется при  $-80^{\circ}\text{C}$ , но при использовании 50 мол.%  $\text{GaCl}_3$ .

Следует отметить, что соединения **43–46** образуются в результате сложных многостадийных и совсем не очевидных процессов, причем все они получаются в качестве единственного как регио-, так и диастереомера, и это при том, что в одном процессе сразу образуется до шести стереоцентров. Кроме того, соединения **44** и **45**, помимо фрагментов циклопропана **39**, содержат дополнительно вошедший из кислоты Льюиса атом хлора, что также необычно для реакций ДАЦ с хлоридом галлия. При этом расположение атома хлора в продукте также строго фиксировано. К сожалению, выходы

димерных соединений **43–46** невысокие, но они вполне окупаются определенной сложностью структур, получающихся из простого и доступного циклопропандикарбоксилата **39**.

Помимо основных продуктов трансформации ДАЦ **39**, при 0°C был выделен и охарактеризован ряд минорных димеров **47–54** с выходами порядка 1–2% (схема 41). Процессы их образования более простые, чем описанные выше каскадные реакции, а структурно они представляют собой либо ациклические димеры, либо различные продукты формального [3+2]-цикло-

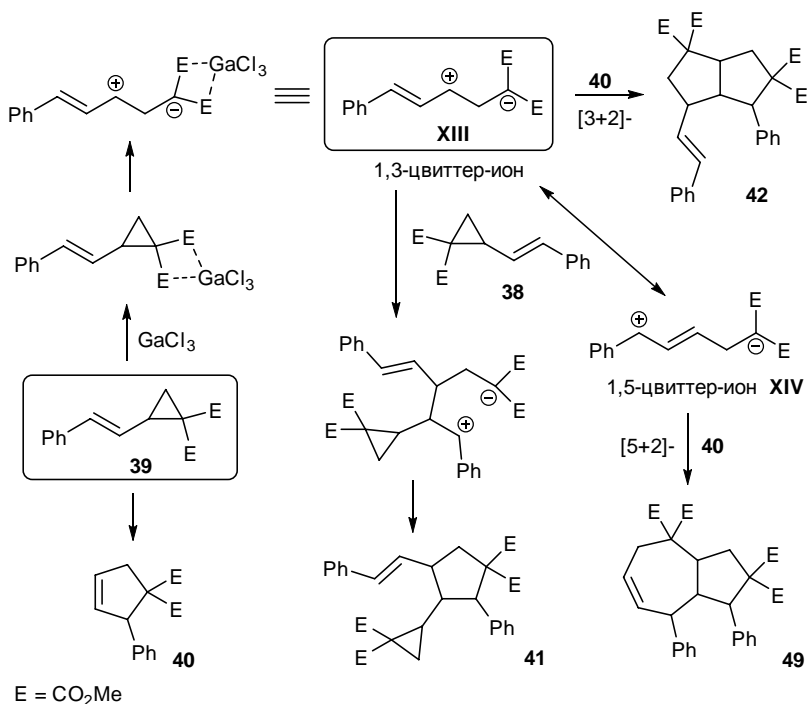
Схема 41



присоединения 1,3-цвиттер-иона к различным двойным связям. Так, соединения **48**, **50**, **51** отвечают формальному присоединению 1,3-цвиттер-иона, генерируемого из одной молекулы циклопропана **39**, к разным двойным связям (4-фенилбута-1,3-диенил)малоната, образующегося из другой молекулы циклопропана **39**. Бициклическое соединение **49** представляет собой аналог димера **42**, образованного по типу формального [5+2]-циклоприсоединения. Для соединений **51**, **54**, **55** примечательно формирование алкилиденмалонатного фрагмента, что достаточно характерно для раскрытия трехчленного цикла в ДАЦ типа **1** под действием  $\text{GaCl}_3$ .

Интересно отметить, что ни в одном из большого числа выделенных соединений не содержалось фрагментов, в которых был бы задействован фенильный заместитель, т.е. электрофильное замещение по нему не происходит, хотя для обычных арилциклопропандикарбоксилатов этот процесс

Схема 42



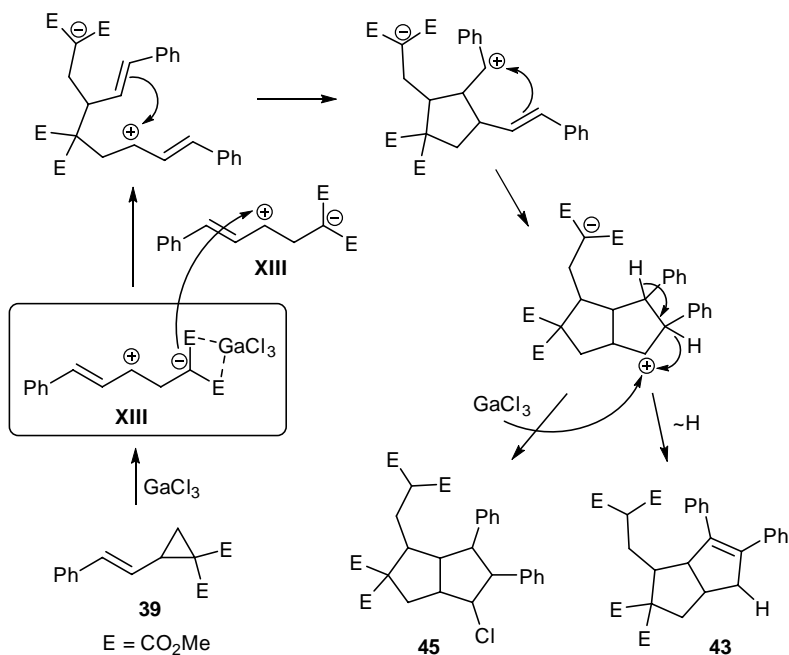


являются новыми и оригинальными. Все эти процессы происходят с четко задаваемой стереохимией, ведущей к образованию единственного диастереомера, несмотря на формирование нескольких стереоцентров.

Так, образование бицикло[3.3.0]октанового фрагмента соединений **43** и **45** происходит в результате взаимодействия двух цвиттер-ионов **XIII** и последующих двух карбокатионных циклизаций с формированием двух конденсированных пятичленных циклов. Различие происходит лишь на последней стадии — димер **43** образуется при отщеплении протона и миграции двойной связи, а димер **45** — за счет присоединения хлорид-аниона (схема 44).

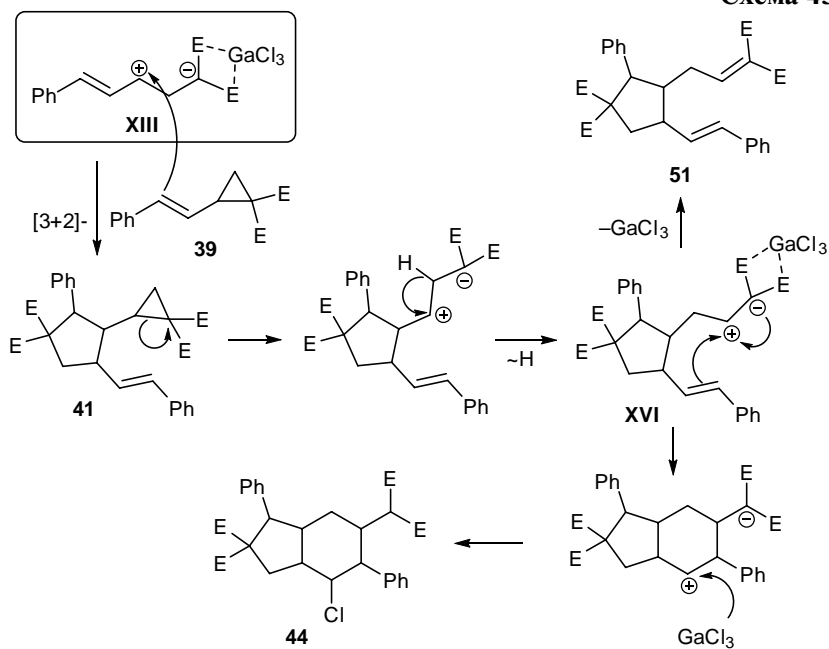
Бицикло[4.3.0]нонановая структура **44** образуется из димера **41**, являющегося по-существу еще одним ДАЦ. Сначала под действием  $\text{GaCl}_3$  в нем раскрывается циклопропановое кольцо и за счет миграции протона генерируется ключевой 1,2-цвиттер-ионный галлиевый комплекс **XVI**, который затем циклизуется с формированием шестичленного цикла (схема 45). Проме-

Схема 44

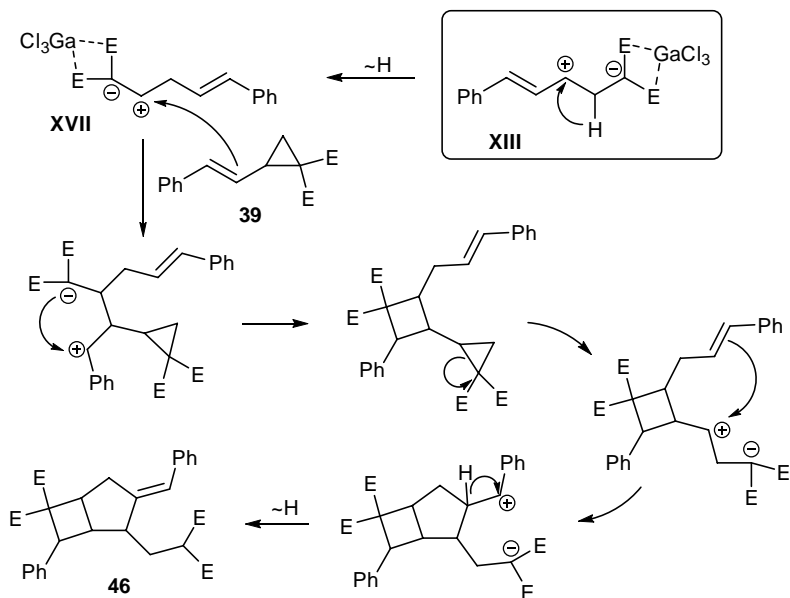




**Схема 45**



**Схема 46**

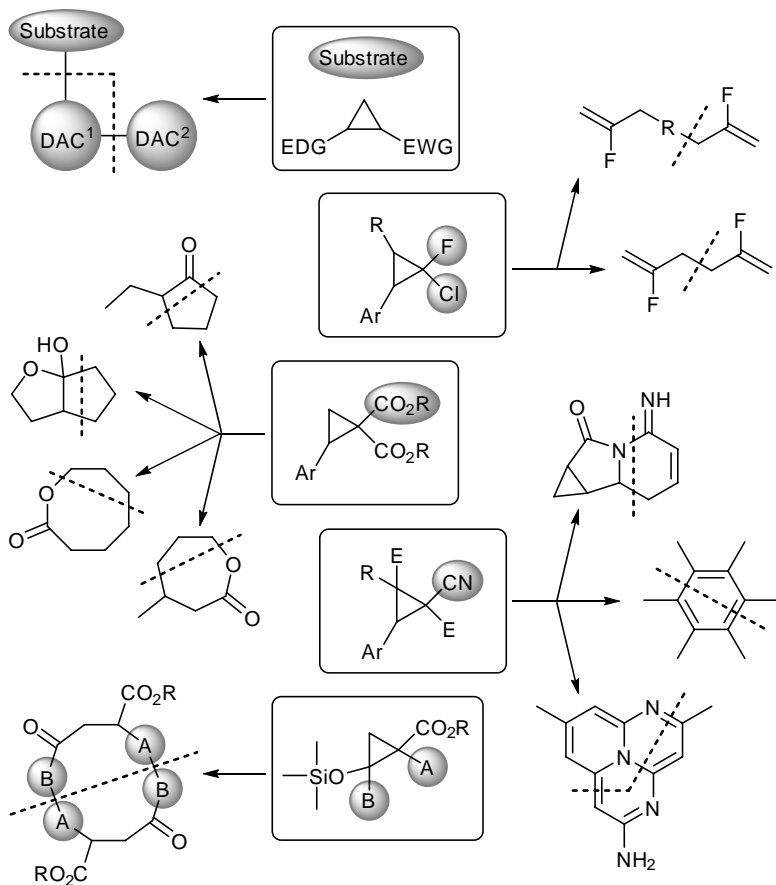


жуточное образование интермедиата **XVI** подтверждается выделением его «декомплексованной» формы **51** в качестве одного из минорных продуктов.

Интересен факт образования бициклического димера **46**, содержащего циклобутановое кольцо. Вообще образование циклобутанов в реакциях с участием ДАЦ нехарактерно, и образование соединения **46** представляет собой редкий пример такого типа. Этот путь предполагает образование ключевого 1,2-цвиттер-ионного галлиевого комплекса **XVII**, который далее реагирует со второй молекулой исходного циклопропана **39** с внутримолекулярной циклизацией по стирильной двойной связи. Далее раскрывается второе циклопропановое кольцо и формируется второй конденсированный пятичленный цикл. При этом условия не должны быть слишком жесткими, чтобы не раскрыть сформировавшееся циклобутановое кольцо. Последняя стадия — миграция протона к малонильному фрагменту — формирует *экзо*-циклическую двойную связь с *E*-конфигурацией заместителей; при этом низкая температура реакции позволяет ей не изомеризоваться в более выгодную *эндо*-циклическую двойную связь (схема 46).

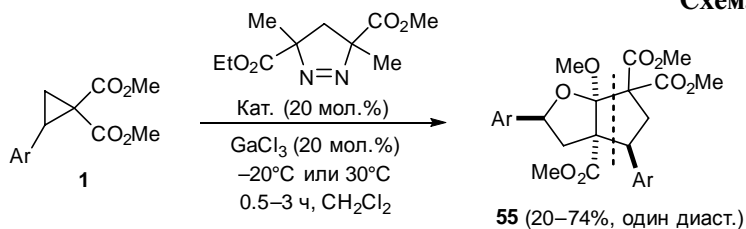
## 2.6. Процессы димеризации с участием функциональных групп ДАЦ и дополнительных субстратов

Известен ряд процессов димеризации, которые не укладываются в классификацию, описанную в разделах 2.1–2.5. Их достаточно сложно систематизировать по типу протекающих превращений, тем более что в ряде случаев происходит элиминирование некоторых фрагментов молекулы. Общая черта данной группы превращений — участие различных функциональных групп в молекулах ДАЦ (как правило, электроноакцепторных заместителей) в процессах димеризации. Проще всего классифицировать подобные процессы по типу ДАЦ и функциональных групп в них (схема 47). Так, в отдельные группы можно выделить реакции димеризации ДАЦ с участием карбоксилатных и нитрильных групп, 2-силоксициклопропан-1-карбоксилатов с дополнительными активными функциональными заместителями, а также 2-арил-1-галоген-1-фторциклопропанов. Помимо этого, известно несколько интересных



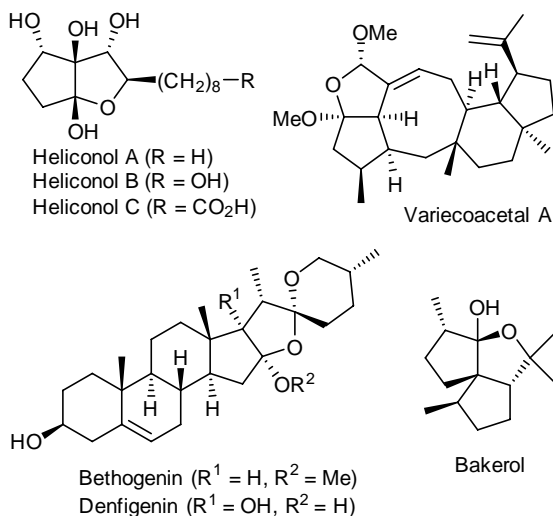
процессов, когда димеризация ДАЦ сопровождается взаимодействием с присутствующим в реакционной смеси субстратом.

Интересным вариантом димеризации ДАЦ являются реакции, протекающие с участием акцепторных функциональных групп, таких, например, как CO<sub>2</sub>R. Так, в условиях двойного катализа под действием GaCl<sub>3</sub> в качестве специфической кислоты Льюиса и тетразамещенного 1-пиразолина (Кат.) в качестве органокатализатора арилциклопропандикарбоксилаты **1** при 30°C димеризуются в оксабициклооктаны **55** (схема 48), проявляя при этом высокую диастереоселек-



тивность [15]. В этом процессе задействована одна из сложно-эфирных групп АЦДК, причем образующийся ацетальный фрагмент в условиях реакции практически не успевает гидролизоваться. Тем не менее из-за высокой лабильности соединений **55** в кислой среде весь процесс требует строгого контроля времени и температуры реакции, а также особых условий выделения образующегося продукта. Реакция протекает с АЦДК, содержащими различные арильные заместители; исключение составляет, пожалуй, лишь 1-нафтил-циклопропан, который в данных условиях претерпевает *in situ*-аннелирование (раздел 2.2).

2-Оксабицикло[3.3.0]октановый фрагмент встречается в структурах более 80 природных соединений, принадлежащих к



различным классам и проявляющих широкий спектр биологической активности — противогрибковую, антибактериальную, иммунодепрессантную и др. Соединения с подобным фрагментом были выделены из различных природных источников [62–72].

Любопытно отметить, что при использовании данной каталитической системы в случае АЦДК, содержащего *para*-хлорфенильный заместитель, наряду с соответствующим оксабициклооктаном наблюдалось образование димера еще одного типа — восьмичленного лактона **56a** (схема 49) [1, 11].

Схема 49

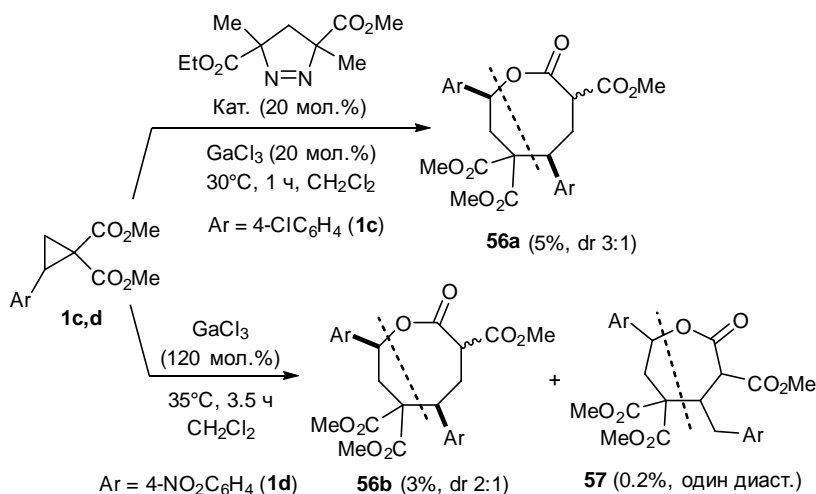
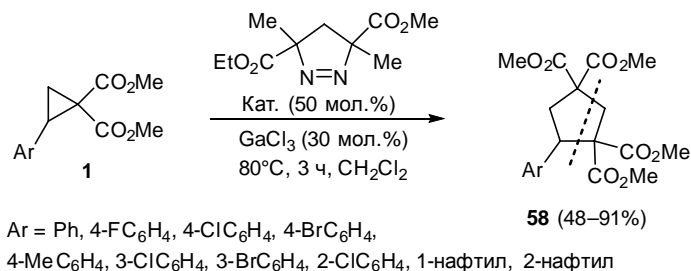


Схема 50

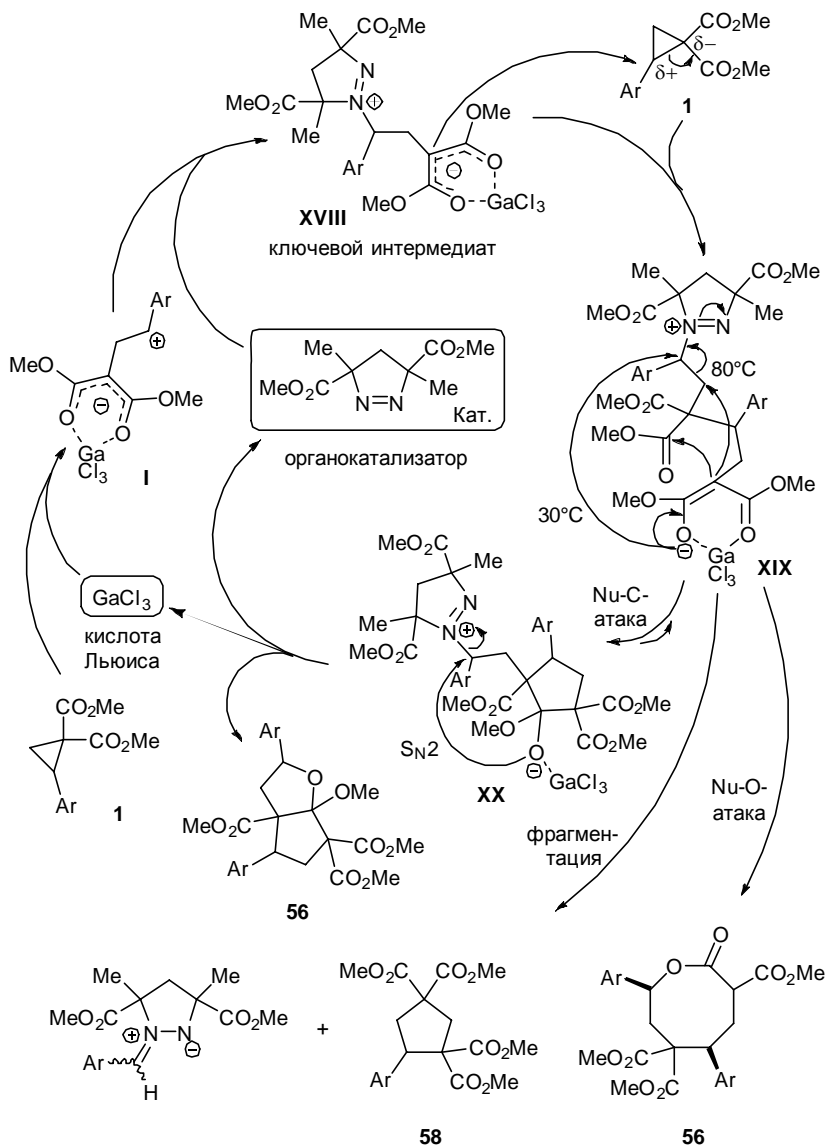


В этом процессе была также задействована одна из сложноэфирных групп. Аналогичный восьмичленный лактон (соединение **56b**) был обнаружен и в случае (*пара*-нитрофенил)циклопропандикарбоксилата, причем непосредственно под действием трихлорида галлия без использования пиразолина в качестве сокатализатора (схема 49) [18]. Лактоны **56a,b** образуются с низкими выходами наряду с другими продуктами димеризации и в виде смеси двух диастереомеров. Помимо указанных димеров, в этой реакции зафиксировано также образование в следовых количествах семичленного лактона **57**.

В более жестких условиях — при нагревании и увеличении количества  $\text{GaCl}_3$  и 1-пиразолина — образования оксабициклооктанов **55** не наблюдается, а вместо этого происходит другой процесс, сопровождающийся элиминированием фрагмента  $\text{CHAr}$  в виде азометинимина и образованием циклопентанов **58** в качестве основных продуктов реакции (схема 50) [16].

Механизм наблюдаемых превращений был детально изучен с помощью спектроскопии ЯМР [11, 15, 16]. Он включает два каталитических цикла, в которых  $\text{GaCl}_3$  и органокатализатор (1-пиразолин) действуют независимо и не связываются друг с другом (схема 51). Реакция протекает через ключевой интермедиат **XVIII**, который образуется из 1,3-цвиттер-иона **I** в результате присоединения 1-пиразолина. После присоединения второй молекулы циклопропана **1** и образования интермедиата **XIX** в зависимости от условий возможны несколько вариантов дальнейших превращений. При 30°C происходит внутримолекулярная нуклеофильная *C*-атака малонильного аниона по сложноэфирной группе с последующей 1,5-*O*-циклизацией, отщеплением 1-пиразолина и образованием оксабициклооктана **55**. Возможен также процесс нуклеофильной *O*-атаки с отщеплением органокатализатора и образованием восьмичленного лактона **56**, однако такой путь является минорным. В более жестких условиях при 80°C в интермедиате **XIX** происходит разрыв связи *C*—*C* с образованием азометинимина и циклопентана **58**.

Особый тип димеризации—элиминирования наблюдался для 2-метилциклопропан-дикарбоксилата **59** под действием  $\text{EtAlCl}_2$  в качестве кислоты Льюиса [29]. Этот процесс также включал генерирование 1,3-цвиттер-иона и стирилмалоната, но

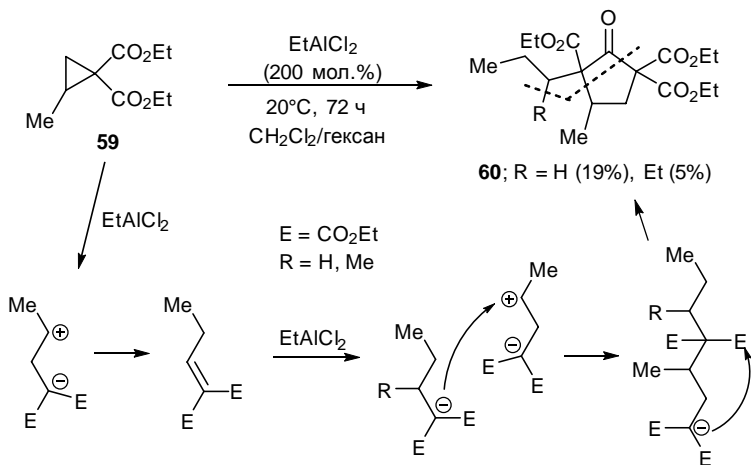


далее сопровождался присоединением гидрид- или этил-аниона из алюминийорганической кислоты Льюиса с последующей циклизацией по Дикману. В результате атаки малонильного аниона по одной из сложноэфирных групп и отщепления этилат-аниона получались цикlopentanоны **60** (схема 52), выход которых, однако, был весьма невысоким.

Помимо эфиров циклопропандикарбоновых кислот, интересный тип димеризации наблюдался для 3-арил-2-ароилциклопропан-1,1-дикарбонитрилов **61** [22]. В этом случае реакция протекает в условиях основного катализа под действием триэтиламина, причем можно использовать как предварительно полученный циклопропан **61**, так и генерировать его *in situ*. Димеризация происходит с участием двух нитрильных групп и одного ароильного заместителя, при этом одно циклопропановое кольцо сохраняется, а другое раскрывается. В ходе реакции образуется конденсированный азотистый гетероцикл **62** в виде единственного диастереомера (схема 53).

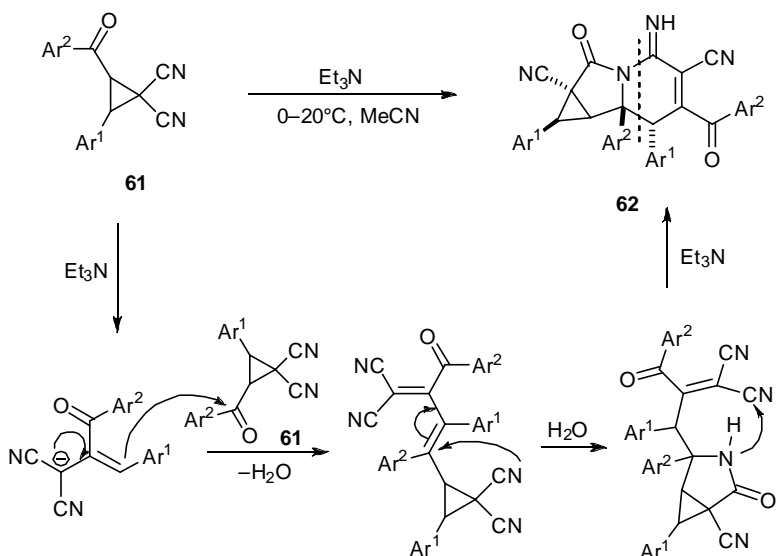
В более жестких условиях 3-арил-2-ароилциклопропан-1,1-дикарбонитрилы **61** и аналогичные им 3-арил-2-ароил-1-цианоциклопропан-1-карбоксилаты **63** димеризуются по-иному [23]. Реакция протекает по типу формального [3+3]-циклоприсоединения двух циклопропанов с образованием шестичленного цикла по аналогии с [3+3]-циклодимеризацией

Схема 52





## Схема 53



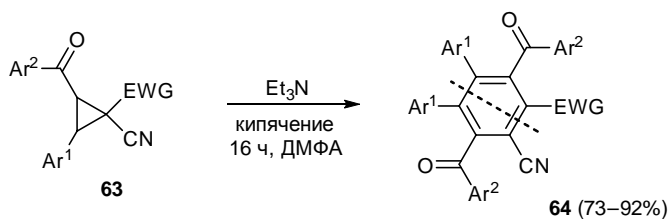
a)  $\text{Et}_3\text{N}$  (100 мол.%),  $0-10^\circ\text{C}$ , 12 ч,  $\text{MeCN}$

$\text{Ar}^1 = \text{Ph}$ ,  $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ ,  $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ ;  $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$ ,  $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ; 32–57%

b)  $\text{Et}_3\text{N}$  (150 мол.%),  $20^\circ\text{C}$ , 24 ч,  $\text{MeCN}$ , циклопропан **61** синтезирован *in situ* из  $\text{Ar}^1\text{CH}=\text{C}(\text{CN})_2$  и  $\text{Ar}^2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Py}^+\text{Br}^-$

$\text{Ar}^1 = \text{Ph}$ ,  $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ ,  $4\text{-FC}_6\text{H}_4$ ,  $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ,  $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ ,  $3\text{-MeC}_6\text{H}_4$ ,  $3\text{-FC}_6\text{H}_4$ ,  $3\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ;  $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$ ,  $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ; 43–84%

## Схема 54



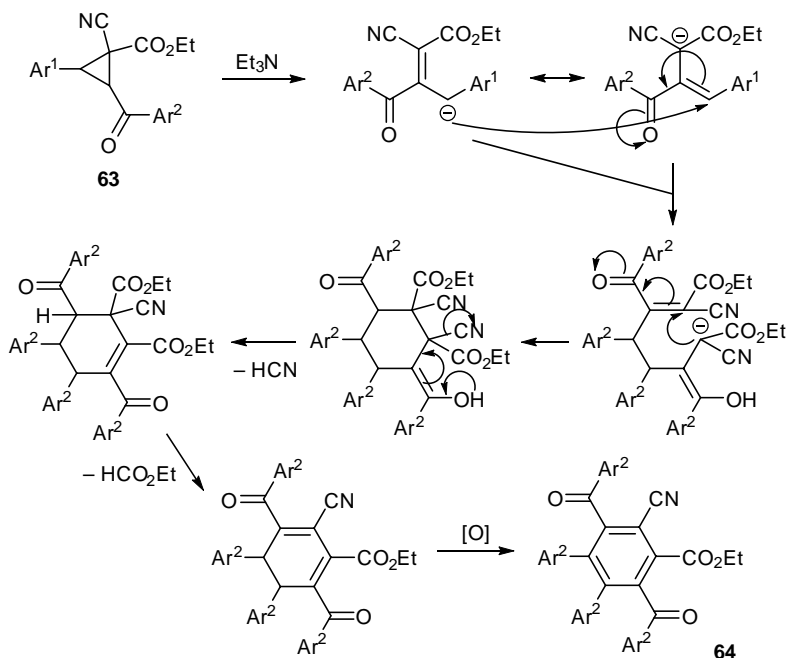
$\text{Ar}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ ,  $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ ,  $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ,  $3\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ,  $2\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ;

$\text{Ar}^2 = \text{Ph}$ ,  $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ ,  $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ ;  $\text{EWG} = \text{CO}_2\text{Et}$ ,  $\text{CN}$

АЦДК (раздел 2.1), однако механизм этого процесса является иным. В ходе реакции дополнительно происходит элиминирование карбоксилатной и нитрильной групп, а также окисление, сопровождающееся ароматизацией. В результате этих превращений получают гексазамещенные бензолы **64** (схема 54). Реакция требует очень жестких условий: длительное кипячение в диметилформамиде в присутствии триэтиламина. Предполагаемый механизм реакции представлен на схеме 55.

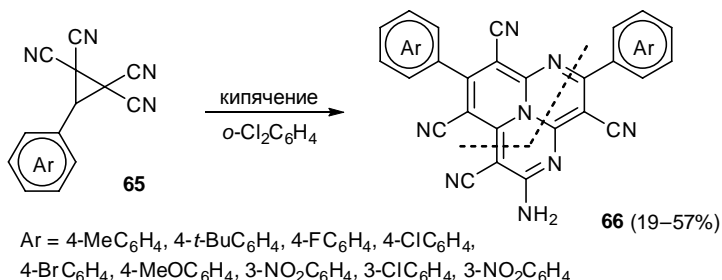
Интересный и необычный процесс димеризации (и опять же в отсутствие кислоты Льюиса) наблюдался для арилтетрацианоциклопропанов **65** при их длительном кипячении в дихлорбензоле [25]. В данном случае происходит сложный каскадный процесс, приводящий к образованию 1,4,9*b*-триазафеналенов **66** (схема 56). При этом, несмотря на неожиданное формирование аннелированной триазагетероциклической системы, по брутто-формуле она строго соответствует

Схема 55



исходному димеру. Синтезированные триазафеналены **66** проявляют интенсивную красную люминесценцию и обладают сольватохромизмом; они перспективны в качестве новых материалов для органических светоизлучающих диодов [24].

Схема 56

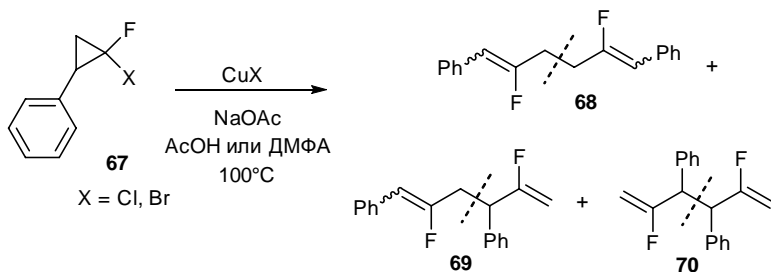


Способность к димеризации углеводородного фрагмента проявляют и галогенциклопропаны, в частности 2-арил-1-Х-1-фторциклопропаны **67** (X = Cl, Br) [25]. По сути это не совсем реакции димеризации, так как образующиеся с невысокими выходами изомерные 2,5-дифторгексадиены **68–70** не содержат атомов хлора или брома. Данный процесс катализируется галогенидами меди(I) и является побочным к основному процессу изомеризации галогенциклопропанов **67**. Однако при определенных условиях суммарный выход образующихся соединений **68–70** может достигать 20% (схема 57).

Интересный вариант сборки углеводородного скелета происходит для 1-фтор-2-(4-фторфенил)-1-хлорспиро[2.3]-гексана **71** при катализе хлоридом меди(I) (схема 58) [26]. В этом случае образуется ациклический димер **72** (в виде единственного изомера), содержащий систему из циклобутанового и циклобутенового колец. В ходе реакции также происходит удаление обоих атомов хлора.

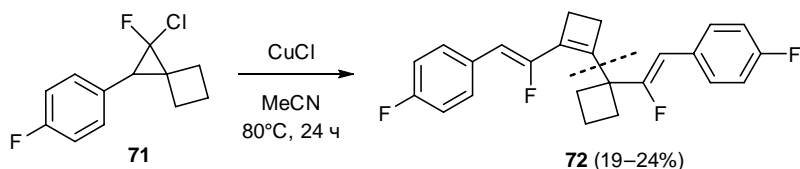
Формально к димеризации можно отнести образование макроциклических структур из 2-винил-2-силокси-1-*R*-циклопропанкарбоксилатов **73–75** (схемы 58 и 59), модифицированных по положению 1 циклопропанового кольца длинными

### Схема 57



до 20%; Z,Z-**68** / Z,E-**68** / Z-**69** / E-**69** / **70** = 28 : 6 : 44 : 6 : 18 (dr 8/10)

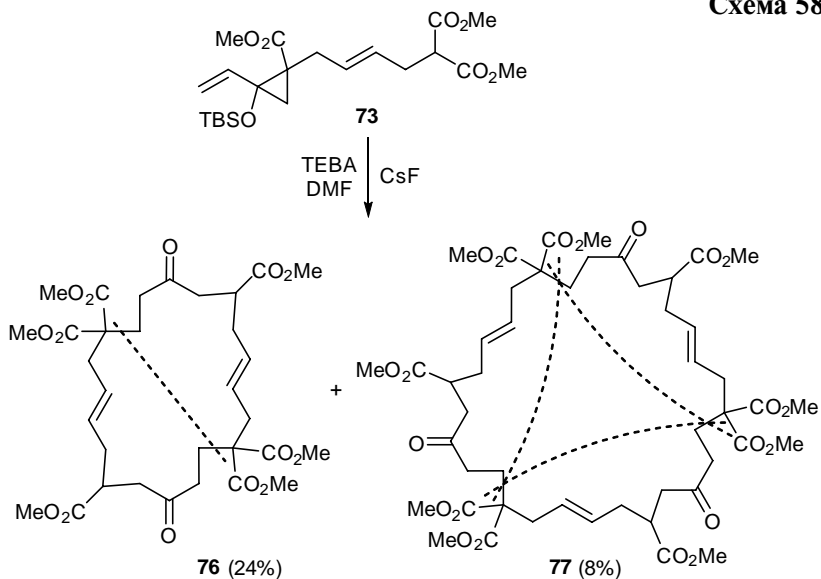
### Схема 58



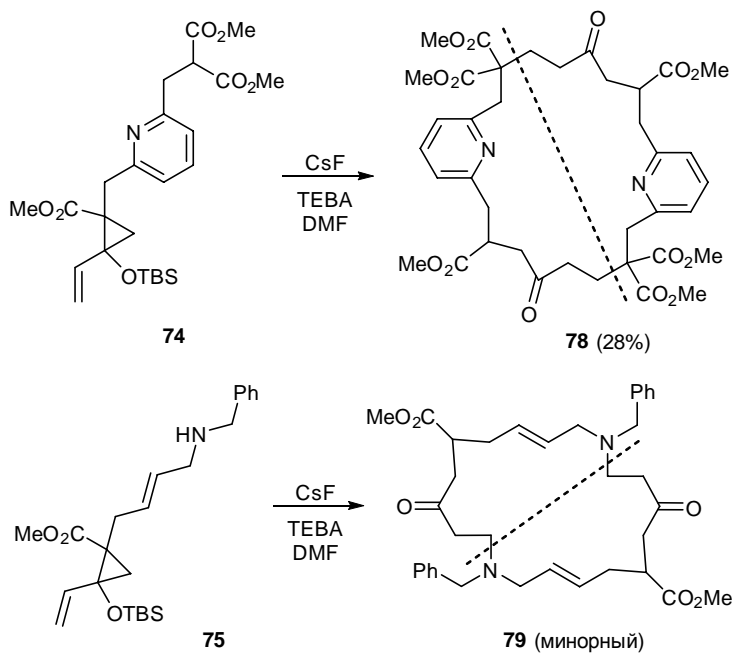
углеродными цепочками с функциональными группами [30–33]. Суть подхода заключается в обработке таких циклопропанов фторидом цезия в качестве основания, что приводит к отщеплению силильной группы и раскрытию циклопропанового кольца. При этом под действием основания нуклеофильный центр на конце длинной углеродной цепочки атакует винильную группу при циклопропановом фрагменте одновременно с раскрытием цикла, а вся система внутримолекулярно циклизуется в макроцикл, причем силокси-группа превращается в карбонильную. Если длинная углеродная цепочка содержит трансoidную двойную связь или *мета*-замещенный ароматический фрагмент, то внутримолекулярная циклизация в исходном циклопропане усложняется из-за стерических препятствий и, как следствие, более выгодным становится конкурирующий процесс межмолекулярной циклизации «голова к хвосту» двух или более молекул циклопропана с образованием макроциклических димеров, тримеров и олигомеров (схемы 58 и 59).

Направление этих процессов контролируется путем разбавления реакционной смеси. Для внутримолекулярной циклизации и образования мономеров реакцию следует проводить при

**Схема 58**



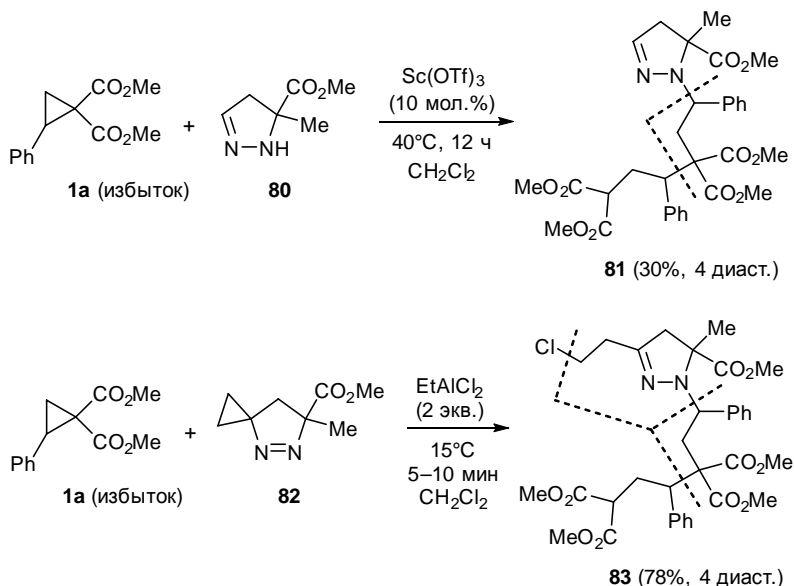
**Схема 59**



сильном разбавлении (обычный прием в таких случаях). В отсутствие разбавления основным направлением становится образование димеров, однако и в этом случае выходы их оказываются невысокими из-за параллельно протекающих процессов тримеризации и олигомеризации. Тем не менее этим способом были получены димерные макроциклические структуры **76**, **78–79**, а также тримерная структура **77** [30] (схемы 58 и 59).

В отличие от истинной димеризации ДАЦ известно несколько процессов с участием двух молекул ДАЦ и дополнительным присоединением субстрата (схемы 60–62). Отличительной чертой данных процессов (по сравнению с другими вариантами присоединения) является непосредственная «стыковка» двух фрагментов ДАЦ с образованием связи С–С, помимо их связывания с субстратом. Данный класс процессов крайне интересен с синтетической точки зрения, поскольку в ходе реакции происходит мультикомпонентная каскадная сборка сложных молекул в одну стадию из простых и легкодоступных исходных соединений. И хотя на данный момент известно лишь несколько примеров подобных реакций, в будущем это направление химии ДАЦ обещает активно развиваться.

**Схема 60**

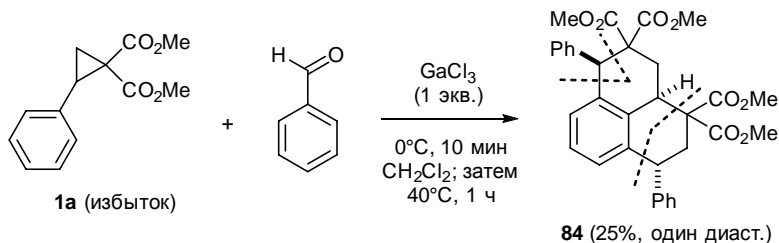


Так, в результате присоединения АЦДК **1a** к пиразолину **80** в определенных условиях при катализе трифлатом скандия можно вполне селективно получать ациклический продукт присоединения **81**, сформированный из двух молекул АЦДК (выход до 30%), связанных друг с другом «голова к хвосту» [21]. Аналогично и по такой же схеме протекает взаимодействие АЦДК **1a** со спиро(циклопропан1,3'-пиразолином) **82** [11] (схема 60). В данном случае реакция протекает более сложно, поскольку пиразолин **82** содержит дополнительное циклопропановое кольцо, которое в ходе процесса при использовании  $\text{EtAlCl}_2$  раскрывается с присоединением хлорид-аниона. В обоих случаях направление двойного присоединения к пиразолинам для успешного образования соединений **81** и **83** контролируется введением в реакцию значительного избытка циклопропана **1a**. При этом оба соединения получаются в виде смеси четырех диастереомеров в близком соотношении.

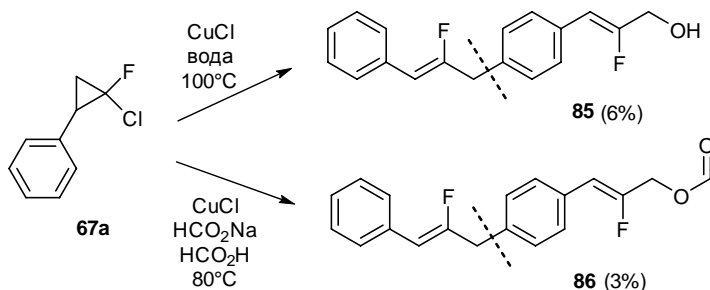
Еще один пример двойного присоединения ДАЦ к субстрату — взаимодействие 2-фенилциклопропандикарбоксилата **1a** с бензальдегидом. Эта реакция отличается от взаимодействия ДАЦ **1a** с пиразолинами и протекает иначе. Две молекулы исходного циклопропана **1a** в присутствии  $\text{GaCl}_3$  сначала дают скелет продукта [3+3]-циклодимеризации с аннелированием по ароматическому кольцу (соединение **14**, см. раздел 2.2), к которому дополнительно присоединяется одна молекула бензальдегида, причем также с аннелированием по тому же самому бензольному кольцу (схема 61) [41]. Эта стадия сопровождается отщеплением молекулы воды; в результате получается трициклическое соединение **84** в виде единственного диастереомера. Формирование замещенного гексагидро-1*H*-феналенового скелета контролируется использованием избытка исходного циклопропана **1a** и строгим соблюдением условий реакции, однако выход целевого продукта оказывается невысоким. Интересно отметить, что в одной из двух молекул исходного циклопропана в бензольном кольце происходит электрофильное замещение обоих *орто*-протонов, что является достаточно редким в процессах с участием ДАЦ.

Для 1-хлор-2-фенил-1-фторциклопропана **67a** также удается наблюдать реакции димеризации с дополнительным участием субстрата, однако они протекают лишь в качестве минорных процессов, и выходы продуктов не превышают 5–6%

## Схема 61



## Схема 62



(схема 62). В этих реакциях раскрытие циклопропанового кольца одной молекулы под действием  $\text{CuCl}$  вызывает электрофильное замещение в *para*-положении ароматического кольца другой молекулы с последующим присоединением нуклеофила, в качестве которого выступают вода или формиат натрия [25].

Из представленного материала видно, насколько разнообразны и интересны реакции димеризации ДАЦ, происходящие при их трансформациях под действием кислот Льюиса в отсутствие перехватчиков. В настоящее время зафиксировано более 20 разнообразных вариантов димеризации ДАЦ и еще несколько типов димеризации, сопровождающейся фрагментацией интермедиатов. При этом подавляющее большинство этих результатов получено всего лишь за последние несколько лет, и в настоящее время изучение данного класса превращений активно продолжается. Процессы димеризации ДАЦ протекают как реакции линейной димеризации, циклоприсоединения и аннелирования, реакции с участием функциональных групп и с



циклизацией в гетероциклы. В большинстве случаев регио- и диастереоселективность реакций оказывается очень высокой. При этом, исходя лишь из одного циклопропансодержащего субстрата, можно в одну экспериментальную стадию создавать сложные карбо- и гетеро-, моно- и полициклические системы. Поэтому реакции димеризации ДАЦ, несомненно, заслуживают важное место в органическом синтезе.

## Литература

1. R. A. Novikov, Y. V. Tomilov. *Mendeleev Commun.*, **2015**, 25 (1), 1.
2. O. A. Ivanova, E. M. Budynina, A. O. Chagarovskiy, I. V. Trushkov, M. Y. Melnikov. *J. Org. Chem.*, **2011**, 76 (21), 8852.
3. A. O. Chagarovskiy, O. A. Ivanova, E. M. Budynina, I. V. Trushkov, M. Y. Melnikov. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52 (34), 4421.
4. O. A. Ivanova, E. M. Budynina, D. A. Skvortsov, M. Limoge, A. V. Bakin, A. O. Chagarovskiy, I. V. Trushkov, M. Y. Melnikov. *Chem. Commun.*, **2013**, 49 (98), 11482.
5. O. A. Ivanova, E. M. Budynina, D. A. Skvortsov, I. V. Trushkov, M. Y. Melnikov. *Synlett*, **2014**, 25 (16), 2289.
6. O. A. Ivanova, E. M. Budynina, A. O. Chagarovskiy, E. R. Rakhmankulov, I. V. Trushkov, A. V. Semeykin, N. L. Shimanovskii, M. Y. Melnikov. *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17 (42), 11738.
7. O. A. Иванова, Е. М. Будынина, В. Н. Хрусталева, И. В. Трушков, М. Я. Мельников. *Хим. гетероцикл. Соед.*, **2015**, 51 (10), 936.
8. O. A. Ivanova, E. M. Budynina, V. N. Khrustalev, D. A. Skvortsov, I. V. Trushkov, M. Y. Melnikov. *Chem. Eur. J.*, **2016**, 22 (4), 1223.
9. R. A. Novikov, V. A. Korolev, V. P. Timofeev, Y. V. Tomilov. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52 (39), 4996.
10. R. A. Novikov, Y. V. Tomilov. *Helv. Chim. Acta*, **2013**, 96 (11), 2068.
11. Р. А. Новиков. Дисс. канд. хим. наук, ИОХ РАН, 2014.
12. R. A. Novikov, A. V. Tarasova, V. A. Korolev, V. P. Timofeev, Y. V. Tomilov. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53 (12), 3187.

13. R. A. Novikov, A. V. Tarasova, K. Y. Suponitsky, Y. V. Tomilov. *Mendeleev Commun.*, **2014**, 24 (6), 346.
14. Р. А. Новиков, А. В. Тарасова, Ю. В. Томилов. *Изв. АН, Сер. хим.*, **2014**, 2737 [R. A. Novikov, A. V. Tarasova, Y. V. Tomilov. *Russ. Chem. Bull.*, **2014**, 63 (12), 2737].
15. R. A. Novikov, V. P. Timofeev, Y. V. Tomilov. *J. Org. Chem.*, **2012**, 77 (14), 5993.
16. R. A. Novikov, Y. V. Tomilov, O. M. Nefedov. *Mendeleev Commun.*, **2012**, 22 (4), 181.
17. R. A. Novikov, D. O. Balakirev, V. P. Timofeev, Y. V. Tomilov. *Organometallics*, **2012**, 31 (24), 8627.
18. R. A. Novikov, A. V. Tarasova, Y. V. Tomilov. *Mendeleev Commun.*, **2015**, 25 (5), 341.
19. Р. А. Новиков, А. В. Тарасова, Д. А. Денисов, В. А. Королёв, Ю. В. Томилов. *Изв. АН, Сер. хим.*, **2016**, 2628.
20. R. A. Novikov, D. D. Borisov, Y. V. Tomilov. *ARKIVOK*, **2016**, (v), 362.
21. Р. А. Новиков, Ю. В. Томилов, О. М. Нефедов. *Изв. АН, Сер. хим.*, **2012**, 1902.
22. Y. Han, W.-Q. Tang, L.-Y. Guo, C.-G. Yan. *Tetrahedron*, **2014**, 70 (37), 6663.
23. W. Ye, L. Zhou, S. Xue, Y. Li, C. Wang. *Synlett*, **2015**, 26 (12), 1769.
24. Патент РФ 2 498 986 (2013).
25. M. A. Novikov, N. V. Volchkov, M. B. Lipkind, O. M. Nefedov. *J. Fluorine Chem.*, **2015**, 180, 131.
26. М. А. Новиков. Дисс. канд. хим. наук, ИОХ РАН, 2016.
27. L. Liu, J. Montgomery. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128 (16), 5348.
28. C. Venkatesh, H. Ila, H. Junjappa, S. Mathur, V. Huch. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67 (26), 9477.
29. R. B. Beal, M. A. Dombroski, B. B. Snider. *J. Org. Chem.*, **1986**, 51 (23), 4391.
30. A. Ullmann, J. Schnaubelt, H.-U. Reissig. *Synthesis*, **1998**, 1998 (07), 1052.
31. A. Ullmann, M. Gruner, H.-U. Reißig. *Chem. Eur. J.*, **1999**, 5 (1), 187.
32. Pranab K. Patra, H.-U. Reißig. *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 2001 (22), 4195.
33. P. K. Patra, H.-U. Reissig. *Synlett*, **2001**, 2001 (01), 0033.

34. H. Sings, S. Singh. in *The Alkaloids*, ed. G. A. Cordell, Academic Press, San Diego, 2003, p. 51.
35. Y.-C. Kong, K.-F. Cheng, R. C. Cambie, P. G. Waterman. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**(2), 47.
36. W. L. Chan, D. D. Ho, C. P. Lau, K. H. Wat, Y. C. Kong, K. F. Cheng, T. T. Wong, T. Y. Chan. *Eur. J. Med. Chem.*, **1991**, 26 (4), 387.
37. K. F. Cheng, T. T. Wong, K. P. Chan, Y. C. Kong. *Eur. J. Med. Chem.*, **1992**, 27 (2), 121.
38. K.-F. Cheng, Y.-C. Kong, T.-Y. Chan. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**(2), 48.
39. H. Xu, M. Lv, X. Tian. *Current Medicinal Chemistry*, **2009**, 16 (3), 327.
40. M. Gordaliza, P. A. García, J. M. Miguel del Corral, M. A. Castro, M. A. Gómez-Zurita. *Toxicon*, **2004**, 44 (4), 441.
41. P. A. Новиков. *Неопубликованные результаты*, **2016**.
42. C. G. L. Veale, M. T. Davies-Coleman. in *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, ed. H. G. Knölker, Academic Press, Amsterdam, 2004, vol. 73, pp. 1.
43. M. Shiri, M. A. Zolfigol, H. G. Kruger, Z. Tanbakouchian. *Chem. Rev.*, **2010**, 110 (4), 2250.
44. T.-S. Kam, Y.-M. Choo. in *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, ed. G. A. Cordell, Academic Press, Amsterdam, 2006, vol. 63, pp. 181.
45. B. Irlinger, A. Bartsch, H.-J. Krämer, P. Mayser, W. Steglich. *Helv. Chim. Acta*, **2005**, 88 (6), 1472.
46. Y. Yamamoto, K. Nishimura, N. Kiriyaama. *Chem. Pharm. Bull.*, **1976**, 24 (8), 1853.
47. A. Fredenhagen, F. Petersen, M. Tintelnot-Blomley, J. Rusel, H. Mett, P. Hug. *The Journal of Antibiotics*, **1997**, 50 (5), 395.
48. A. Kaji, K. Kimura, M. Teranishi, N. Kiriyaama, M. Nomura, K.-i. Miyamoto. *Chem. Pharm. Bull.*, **1998**, 46 (8), 1325.
49. M. Hesse. *Alkaloids: Nature's Curse or Blessing?*, Wiley, New York, 2002.
50. L. Fu, G. W. Gribble. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51 (3), 537.
51. K. Zhao, S.-L. Zhu, D.-Q. Shi, X.-P. Xu, S.-J. Ji. *Synthesis*, **2010**, 2010 (11), 1793.
52. J. Yang, Z. Wang, F. Pan, Y. Li, W. Bao. *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8 (13), 2975.
53. K. S. Feldman, P. Ngerneesri. *Org. Lett.*, **2010**, 12 (20), 4502.

54. K. V. Sashidhara, A. Kumar, M. Kumar, A. Srivastava, A. Puri. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20 (22), 6504.
55. P. Va, E. L. Campbell, W. M. Robertson, D. L. Boger. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132 (24), 8489.
56. A. García-Rubia, B. Urones, R. Gómez-Arrayás, J.-C. Carretero. *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16 (31), 9676.
57. S.-Y. Chou, H. J. Tsai. *Drug Dev. Res.*, **2011**, 72 (3), 247.
58. A. Fiorentino, B. D'Abrosca, S. Pacifico, A. Natale, P. Monaco. *Phytochemistry*, **2006**, 67 (10), 971.
59. A. Fiorentino, B. D'Abrosca, S. Pacifico, R. Iacovino, A. Izzo, P. Uzzo, A. Russo, B. Di Blasio, P. Monaco. *Tetrahedron*, **2008**, 64 (33), 7782.
60. M. Royer, G. Herbette, V. Eparvier, J. Beauchkne, B. Thibaut, D. Stien. *Phytochemistry*, **2010**, 71 (14–15), 1708.
61. J. Piel, K. Hoang, B. S. Moore. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122 (22), 5415.
62. S. V. Mudur, D. C. Swenson, J. B. Gloer, J. Campbell, C. A. Shearer. *Org. Lett.*, **2006**, 8 (15), 3191.
63. K. Takeda, T. Komeno, N. Tokutake, Y. Kanematsu. *Chem. Pharm. Bull.*, **1965**, 13 (6), 687.
64. T. Nohara, K. Miyahara, T. Kawasaki. *Chem. Pharm. Bull.*, **1974**, 22 (8), 1772.
65. S. K. Talapatra, A. Bhaumik, B. Talapatra. *Phytochemistry*, **1992**, 31 (7), 2431.
66. L. G. Cool, Y.-k. Kim, E. Zavarin, G. E. Ball. *Phytochemistry*, **1994**, 36 (5), 1283.
67. M.-H. K. Tchuendem, J. Foyere Ayafor, J. D. Connolly, O. Sterner. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39 (7), 719.
68. H. Fujimoto, E. Nakamura, E. Okuyama, M. Ishibashi. *Chem. Pharm. Bull.*, **2000**, 48 (10), 1436.
69. W. Schühly, J. Heilmann, I. Çalis, O. Sticher. *Helv. Chim. Acta*, **2000**, 83 (7), 1509.
70. Q. Khuong-Huu, A. Chiaroni, C. Riche, H. Nguyen-Ngoc, K. Nguyen-Viet, F. Khuong-Huu. *J. Nat. Prod.*, **2000**, 63 (7), 1015.
71. H. Zhang, O. A. Odeku, X.-N. Wang, J.-M. Yue. *Phytochemistry*, **2008**, 69 (1), 271.
72. K.-i. Nihei, Y. Asaka, Y. Mine, Y. Yamada, M. Iigo, T. Yanagisawa, I. Kubo. *J. Nat. Prod.*, **2006**, 69 (6), 975.

## Заключение

Интенсивное развитие химии донорно-акцепторных циклопропанов в настоящее время привело к тому, что эта область химии выделилась в отдельное направление. Донорно-акцепторные циклопропаны, в которых напряженный трехчленный цикл активирован вицинально расположенными акцепторными и донорными заместителями, относятся к классу мультицентровых реагентов и обладают широким спектром синтетического применения: они участвуют в различных реакциях раскрытия или фрагментации циклопропанового кольца, циклоприсоединения и аннелирования, различных перегруппировках, протекающих под действием кислот Льюиса или протонных кислот, оснований либо в термических условиях. На их основе разработаны простые и эффективные методы стереоселективного получения многих классов органических соединений, в том числе сложных карбо- и гетероциклических систем, к которым относятся многие природные и синтетические физиологически активные соединения.

Успешное развитие методов синтеза ДАЦ, в том числе соединений с полициклическим строением, позволит выявить новые реакции этих универсальных реагентов для органического синтеза и будет способствовать дальнейшему развитию данной области химии. Кроме того, методы синтеза функционально замещенных циклопропанов, разработанные первоначально для ДАЦ, успешно могут применяться и для синтеза других циклопропановых производных, в частности биологически активных веществ и соединений, имеющих технически полезные свойства.

Разработанные к настоящему времени методы синтеза донорно-акцепторных циклопропанов сделали эти соединения доступными удобными синтонами в органическом синтезе. Это стало возможным благодаря интенсивным исследованиям, направленным на разработку простых и эффективных общих методов синтеза донорно-акцепторных циклопропанов на основе развития традиционных методов синтеза циклопропанов с функциональными заместителями. Анализ литературы показывает, что основное внимание исследователей сконцентрировано на трех направлениях, имеющих ключевое значение для получения ДАЦ и представляющих огромный интерес в качестве реагентов в органическом синтезе.

*Первое* из них связано с использованием diazosоединений, которые в условиях термokatалитического разложения циклопропанируют двойные связи непредельных соединений с образованием целевых ДАЦ. Применение различных хиральных катализаторов, в частности на основе меди и родия, позволяет получать оптически активные донорно-акцепторные циклопропаны. А известная промышленная реализация метода циклопропанирования алкенов на основе diaзоэфиров в синтезе пиретроидов открывает путь к наработке ДАЦ в крупных масштабах. *Второе* направление поиска удобных методов синтеза ДАЦ связано с развитием метода Симмонса—Смита. Традиционные варианты данного метода приводят к ДАЦ с низкими выходами либо исходные непредельные соединения вообще не вступают в реакцию. Разработанные к настоящему времени модификации реакции Симмонса—Смита дают возможность получать ДАЦ с высокими или препаративными выходами, что позволяет рассматривать данный метод как общий метод получения ДАЦ. *Третье* направление развития методов синтеза ДАЦ основано на реакции Кори—Чайковского, в которой циклометилирующим реагентом являются илиды серы. В настоящее время этот метод получил наибольшее распространение в лабораторной практике. Установлена также высокая эффективность применения и других илидов в этой реакции, в частности иминиевых илидов, илидов мышьяка, фосфора и фенилиодония, что позволяет рассматривать их в качестве удобных реагентов в данном общем методе получения ДАЦ.

Среди реакций ДАЦ особый интерес представляют недавно открытые реакции димеризации, происходящие при их превращениях под действием кислот Льюиса в отсутствие перехватчиков генерируемых интермедиатов. В настоящее время известно более 20 различных вариантов процесса димеризации ДАЦ и еще несколько типов превращений, сопровождающихся фрагментацией различных промежуточных соединений. При этом подавляющее большинство этих результатов получено всего лишь за последние несколько лет, и в настоящее время изучение данного типа превращений активно продолжается. Процессы димеризации ДАЦ протекают путем ациклической димеризации, циклоприсоединения и аннелирования, иногда с участием функциональных групп,

находящихся в циклопропановом фрагменте, и циклизацией в гетероциклические системы. В большинстве случаев реакции протекают с очень высокой регио- и диастереоселективностью, причем нередко высокая селективность достигается при использовании двух различных донорно-акцепторных циклопропанов. В ряде случаев димеризация ДАЦ протекает как сложный процесс последовательной сборки достаточно сложных полифункционально замещенных карбо- и гетероциклических, моно- и полициклических систем. Поэтому реакции димеризации ДАЦ, несомненно, должны занимать важное место в органическом синтезе. Понимание этих процессов позволяет более тщательно относиться и к изучению реакций ДАЦ с различными субстратами, которым уделяется огромное внимание в современном органическом синтезе.

Авторы выражают свою благодарность А.В.Тарасовой и Е.А.Князевой за помощь при подготовке рукописи.

*Научное издание*

**Менчиков Леонид Геннадьевич,  
Новиков Роман Александрович,  
Томилов Юрий Васильевич**

**ДОНОРНО-АКЦЕПТОРНЫЕ  
ЦИКЛОПРОПАНЫ.  
СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ ДИМЕРИЗАЦИИ**

Редактор: *Е.Э. Григорьева*  
Компьютерная верстка: *Л.Г. Менчиков*  
Дизайн: *Т.А. Менчикова, Р.А. Новиков*

Подписано в печать 16.11.2016. Формат 60х90 1/16.  
Печать цифровая. Бумага офсетная. Усл. печ. л. 10,5.  
Уч.-изд. л. 10,7. Тираж 100 экз. Заказ № 1863к.  
Отпечатано с готового оригинал-макета в ППП “Типография  
“Наука”. 121099 Москва, Шубинский пер., 6.

**ISBN 978-5-9908982-3-3**

© Менчиков Л.Г., Новиков Р.А.,  
Томилов Ю.В., 2016

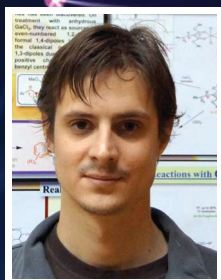




**Менчиков Леонид Геннадьевич (L.G. Menchikov).**

Кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории химии карбенов и малых циклов ИОХ РАН.

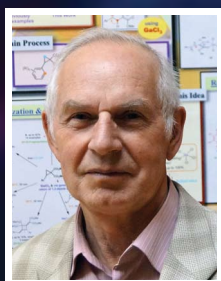
Область научных интересов: химия карбенов и их аналогов; химия малых циклов; химия германия: межфазный катализ.



**Новиков Роман Александрович (R.A. Novikov)**

Кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории химии диазосоединений ИОХ РАН.

Область научных интересов: органический синтез, катализ, реакции образования С-С-связей, каскадные процессы, донорно-акцепторные циклопропаны, химия соединений галлия, ЯМР спектроскопия, структурные исследования органических соединений.



**Томилов Юрий Васильевич (Yu.V. Tomilov).**

Доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией химии диазосоединений ИОХ РАН.

Область научных интересов: химия карбенов и других нестабильных молекул, химия алифатических диазосоединений, малых циклов и азатетероциклических соединений.