

На правах рукописи



Мясников Данил Александрович

**СУЛЬФОНИЕВЫЕ СОЛИ КАК C1 И C2 СИНТОНЫ В СИНТЕЗЕ
ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ОКСА- И АЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Пермь – 2026

Работа выполнена в научно-исследовательской лаборатории органического синтеза
Федерального государственного автономного учреждения высшего образования
«Пермский государственный национальный исследовательский университет»

**Научный
руководитель:** кандидат химических наук
Учускин Максим Григорьевич

**Официальные
оппоненты:** Доктор химических наук
Чусов Денис Александрович, заведующий лабораторией
эффективного катализа №103 (ЛЭК) Федерального
государственного бюджетного учреждения науки «Институт
элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова
Российской академии наук».

Кандидат химических наук
Зайцев Владимир Петрович, доцент, доцент кафедры
органической химии Федерального государственного
автономного образовательного учреждения высшего
образования «Российский университет дружбы народов имени
Патриса Лумумбы».

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский
государственный университет», г. Санкт-Петербург

Защита состоится «20» апреля 2026 года в 13:00 на заседании диссертационного
совета 24.2.398.05 при ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» по
адресу: 355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина 1, корп. 20, ауд. 312.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте СКФУ по
адресу: 355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1:
https://ncfu.ru/upload/medialibrary/bff/wa6age6cazwvotvp1c6qju3wziscu030/Dissertatsiya-Myasnikov-Danil_BA-.pdf

С авторефератом можно ознакомиться на сайте СКФУ:
<https://ncfu.ru/nauka/dissertatsionnye-sovety/obyavleniya-o-zashchite-dissertatsiy/34450/>

Автореферат разослан « » марта 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.2.398.05,
кандидат химических наук



Е. В. Александрова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В современной органической химии сульфониевые соли и их илиды представляют собой важные классы соединений, обладающие высокой реакционной способностью и широкими возможностями применения в синтетических стратегиях. Их ключевая особенность заключается в способности выступать в качестве C1 и C2 синтонов в реакциях образования углерод-углеродных (C–C) и углерод-гетероатомных (C–Het) связей, что делает их ценными строительными блоками в органическом синтезе. Несмотря на то, что первые исследования реакций с участием сульфониевых илидов были проведены более шести десятилетий назад, данная область продолжает активно развиваться. Это обусловлено постоянным открытием новых типов сульфониевых соединений и углублённым изучением их реакционной способности применительно к получению различных практически значимых соединений в результате разработки оригинальных синтетических методологий

Особый интерес в современной органической химии представляют гетероциклические соединения, в частности окса- и азагетероциклы, широко распространённые в природных биологически активных молекулах, синтетических строительных блоках и функциональных материалах. Однако их синтез зачастую сопряжён с рядом ограничений, включая многостадийность процессов, недостаточную разработанность методов получения, а также высокую стоимость и труднодоступность реагентов. Такие гетероциклы, как фураны, индолы и пирролы, служат ключевыми структурными фрагментами для дальнейшей модификации и обладают ценными физико-химическими и биологическими свойствами.

Использование сульфониевых солей и их илидов открывает новые возможности для развития методологии органического синтеза, обеспечивая синтез ранее труднодоступных окса- и азагетероциклических структур. Благодаря их доступности, высокой реакционной способности и вариативности применения они могут эффективно использоваться в реакциях циклизации с различными субстратами. Таким образом, исследование реакционной способности сульфониевых солей и их илидов в контексте синтеза гетероциклических соединений представляет собой актуальное и перспективное направление, обладающее значительным потенциалом для развития методологий органического синтеза и получения веществ с полезными свойствами.

Степень разработанности исследуемой темы. В научной литературе описаны методы синтеза оксагетероциклических соединений, в частности фуранов, с использованием простейших коммерчески доступных сульфониевых солей в качестве C1 синтонов. Однако данные подходы характеризуются рядом существенных ограничений, включая низкую эффективность, недостаточную хемоселективность и нечётко очерченную область применения. В то же время использование сульфониевых солей в качестве C2 синтонов для получения оксагетероциклов остаётся слабоизученной областью органической химии и химии илидов серы. Особый интерес представляет тот факт, что до настоящего времени не исследовалась возможность одновременного использования сульфониевых солей и илидов в качестве реагентов и субстратов в рамках единого

превращения. Реакционная способность сульфониевых солей как C2-синтонов в синтезе азагетероциклов была достаточно подробно изучена группой проф. Аггарвала, заложившей фундаментальные основы химии винилсульфониевых солей. Однако за последние пять лет наблюдается значительный рост интереса к применению этих соединений в сложных каскадных превращениях, что позволяет осуществлять синтез ранее недоступных или труднодоступных азагетероциклических структур с развитой молекулярной архитектурой.

Цель и задачи исследования. Целью работы являлось исследование реакционной способности сульфониевых солей и их илидов как C1 и C2 синтонов в синтезе окса- и азагетероциклических соединений.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- 1) Разработка методологии синтеза функционализированных 2,4-дизамещенных фуранов, основанной на использовании диметилсульфоний метилица как C1 синтона и исследование реакционной способности полученных соединений.
- 2) Разработка методологии синтеза функционализированных несимметричных 2,5-дизамещенных фуранов, основанной на совместном использовании фенацил- и алкенилсульфониевых солей как C2 синтонов.
- 3) Разработка методологии синтеза циклопропа[3,4]пирроло[1,2-*a*]индолов – структурных аналогов митомицина С, основанной на использовании винилсульфониевых солей как C2 синтонов.

Объект и предмет исследования. Объектом настоящего исследования являются сульфониевые соли и их илиды. Предметом исследования выступают превращения сульфониевых солей и их илидов при разработке новых стратегий получения окса- и азагетероциклов, а также закономерности протекания данных превращений.

Научная новизна. В ходе исследования изучено взаимодействие β-гетероатомсодержащих α,β-непредельных кетонов с диметилсульфоний метилидом, генерируемым *in situ* из соответствующей сульфониевой соли. В процессе оптимизации реакции были подобраны условия количественного образования целевого 2,4-дизамещенного фурана, а также разработан подход к его синтезу в одnoreакторном режиме. Определены границы применимости и эффективности, а также недостатки выявлены разработанного метода в сравнении с описанными методиками, включая возможность синтеза труднодоступных 2-(этилсульфанил)фуранов и 2,3,4-тризамещенных фуранов. На основе литературных и экспериментальных данных предложен предполагаемый механизм ключевого превращения. Продемонстрирована реакционная способность 2,4-дизамещенных фуранов на примере функционализации 2,4-дифенилфурана.

Исследована ранее не описанная реакция фенацилсульфониевых солей с винилсульфониевыми солями, приводящая к образованию 2,5-дизамещенных фуранов. В ходе работы проведена оптимизация реакционных условий и установлено, что единственным основанием, эффективно способствующим протеканию реакции, является 1,8-диазабиперидин[5.4.0]ундец-7-ен. Проверены границы применимости обнаруженной реакции на примере синтеза широкого ряда несимметричных 2,5-дизамещенных фуранов, а также выявлены достоинства и недостатки разработанного метода. Кроме того, установлено, что данная реакция протекает исключительно с α-замещенными

винилсульфониевыми солями, тогда как незамещённая винилсульфониевая и β -фенилвинилсульфониевая соли приводят к образованию продуктов негетероциклической природы. Использование в качестве реагента пропаргилсульфониевой соли привело к образованию 2,3,4-тризамещённых фуранов. На основании полученных результатов предложен предположительный механизм взаимодействия фенацилсульфониевых солей с алкенилсульфониевыми солями. Установлено, что в зависимости от строения алкенилсульфониевой соли процесс может приводить к образованию трёх различных продуктов.

Разработан эффективный каскадный подход к получению структурных аналогов природного алкалоида митомицина С – циклопропа[3,4]пирроло[1,2-*a*]индол, реакцией 2-(2-ацилвинил)индол с винилсульфониевыми солями в основных условиях. Процесс характеризуется высокими выходами и диастереоселективностью. Широкий спектр (*E*)- β -гетарил- α,β -ненасыщенных кетонов был успешно использован для синтеза потенциально биоактивных циклопропа[3,4]пирроло[1,2-*a*]индол и родственных циклопропа[*a*]пирролизин, что демонстрирует универсальность разработанного метода. Выявлено, что (*Z*)-изомеры 2-(2-ацилвинил)индол не приводят к образованию циклопропа[3,4]пирроло[1,2-*a*]индол, однако подвергаются циклопропанированию терминальной метильной группы.

Теоретическая значимость. Проведённое исследование вносит существенный вклад в понимание реакционной способности сульфониевых солей и их илидов в синтезе гетероциклических структур. В работе систематически изучены ключевые закономерности взаимодействия диметилсульфоний метилица с β -гетероатом-содержащими α,β -непредельными кетонами, что позволило разработать эффективный метод получения функционализированных фуранов. Установленные особенности реакционной способности данных соединений открывают новые возможности для направленного синтеза гетероциклов с заданными свойствами.

Особого внимания заслуживает обнаружение ранее неизвестной реакции между фенацилсульфониевыми и α -замещёнными винилсульфониевыми солями, приводящей к образованию 2,5-дизамещённых фуранов. Показано, что замена α -замещённой винилсульфониевой соли на незамещённую винилсульфониевую или β -замещённую винилсульфониевую соль принципиально изменяет направление процесса, исключая формирование гетероциклических продуктов. Полученные данные свидетельствуют о высокой селективности исследуемых превращений и их выраженной зависимости от структурных особенностей реагентов. Дополнительным подтверждением является успешное использование пропаргилсульфониевой соли, приводящее к образованию 2,3,4-тризамещённых фуранов, что расширяет границы применимости данного типа реакций.

Установлено, что реакция (*E*)-2-(2-ацилвинил)индол с винилсульфониевыми солями протекает с высокой стереоселективностью, приводя к образованию единственного диастереомера циклопропа[3,4]пирроло[1,2-*a*]индола. Принципиально важным является то, что конфигурация двойной связи в субстрате играет ключевую роль: использование (*Z*)-изомера вместо (*E*)-формы полностью изменяет направление процесса, приводя исключительно к циклопропанированию ацетильного фрагмента. Полученные результаты

имеют фундаментальное значение для понимания стереоэлектронных факторов, контролирующих циклоприсоединение и циклопропанирование в ряду винилиндолов.

Практическая значимость.

- 1) Разработан метод синтеза 2,4- и 2,3,4-замещённых фуранов реакцией β -диалкиламино- α,β -непредельных кетонов с диметилсульфоний метилидом.
- 2) Продемонстрирована реакционная способность 2,4-диарилфуранов на примере функционализации 2,4-дифенилфурана.
- 3) Разработан метод синтеза функционализированных несимметричных 2,5- и 2,3,4-замещённых фуранов реакцией фенацилсульфониевых и алкенилсульфониевых солей.
- 4) Разработан эффективный подход к синтезу циклопропа[3,4]пирроло[1,2-*a*]индолов – структурных аналогов митомицина С.

По результатам работы получен патент РФ на изобретение «Способ получения 2,4-дизамещённых фуранов».

Методология исследования. Первичным этапом исследования являлась наработка исходных соединений. Далее была проведена оптимизация ключевых процессов путём варьирования времени реакции, температуры, концентрации реагентов, природы растворителей и атмосферы. Оптимизацию осуществляли методом выделения целевого продукта с использованием колоночной хроматографии. В дальнейшем были изучены границы применимости всех разработанных методов. В ходе оптимизации и оценки границ применимости проводились ключевые и контрольные эксперименты, направленные на установление предполагаемого механизма реакций. Доказательство структуры и чистоты полученных соединений осуществлялось с использованием современного комплекса физико-химических методов анализа: спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F ; масс-спектрометрии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа.

Положения выносимые на защиту.

- 1) Взаимодействие β -гетероатомсодержащих α,β -непредельных кетонов с диметилсульфоний метилидом приводит к образованию функционализированных 2,4- и 2,3,4-замещённых фуранов.
- 2) 2,4-Диарилфураны могут быть успешно функционализированы посредством реакций сочетания, кросс-сочетания и литиирования с последующей модификацией.
- 3) Реакция фенацилсульфониевых солей с α -замещёнными винилсульфониевыми солями в присутствии 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена приводит к образованию функционализированных несимметричных 2,5-дизамещённых фуранов, тогда как реакция с пропаргилсульфониевой солью приводит к образованию 2,3,4-тризамещённых фуранов.
- 4) Взаимодействие (*E*)-2-(2-ацилвинил)индолов с винилсульфониевыми солями приводит к образованию циклопропа[3,4]пирроло[1,2-*a*]индолов в виде единственных диастереомеров.

Публикации. Основное содержание работы нашло отражение в 4 статьях в журналах входящих в международные базы данных (Web of Science, Scopus) и рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных результатов кандидатских и докторских диссертаций, 8 статьях и тезисах докладов международных и всероссийских конференций и 1 патенте РФ.

Степень достоверности результатов. Достоверность экспериментальных данных подтверждается комплексным применением современных физико-химических методов

анализа. Структурная идентификация синтезированных соединений осуществлялась с использованием: ЯМР-спектроскопии (^1H , ^{13}C , ^{19}F), масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS) и рентгеноструктурного анализа (РСА). Применение взаимодополняющих методик позволило однозначно установить строение и стереохимию полученных соединений, а также подтвердить чистоту целевых продуктов.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы были представлены на следующих научных конференциях: «Марковниковские чтения» WSOC (2022); «Успехи синтеза и комплексообразования» (2022); «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии» (2023); «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты» (2024); «Техническая химия. От теории к практике» (2024); «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» MOSM VI (2022), VII (2023), IX (2025).

Личный вклад автора состоит в анализе литературных данных по теме исследования, планировании и проведении экспериментальной работы, синтезе исходных и целевых продуктов, их выделении, очистке, записи ЯМР спектров, анализе и обработке спектральных данных. Кроме того, автор принимал участие в представлении результатов работы на научных конференциях и подготовке материалов к публикации в виде научных статей.

Объём и структура диссертационной работы. Диссертационное исследование состоит из 6 частей: введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка литературы. Работа изложена на 121 странице машинописного текста, включает в себя 60 схем, 2 рисунка, 3 таблицы. Список цитируемой литературы включает 245 наименований.

Благодарности. Диссертационное исследование выполнено в рамках выполнения государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации "Дизайн и разработка методов синтеза биологически активных, природных соединений и их аналогов, обладающих противомикробным действием" (FSNF-2025-0010). Автор выражает глубокую благодарность и признательность наставникам и коллегам: к.х.н. Мендограло Е.Ю., д.х.н. Трушкову И.В., Щербакову Р.О., Федорову А.А., Ходус А.Ю. и всему коллективу научно-исследовательской лаборатории органического синтеза ПГНИУ за оказанную поддержку.

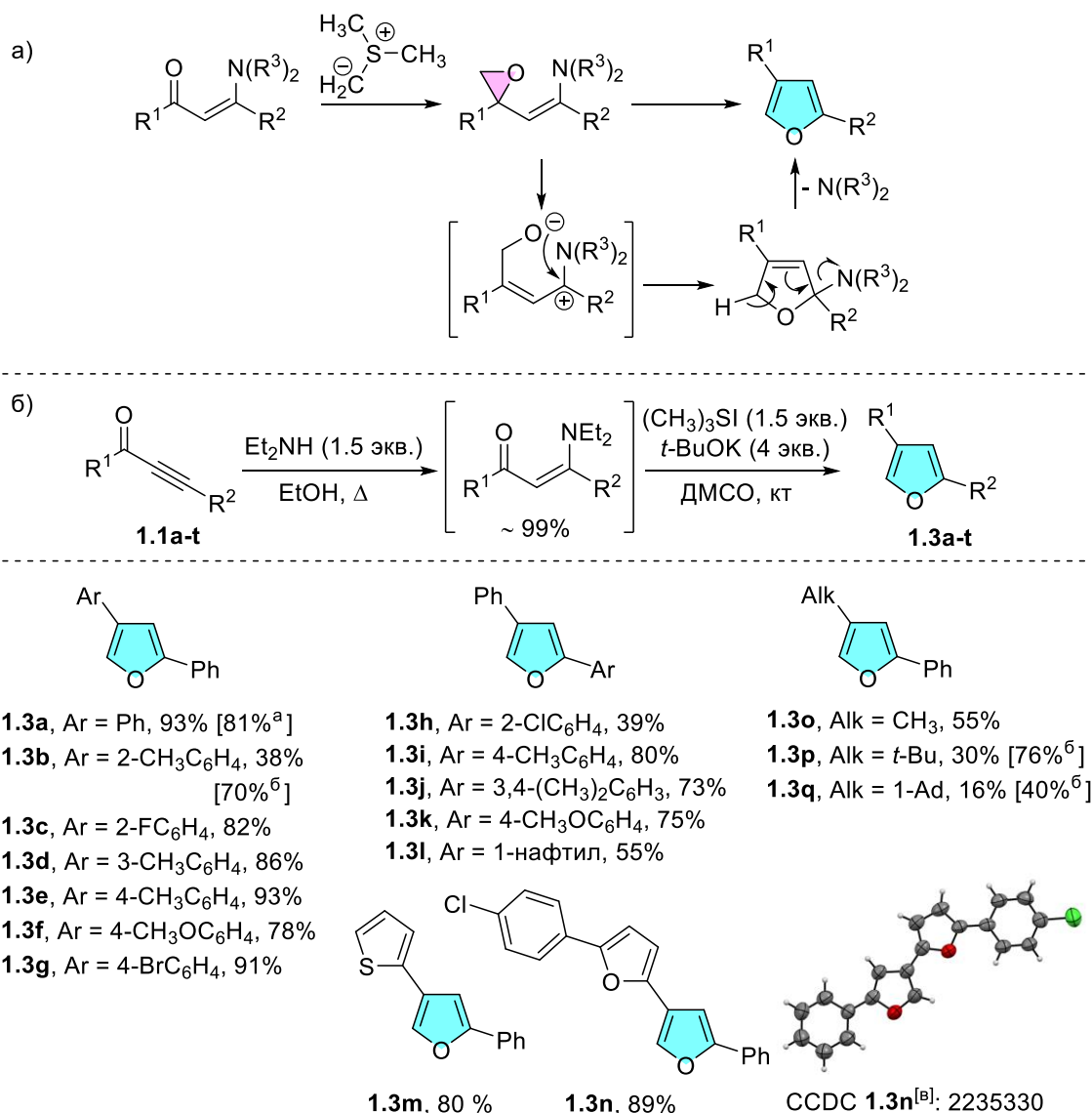
Основное содержание работы

1. Разработка методологии синтеза функционализированных 2,4-дизамещённых фуранов, основанной на использовании триметилсульфоний иодида как C1 синтона, и исследование реакционной способности полученных соединений.

Первоначально, мы выдвинули гипотезу, что реакция диметилсульфоний метилица, образующегося *in situ* из триметилсульфоний иодида, с α,β -непредельными кетонами, содержащими два заместителя при β -атоме углерода, один из которых является уходящей группой, может быть реализована в качестве общего одностадийного метода синтеза 2,4-дизамещённых фуранов, труднодоступных иными путями. Реакция протекает через

образование промежуточного оксирана, который в условиях реакции самопроизвольно перегруппировывается до дигидрофурана. Последующая ароматизация за счёт элиминирования уходящей группы приводит к образованию фурана. Для обеспечения эффективности данного метода должны выполняться следующие условия: 1) исходные еноны должны быть легко доступны; 2) уходящая группа должна быть электронодонорной для лучшей стабилизации промежуточного катионного центра, образующегося при раскрытии винилоксирана; 3) уходящая группа должна быть достаточно объемной, чтобы предотвратить конкурентную атаку иллада на β -атом углерода; 4) элиминирование уходящей группы должно происходить *in situ*; 5) побочные процессы должны быть минимизированы. Мы предположили, что указанные условия будут выполняться при использовании β -диалкиламино- α,β -непредельных кетонов в качестве исходных субстратов (Схема 1, а).

Схема 1



^[a] Загрузка исходного **1.1a** составила 6 ммоль (1.030 г);

^[b] Выходы указаны с учетом количества прореагировавшего исходного **1.1**;

^[b] Диаграмма ORTEP

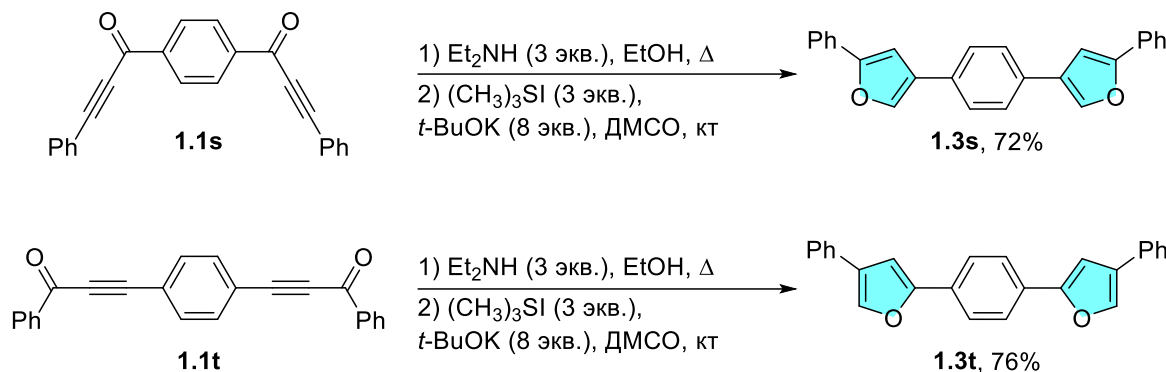
Были установлены оптимальные условия двухстадийного синтеза 2,4-дизамещённых фуранов **1.3**. Пропион **1.1** при кипячении в этаноле с диэтиламином, превращался с

количественным выходом в соответствующий β -диалкиламино- α,β -непредельный кетон, который после замены растворителя на ДМСО реагировал с образующимся *in situ* диметилсульфоний метилидом с образованием фуранов **1.3** (Схема 1, б).

Используя оптимизированные условия реакции, мы исследовали границы применимости разработанного метода синтеза 2,4-дизамещённых фуранов. Установлено, что реакция толерантна к различным электронным эффектам заместителей в ароматических ядрах, и выходы целевых фуранов **1.3** практически во всех случаях оставались высокими. Исключение составили субстраты **1.1b**, **1.1h**, **1.1i**, **1.1p**, **1.1q**, содержащие стерически нагруженные заместители. Использование ацетильной карбонильной группы в исходном субстрате (**1.1o**) вместо ароильной группы привело к снижению выхода продукта **1.3o** до 55%, предположительно вследствие конкурентного депротонирования метильной группы и связанных с этим побочных процессов.

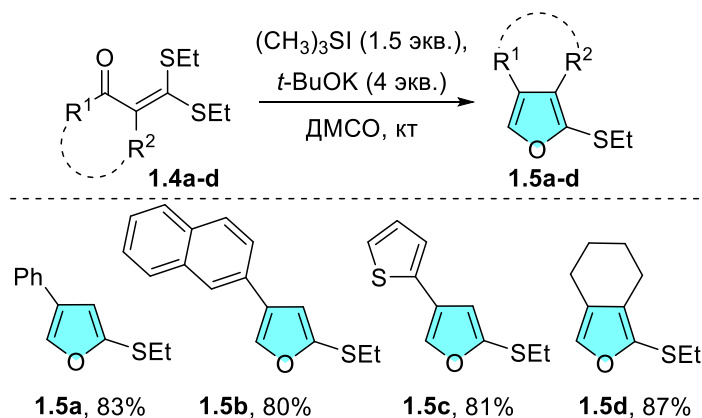
Кроме того, нами были изучены 1,4-дизамещённые бензолы **1.1s** и **1.1t**; оба успешно вступали в обсуждаемую реакцию, образуя с высокими выходами соответствующие 1,4-дифурилбензолы **1.3s,t** (Схема 2).

Схема 2



Мы предположили, что замена гетероатомного заместителя в β -положении исходного α,β -непредельного кетона не окажет существенного влияния на эффективность реакции. Для проверки данного предположения и расширения границ применимости метода, в качестве исходных соединений использованы замещённые дитиоацетали **1.4a-d** (Схема 3).

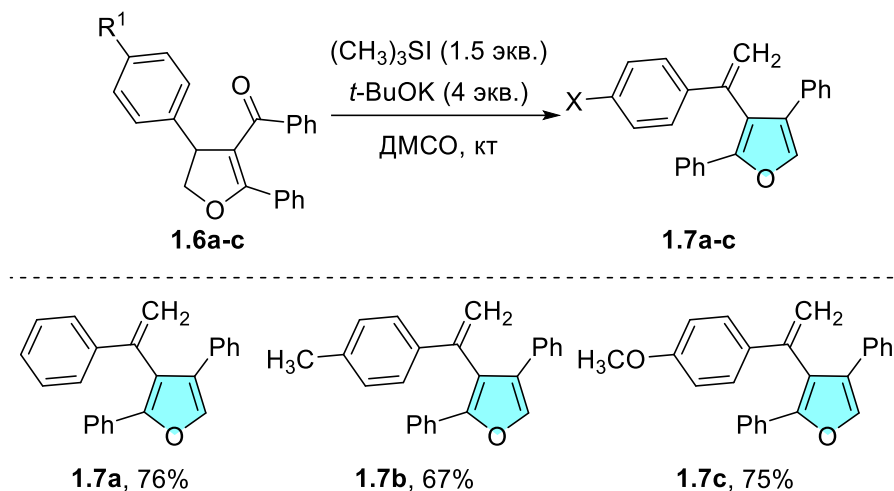
Схема 3



В подобранных условиях реакции с высокими выходами были получены как 2,4-дизамещённые фураны **1.5a-c**, так и аннелированный 2,3,4-тризамещённый фуран **1.5d**.

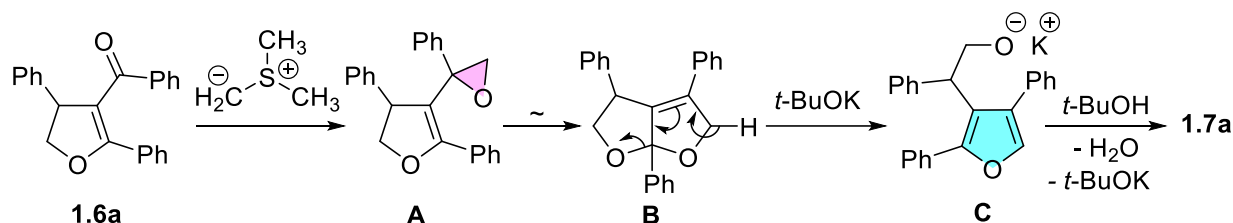
Наконец, мы исследовали применимость разработанной процедуры к субстратам, содержащим алкоксигруппу в качестве уходящей. В качестве исходных соединений выбраны 3-ацил-4,5-дигидрофураны **1.6a-c**. Их обработка диметилсульфоний метилидом в ДМСО приводила к образованию 3-стирилфуранов **1.7a-c** с хорошими выходами (Схема 4).

Схема 4



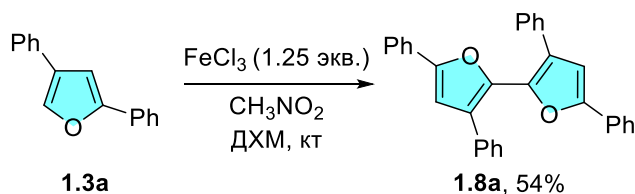
Предполагаемый механизм образования продуктов, показан на примере превращения дигидрофурана **1.6a** в фуран **1.7a** (Схема 5). Первоначально диметилсульфоний метилид атакует карбонильную группу, что приводит к образованию промежуточного оксирана **A**, который спонтанно перегруппировывается в соответствующий тетрагидрофурано[2,3-*b*]фуран **B**. Последующее депротонирование инициирует раскрытие дигидрофуранового кольца и ароматизацию фуранового ядра с образованием алкоксида **C**, который далее трансформируется в фуран **1.7a**.

Схема 5



Мы исследовали возможность последующей функционализации 2,4-дизамещённых фуранов, на примере изучения реакционной способности 2,4-диарилфуранов, полученных с использованием разработанного метода. В качестве модельного соединения был выбран 2,4-дифенилфуран **1.3a**. Установлено, что гомосочетание 2,4-дифенилфурана **1.3a**, катализируемое FeCl_3 , приводит к бифурану **1.8a** с умеренным выходом (Схема 6).

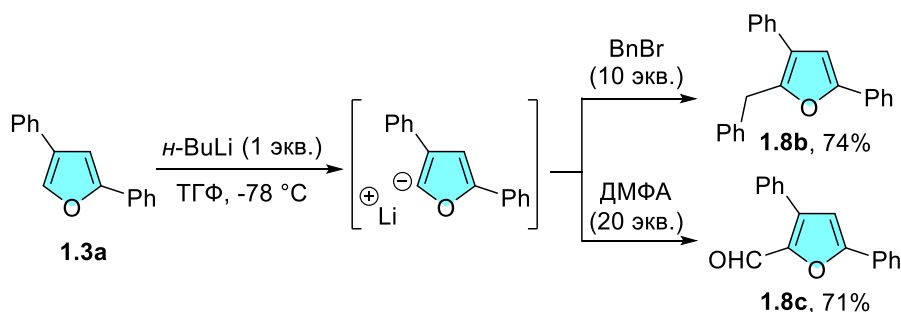
Схема 6



Для изучения возможностей дальнейшей трансформации синтезированных 2,4-диарилфуранов проведено литиирование фурана **1.3a** с использованием $n\text{-BuLi}$ в ТГФ

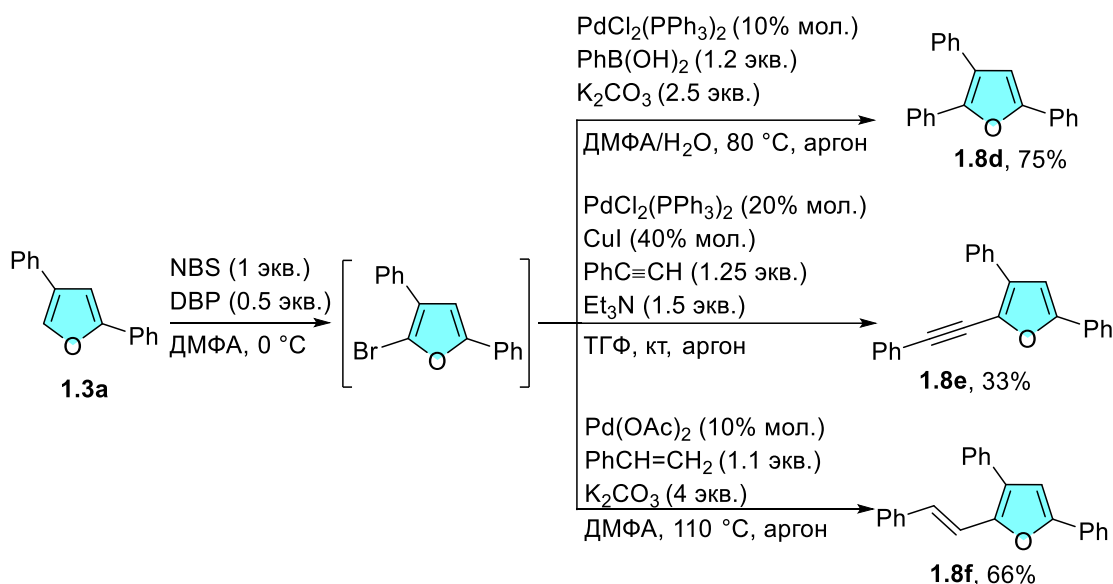
при температуре $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, что привело к образованию ключевого интермедиата – литий 3,5-дифенилфуран-2-ида (Схема 7). При последующей обработке литийорганического интермедиата бензилбромидом получен 2-бензил-3,5-дифенилфуран **1.8b** с хорошим выходом. Аналогично, обработка литийорганического интермедиата ДМФА приводила к образованию соответствующего фурфуrolа **1.8c** с выходом 71%.

Схема 7



Для реализации поставленной цели ключевой 2-бром-3,5-дифенилфуран был селективно получен bromированием исходного фурана **1.3a** *N*-бромсукцинимидом (NBS) в присутствии дибензоилпероксида (DBP) в ДМФА при температуре $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Схема 8).

Схема 8



Следует отметить, что bromирование при комнатной температуре приводило к образованию 2,4-дибром-3,5-дифенилфурана. Учитывая высокую чистоту продукта bromирования и его нестабильность в присутствии кислорода воздуха, последующие реакции кросс-сочетания проводили без выделения и очистки промежуточного продукта.

Реакция 2-бром-3,5-дифенилфурана с фенилбороновой кислотой в присутствии комплекса $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ и K_2CO_3 в водном растворе ДМФА приводила к образованию 2,3,5-трифенилфурана **1.8d**. Реакция Соногаширы между 2-бром-3,5-дифенилфураном и фенилацетиленом позволила получить 3,5-дифенил-2-(фенилэтинил)фуран **1.8e** с выходом 33%. Ни изменение температуры, ни замена растворителя на толуол, ни увеличение времени реакции до 72 часов не приводили к существенному улучшению результата: конверсия 2-бром-3,5-дифенилфурана во всех случаях не превышала 50%. Кроме того, в условиях

реакции Хека проведено кросс-сочетание между 2-бром-3,5-дифенилфураном и стиролом, в результате чего получен (*E*)-2-стирил-3,5-дифенилфуран **1.8f** с хорошим выходом. Таким образом, разработан высокоэффективный метод синтеза труднодоступных 2,4-дизамещённых фуранов с использованием диметилсульфоний метилица. Продемонстрирована возможность дальнейшей функционализации синтезированных 2,4-диарилфуранов.

2. Разработка методологии синтеза функционализированных несимметричных 2,5-дизамещённых фуранов, основанной на совместном использовании фенацил- и алкенилсульфониевых солей как C2 синтонов

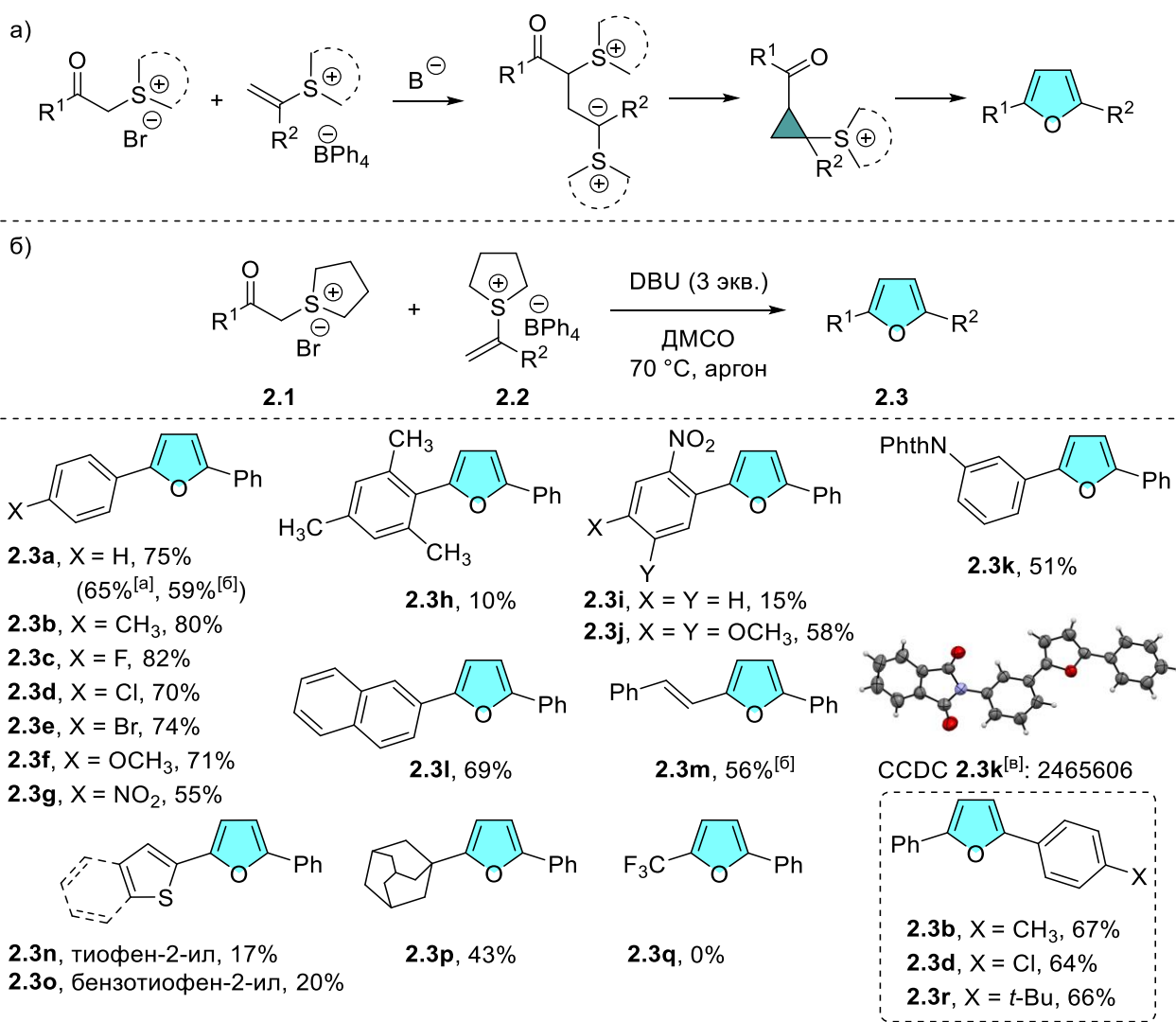
Продолжая исследования в области применения сульфониевых солей в качестве синтонов для синтеза гетероциклических соединений, мы предположили, что доступные фенацилсульфониевые соли, чаще всего используемые как C1 синтоны, могут служить подходящими субстратами для реакций с алкенилсульфониевыми солями (C2 синтонами). Такая комбинация представляется перспективной, поскольку стабилизированные сульфониевые илиды являются типичными нуклеофилами в реакциях Михаэля, тогда как алкенилсульфониевые соли выступают эффективными акцепторами Михаэля. В классическом варианте взаимодействие стабилизированных сульфониевых илидов с активированными олефинами приводит к образованию циклопропанов. В рассматриваемом случае предполагалось, что реакция не будет останавливаться на стадии образования циклопропанового кольца, а будет протекать далее с образованием замещённого фурана в качестве конечного продукта (Схема 9, а).

В первую очередь, были определены оптимальные условия реакции между модельными исходными соединениями – фенацилсульфониевой солью **2.1a** и винилсульфониевой солью **2.2a**: ДМСО в качестве растворителя, соотношение реагентов **2.1a** и **2.2a** – 1:2 экв., избыток DBU, перемешивание при 70 °С в атмосфере аргона в течение 3 часов. Далее реакция была масштабирована до загрузки 2.5 ммоль **2.1a**, что привело к незначительному снижению эффективности; тем не менее, продукт **2.3a** был получен с хорошим выходом (Схема 9, б).

Затем в реакцию вводили фенацилсульфониевые соли **2.1**, содержащие различные функциональные группы. Алкильные заместители, галогены или донорные метоксигруппы в 4-ом положении бензольного цикла не оказывали существенного влияния на выходы целевых продуктов **2.3b-f**. Напротив, введение электроноакцепторной нитрогруппы сопровождалось снижением выхода фурана **2.3g** (55%). Помимо электронных эффектов, реакция оказалась чувствительной и к стерическим факторам, что подтвердилось резким падением выхода (10%) при использовании мезитильной соли **2.1h**. Аналогично, применение 2-нитрофенацилсульфониевой соли **2.1i** приводило к 15% выходу продукта, вероятно, вследствие сочетания стерических и электронных эффектов *орто*-нитрогруппы. Интересно, что родственная 4,5-диметокси-2-нитрофенацилсульфониевая соль **2.1j** дала соответствующий продукт с выходом 58%, что указывает на более значимую роль электронных факторов по сравнению со стерическими. Методология также позволяет вводить в структуру продукта скрытую аминогруппу, обеспечивая получение соединения

2.3k с умеренным снижением эффективности. Кроме того, как нафтил-, так и стирилзамещённые соли (**2.1l** и **2.1m**) успешно вступали в реакцию, образуя фураны **2.3l,m** с умеренными выходами. В то же время тиенил- и бензотиенилсодержащие соли (**2.1n** и **2.1o**) образовывали соответствующие продукты с низкой эффективностью (17% и 20% соответственно). Показано также, что 1-адамантильное производное **2.1p** даёт фуран **2.3p** с выходом 43%, тогда как трифторметильная соль **2.1q** не приводит к образованию целевого продукта **2.3q**. Дополнительно исследовано влияние α -замещённых винилсульфониевых солей **2.2b-c** и установлено, что природа заместителей в арильном цикле **2.2b-c** оказывает лишь незначительное влияние на эффективность реакции.

Схема 9



^[a] Реакцию проводили в масштабе 2.5 ммоль;

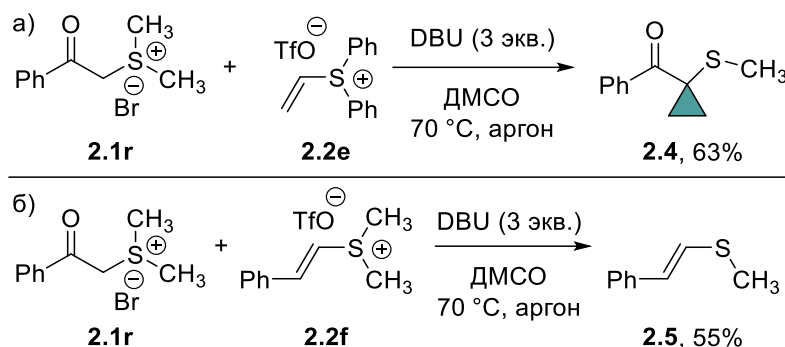
^[б] Использовали диметилсульфониевую соль;

^[в] Диаграмма ORTEP

С целью расширения возможностей метода мы изучили реакционную способность других винилсульфониевых солей для получения изомерных фуранов. Использование винилсульфониевой соли **2.2e** в оптимизированных условиях (Схема 10, а) привело не к образованию 2-фенилфурана, а к получению 1,1-дизамещённого циклопропана **2.4** с хорошим выходом. При использовании β -фенилвинилсульфониевой соли **2.2f** вместо

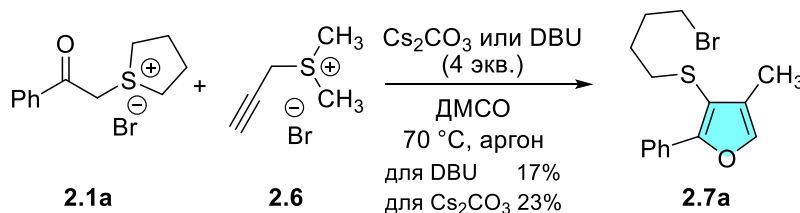
ожидаемого 2,4-дизамещенного фурана был получен исключительно продукт деметилирования **2.5** с умеренным выходом (Схема 10, б).

Схема 10



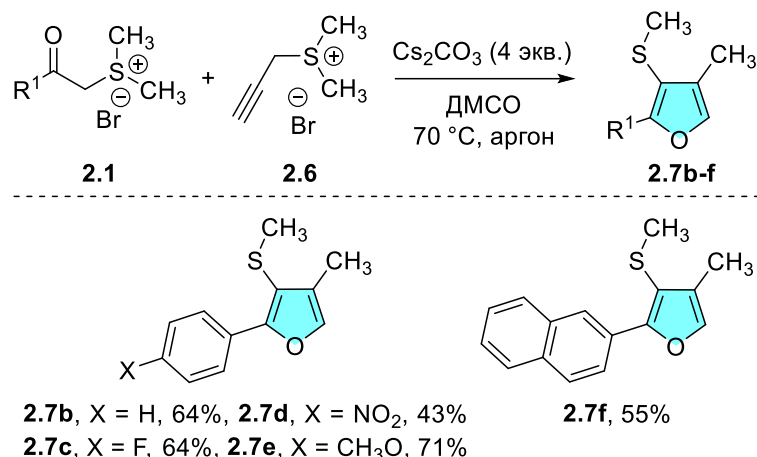
Пропаргилсульфониевая соль была выбрана в качестве ещё одного перспективного реагента для реакции с фенацилсульфониевым илидом, поскольку в присутствии оснований она претерпевает ацетилен-алленовую перегруппировку с образованием высокореакционноспособной алленилсульфониевой соли. Данное соединение схоже по типу реакционной способности с винилсульфониевыми солями **2.2a-d**. В основных условиях взаимодействие пропаргилсульфониевой соли **2.6** с фенацилсульфониевой солью **2.1a** (Схема 11) привело к образованию 2,3,4-тризамещённого фурана **2.7a** с выходом 17%.

Схема 11



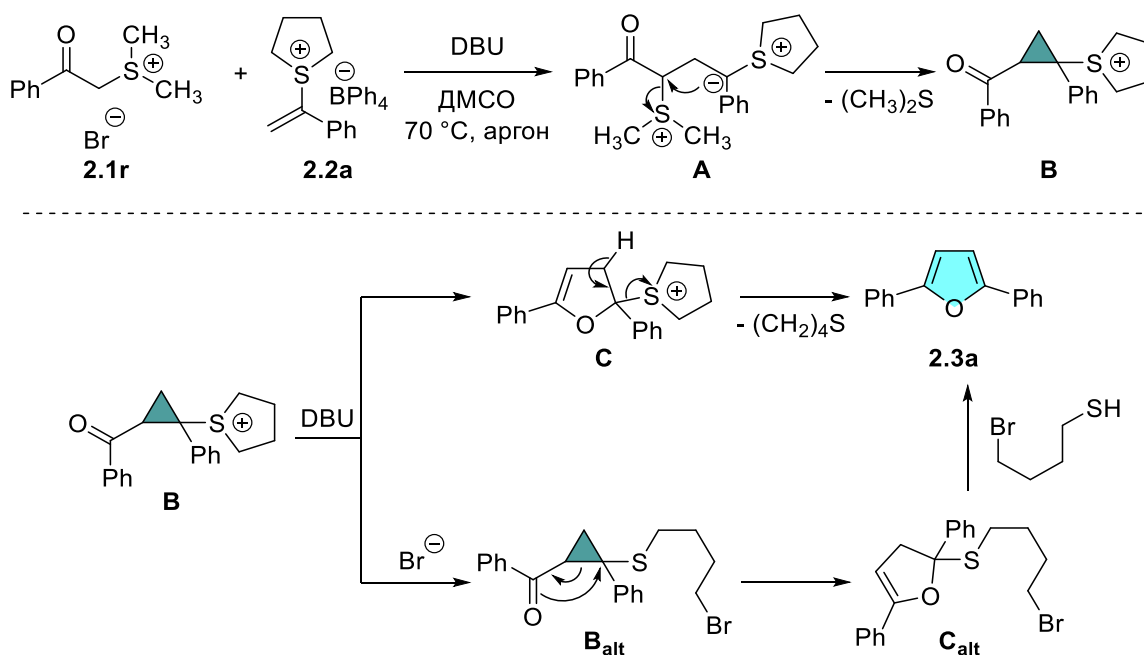
Примечательно, что реакция сопровождалась раскрытием тетрагидротиофенового кольца в результате нуклеофильной атаки бромид-аниона по α -положению тетрагидротиофенового фрагмента. Замена основания на Cs_2CO_3 повышала выход до 23%. Низкий выход, вероятно, обусловлен конкурирующими побочными реакциями, включая раскрытие тетрагидротиофенового кольца. Для минимизации побочных процессов, были использованы диметилсульфониевые соли **2.1**, что позволило синтезировать ряд тризамещённых фуранов **2.7** с хорошими выходами (Схема 12). Реакция оказалась чувствительной к электронной природе заместителей: при наличии электроноакцепторной нитрогруппы выход снижался до 43% (**2.7d**), тогда как наличие электронодонорной метоксигруппы повышало его до 71% (**2.7e**). В остальных случаях влияние заместителей было незначительным, и продукты **2.7** получены с удовлетворительными выходами.

Анализ структуры полученных соединений указывает на три различных, но взаимосвязанных механизических пути, реализация которых определяется природой алкенилсульфониевой соли и образующихся интермедиатов. В качестве модельного исходного соединения для рассмотрения всех трех процессов использована соль **2.1r**. Все превращения начинаются с депротонирования **2.1r** с образованием стабилизированного илида.



В первом механизмическом сценарии (Схема 13) илид реагирует с винилсульфониевой солью **2.2a** с образованием нового илида **A**, который циклизуется в замещенный циклопропан **B**. Последний в условиях реакции спонтанно перегруппировывается с образованием дигидрофурана **C**. Дальнейшее элиминирование тетрагидротиофена и ароматизация приводят к целевому фурану **2.3a**. Возможен альтернативный путь, при котором в результате нуклеофильного раскрытия тетрагидротиофенового цикла бромид-анионом образуется циклопропан **B_{alt}**, подвергающийся перегруппировке Клока-Вилсона с образованием соответствующего дигидрофурана **C_{alt}**. Последующая ароматизация до целевого продукта достигается за счёт элиминирования тиольного остатка. Следует отметить важную роль DBU: при проведении реакции между предварительно сформированным илидом и солью **2.2r** в ДМСО при 70 °С, образование фурана **2.3a** не наблюдалось, тогда как добавление необходимого количества DBU приводило к постепенному образованию фурана **2.3a**.

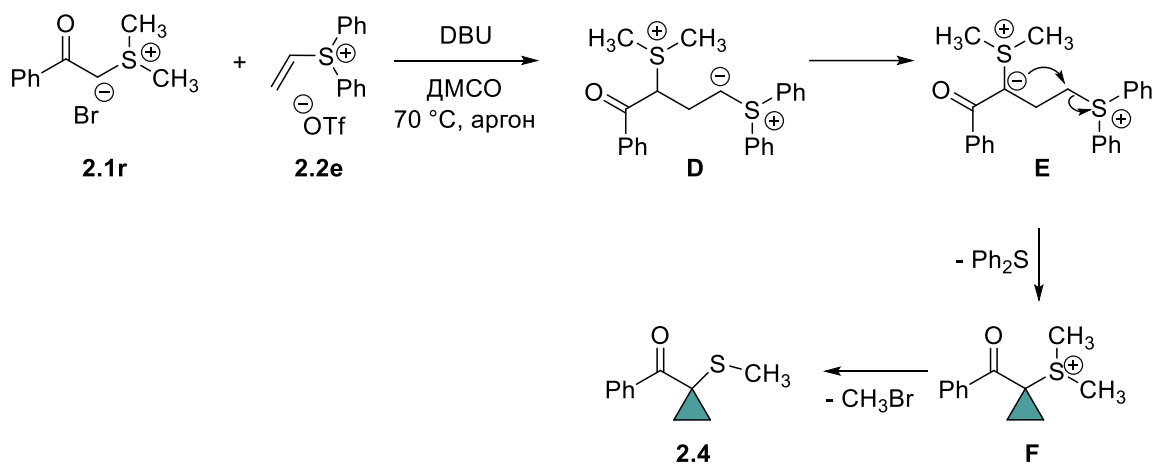
Схема 13



Во втором механизмическом пути (Схема 14) стабилизированный илид реагирует с винилсульфониевой солью **2.2e** с образованием илида **D**, который изомеризуется в более

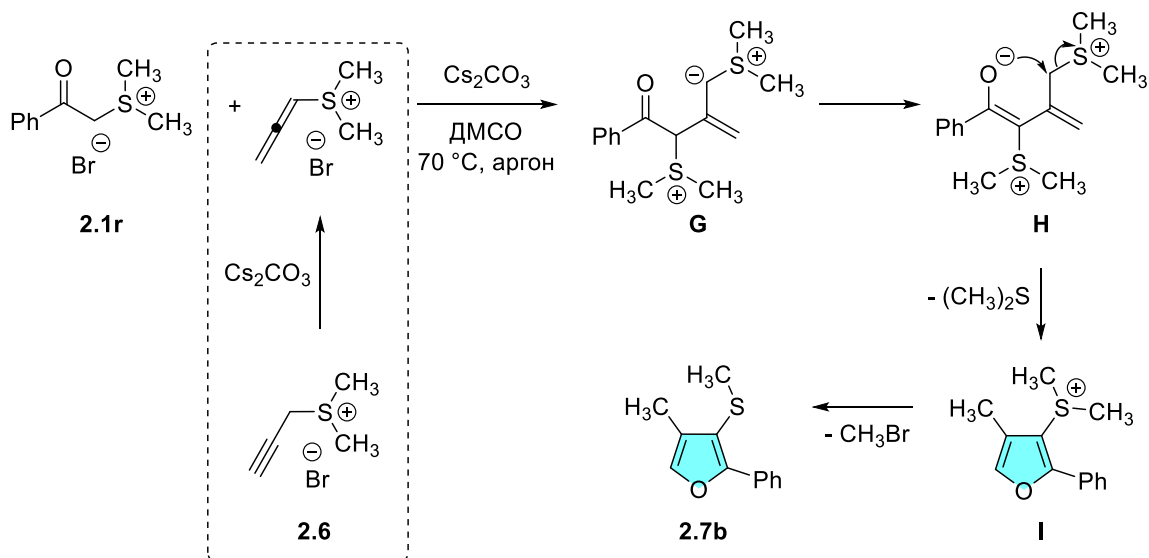
стабильный фенацильный ирид **E**. Последний претерпевает внутримолекулярное нуклеофильное замещение дифенилсульфида с образованием циклопропилсульфониевой соли **F**. Деметилирование соли **F** приводит к целевому циклопропану **2.4**.

Схема 14



Третий путь (Схема 15) начинается с реакции исходного ирида с генерируемой *in situ* алленилсульфониевой солью, что приводит к образованию ирида **G**. Этот интермедиат изомеризуется в стабилизированный фенацильный ирид **H**, который затем подвергается нуклеофильной атаке атомом кислорода енолят-иона с последующим прототропным сдвигом и образованием промежуточного фурана **I**. На завершающем этапе деметилирование приводит к целевому фурану **2.7b**.

Схема 15



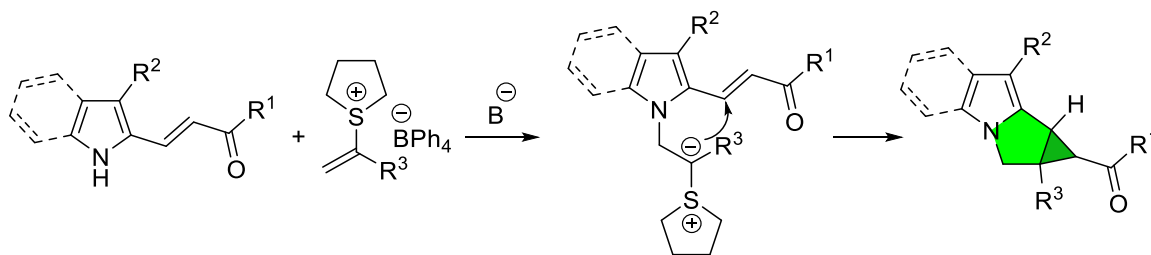
В совокупности три предложенных механизмических пути демонстрируют общие черты, в частности образование и трансформацию изомерных промежуточных иридов. Объединяющим элементом для всех путей является последовательность, включающая начальную генерацию фенацильного ирида, его нуклеофильную атаку на алкенилсульфониевую соль с образованием нового промежуточного ирида и дальнейшие его превращения, которые могут сопровождаться формированием дополнительных типов иридов. В зависимости от строения алкенилсульфониевой соли разработанный метод позволяет получать как 2,5-дизамещённые и 2,3,4-тризамещённые фураны, так и 1,1-

дизамещенные циклопропаны с хорошими выходами. Метод характеризуется широкими границами применимости, что подтверждено получением ряда несимметричных функционализированных фуранов.

3. Разработка методологии синтеза конденсированных циклопропа[3,4]пирроло[1,2-*a*]индолов – структурных аналогов митомицина С, – основанной на использовании винилсульфониевых солей как C2 синтонов

Винилсульфониевые соли являются широко используемыми реагентами в синтезе азагетероциклов, включая соединения со сложной молекулярной архитектурой. Как правило, они выступают в качестве C2 синтонов в реакциях с бинуклеофилами или амбифильными субстратами. Мы предположили, что доступные 2-(2-ацилвинил)индолы могут служить удобными исходными субстратами для конструирования циклопропа[3,4]пирроло[1,2-*a*]индолов – структурных аналогов природного алкалоида митомицина С, обладающего противоопухолевой активностью. Винилсульфониевые соли, способные одновременно как алкилировать индольный атом азота, так и осуществлять циклопропанирование акцептора Михаэля, представляются удобными партнёрами для реакции с 2-(2-ацилвинил)индолами (Схема 16).

Схема 16

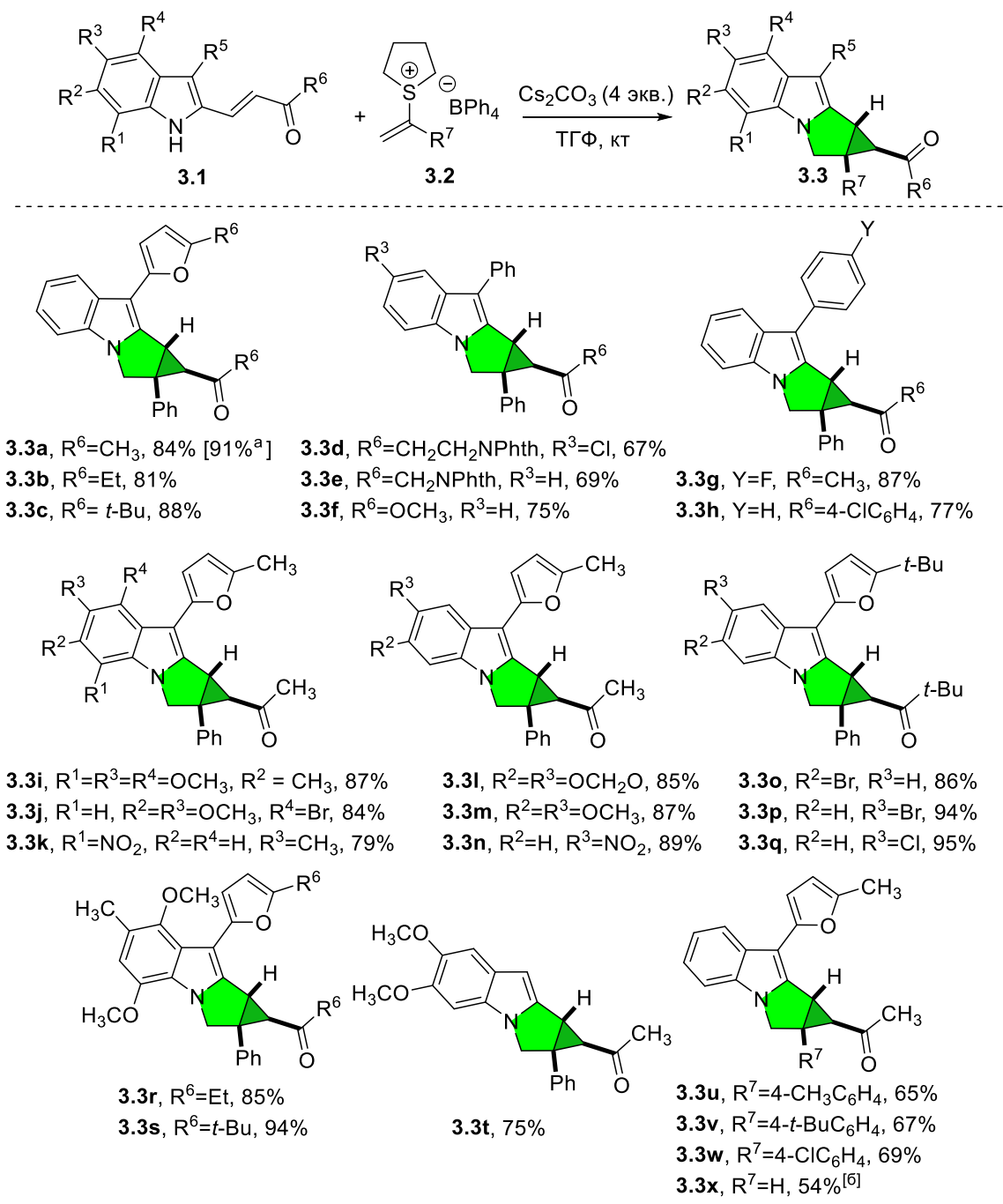


Мы начали исследование с оптимизации условий модельной реакции между (*E*)-2-(2-ацилвинил)индолом **3.1a** и винилсульфониевой солью **3.2a**. В качестве основания выбран Cs₂CO₃, широко применяемый в реакциях с участием сульфониевых солей. На первом этапе проведён скрининг растворителей для выявления наиболее подходящего. Оптимальные условия включали использование ТГФ в качестве растворителя, соотношение реагентов **3.1a** и **3.2a** – 1:1,5 экв., избыток Cs₂CO₃ (4 экв.) и перемешивание при комнатной температуре. В этих условиях целевой продукт **3.3a** получен с выходом 84% в виде одного диастереомера с *экзо*-ориентацией ацильной группы, что подтверждено данными ЯМР-спектроскопии (диастереоселективный избыток ≥ 19:1) и рентгеноструктурного анализа. Используя оптимизированные условия, исследованы границы применимости разработанного метода (Схема 17).

Показано, что данные условия успешно масштабируются до загрузки 1 ммоль субстрата **3.1a** без снижения эффективности процесса. Установлено, что природа электроноакцепторного заместителя при двойной связи С=С 2-(2-ацилвинил)индола не оказывает существенного влияния на эффективность процесса: выходы продуктов **3.3b–f** составили 67–88%. Далее изучено влияние заместителей в индольном фрагменте. Введение электронодонорных, электроноакцепторных и нейтральных заместителей, а также галогенов приводило к образованию желаемых продуктов **3.3g–t** с выходами 75–95%.

В реакции с 2-(2-ацилвинил)индолом **3.1a** также были введены замещенные винилсульфониевые соли: 4-метил (**3.2b**), 4-*tert*-бутил (**3.2c**), 4-хлор (**3.2d**), а также трифлат (2-бромометил)дифенилсульфония (**3.2e**). Эти вариации не оказали существенного влияния на выходы продуктов **3.3u-x**. Таким образом, разработанный метод продемонстрировал высокую эффективность, обеспечивая получение целевых продуктов с хорошими или количественными выходами.

Схема 17



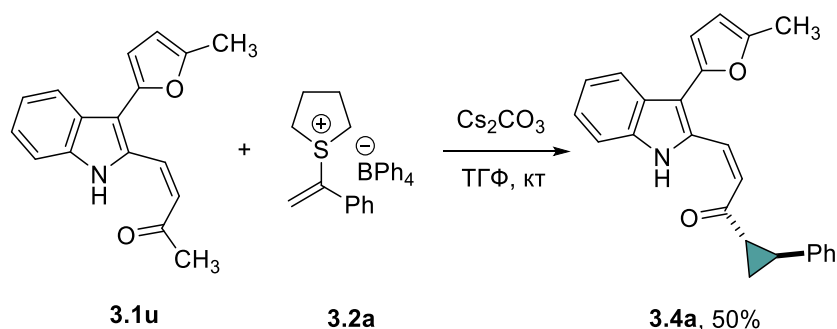
^[a] Масштаб реакции увеличен до 1 ммоль

^[6] Использовался (2-бромометил)дифенилсульфоний трифторметансульфонат **3.2e**

Затем было исследовано влияние геометрии связи C=C 2-(2-ацилвинил)индола на протекание реакции. Установлено, что в процесс вовлекается исключительно (*E*)-изомер, тогда как (*Z*)-изомер приводит к образованию продукта циклопропанирования по метильной

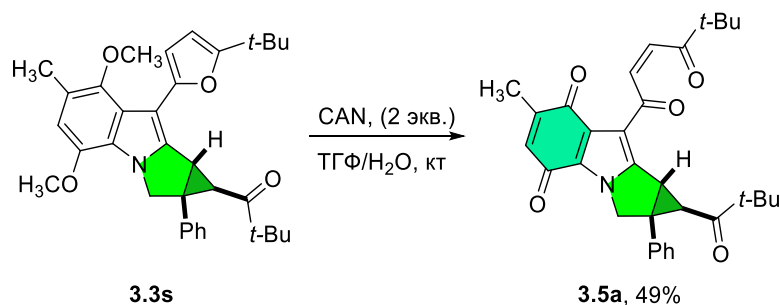
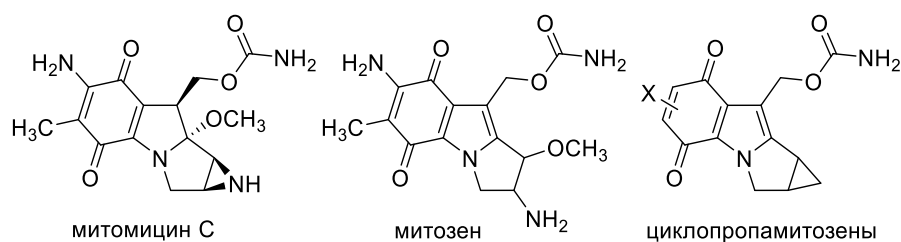
группе терминального ацетильного фрагмента (Схема 18). Предположительно, такое различие в хемоселективности обусловлено существованием внутримолекулярной водородной связи в (Z)-2-(2-ацилвинил)индоле **3.1u**, препятствующей депротонированию фрагмента N-H, тем самым подавляя протекание целевой каскадной реакции. В результате основание депротонирует стерически более доступную метильную группу, после чего образующийся енолят атакует сульфониевую соль с формированием циклопропана.

Схема 18



Особый интерес представляет возможность введения алкоксигрупп в положения C(4) и C(7) (соединения **3.3i**, **3.3r**, **3.3s**), а также нитрогруппы в положение C(5) (соединение **3.3n**) индольного фрагмента. Кроме того, фурановый заместитель в положении C(3) индольного ядра может быть трансформирован в широкий ряд функциональных групп, включая карбоксильную, а затем в различные производные. Такая комбинация заместителей открывает доступ к построению циклопропамитозенового каркаса – более близкого структурного аналога митомицина С с использованием относительно простых синтетических манипуляций. В качестве демонстрации данной возможности мы провели окисление индола **3.3s**, содержащего алкоксигруппы в положениях C(4) и C(7) (Схема 19).

Схема 19

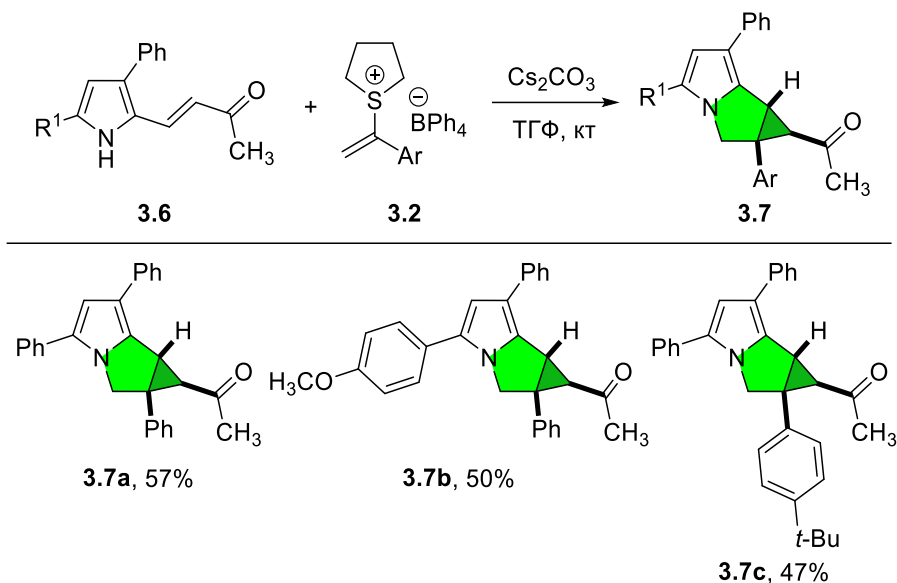


В результате обработки церий-аммоний нитратом (CAN) в водном растворе ТГФ получен циклопропамитозен **3.5a** с умеренным неоптимизированным выходом. Следует отметить, что трёхчленный цикл сохраняется в данных условиях, несмотря на донорно-

акцепторный характер циклопропана, обычно обуславливающий его высокую реакционную способность.

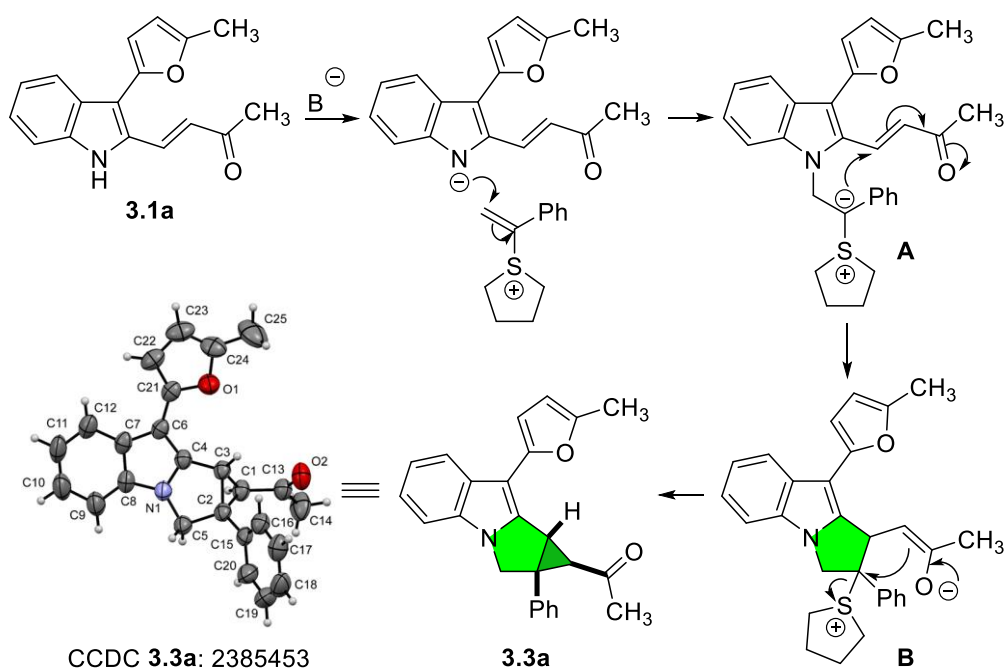
1,2-Аннелированные пирролы представляют собой важные каркасы для медицинской химии и дизайна биологически активных соединений. В связи с этим мы проверили принципиальную возможность использования замещённых 2-(2-ацилвинил)пирролов **3.6** в качестве исходных субстратов (Схема 20). Реакция протекала успешно и приводила к образованию 1,2-аннелированных пирролов **3.7** с неоптимизированными выходами 47–57%.

Схема 20



Предполагаемый механизм образования модельного продукта **3.3a** может быть описан последовательностью стадий, представленных на схеме 21.

Схема 21



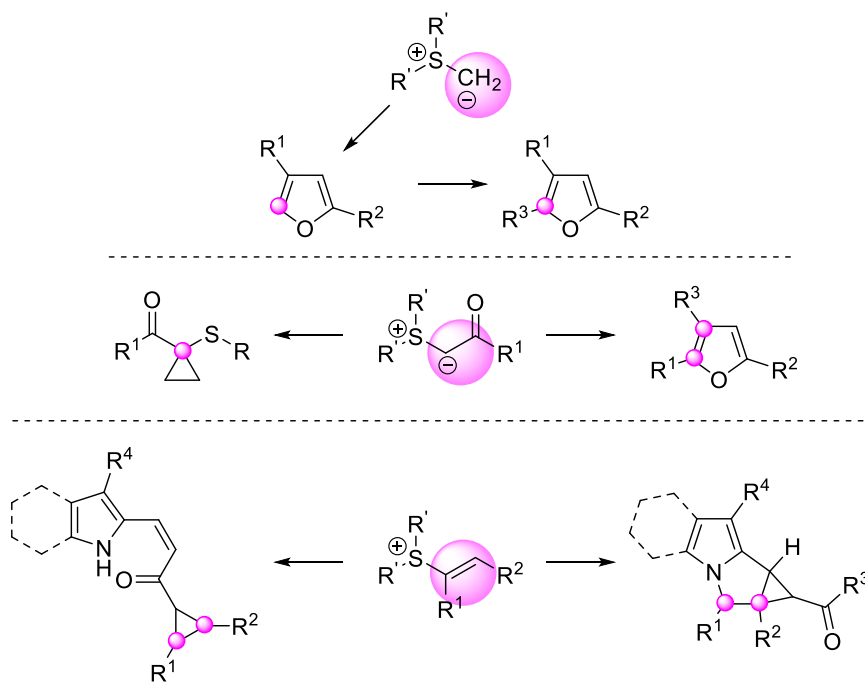
Реакция инициируется депротонированием индола **3.1a** Cs₂CO₃ с образованием аниона, который атакует винилсульфониевую соль **3.2a**. Образующийся ирид **A**

подвергается внутримолекулярному присоединению по Михаэлю с формированием интермедиата **В**. Заключительным этапом является образование циклопропанового кольца, приводящее к целевому продукту **3.3a**. Хотя теоретически процесс может приводить к смеси двух диастереомеров, отличающихся конфигурацией ацильной группы, все продукты **3.3** и **3.7** выделены в виде единственных изомеров.

Таким образом, разработан эффективный метод синтеза структурных аналогов митомицина С – циклопропапирроло[1,2-*a*]индолов. Предложенный подход отличается простотой, высокой эффективностью и широкими границами применимости. Варьирование заместителей в индольном ядре позволяет синтезировать соединения, структурно приближённые к биологически активным циклопропамитозенам. Метод также применим для синтеза аннелированных пирролов, что дополнительно расширяет его возможности.

Обобщая полученные в ходе диссертационного исследования данные, можно сделать заключение, что сульфониевые соли и их илиды могут эффективно использоваться в качестве C1 и C2 синтонов в новых методологиях синтеза различных окса- и азагетероциклов. Разработаны несколько эффективных и хемоселективных методов синтеза фуранов и конденсированных индолов, а также пирролов (**Схема 22**). Было установлено, что структуры субстратов играют ключевую роль в хемоселективности исследованных реакций.

Схема 22



Заключение (выводы)

1) Разработан эффективный метод синтеза функционализированных фуранов, основанный на использовании триметилсульфоний иодида в качестве C1 синтона. Установлено, что реакция хемоселективно приводит к образованию 2,4-дизамещённых и 2,3,4-тризамещённых фуранов при использовании в качестве субстратов α,β -непредельных кетонов, содержащих при β -атоме углерода стерически нагруженный донорный заместитель. Исследована реакционная способность полученных соединений на примере функционализации 2,4-дифенилфурана.

2) Разработан метод синтеза функционализированных несимметричных 2,5-дизамещённых и 2,3,4-тризамещённых фуранов, основанный на использовании фенацилсульфониевых и алкенилсульфониевых солей в качестве C2 синтонов. Установлено, что строение алкенилсульфониевой соли играет решающую роль в хемоселективности реакции, что, в свою очередь, открывает путь к трём типам продуктов – 2,5- и 2,3,4-замещённым фуранам и 1,1-дизамещённым циклопропанам.

3) Разработан эффективный подход к синтезу циклопропа[3,4]пирроло[1,2-*a*]индолов – структурных аналогов митомицина С, основанный на использовании винилсульфониевых солей в качестве C2 синтонов. Установлено, что реакция винилсульфониевых солей с *E*-2-(2-ацилвинил)индолами протекает хемо- и стереоселективно, тогда как при использовании *Z*-2-(2-ацилвинил)индола направление процесса изменяется на образование циклопропилкетона.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи в журналах перечня ВАК (Web of Science, Scopus)

- 1) Shcherbakov, R. O. Extended Version of the Corey-Chaykovsky Reaction: Synthesis of 2,4-Substituted Furans by the Treatment of β -Dialkylamino Chalcones with Dimethylsulfonium Methylide / R. O. Shcherbakov, **D. A. Myasnikov**, I. V. Trushkov, M. G. Uchuskin // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2023. – V. 88. – № 13. – pp. 8227-8235.
- 2) Fedorov, A. A. A study of the reactivity of 2,4-diphenylfuran / A. A. Fedorov, **D. A. Myasnikov**, M. G. Uchuskin // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2023 – V. 59. – № 9-10. – pp. 713-716.
- 3) Fedorov, A. A. Two Faces of Styrylsulfonium Salts: Domino Michael Addition/Cyclopropanation of 2-(2-Acylvinyl)indoles for the Synthesis of Cyclopropa[3,4]pyrrolo[1,2-*a*]indoles / A. A. Fedorov, **D. A. Myasnikov**, E. Y. Mendogralo, I. V. Trushkov, M. G. Uchuskin // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2025. – V. 90. – № 7. – pp. 2682-2687.
- 4) **Myasnikov, D. A.** The Ylide Dance: Base-Induced Furan Synthesis via Formal [3+2] Annulation of Phenacyl- and Alkenyl Sulfonium Salts / **D. A. Myasnikov** A. Y. Khodus, E. Y. Mendogralo, B. K. Chabuka, I. V. Alabugin, I. V. Trushkov, M. G. Uchuskin // *Organic Letters*. – 2025. – V. 27. – № 48. – pp. 13335-13339.

Тезисы докладов научных конференций

- 5) **Мясников Д.А.**, Щербаков Р.О., Учускин М.Г. Новый подход к синтезу замещенных фуранов с использованием расширенной версии реакции Кори-Чайковского // Материалы всероссийской конференции Сборник тезисов Всероссийской научной конференции Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней Школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: Традиции и Современность». – Сочи, п. Лоо. – 2022. – 220 с. – С. 155.
- 6) **Myasnikov D. A.**, Shcherbakov R. O., Uchuskin M. G. Synthesis of 2,4-disubstituted furans by extended Corey-Chaykovsky reaction // The book of abstracts of the Sixth International Scientific Conference: «Advances in Synthesis and Complexing». – Moscow. – 2022. – 450 p. – P. 214.
- 7) **Мясников Д.А.**, Щербаков Р.О., Учускин М.Г. Расширенная реакция Кори-Чайковского: применение к синтезу замещенных фуранов // Сборник тезисов VI Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов». – Екатеринбург: – 2022. – 371 с. – С. 177.
- 8) **Мясников Д.А.**, Щербаков Р.О., Учускин М.Г. Синтез замещенных фуранов с помощью расширенной реакции Кори-Чайковского // Сборник тезисов Всероссийской конференции с международным участием «Идеи и наследие А. Е. Фаворского в органической химии» – Санкт-Петербург: – 2023. – 233 с. – С. 60.
- 9) **Мясников Д.А.**, Щербаков Р.О., Федоров А.А., Учускин М.Г. Диметилсульфоний метилдид как удобный C1 синтон в синтезе замещенных фуранов. Сборник тезисов VII Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов». – Екатеринбург-Пермь: – 2023. – 346 с. – С. 158.
- 10) **Мясников Д.А.**, Федоров А.А., Учускин М.Г. Новый подход к синтезу пирроло[1,2-*a*]индольного каркаса // Сборник тезисов II Междисциплинарной всероссийской молодежной научной школы-конференции с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты 2024». – Казань. – 2024. – 160 с. – С. 61.
- 11) **Мясников Д.А.**, Федоров А.А., Учускин М.Г. Новый подход к синтезу структурных аналогов митомицина С // Сборник тезисов VIII Всероссийской конференции с международным участием «Техническая химия. От теории к практике». – Пермь. – 2024. – 180 с. – С. 150.
- 12) **Мясников Д.А.**, Ходус А.Ю., Учускин М.Г. Илидный танец: синтез фуранов посредством реакции ацил и алкенилсульфониевых солей в основных условиях // Сборник тезисов IX Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» – Пермь: – 2025. – 293 с. – С. 101.

Патенты

- 13) Патент РФ № 2810211. Способ получения 2,4-дизамещенных фуранов: № 2023106698: заявл. 22.03.2023; опубл. 25.12.2023 / М.Г. Учускин, Е.Ю. Мендограло, А.С. Макаров, Е.А. Никифорова, А.Е. Рубцов, Р.О. Щербаков, **Д.А. Мясников**, А.А. Федоров, А.С. Шмыков