

ГОСУДАРСТВЕННОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ НАЦИОНАЛЬНОЙ
АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ»

Объект авторского права

УДК 547.92+547.512+547.446.8+547.586.2+547.544.2+547-327

БОРИСЕВИЧ
МАРИЯ ВАЛЕРЬЕВНА

**ДИАСТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОЕ ЦИКЛОПРОПАНИРОВАНИЕ И
РЕАКЦИИ ГИДРОКСИЦИКЛОПРОПАНОВ В СИНТЕЗЕ СТЕРОИДОВ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Минск, 2023

Научная работа выполнена в Государственном научном учреждении «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси».

Научный руководитель: **Гурский Алексей Леонидович**, кандидат химических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории химии стероидов Института биоорганической химии НАН Беларуси (до 2022 г.); ведущий химик ООО «Кампилаб» (с 2022 г.)

Официальные оппоненты: **Барановский Александр Вячеславович**, доктор химических наук, заведующий лабораторией физико-химических методов исследования Института биоорганической химии НАН Беларуси

Лысенко Иван Леонидович, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории химии биоконъюгатов Института физико-органической химии НАН Беларуси

Оппонирующая организация: Учреждение образования «Белорусский государственный технологический университет»

Защита состоится «28» июня 2023 г. в 10.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 01.21.01 в Государственном научном учреждении «Институт биоорганической химии НАН Беларуси» по адресу: 220084, г. Минск, ул. Академика В.Ф. Купревича, 5/2, зал заседаний Ученого совета, e-mail: tbozhok@iboch.by, тел. +375(17)3979612.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке им. Я. Коласа НАН Беларуси.

Автореферат разослан «22» мая 2023 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций Д 01.21.01
кандидат химических наук



Т.С. Божок

ВВЕДЕНИЕ

Циклопропанолаы, имея в своей структуре высоконапряжённое трёхчленное кольцо и гидроксигруппу, обладают уникальной реакционной способностью и, как следствие, участвуют в разнообразных реакциях изомеризации, раскрытия и функционализации под действием кислот, оснований или переходных металлов. В зависимости от выбранных условий реакции замещённые циклопропанолаы подвергаются селективному раскрытию по связям C1-C3, C1-C2 или C2-C3 через стадию образования таких промежуточных интермедиатов, как гомоенолааты, β -кеторадикалаы или аллильные карбокатионы соответственно. Применение стереоселективного циклопропанирования в тандеме с последующими реакциями превращения циклопропанолов может быть использовано для формирования стереоцентров в ходе полного синтеза сложных молекул. Лёгкая доступность, а также богатая химия циклопропанолов делает их полезными синтонами в синтезе природных соединений и их структурных производных.

Тем не менее существующие методы синтеза и превращения циклопропанолов часто требуют использования нестабильных реагентов или жёстких условий, поэтому представленная диссертационная работа служит усовершенствованию химии циклопропанолов. А именно, исследование посвящено разработке метода получения гидроксциклопропанов с высокой диастереомерной чистотой из алкенов и сложных эфиров и их изомеризации с образованием α -метилкетонов, разработке электрохимического метода синтеза α -галогенметилкетонов из циклопропанолов, и поиску направляющей группы для осуществления реакции направленной Pd-катализируемой C-H функционализации производных арилуксусных кислот. Также представленная работа демонстрирует применение разработанных подходов в синтезе новых биологически активных соединений ряда стероидов. Как известно, стероиды являются одним из многочисленных классов природных соединений, обладающих широким профилем биологических активностей. Поиск новых производных стероидов и изучение подходов к их получению остаётся актуальной и интересной задачей.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами (проектами) и темами. Диссертационная работа является частью плановых исследований лаборатории химии стероидов Института биоорганической химии НАН Беларуси, выполненных в рамках ГПНИ «Химические технологии и материалы» на 2016-2020 гг., подпрограмма «Биологически активные вещества», задание 2.19 «Новые биорегуляторы стероидной природы: синтез, структура, функция» (№ ГР 20162297) и задание 2.50 «Химический синтез и

оценка противоопухолевой активности новых функционализированных стероидов» (№ ГР 20192295), ГПНИ «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биооргхимия» на 2021-2025 гг., п/п 2 «Химические основы процессов жизнедеятельности» (Биооргхимия), задание 2.3.3 «Стероидные гормоны и их аналоги с высоким потенциалом агрохимических и биомедицинских приложений»; по проектам БРФФИ № X17PM-039 «Новые полигидроксильированные стероиды и их гормональные эффекты в регуляции метаморфоза насекомых и развития растений» (№ ГР 20171413); БРФФИ № X17-073 «Распрацоўка метада паладый-каталізуемага C-H арылявання і ацэтаксілявання амідаў воцатнай кіслаты ў нейтральных умовах» (№ ГР 20171179); БРФФИ № X18MC-037 «Функционализация неактивированных C-H связей стероидной молекулы: разработка методологии и синтез новых производных стероидов» (№ ГР 20181262); БРФФИ № X19PM-074 «Новые производные стероидов с функциональной группой при C-22: синтез, противоопухолевая активность на моделях рака предстательной железы и поиск молекулярных мишеней» (№ ГР 20191742). Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научных исследований Республики Беларусь на 2016-2020 гг. «Химический синтез и продукты» (раздел 2 постановления Совета Министров РБ от 12.03.2015 № 190).

Цель и задачи исследования. Цель диссертационного исследования – разработка методов синтеза гидроксциклопропанов с высокой диастереомерной чистотой, изучение региоселективных реакций изомеризации и функционализации циклопропанолов, а также применение полученных результатов в синтезе новых производных стероидных соединений. Поставленные цели достигались выполнением следующих задач:

1. Разработать диастереоселективный метод гидроксциклопропанирования алкенов, содержащих стереоцентр в аллильном положении.

2. Разработать метод изомеризации 1,2-дизамещённых циклопропанолов в α -метилкетоны, протекающей без эпимеризации α -стереоцентра.

3. Разработать новый способ формирования боковых цепей стероидов на основе последовательности реакций циклопропанирования, раскрытия и функционализации стероидных циклопропанолов.

4. Разработать электрохимический метод получения α -галогенметилкетонов из циклопропанолов и изучить возможности их участия в реакциях кросс-сочетания.

5. Поиск направляющей группы для осуществления реакций Pd-катализируемой C-H функционализации арилуксусных кислот, в том числе с использованием циклопропанолов в качестве алкенилирующих агентов.

6. Применить разработанные методы в синтезе новых биологически активных стероидных соединений.

Объектами исследования являются циклопропанолаы, стероиды с потенциальной противоопухолевой активностью.

Предметом исследования является разработка стереоселективных методов получения гидроксциклопропанов и новых способов превращения циклопропанолов, сопровождающихся раскрытием кольца; применение разработанных методов в синтезе новых стероидных производных.

Научная новизна:

1. Впервые показано, что алкены, содержащие стереоцентр в аллильном положении, вступают в реакцию Кулинковича диастереоселективно с образованием 1,2-дизамещенных циклопропанолов с *dr* от 86:14 до 94:6.

2. Впервые продемонстрировано применение $Mg(OMe)_2$ для осуществления реакции изомеризации 1,2-дизамещенных циклопропанолов в α -метилкетоны, протекающей без эписмеризации стереоцентра в α -положении.

3. Предложена новая стратегия формирования боковой цепи стероидных соединений, основанная на применении разработанного метода диастереоселективного гидроксциклопропанирования к синтезу стероидных циклопропанолов из 17-винилстероидов и сложных эфиров. Последующее раскрытие циклопропанольных интермедиатов позволяло получить как природные цепи, так и их труднодоступные C21 алкил-, арил- и алкинилзамещенные производные.

4. Разработан новый метод синтеза α -галогенметилкетонов из циклопропанолов, в основе которого лежит принцип генерации галогенирующего реагента с использованием электрического тока, и впервые показана возможность участия относительно нестабильных α -бромметилкетонов в реакциях кросс-сочетания с образованием функционализированных карбонильных соединений без эписмеризации α -стереоцентра.

5. Обнаружена новая 2-(неопентилсульфинил)анилидная направляющая группа, способствующая Pd-катализируемому *орто*-бисацетоксилированию производных арилуксусных кислот, а также алкенилированию с использованием циклопропанолов как функционализирующих агентов.

6. С использованием разработанных методов осуществлён синтез новых производных стероидов холестанового ряда с модифицированной боковой цепью. Стероид, содержащий циклопропановый фрагмент при C21-C22 проявил *in vitro* наилучшую цитотоксичность в отношении клеток MCF-7 (рак молочной железы) и 22Rv1 (рак простаты) со значениями IC_{50} $18,4 \pm 1,2$ и $14,6 \pm 1,4$ мкМ соответственно.

Положения, выносимые на защиту:

1. Метод получения гидроксициклопропанов с высокой диастереомерной чистотой из сложных эфиров и алкенов, содержащих стереоцентр в аллильном положении, в условиях реакции Кулинковича.

2. Метод региоселективной изомеризации 1,2-дизамещенных циклопропанолов под действием легкодоступного $Mg(OMe)_2$, приводящий к получению α -метилкетонов с высокой диастереомерной чистотой.

3. Методика введения алкил-, алкинил- и арил-заместителей в C21 положение боковой цепи стероидов, заключающаяся в последовательности реакций диастереоселективного гидроксициклопропанирования 17-винилстероидов/металл-катализируемого раскрытия циклопропанольных интермедиатов с последующим кросс-сочетанием с соответствующими галогенидами.

4. Новый подход к синтезу α -галогенметилкетонов из 1-моно- и 1,2-дизамещенных циклопропанолов и галогенидов магния, основанный на электрохимической генерации галогенирующего реагента, и реакции функционализации полученных α -бромметилкетонов с образованием алкильных, винильных и арильных производных.

5. Новая направляющая 2-(неопентилсульфинил)анилидная группа для Pd-катализируемого *орто*-бисацетоксилирования, а также алкенилирования производных арилукусусных кислот, где в качестве алкенилирующих реагентов используются 1-монозамещённые циклопропанолы.

6. Синтез биологически активных стероидных Δ^2 -6-кетонов и 3β -гидрокси- Δ^5 -енов с разнообразными функциональными группами при C21-C23, проявивших антипролиферативную активность в отношении клеток MCF-7 (рак молочной железы) и 22Rv1 (рак простаты), с использованием разработанного метода диастереоселективного гидроксициклопропанирования 17-винилстероидов и последующих реакций изомеризации и функционализации образующихся циклопропанолов.

Личный вклад соискателя состоит в выполнении экспериментальной части исследования, разработке методик синтеза соединений, установлении их структуры, анализе литературных данных. Постановка задач, интерпретация результатов и подготовка материалов для научных публикаций осуществлялась совместно с к.х.н., доц. А.Л. Гурским. Синтез исходных алкенов, представленных в разделе 2.1, осуществлялся А.Л. Гурским и О.В. Козловой. Исследования методом циклической вольтамперометрии проводилось совместно с к.х.н. Е.М. Анискевичем. Спектры ИК (к.х.н. В.В. Громак) и ЯМР получены в лаборатории физико-химических методов исследования ИБОХ НАН Беларуси (зав. лаб. д.х.н. А.В. Барановский). Запись масс-спектров осуществлялась к.х.н. А.В. Янцевичем, М. Травкиной, А.Е. Дмитроченко

(лаборатория белковой инженерии, ИБОХ НАН Беларуси), Т.В. Шкель (лаборатория молекулярной диагностики и биотехнологии, ИБОХ НАН Беларуси), Ю.А. Коник (Белорусский государственный университет, химический факультет), сотрудниками Национальной антидопинговой лаборатории под руководством к.х.н. В.Э. Сяховича и сотрудниками Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН под руководством проф. В.З. Шириняна. Биологические испытания проводились в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Апробация результатов диссертации. Результаты исследований были представлены на международных конференциях: VI Международная научная конференция «Химия, структура и функция биомолекул» (Минск, 2018), International Conference on Organic Synthesis «Balticum Organicum Syntheticum» (Таллинн, 2018), «24th Conference on Isoprenoids» (Белосток, 2018), International Symposium on Synthesis and Catalysis «ISySyCat-2019» (Эвора, 2019), 7th International Conference on Chemistry, Structure and Function of Biomolecules (Minsk, 2021), Международная научно-практическая конференция «Белорусские лекарства» (Минск, 2022).

Опубликованность результатов диссертации. По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах, соответствующих пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, общим объемом 4 авторских листа, а также тезисы 8 докладов.

Структура и объем диссертации.

Диссертация состоит из оглавления, перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, трех глав, заключения и списка использованных источников. В главе 1 приводится обзор литературных данных по применению реакций гидроксциклопропанов в полном синтезе природных соединений. Глава 2 посвящена обсуждению результатов, полученных соискателем. Глава 3 содержит экспериментальные данные. Работа изложена на 154 страницах, содержит 8 рисунков, 72 схемы и 6 таблиц. Список использованных источников включает 172 ссылки на цитируемую литературу и 12 публикаций соискателя.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Глава 1 Гидроксциклопропаны в полном синтезе природных соединений

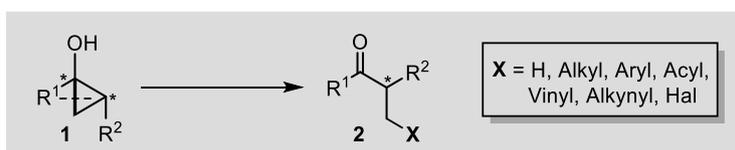
В первой главе приведен обзор литературных данных по применению реакций циклопропанолов в полных синтезах терпеноидов, алкалоидов, поликетидов и производных жирных кислот.

Глава 2 Диастереоселективное циклопропанирование и реакции гидроксициклопропанов в синтезе стероидов

2.1 Разработка новых методов синтеза и трансформации циклопропанолов

2.1.1 Диастереоселективное гидроксициклопропанирование алкенов с заместителями в аллильном положении

Известно, что хиральные циклопропанолы реагируют с электрофильными реагентами с разрывом менее замещённой С1-С3 связи циклопропанового кольца и сохранением стереоцентра при С2, что может быть использовано для синтеза хиральных α -замещённых карбонильных соединений (схема 1). Поскольку α -стереоцентр при карбонильной группе является часто встречающимся фрагментом в структурах природных и биологически активных соединений, методы стереоселективного получения циклопропанолов представляют большой интерес.



Реакция гидроксициклопропанирования по Кулинковичу давно зарекомендовала себя как удобный и практичный метод получения разнообразных по структуре циклопропанолов. Тем не менее асимметричный вариант реакции Кулинковича развит недостаточно.

В результате предшествующих исследований в нашей группе было обнаружено, что алкены **3**, имеющие стереоцентр в аллильном положении, вступают в реакцию гидроксициклопропанирования по Кулинковичу диастереоселективно, и в рамках данного диссертационного исследования ряд таких субстратов был протестирован (схема 2). Гидроксициклопропанирование всех алкенов происходило с одной и той же диастереотопной стороны двойной связи и все циклопропанолы, кроме **4e**, были получены в виде *цис*-изомеров с хорошими выходами и высокой диастереоселективностью вплоть до 94:6. Гидроксициклопропанирование бициклического и тетрациклического алкенов **3f** и **3g** с использованием соответствующего сложного эфира приводило к образованию циклопропанолов **4f** и **4g** с *dr* 91:9 и 94:6 соответственно. Такая высокая диастереоселективность открывает возможности применения разработанного метода в синтезе стероидных соединений для формирования их боковых цепей разнообразной структуры.

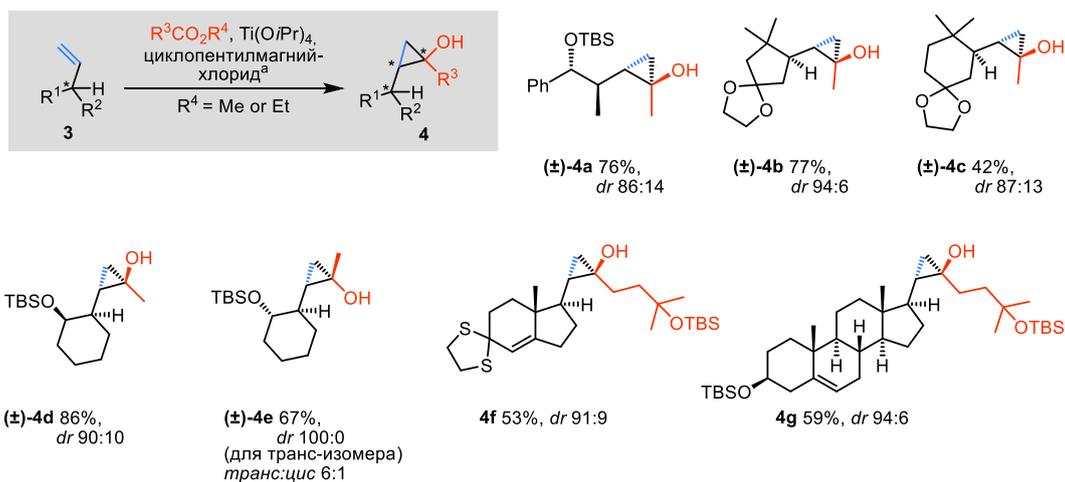


Схема 2

Для объяснения диастереоселективности была предложена модель, согласно которой в ходе реакции преимущественно образуется промежуточный комплекс Ti(II)-алкен **III/IV**, поскольку в нём отталкивающие взаимодействия между субстратом и титановыми лигандами сведены к минимуму в отличие от неблагоприятного комплекса **I/II**. Кроме того, внедрение сложноэфирной карбонильной группы по связи C-Ti титанацклопропана **IV** с образованием **V** может происходить быстрее, чем внедрение в **II** по причине стерической затруднённости последнего (схема 3).

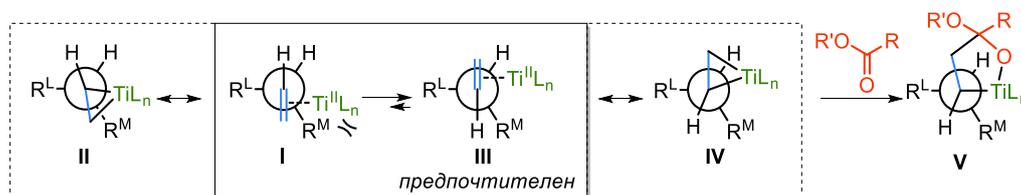


Схема 3

2.1.2 Изомеризация циклопропанолов в α -метилкетоны

Разработанный метод открыл доступ к широкому ряду хиральных циклопропанолов, и как следствие, появились новые возможности использования их в качестве субстратов в синтезе хиральных соединений, в частности хиральных α -метилкетонов.

После неудачных попыток использования известных реагентов, было обнаружено, что $Mg(OMe)_2$ в гексане при 40 °C за 45 минут приводил к селективной изомеризации стероидного циклопропанолола в α -метилкетон **5h** с незначительной эпимеризацией (*dr* снижалось с 98:2 до 96:4) и выходом 86% (схема 4). Данные условия были далее протестированы на синтезированных ранее циклопропанололах. Все циклопропанолы подвергались изомеризации в α -метилкетоны с хорошими выходами, высокой диастереомерной чистотой. Эпимеризация α -стереоцентра была незначительной (в скобках указано диастереомерное соотношение исходных циклопропанолов, вводимых в реакцию). Разнообразные функциональные группы, такие как силилокси,

1,3-диоксолановая и 1,3-дитиоолановая, оказались устойчивыми в условиях реакции.

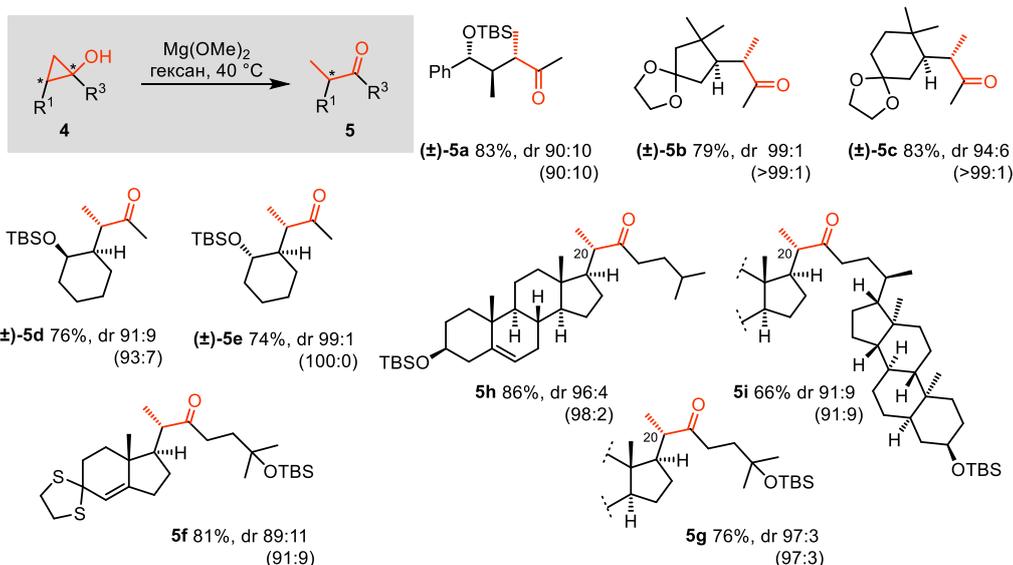


Схема 4

2.1.3 Синтез функционализированных по C21 стероидов

Циклопропанола в условиях катализа комплексами переходных металлов склонны к разрыву менее замещённой C1-C3 связи с образованием гомоенолятов, которые далее могут вступать в реакции кросс-сочетания. Мы показали, что комбинация таких реакций с разработанным методом диастереоселективного гидроксидоциклопропанирования 17-винилстероидов открывает возможности синтеза разнообразных функционализированных по C21 производных стероидов. Так, стероидный циклопропанол **4h** вступал в реакцию с диэтилцинком с образованием гомоенолята **6 in situ**, который далее реагировал с аллилбромидом с образованием стероида **7** с алкильным заместителем в C21 положении (схема 5).

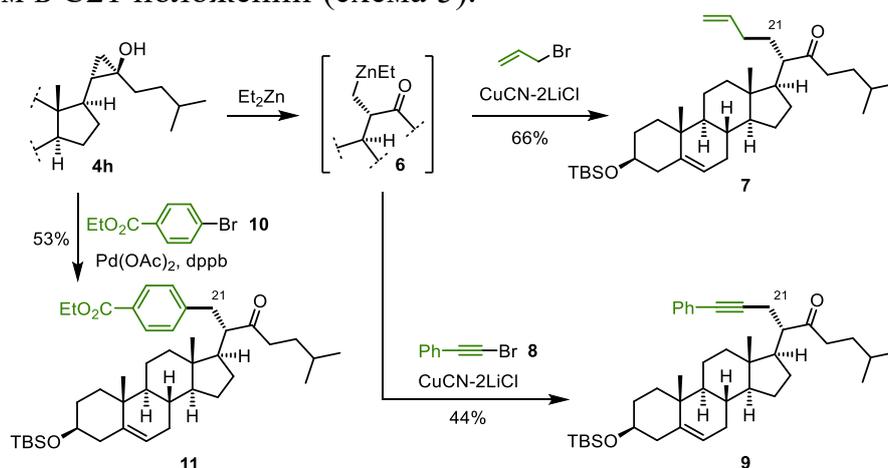


Схема 5

Алкилирование гомоенолята **6** приводило к образованию продукта **9** с выходом 44%. Палладий катализируемое раскрытие циклопропанола **4h** и

последующая реакция палладиевого гомоенолята с арилбромидом **10** приводили к образованию продукта кросс-сочетания **11** с хорошим выходом.

2.1.4 Электрохимический синтез α -бромметилкетонов из циклопропанолов

Ещё одной важной реакцией раскрытия 1,2-дизамещённых циклопропанолов, протекающей с сохранением α -стереоцентра, является их превращение в α -галогенметилкетоны. β -Галогенкетоны известны своей нестабильностью, поэтому было интересно исследовать возможность их участия в реакциях кросс-сочетания с образованием хиральных β -функционализированных кетонов. В качестве альтернативы стандартным методам синтеза бромкетонов, подразумевающим использование агрессивных электрофильных бромлирующих реагентов Br_2 , $\text{Py}\cdot\text{Br}_2$, NBS, $t\text{BuOBr}$, мы заинтересовались в разработке более экологичного метода с применением электрического тока.

Так, в результате подбора условий было установлено, что электролиз раствора модельного циклопропанола **12a** и бромида магния в системе ацетонитрил-вода (1:1) с использованием графитовых электродов приводит к количественному образованию α -бромметилкетона **13a** в течение 40 минут (схема 6).

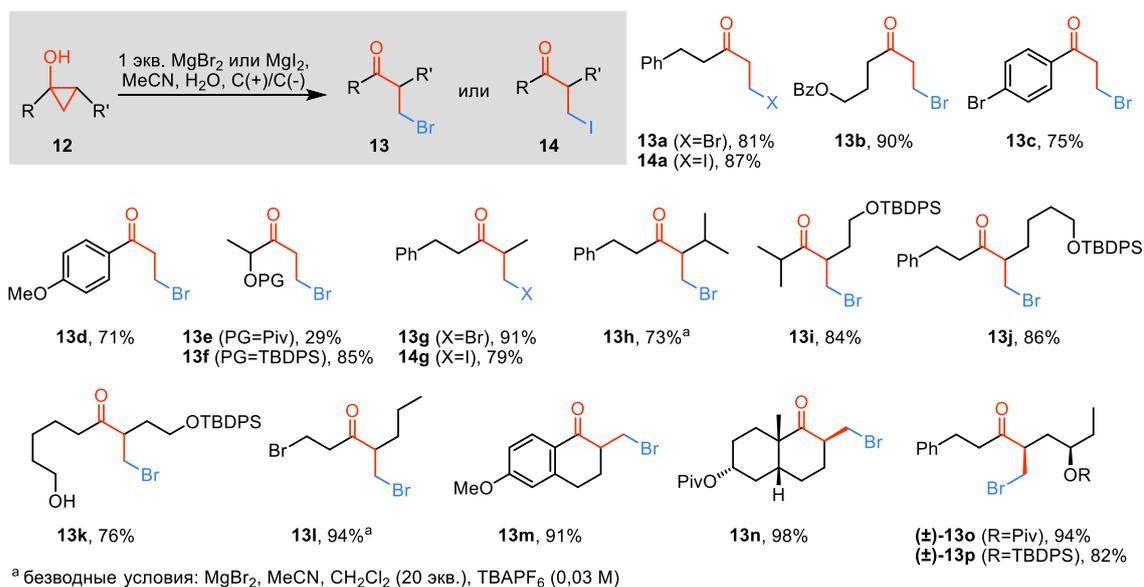


Схема 6

В ходе реакции происходит анодное окисление галогенид ионов с образованием галогенирующего реагента, который затем взаимодействует с циклопропанолом, давая α -бромметилкетон. Аналогичный результат бромирования может быть достигнут при замене MgBr_2 на ZnBr_2 , в то время как использование KBr и LiBr приводило к значительному снижению выхода бромкетона **13a** до 13% и 19% соответственно.

Разработанные условия реакции были далее протестированы на широком ряде субстратов (схема 6). Бромкетоны разнообразной структуры, в том числе содержащие метоксифенильный, гидроксильный заместители, а также бензоильную и силильную защитные группы, были получены с хорошими выходами. Иодкетоны **14a** и **14g** синтезировали с использованием $MgI_2 \cdot Et_2O$ в качестве источника атома галогена с выходами 87% и 79% соответственно. Реакция бромирования циклопропанолов **12n** и (\pm) -**12o-p** протекала без эпимеризации у α -атома углерода продуктов **13n** и (\pm) -**13o-p**, которые были получены в виде единственного диастереомера с выходами 98%, 94% и 82% соответственно.

α -Бромметилкетон (\pm) -**13p** далее был протестирован в различных реакциях кросс-сочетания (схема 7). Медь-катализируемая реакция с пропилмагний бромидом приводила к образованию алкилированного продукта (\pm) -**15** с хорошим выходом 78%. Никель-катализируемое восстановительное сочетание с винилбромидом **16** и винилтрифлатом **18** позволили получить алкенилированные производные (\pm) -**17** и (\pm) -**19** с хорошими выходами, и только небольшая эпимеризация (*dr* 90:10) наблюдалась при образовании α -аллилкетона (\pm) -**19**. Продукт арилирования (\pm) -**20** был получен с использованием никель-катализируемого фоторедокс сочетания с выходом 53%. Таким образом, несмотря на кажущуюся нестабильность бромкетонов и их склонность к реакциям дегидробромирования, удалось осуществить реакции образования C-C связи и получить разнообразные β -функционализированные кетоны без потери в стереоизомерной чистоте.

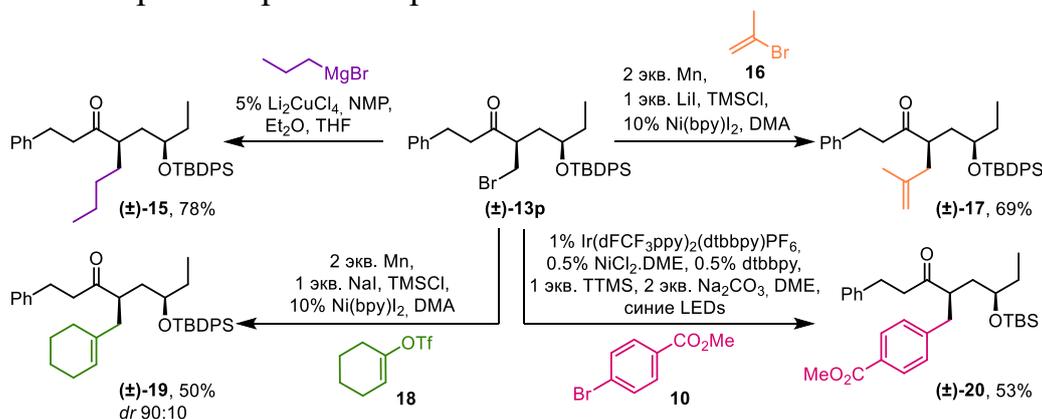


Схема 7

2.1.5 Направленная орто-С-Н функционализация производных арилуксусных кислот

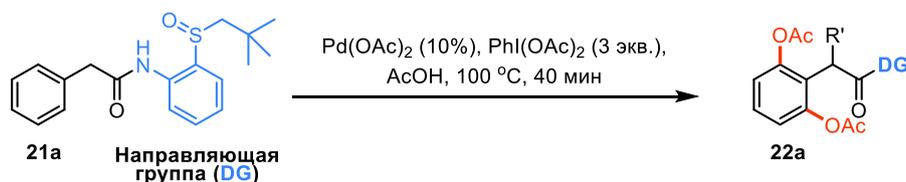
Исследуя возможность участия циклопропанолов в реакции Pd-катализируемой C-H функционализации, была обнаружена направляющая группа, которая эффективно способствует бисацетоксилированию производных арилуксусных кислот, а также моноалкенилированию с использованием циклопропанолов в качестве источников енонов.

Поскольку арилуксусные кислоты являются часто встречающимся фрагментом в структурах природных соединений и их производных, обладающих биологической активностью, методы быстрого и селективного введения различных заместителей представляют большой интерес, и одной из самых эффективных в этом отношении стратегий является направленная С-Н функционализация.

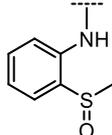
2.1.5.1 Направленное палладий-катализируемое ацетоксилирование арилацетамидов

Было обнаружено, что 2-(неопентилсульфинил)анилидная группа (**DG**) может использоваться в качестве направляющей группы для Pd-катализируемого С-Н ацетоксилирования арилацетамидов, способствуя протеканию реакции с высокой скоростью. В стандартных условиях с использованием направляющей группы **DG**, 10% Pd(OAc)₂ в качестве катализатора, 3 экв. PhI(OAc)₂ в качестве ацетоксилирующего агента и растворителя AcOH реакция ацетоксилирования проходила за 40 минут при температуре 100 °С с выходом продукта **22a** 87% (таблица 1, эксперимент 1). Для сравнения, использование направляющей группы **DG-I** с метильным или **DG-II** с изопропильным заместителем вместо неопентильного приводило к снижению выхода продукта реакции до 76% и 50% соответственно (таблица 1, эксперимент 2,3).

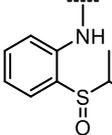
Таблица 1 – Оптимизация условий реакции направленного Pd-катализируемого ацетоксилирования производных арилацетамидов



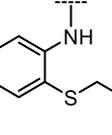
Эксперимент	Направляющая группа	Выход 22a , %
1	DG	87
2	DG-I	76
3	DG-II	50
4	DG-III	смесь продуктов
5	DG-IV	28% моноацетоксилированного продукта



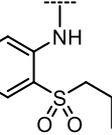
DG-I



DG-II



DG-III

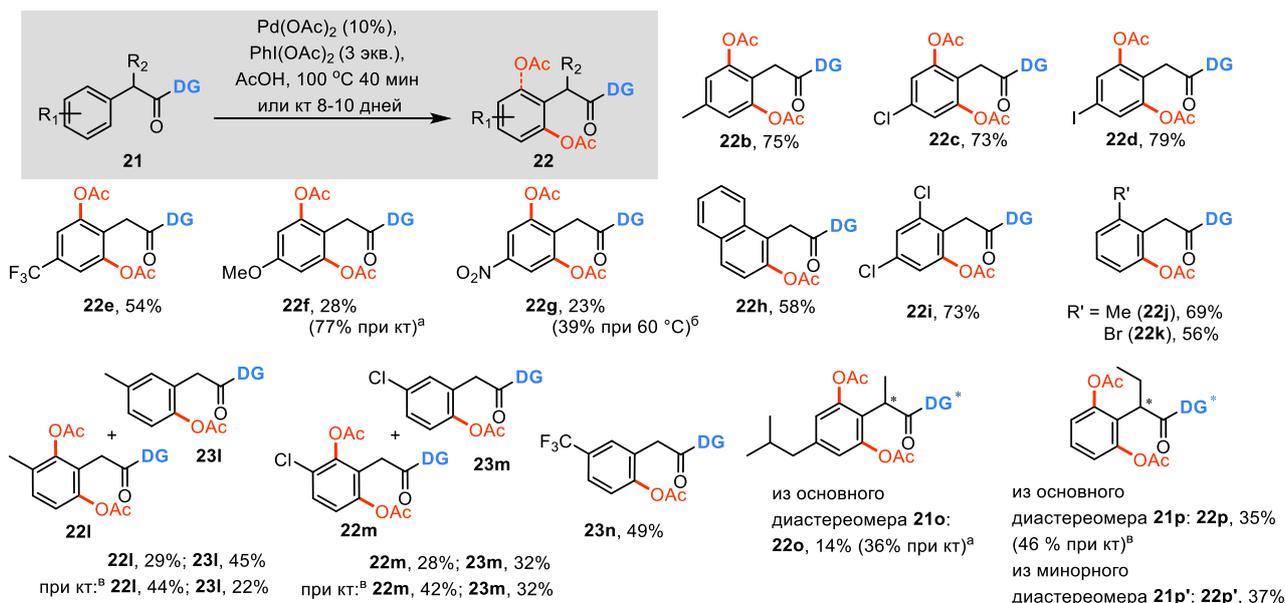


DG-IV

Присутствие сульфидного фрагмента вместо сульфинильного в направляющей группе (**DG-III**) в условиях реакции приводит к сложной смеси продуктов, в то время как наличие сульфонильного фрагмента (**DG-IV**) позволяет осуществить только моноацетоксилирование с низким выходом 28% за 42 часа (таблица 1, эксперименты 4,5). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что сульфинильная группа играет ключевую роль в хелатировании палладиевого катализатора и оказывает стабилизирующее влияние на ключевые интермедиаты I-III (см. схему 9), что в результате приводит к селективному образованию бисацетоксилированных продуктов.

Подбор условий показал, что уменьшение количества $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ до 1 экв., приводит к снижению конверсии, тем не менее образование промежуточного моноацетоксилированного продукта в ходе реакции не наблюдалось. Важно также отметить, что реакция функционализации может протекать даже при комнатной температуре, и продукт **22a** образуется в течение 4 дней с выходом 75%.

Далее оптимизированные условия реакции были протестированы на широком ряде субстратов (схема 8). *para*-Замещённые арилацетамиды **21b-e** вступали в реакцию функционализации, давая бисацетоксилированные производные с хорошими выходами, в отличие от *para*-метокси- и *para*-нитроарилацетамидов **21f** и **21g**, которые в условиях реакции давали ацетокси-производные **22f** и **22g** с выходами 28% и 23% соответственно. Снижение температуры реакции до комнатной позволило увеличить выход **22f** до 77%, в то время как проведение реакции функционализации при 60 °C приводило лишь к незначительному увеличению выхода **22g** до 39%. *ortho*-Замещённые арилацетамиды **22h-k** превращались в моноацетоксилированные производные **22h-k** с хорошими выходами в интервале 56-73%. *meta*-Замещённые арилацетамиды **21l** и **21m** давали смесь моно- и бисацетоксилированных продуктов **22l**, **22m** и **23l**, **23m** соответственно, причем труднодоступные биспроизводные являлись основными продуктами при осуществлении реакции в условиях комнатной температуры, что может объясняться большей стабильностью катализатора в более мягких условиях. Монофункционализированное производное **23n** было получено с выходом 49% в качестве единственного продукта ацетоксилирования *meta*-трифторметил замещённого арилацетамида **21n**. Субстраты, содержащие метильный **21o** и этильные **21p**, **21p'** заместители в α -положении, давали продукты бисацетоксилирования с низкими выходами, 14%, 35% и 37% соответственно, которые удалось немного улучшить при проведении реакции при комнатной температуре.



^a8 дней; ^b3 часа; ^c10 дней.

Схема 8

Учитывая высокую скорость реакции ацетоксилирования при 100 °C, а также селективность образования бисфункционализированных производных, можно предположить, что 2-(неопентилсульфинил)анилидная направляющая группа является сильно координирующей, и после стадий C-H активации (интермедиат **I**), окисления Pd^{II} до Pd^{IV} (интермедиат **II**) и восстановительного элиминирования, образующийся интермедиат **III** снова вступает в последовательность реакций C-H активации/функционализации с образованием бисацетоксилированного продукта (схема 9).

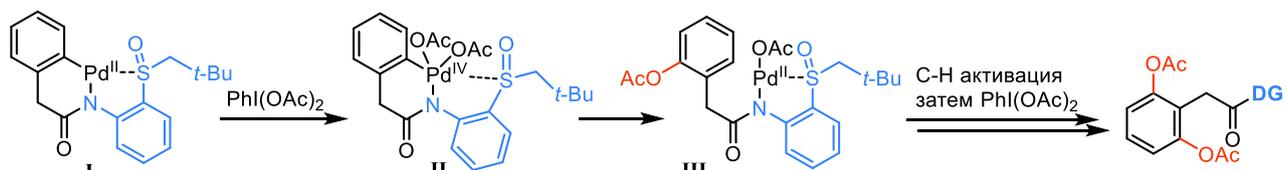


Схема 9

2.1.5.2 Окислительное арилирование циклопропанолов с использованием метода направленной палладий-катализируемой функционализации

Далее было решено изучить возможность применения 2-(неопентилсульфинил)анилидной направляющей группы для палладий-катализируемого окислительного арилирования циклопропанолов.

Мы обнаружили, что циклопропанол **24a** реагировал с нафтилацетамидом **21h** в присутствии катализатора Pd(OAc)₂ и 1,4-бензохинона в качестве окислителя при 90 °C с образованием арилированного енона **26a** с выходом 44%. Следовательно, реакция протекает через стадию Pd-катализируемого раскрытия циклопропанола **24** с образования *in situ* енона **25**, который далее взаимодействует с комплексом **I** (схема 9), давая продукт арилирования **26**. В

результате последующей оптимизации условий нами был предложен двухэтапный протокол проведения реакции окислительного арилирования, на первой стадии которого циклопропанол в присутствии палладиевого катализатора (10%) и 1,4-бензохинона (1,1 экв.) в толуоле при 50 °С в течение 20 минут превращался в соответствующий енон, затем к полученной реакционной смеси добавляли арилацетамид (2 экв.), 1,4-бензохинон (1,1 экв.) в AcOH и реакционная смесь нагревалась при 90 °С в течение 2 часов (схема 10). С применением данного подхода выход продукта **26a** удалось увеличить до 50%, а также были получены функционализированные еноны разнообразной структуры, в том числе и арилированное по боковой цепи стероидное производное **26c**.

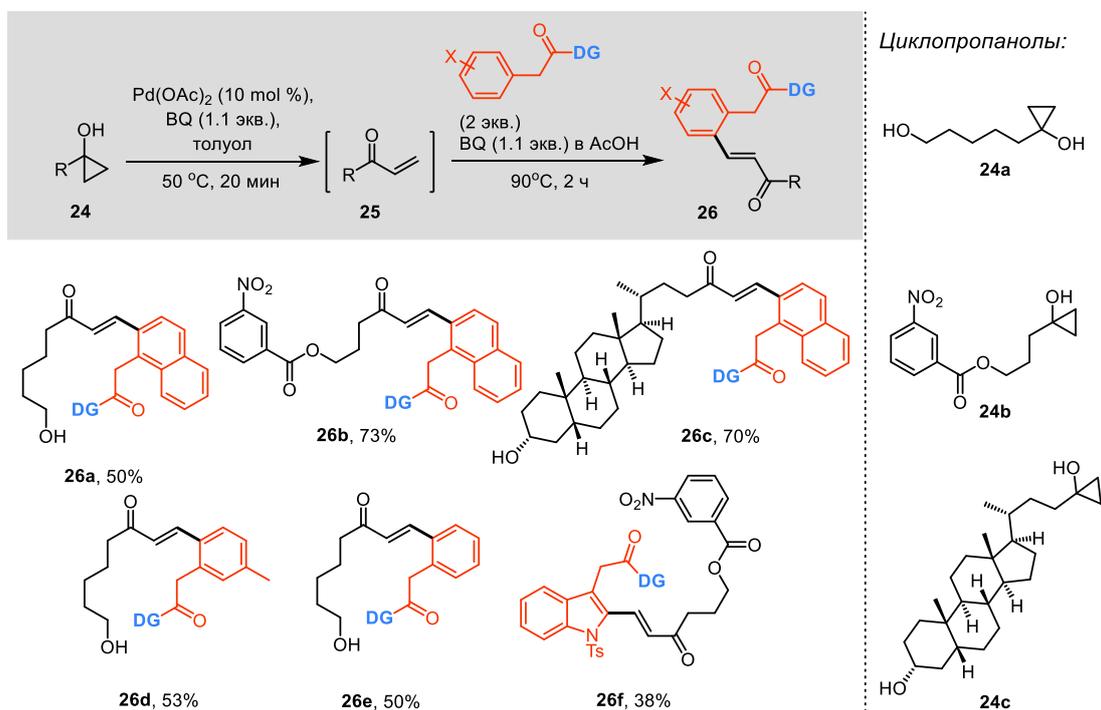


Схема 10

2.2 Применение разработанных методологий в синтезе биологически активных стероидных соединений

Ранее в нашей лаборатории в ходе изучения противоопухолевой активности брассиностероидов и родственных им производных было обнаружено, что наибольшую цитотоксичность *in vitro* в отношении раковых клеток проявили Δ^2 -6-кетоны, содержащие 22,23-диольный фрагмент боковой цепи. В результате диссертационного исследования появились новые возможности формирования боковых цепей стероидов, и для дальнейшего изучения влияния структуры стероидных соединений на их противоопухолевую активность было решено синтезировать несколько производных стероидов холестанового ряда с модифицированной боковой цепью.

2.2.1 Синтез стероидных производных с модифицированной боковой цепью

Циклопропанол **27** получали из соответствующего 17-винилстероида по реакции Кулинковича с выходом 53% и *dr* 94:6. Соединение **28** было получено путем последовательности стадий установки ацетатной группы и гидролиза 1,3-диоксолановой защитной группы (схема 11). Под действием избытка $Mg(OMe)_2$ в гексане при 40 °С циклопропанол **27** изомеризовался с образованием α -метилкетона **29**. Реакция протекала региоселективно и без эписмеризации α -стереоцентра. Восстановление 22-кетона **29** с последующим снятием диоксолановой защитной группы давало соответствующий спирт **31**, определение (22S)-конфигурации гидроксильной группы которого основано на известных литературных данных для такого превращения. Использование химии гомоенолятов позволило синтезировать алкильное **32** и арильное **33** производные по C21 положению боковой цепи.

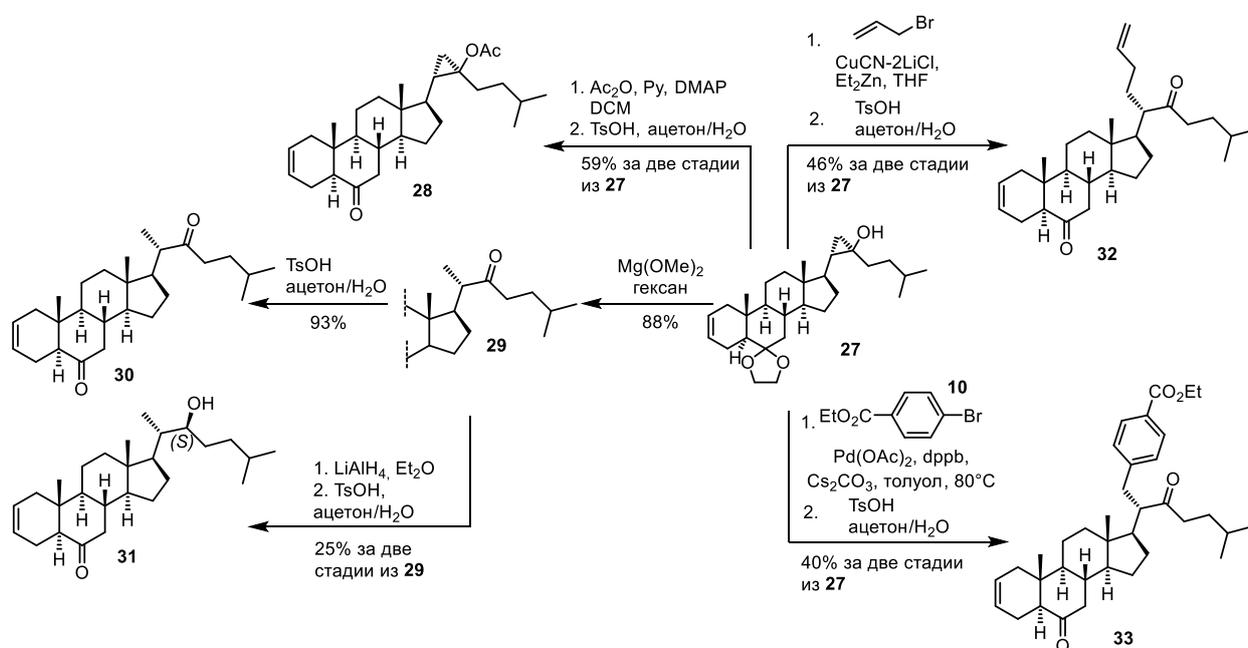


Схема 11

В условиях катализа ацетатом палладия в присутствии окислителя 1,4-бензохинона с последующим высвобождением кетогруппы был получен енон **34** (схема 12). Метод фотокаталитического синтеза α,β -ненасыщенных кетонов, недавно разработанный в нашей исследовательской группе, с использованием акридинового катализатора и кобальтоксимного комплекса при облучении видимым светом позволил получить линейный енон **35**.

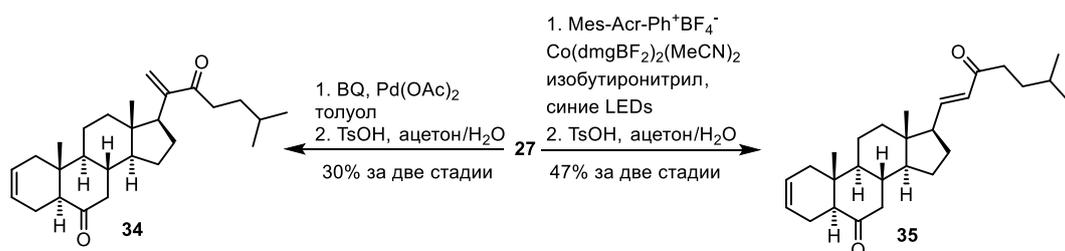


Схема 12

Кроме ряда Δ^2 -6-кетонов были синтезированы еще два 3β -гидроксидных производных: стероид **38**, содержащий циклопропокси фрагмент в боковой цепи, а также алкильное производное **39** (схема 13).

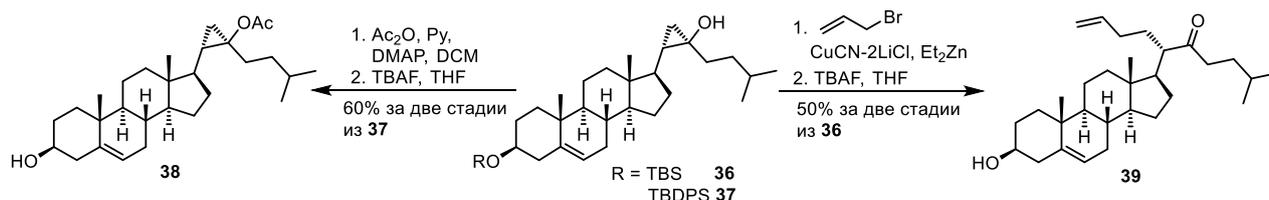


Схема 13

2.2.2 Результаты исследования биологической активности стероидов с модифицированной боковой цепью

Определение биологической активности синтезированных стероидных производных проводилось на линиях рака молочной железы (MCF-7) и рака простаты (22Rv1).

Таблица 2 – Значения IC₅₀ для клеточных линий рака молочной железы человека (MCF-7) и рака предстательной железы человека (22Rv1)

Стероид	IC ₅₀ , мкМ	
	MCF-7	22Rv1
28	38,5±1,9	41,4±2,1
30	26,8±1,7	>50
31	>50	15±1,5
32	28,7±1,2	45±2,0
33	>50	>50
34	29,8±1,2	49,2±1,1
35	42,1±1,9	>50
38	18,4±1,2	14,6±1,4
39	32,8±1,8	30,9±2,0

Предварительные биологические тесты показали, что модифицированные 6,22-дикето-2-еновые стероиды **32** и **33** с заместителями в боковой цепи при C21 не проявляют значительного антипролиферативного действия против рака молочной железы (MCF-7) и рака простаты (22Rv1). Напротив, ацетат стероидного циклопропанола **38** оказался наиболее эффективным в отношении

клеток MCF-7 и 22Rv1 и продемонстрировал значения IC_{50} $18,4 \pm 1,2$ и $14,6 \pm 1,4$ мкМ соответственно. Для производного **38** была установлена антиандрогенная активность и продемонстрировано влияние на экспрессию белков AR-V7, BCL2 и циклина D.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Разработан метод получения 1,2-дизамещённых циклопропанолов с высокой диастереомерной чистотой из сложных эфиров и алкенов, в котором диастереоселективность объясняется наличием в аллильном положении стереоцентра, в результате асимметрической индукции которого координация титанового катализатора осуществляется с определённой диастереотопной стороны двойной связи, что позволило осуществить синтез ряда циклопропанолов с *dr* от 86:14 до 94:6 [1-А, 5-А, 7-А, 8-А].

2. Обнаружено, что $Mg(OMe)_2$ в мягких условиях ($40\text{ }^\circ\text{C}$) способствует региоселективной изомеризации 1,2-дизамещённых циклопропанолов в α -метилкетоны с сохранением конфигурации стереоцентра в α -положении, на основе чего разработан эффективный метод синтеза α -метилкетонов с высокой диастереомерной чистотой из хиральных циклопропанолов с высокими выходами (66-86%) и *dr* от 89:11 до 99:1 [1-А, 5-А, 7-А, 8-А].

3. Продемонстрирована возможность модификации боковой цепи стероидов путём введения арильных, алкильных и алкинильных заместителей в С21 положение с использованием реакций кросс-сочетания Pd- и Zn/Cu-гомоенолятов, полученных в результате металл-катализируемых реакций раскрытия трёхчленного цикла из стероидного гидроксциклопропана, синтезированного по реакции Кулинковича из 17-винилстероида. В отличие от известных многостадийных и трудоёмких стратегий модификации боковой цепи стероидов, разработанный подход открывает возможности дивергентного синтеза широкого ряда новых С21-замещённых производных стероидных соединений из одного общего циклопропанольного интермедиата [1-А, 5-А, 7-А, 8-А].

4. Разработан электрохимический метод получения α -бром- и α -иодметилкетонов из 1-моно-/1,2-дизамещённых гидроксциклопропанов и галогенидов магния или цинка, основанный на взаимодействии циклопропанолов с галогенирующим агентом, который образуется *in situ* в результате анодного окисления соответствующих галогенид-ионов, что делает этот метод преимущественным с точки зрения экологичности и атомной эффективности по сравнению с существующими методами галогенирования циклопропанолов, требующих применения агрессивных галогенирующих реагентов. Также было обнаружено, что несмотря на неустойчивость

α -бромметилкетонов и их склонность к реакции дегидробромирования с образованием енонов, диастереомерно чистый α -бромметилкетон (\pm)-**13p** вступал в реакции кросс-сочетания с образованием алкильного, алкенильных и арильного производных с сохранением α -стереоцентра, что демонстрирует возможность использования разработанного подхода для синтеза хиральных функционализированных кетонов, и потенциально может найти применение в синтезе производных стероидных соединений [2-A].

5. Обнаружена 2-(неопентилсульфинил)анилидная направляющая группа, которая при 100 °C способствует быстрому Pd-катализируемому *орто*-бисацетоксилированию амидов арилуксусных кислот за счёт сильной координации катализатора с атомом азота и сульфоксидной группой и дополнительного стабилизирующего действия неопентильного заместителя. Кроме того, 2-(неопентилсульфинил)анилидная направляющая группа позволяет осуществлять реакцию *орто*-ацетоксилирования при комнатной температуре, что может быть использовано в синтезе неустойчивых к нагреву субстратов. Также было показано, что 1-монозамещённые циклопропанола вступали в реакцию Pd-катализируемой C-H функционализации 2-(неопентилсульфинил)анилидов арилуксусных кислот с образованием арилированных енонов [3-A, 6-A, 9-A].

6. Осуществлён синтез ряда новых стероидных производных с модифицированной боковой цепью с использованием разработанной стратегии диастереоселективного гидроксициклопропанирования, проявивших противоопухолевую активность в отношении клеток рака молочной железы (MCF-7) и рака простаты (22Rv1) [4-A, 10-A, 11-A, 12-A].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Разработанный метод диастереоселективного гидроксициклопропанирования алкенов, содержащих стереоцентр в аллильном положении, с последующей изомеризацией в α -метилкетоны под действием $Mg(OMe)_2$ может быть использован в синтезе биологически активных или лекарственных соединений.

2. Разработанный метод диастереоселективного гидроксициклопропанирования 17-винилстероидов с последующей изомеризацией образующихся стероидных циклопропанолов может использоваться как эффективный метод построения боковых цепей стероидных соединений. Кроме того, способность циклопропанолов вступать в реакции раскрытия под действием переходных металлов делает метод пригодным для получения разнообразных функционализированных по C21 положению боковой цепи производных стероидов.

3. Разработанный оригинальный электрохимический метод получения разнообразных α -галогенметилкетонов из циклопропанолов может быть применён для синтеза хиральных α -разветвлённых кетонов.

4. Pd-катализируемая *орто*-C-H функционализация амидов арилуксусных кислот, содержащих 2-(неопентилсульфинил)анилидную направляющую группу, может найти применение в синтезе потенциально биологически активных *орто*-бисацетоксилированных и *орто*-моноалкенилированных производных арилуксусных кислот.

5. Синтезированный с использованием метода диастереоселективного гидроксициклопропанирования (1*R*,2*S*)-2-((17*R*)-3 β -гидрокси-андрост-5-ен-17-ил)-1-изопентилциклопропилацетат проявил *in vitro* противоопухолевую активность в отношении линий клеток рака молочной железы (MCF-7) и рака простаты (22Rv1) и может быть использован для изучения механизма его биологического действия, а также в качестве соединения-лидера для поиска новых биологически значимых производных стероидов.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых научных журналах:

1-А. **Barysevich M. V.**, Kazlova V. V., Kukel A. G., Liubina A. I., Hurski A. L., Zhabinskii V. N., Khripach V. A. Stereoselective synthesis of α -methyl and α -alkyl ketones from esters and alkenes *via* cyclopropanol intermediates // Chem. Commun. – 2018. – Vol. 54, No. 22. – P. 2800-2803.

2-А. **Barysevich M. V.**, Aniskevich Y. M., Hurski A. L. Electrochemical synthesis of 2-bromoethyl and 2-iodoethyl ketones from cyclopropanols // Synlett – 2021. – Vol. 32, No. 19. – P. 1934-1938.

3-А. **Barysevich M. V.**, Laktsevich-Iskryk M. V., Krech A. V., Zhabinskii V. N., Khripach V. A., Hurski A. L. Palladium-catalyzed 2-(neopentylsulfinyl)aniline directed C-H acetoxylation and alkenylation of the arylacetamides // Eur. J. Org. Chem. – 2020. – Vol. 2020, No. 8. – P. 937-943.

4-А. **Barysevich M. V.**, Laktsevich-Iskryk M. V., Scherbakov A. M., Salnikova D. I., Andreeva O. E., Sorokin D. V., Shchegolev Y. Y., Hurski A. L., Zhabinskii V. N., Khripach V. A. Synthesis and biological activity of 21,22-cyclosteroids and their derivatives // Steroids – 2022. – Vol. 188. – 109135.

Тезисы докладов конференций:

5-А. **Barysevich M. V.**, Kazlova V. V., Kukel A. G., Liubina A. I., Hurski A. L., Zhabinskii V. N., Khripach V. A. Stereoselective synthesis of α -alkyl ketones from esters and alkenes *via* cyclopropanol intermediates // материалы VI Международной научной конференции «Химия, структура и функция биомолекул»: Минск, 22–25 мая 2018 г. / Институт биоорганической химии НАН Беларуси; редкол.: В. Н. Жабинский [и др.]. – Минск, 2018. – С. 111-112.

6-А. Hurski A. L., **Barysevich M. V.**, Iskryk M. V., Zhabinskii V. N., Khripach V. A. C-H acetoxylation and arylation of N-(2-(alkylsulfinyl)phenyl)-acetamides // материалы VI Международной научной конференции «Химия, структура и функция биомолекул»: Минск, 22–25 мая 2018 г. / Институт биоорганической химии НАН Беларуси; редкол.: В. Н. Жабинский [и др.]. – Минск, 2018. – С. 100-101.

7-А. **Barysevich M. V.**, Kazlova V. V., Kukel A. G., Liubina A. I., Hurski A. L., Zhabinskii V. N., Khripach V. A. Stereoselective synthesis of α -methylketones from esters and alkenes *via* cyclopropanol intermediates // International Conference on Organic Synthesis «Balticum Organicum Syntheticum»: book of abstracts, Tallinn, Estonia, 1-4 July 2018. – Tallinn, 2018. – P. 84.

8-А. **Barysevich M. V.**, Kazlova V. V., Kukel A. G., Liubina A. I., Hurski A. L., Zhabinskii V. N., Khripach V. A. Stereoselective synthesis of α -methylketones from esters and alkenes *via* cyclopropanol intermediates // «24th

Conference on Isoprenoids»: book of abstracts, Bialystok, Poland, 9-12 September 2018 – Bialystok, 2018. – P. 86.

9-A. **Barysevich M. V.**, Laktsevich-Iskryk M. V., Krech A. V., Zhabinskii V. N., Khripach V. A., Hurski A. L. 2-(Neopentylsulfinyl)aniline directed C-H functionalization // International Symposium on Synthesis and Catalysis «ISySyCat-2019»: book of abstracts, Evora, Portugal, 3-6 September 2019. – Evora, 2019. – P. 201.

10-A. **Barysevich M. V.**, Laktsevich-Iskryk M. V., Scherbakov A. M., Salnikova D. I., Andreeva O. E., Sorokin D. V., Shchegolev Y. Y., Hurski A. L., Zhabinskii V. N., Khripach V. A. Synthesis and biological activity of steroid derivatives with functionalized side chains // 7th International Conference on Chemistry, Structure and Function of Biomolecules: book of abstracts, Minsk, Belarus, 23-25 November 2021. – Minsk, 2021. – P.77.

11-A. Scherbakov A. M., **Barysevich M. V.**, Laktsevich-Iskryk M. V., Salnikova D. I., Andreeva O. E., Sorokin D. V., Shchegolev Y. Y., Hurski A. L., Zhabinskii V. N., Khripach V. A. Targeting androgen receptor splice variant 7 in 22Rv1 prostate cancer cells // Molecular Analysis for Precision Oncology Virtual Congress, 7-9 October 2021: Annals of Oncology. – 2021. – Vol. 32. – No. S6. – P. S1367.

12-A. **Barysevich M. V.**, Laktsevich-Iskryk M. V., Scherbakov A. M., Salnikova D. I., Andreeva O. E., Sorokin D. V., Shchegolev Y. Y., Hurski A. L., Zhabinskii V. N., Khripach V. A. 21,22-Cyclosteroids and their derivatives: synthesis and antiandrogenic effects // материалы Международной научно-практической конференции «Белорусские лекарства»: Минск, 23-25 ноября 2022 г. / Институт биоорганической химии НАН Беларуси; под общ. ред. Е. Н. Калиниченко – Минск, 2022. – P. 27.



РЕЗЮМЕ

Борисевич Мария Валерьевна

Диастереоселективное циклопропанирование и реакции гидроксициклопропанов в синтезе стероидов

Ключевые слова: циклопропанол, гидроксициклопропан, α -бромметилкетон, C-H функционализация, модифицированная боковая цепь, противоопухолевые агенты.

Цель работы: разработка метода синтеза гидроксициклопропанов с высокой диастереомерной чистотой, изучение региоселективных реакций изомеризации и функционализации циклопропанолов и применение полученных результатов в синтезе новых стероидных соединений.

Методы исследования: современные методы препаративного органического синтеза, 1D и 2D ЯМР-спектроскопия, ВЭЖХ/МС, ГХ/МС.

Полученные результаты и их новизна: разработан новый метод получения циклопропанолов с высокой диастереомерной чистотой из алкенов, содержащих стереоцентр в аллильном положении, и сложных эфиров. Разработан метод региоселективной изомеризации 1,2-дизамещенных циклопропанолов в α -метилкетоны с использованием $Mg(OMe)_2$, протекающей без эимеризации α -стереоцентра. С применением разработанного метода диастереоселективного циклопропанирования и последующих реакций функционализации осуществлён синтез новых стероидных производных с модифицированной боковой цепью, проявивших противоопухолевую активность в отношении линий клеток рака молочной железы (MCF-7) и рака простаты (22Rv1). Представлен новый электрохимический метод превращения циклопропанолов в α -галогенметилкетоны. Обнаружена новая 2-(неопентилсульфинил)анилидная направляющая группа, способствующая Pd-катализируемому окислительному арилированию циклопропанолов, а также *орто*-бисацетоксилированию производных арилукусусных кислот.

Рекомендации по использованию: разработанные подходы к получению и трансформациям циклопропанолов могут найти применение в синтезе биологически активных или лекарственных соединений.

Область применения: органическая химия, химия природных соединений.

РЭЗІЮМЭ

Барысевіч Марыя Валер'еўна

Дыястэрэаселектыўнае цыклапрапанаванне і рэакцыі гідроксіцыклапрапанаў у сінтэзе стэроідаў

Ключавыя словы: цыклапрапанол, гідроксіцыклапрапан, α -бромаметыл кетон, C-N функцыяналізацыя, мадыфікаваны бакавы ланцуг, супрацьпухлінныя агенты.

Мэта працы: распрацоўка метаду сінтэзу гідроксіцыклапрапанаў з высокай дыястэрэамернай чысцінёй, вывучэнне рэгіасэлэктывных рэакцый ізамерызацыі і функцыяналізацыі цыклапрапанолаў і выкарыстанне атрыманых вынікаў у сінтэзе новых стэроідных злучэнняў.

Метады даследавання: сучасныя метады прэпаратыўнага арганічнага сінтэзу, 1D і 2D ЯМР-спектраскапія, ВЭХ/МС, ГХ/МС.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: распрацаваны новы метады атрымання цыклапрапанолаў з высокай дыястэрэамернай чысцінёй з алкенаў, якія змяшчаюць стэраэцэнтр у алільным становішчы, і складаных эфіраў. Таксама распрацаваны новы спосаб ізамерызацыі 1,2-дызамешчаных цыклапрапанолаў у α -метылкетоны з выкарыстаннем $Mg(OMe)_2$, якая праходзіць без эпімерызацыі α -стэраэцэнтра. З выкарыстаннем распрацаванага метаду дыястэрэаселектыўнага цыклапрапанавання і наступных рэакцый функцыяналізацыі здзейснены сінтэз новых стэроідных вытворных з мадыфікаваным бакавым ланцугом, якія прадыманстравалі патэнцыйную супрацьпухлінную актыўнасць на лініях клетак рака малочнай залозы MCF-7 і прастаты (22Rv1). Прадстаўлены новы электрахімічны метады пераўтварэння цыклапрапанолаў у α -галагенметылкетоны. Выяўлена новая 2-(неапентылсульфініл)анілідная накіроўчая група, якая спрыяе Pd-каталізуванаму акісляльнаму арыляванню цыклапрапанолаў, а таксама *орта*-бісацэтаксіляванню вытворных арылвоцатных кіслот.

Рэкамендацыі па выкарыстанню: распрацаваныя падыходы да атрымання і трансфармацый цыклапрапанолаў могуць знайсці выкарыстанне ў сінтэзе біялагічна актыўных або лекавых злучэнняў.

Галіна выкарыстання: арганічная хімія, хімія прыродных злучэнняў.

SUMMARY

Borisevich Maria Valerievna

Diastereoselective cyclopropanation and reactions of hydroxycyclopropanes in steroid synthesis

Keywords: cyclopropanol, hydroxycyclopropane, α -bromomethyl ketone, C-H functionalization, modified side chain, antitumor agents.

The aims of the study: method development of the diastereoselective hydroxycyclopropanation, study of the regioselective isomerization and functionalization of cyclopropanols and the application of the obtained results in the synthesis of novel steroid compounds.

Methods of investigation: modern methods of preparative organic synthesis, 1D and 2D NMR-spectroscopy, HPLC/MS, GC/MS.

The results obtained and their novelty: a new method for obtaining diastereomerically pure cyclopropanols from alkenes bearing a stereocenter in the allyl position has been developed. A new method for $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ -mediated isomerization of 1,2-disubstituted cyclopropanols to α -methyl ketones without epimerization of the α -stereocenter has been developed. Using the developed method of diastereoselective cyclopropanation and subsequent functionalization reactions, the synthesis of new steroid derivatives with a modified side chain was carried out. Some of the steroid derivatives showed antitumor activity against breast cancer (MCF-7) and prostate cancer (22Rv1) cell lines. A new electrochemical method for the conversion of cyclopropanols to α -halomethyl ketones is presented. A new 2-(neopentylsulfinyl)anilide directing group has been discovered, which promotes Pd-catalyzed oxidative arylation of cyclopropanols, as well as *ortho*-bisacetoxylation of arylacetic acid derivatives.

Application guidelines: the developed approaches to the preparation and transformations of cyclopropanols can be used in the synthesis of biologically active or medicinal compounds.

Fields of application: organic chemistry, chemistry of natural compounds.