

На правах рукописи



ШЕШЕНЕВ Андрей Евгеньевич

**ДИАСТЕРЕО- И ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНЫЕ
ТРАНСФОРМАЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ
БРОМОЦИКЛОПРОПАНА И ЦИКЛОПРОПЕНА**

(02.00.03 – Органическая химия)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва-2006

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, а также на Химическом факультете университета Уэльса (Бангор, Великобритания).

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Болесов Иван Григорьевич.

Официальные оппоненты: доктор химических наук
Формановский Андрей Альфредович,
доктор химических наук
Ковалев Владимир Васильевич.

Ведущая организация: ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН

Защита состоится "19" _____ мая _____ 2006 г. в 11.00 часов на заседании Диссертационного совета Д 501.001.97 по химическим наукам при Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова по адресу: 119992, Москва, ГСП-2, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Химический факультет МГУ, аудитория 446.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова.

Автореферат разослан "19" _____ апреля _____ 2006 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета,
кандидат химических наук



Кардашева Ю.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность проблемы. Функционализированные моно- и полигалогеноциклопропаны, как правило, доступные из алкенов, являются удобными предшественниками на пути к многим классам теоретически интересных и практически полезных веществ, среди которых значительное внимание привлекают объекты, обеспечивающие возможности контроля важнейших функций животных и растительных организмов. Для синтеза таких соединений часто требуется поиск и разработка эффективных методов получения простейших моно-, ди- и полифункциональных производных циклопропана и циклопропена, в том числе и энантиомерно чистых, часто используемых в качестве строительных блоков.

Настоящее исследование актуально в связи с тем, что оно направлено на разработку эффективных методов получения полифункциональных производных циклопропана (например, аналогов кислот пиретроидов), простейших 1- или 3-фенилциклопропенов и их производных и использование последних в диастерео- и энантиоселективном синтезе.

Цель работы:

– Поиск и разработка удобных и эффективных методов получения 1- и 3-фенилциклопропенов и их производных, а также исследование их селективных превращений в реакциях [4+2]- и [3+2]-циклоприсоединения, еновых конденсациях и др.;

– Разработка селективных методов получения аналогов *цис*-хризантемовой кислоты, исходя из доступных функциональных производных 2,2-дибromo-3,3-диметилциклопропана.

Научная новизна работы определяется тем, что в ней впервые:

– разработаны эффективные и селективные схемы генерирования 3-фенилциклопропена, его 1-R- и 1-R-2-R'-производных, основанные на реакциях *гем*-дибromoциклопропана с метиллитием;

– предложен метод получения энантиомеров *транс*-3-фенил-2,2-дибromoциклопропанкарбоновой кислоты – предшественника 3-фенилциклопропенов;

– установлено, что пути превращения триметилсилилциклопропилидена, генерированного из 2,2-дибromo-1-триметилсилил-3-фенилциклопропана и метиллития, определяются *цис*- или *транс*-стереохимией заместителей исходного дибромиды;

– найден эффективный способ генерирования 1-фенилциклопропена, основанный на реакции 1-бromo-2-фенилциклопропана с *трет*-бутилатом калия в ТГФ;

– предложена схема механизма еновой конденсации 1-триметилсилил-2-N(D)-3-фенилциклопропена, оказавшейся полезной для получения трициклопропа-



нов, в том числе хиральных за счет многократной асимметрической индукции, реализуемой в энантиоселективном варианте реакции;

– показано, что 1-ацилоксиметил-производные 2,2-дибромо-3,3-диметилциклопропана могут быть удобными предшественниками аналогов *цис*-хризантемовой кислоты.

Практическая ценность работы. Предложены: а) эффективные и селективные схемы генерирования 3-фенилциклопропена и его производных, которые могут быть использованы в качестве полезных синтонов на пути к карбо- и гетероциклическим соединениям; б) удобный препаративный способ генерирования 1-фенилциклопропена; в) простой селективный метод получения би- и трициклопропанов с помощью еновой конденсации 1-триметилсилил-3-фенилциклопропена; г) эффективный и селективный метод синтеза аналогов *цис*-хризантемовой кислоты.

Апробация работы. Отдельные части работы представлены на Международных конференциях студентов и аспирантов по фундаментальным наукам “Ломоносов-2003” (Москва, апрель 2003) и ”Ломоносов-2004” (Москва, апрель 2004), Седьмой Международной конференции “Химия карбенов и родственных интермедиатов” (Казань, июнь 2003), Международной научно-технической конференции “Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений” (Самара, июнь 2004), Международной молодежной конференции “Современные тенденции органической химии” (Санкт-Петербург, июнь 2004).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 3 статьи и 5 тезисов докладов на конференциях.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы и приложения, изложенных на 223 страницах. Работа содержит 95 схем, 10 рисунков, 39 таблиц, более 146 ссылок на работы отечественных и зарубежных авторов.

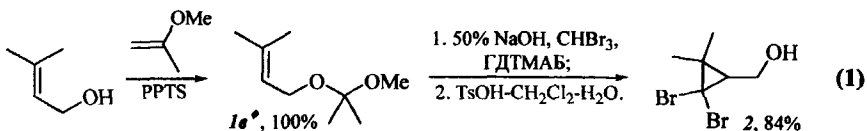
Автор выражает глубокую признательность профессорам М.С. Бэрду¹ и А.С. Шашкову², докторам Д.Р. Дуллами¹, А.К. Крофт¹ и И.О. Робертсу¹, к.х.н. А.Л. Жузе³, А.В. Низовцеву⁴, В.В. Тверезовскому⁵, З.А. Стариковой⁶ за оказанную помощь и поддержку в проведении этого исследования.

¹ Department of Chemistry, University of Wales, Bangor, UK; ² ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, РФ; ³ ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва, РФ; ⁴ Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, РФ; ⁵ Department of Biocomposites, University of Wales, Bangor, UK; ⁶ ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, РФ

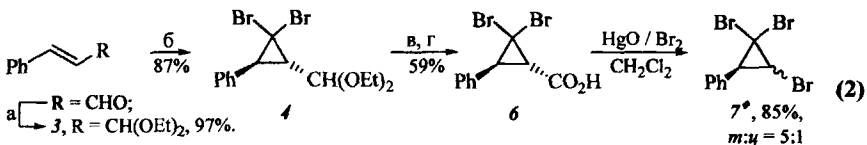
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

1. Синтез исходных соединений.

Карбинол **2**¹ получен в результате дибромоциклопропанирования *O*-защищенного с помощью 2-метоксипропена пренилового спирта (схема 1).

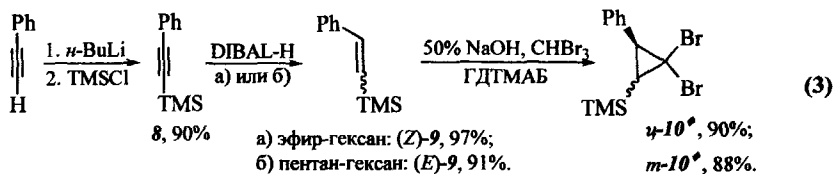


Кислота **6** получена в несколько стадий из *транс*-коричного альдегида с суммарным выходом 50% (схема 2). Бромодикарбоксилированием ее по Хундиккеру приготовлен трибромид **7**².



а) HC(OEt)₃, NBS, EtOH; б) 50% NaOH, CHBr₃, ГДТМАБ; в) HCl-ТГФ; г) Окисление по Джонсу.

Индивидуальные стереоизомеры *ц*-10* и *т*-10* синтезированы дибромоциклопропанированием алкенов (*Z*)-**9** и (*E*)-**9**, доступных из фенилацетилена (схема 3).



2. Диастереоселективный синтез аналогов кислот пиретроидов.

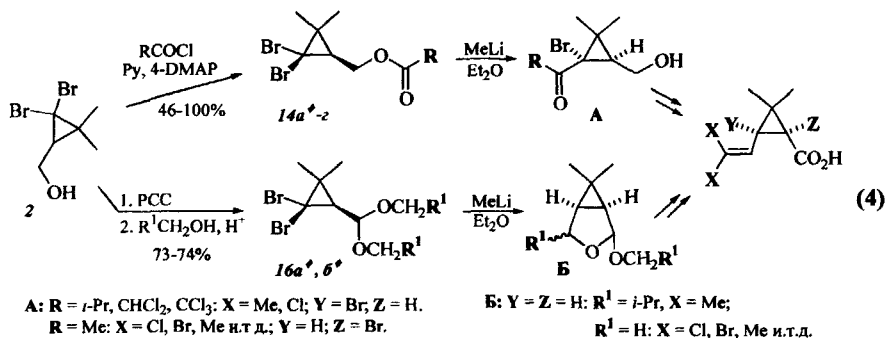
2.1. Выбор исходных объектов и возможных путей синтеза *цис*-хризантемовой кислоты и ее бром-аналогов.

Переход к *цис*-хризантемовой кислоте и ее бром-аналогам предполагал расширение инициируемых метиллитием внутримолекулярных перегруппировок

¹ Номера синтезированных соединений идентичны таковым в диссертации.

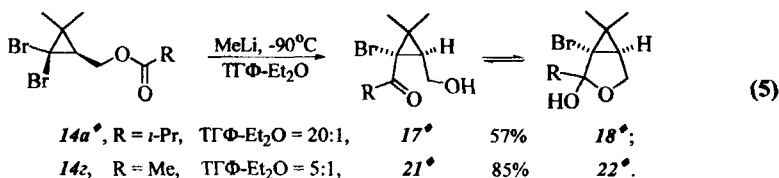
² Здесь и далее символ * используется для веществ, синтезированных впервые и полностью охарактеризованных спектральными и аналитическими данными.

производных 2,2-дибромциклопропилметанола – реакции *цис*-1,4-О,С-миграции ацильной группы [Tverezovsky V.V. et al. // *Tetrahedron* **2000**, p. 4799] и 1,5-С-Н-вндерения циклопропилидена [Skattebol L. et al. // *Acta Chem. Scand. Ser. B.* **1983**, p. 681] – на 1-ацилоксиметил- и 1-(*бис*-алкокси)метил-2,2-дибromo-3,3-диметилциклопропаны, доступные из **2** в стандартных условиях (схема 4). Ожидалось, что эти реакции могут быть эффективными на пути к 1-бromo-*цис*-оксикетонам (**A**) и 3-оксабицикло[3.1.0]-гексанам (**B**), а выбор групп (**R** и **R**¹), переносимых за счет упомянутых перегруппировок, предполагал возможность дальнейшей их трансформации в традиционные для пиретроидов (или их аналогов) заместители в малом цикле.



2.2. Реакции 1-ацилоксиметил-2,2-дибromo-3,3-диметилциклопропанов с метиллитием.

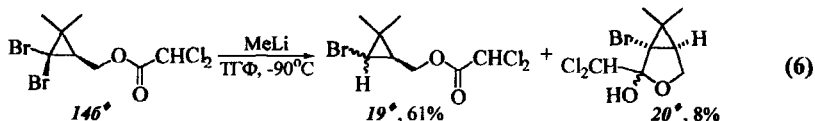
Реакции изобутирата **14a*** и ацетага **14z** с метиллитием при -90°C в смеси абсолютных ТГФ и эфира¹ привели к ожидаемым продуктам дебромоацилирования **17*** и **18*** (57%), **21*** и **22*** (85%), соответственно. При этом оптимальное объемное соотношение растворителей (ТГФ:эфир) составило 20:1² для **14a*** и 5:1 для **14z** (схема 5).



¹ Использование смеси растворителей, которые перегоняли над натрием непосредственно перед экспериментом, оказалось выгоднее использования эфира, поскольку при этом удалось избежать образования карбинола **2**, трудноотделимого от продуктов переноса.

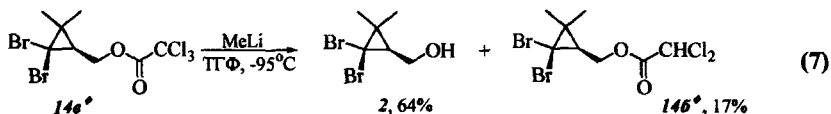
² В соотношении учитывался также объем эфира из эфирного раствора метиллития

Дихлороацетат **146*** в тех же условиях (MeLi, ПФ, -90°C) образовал продукт переноса дихлороацетильной группы (соединение **20***) с низким выходом; основным продуктом этой реакции оказался монобромозфир **19*** (схема 6).



Наиболее важным фактором, определяющим такое направление реакции, по-видимому, можно считать относительно высокую С-Н кислотность дихлороацетильного фрагмента исходного дибромиды. В связи с этим вероятная последовательность стадий на пути к монобромозфиру **19*** от дибромиды **146*** включает литиирование CBr_2 фрагмента соединения **146*** и последующий внутри- или межмолекулярный перенос протона от дихлороацетильной группы к генерированному анионному фрагменту циклопропильной группы, блокирующий реакцию ацильного переноса.

В результате реакции трихлороацетата **146*** с метиллитием образовалась смесь карбинола **2** (64%) и дихлороацетата **146*** (17%) (схема 7).

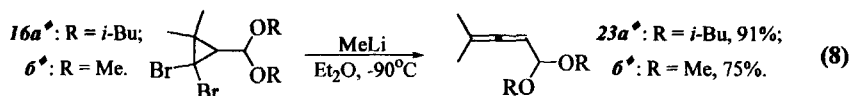


Возможно, этот результат обусловлен тем, что трихлорометильная группа субстрата **146*** активирует карбонильную функцию к нуклеофильной атаке метиллития, и этот процесс идет быстрее, чем обмен атома брома фрагмента CBr_2 на литий. Более того, образование дихлороацетата **146***, по-видимому, указывает на селективный обмен атома хлора на литий в присутствии *гем*-дибромфрагмента в малом цикле.

2.3. Реакции 1-(бис-алкокси)метил-2,2-дибromo-3,3-диметилциклопропанов с метиллитием.

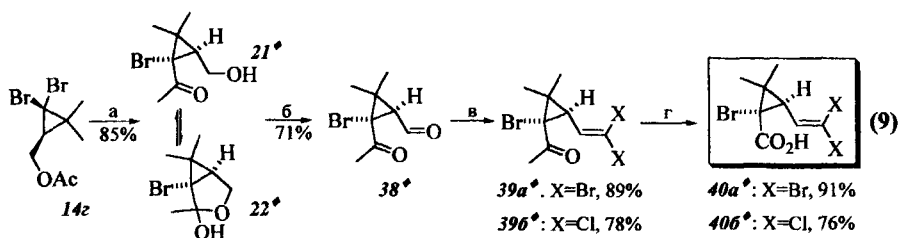
Взаимодействие ацеталей **16a***, **6*** с метиллитием в эфире при -90°C привело с хорошими выходами к образованию алленов **23a***, **6*** (схема 8), при этом продуктов 1,5-С-Н-внедрения промежуточно генерируемого в этих условиях циклопропилидена обнаружено не было. Полученные производные аллена **23a***, **6*** представляют оче-

видный интерес как доступные полифункциональные соединения для синтеза алифатических, карбоциклических, спирановых и др. систем.



2.4. Синтез 1-бromo-аналогов *цис*-дельтаметриновой и -перметриновой кислот.

На этом этапе работы кетоспирт 21^* был превращен в кетоальдегид 38^* с помощью PCC. Последующие реакции соединения 38^* с тетрабромуглеродом или с тетрахлоруглеродом и трифенилфосфинем привели к дигаловинилциклопропанам $39a^*$ и $39b^*$, соответственно. Галоформной реакцией этих метилкетонов с гипохлоритом натрия в водном 1,4-диоксане были получены 1-бromo-аналоги *цис*-дельтаметриновой $40a^*$ и -перметриновой $40b^*$ кислот с выходами 49% – для $40a^*$ и 36% – для $40b^*$, считая на $14z$ (схема 9).



а) 1.3 мол. экв. MeLi, ТГФ–Et₂O, -90°C; б) 2.2 мол. экв. PCC, CH₂Cl₂–Al₂O₃; в) 3.6 мол. экв. Ph₃P, 1.8 мол. экв. CX₄ (X = Br, Cl), CH₂Cl₂; г) NaOCl, 1,4-диоксан–H₂O, 0–5°C.

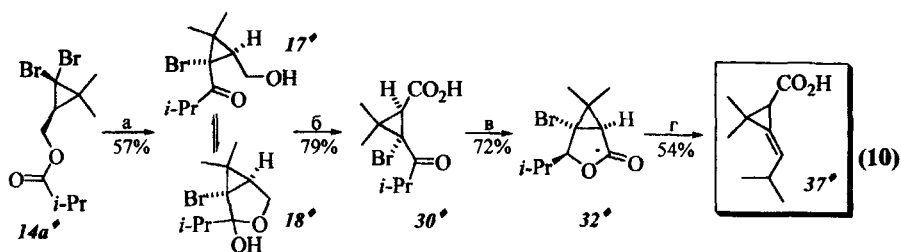
2.5. Синтез изомера хризантемовой кислоты.

Каталитическое окисление смеси 17^* и 18^* иодной кислотой в присутствии гидрата трихлорида рутения привело к кетокислоте 30^* . Это соединение оказалось удобным для получения интересных полифункциональных циклопропанов, например, изомера хризантемовой кислоты 37^{*1} , синтез которого включал селективный переход от 30^* к bromолактону 32^{*2} с его последующим восстановительным раскрытием при

¹ К сожалению, метиленилциклопропан 37^* не удалось изомеризовать в хризантемовую кислоту действием *t*-BuOK в ДМСО [ср. с Billups W E. et al // *J. Org. Chem.* 1972, p 3676].

² *эндо*-Положение изопропильной группы bromолактона 32^* установлено из данных NOESY

действии цинка в этаноле (схема 10).



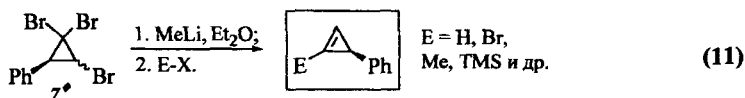
а) 1.3 мол экв. MeLi, ТГФ–Et₂O, -90°C; б) 2 1 мол. экв. H₂IO₆, 0.02 мол.% RuCl₃, CCl₄–MeCN–H₂O; в) 1. NaBH₄, MeOH; 2. HCl, 1,4-диоксан; г) Zn, EtOH, Δ

Таким образом, доступные из пренилового спирта 1-ацилосиметил-производные 2,2-дибromo-3,3-диметилциклопропана могут быть удобными предшественниками аналогов *цис*-хризантемовой кислоты.

3. Генерирование и стереоселективные превращения 3-фенилциклопропена и его производных.

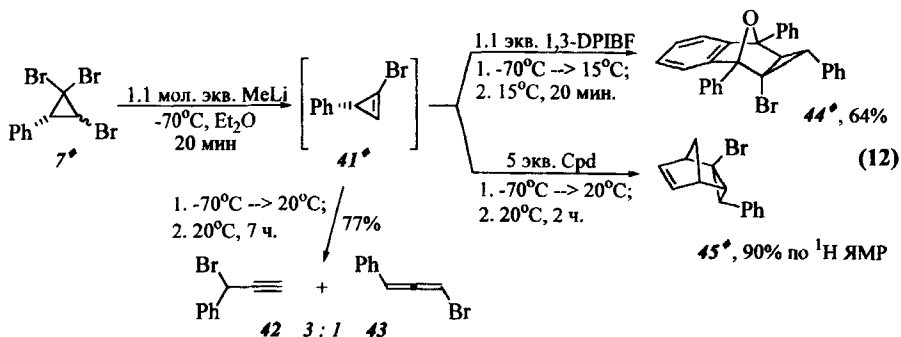
3.1. Выбор схемы синтеза 3-фенилциклопропенов.

Среди общих методов получения циклопропенов [Baird M.S. // *Houben-Weyl, Methods Org Chem.*, Ed. de Meijere A., 1997, E 17d, p. 2695] нашим целям удовлетворяла схема, основанная на превращениях 1,1,2-трибromoциклопропана 7^o в реакциях с метиллитием (схема 11).



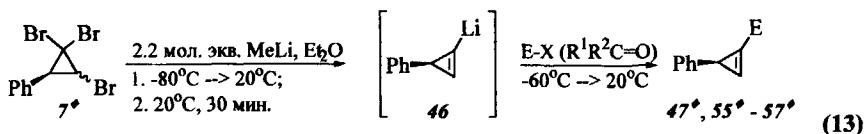
3.2. Генерирование и фиксация 1-бromo-3-фенилциклопропена.

Обработка трибромида 7^o метиллитием (1.1 мол. экв.) в эфире при -70°C привела к образованию циклопропена 41^o, который полностью перегруппировался за 7 ч при 20°C в смесь ацетилена 42 и аллена 43 (схема 12). При генерировании этого соединения *in situ* в присутствии 1,3-DPIBF и Cp_d его удалось идентифицировать в виде двух [4+2]-циклоаддуктов 44^o и 45^o.



3.3. Синтез 3-фенилциклопропена и его 1-R-производных.

Реакция трибромида **7*** с 2.2 мол. экв. MeLi в эфире при $-80^{\circ}\text{C} \rightarrow 20^{\circ}\text{C}$ привела к промежуточному образованию **41***, который далее *in situ* за счет второго мольного эквивалента метиллития претерпевал стадию бромо-литиевого обмена, завершившуюся генерированием карбаниона **46** – удобного предшественника 3-фенилциклопропена (**47***) и его производных **55*¹** – **57*** (схема 13).



E-X: H₂O (MeOH), TMSCl, MeI;

R¹R²C=O: Me₂C=O.

№	47*	55*	56*	57*
E	H	TMS	Me	C(OH)Me ₂

* по ¹H ЯМР %

При обработке карбаниона **46** водой или метанолом при -40°C с последующим концентрированием образовавшегося раствора при -20°C была получена смесь продуктов, содержащая по данным ¹H ЯМР до 35% 3-фенилциклопропена (**47***). Если к этому образцу непосредственно в ЯМР-ампуле прибавить 1,3-DPIBF, то за 5 мин при 20°C **47*** полностью трансформируется в единственный аддукт **48*** (см. схему 14).

Несмотря на быстрые самопроизвольные превращения 3-фенилциклопропена в конденсированном состоянии, это соединение оказалось стабильным в течение одной недели при 20°C в виде 3%-ного раствора в дейтерохлороформе; при этом индивидуальные продукты его дальнейших превращений идентифицировать не удалось.

¹ Генерирование и еновые реакции этого соединения описаны подробнее в разделе 5

Судя по расчетным данным (*ab initio*, метод V3LYP/6-31G*), для 3-фенилциклопропена наиболее стабильна бисекторная конформация фенильной группы, в которой барьер вращения оценивается величиной 13.7 кДж/моль. ВЗМО предпочтительной конформации 3-фенилциклопропена и конформация, имеющая наименьшую рассчитанную энергию, представлены на рис. 1.

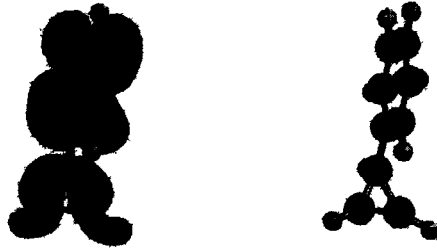
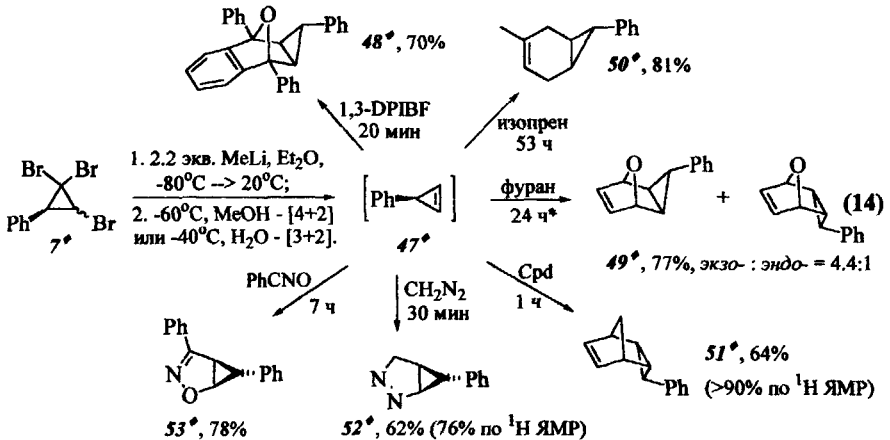


Рис. 1. ВЗМО и предпочтительная конформация 3-фенилциклопропена (47°).

3.4. Селективные циклоприсоединения 3-фенилциклопропена.

При генерировании и использовании *in situ*, 3-фенилциклопропен оказался полезным синтоном в селективном синтезе карбо- и гетероциклических соединений с помощью реакций [4+2]- и [3+2]-циклоприсоединения. Циклоаддукты 48°–53° были получены с хорошими выходами в мягких условиях (эфир, 20°C) из 47° и 1,3-диенов (1,3-DPIBF, Cpд, фуран, изопрен), окиси бензнитрила и диазометана (схема 14).



* во всех случаях указаны: а) время перемешивания реакционной смеси при 20°C; б) выделенный выход аддуктов в расчете на 7°.

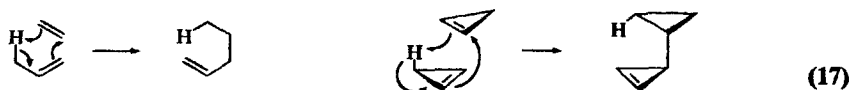
кислотность оказалась существенно выше по сравнению с кислотностью протонов CH_2 -группы бромида 12.

Следует отметить, что найденный способ генерирования 1-фенилциклопропена выгоднее двух известных схем его получения [Lee G.-A. et al. // *J. Org. Chem.* 2004, p. 8949; Stoll A.T. et al. // *Tetrahedron Lett.* 1985, p. 5671.] как более дешевый и не требующий использования пониженных температур и литийорганических соединений.

5. Стереоконтроль в еновых реакциях 1-триметилсилил-2-Н(D)-3-фенилциклопропена.

5.1. Введение.

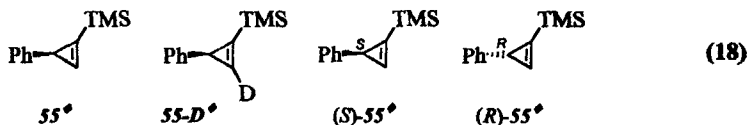
К еновым реакциям, называемым также «еновые реакции Альдера», относят превращения, в которых алкен («ен»), содержащий аллильный атом водорода, взаимодействует с кратной связью («енофил») с образованием двух новых σ -связей и миграцией π -связи. Впервые в 1969 г сходная схема была предложена Доудом и Гоулдом для димеризации циклопропена, однако, в этом случае невозможно извлечь информацию относительно диастероселективности реакции (схема 17).



еновая реакция Альдера

Dowd P. and Gold A. *Tetrahedron Lett.* 1969, p. 85.

С этой точки зрения удобными объектами для исследования еновых реакций циклопропенов могут быть 1,3-дизамещенные циклопропены 55^* , 55-D^* , (*S*)- и (*R*)- 55^* (схема 18).



Изучение свойств 1-триметилсилил-3-фенилциклопропена (55^*) показало, что это соединение в мягких условиях претерпевает самопроизвольную регио- и стереоселективную еновую ди- и тримеризацию с образованием единственного димера и двух тримеров в соотношении 5:3:1, соответственно.

Возможные пути образования (В–Е) упомянутых олигомерных соединений¹ могут приводить к структурно- или диастереомерно-различным (пары 65^s и $65e$, 73^s и $73a$, схемы 19, 20²) веществам. Если вопрос о структурном результате реакции димеризации был выяснен при помощи спектроскопии ЯМР, то относительная конфигурация образующегося диастереомера (65^s или $65e$) была определена с помощью рентгеноструктурного анализа (рис. 2). Из этих данных следует образование димера 65^s , что возможно лишь в случае *эндо*-переходного состояния, образованного из *идентичных энантиомеров* 1-триметилсилил-3-фенилциклопропена (В, схема 19).

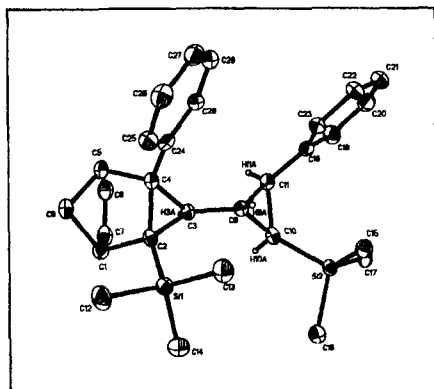
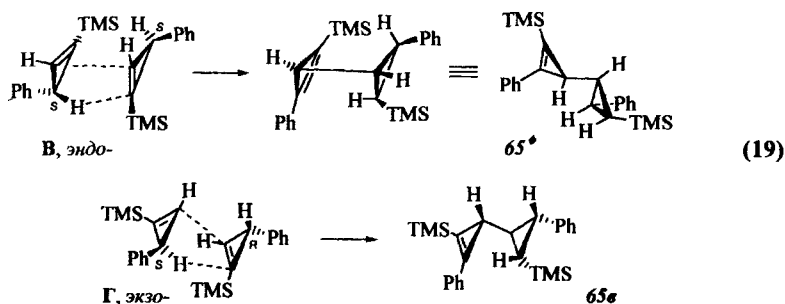


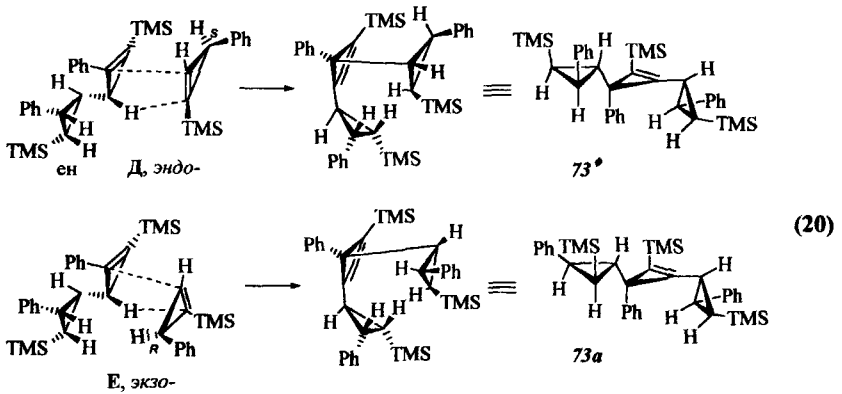
Рис. 2. Структура [4+2]-циклоаддукта димера 65^s и C_{2d} по данным РСА

К сожалению, ни одно из тримерных соединений [по данным ЯМР для основного тримера – это один из диастереомеров 73^s или $73a$, схема 20] не удалось получить в виде, пригодном для РСА. Но поскольку эти продукты образуются в ходе сновой реакции между 65^s и 55^s , то выявление пути образования димера (В, схема 19) облегчило определение их относительной конфигурации.

В итоге, возможное строение основного тримера (идентично 73^s , схема 20) ус-

¹ Следует заметить, что в рамках автореферата не рассматриваются возможные схемы образования структурных изомеров енового димера и диастереомеров минорного тримера 74^s .

² Здесь и далее на схемах еновых процессов представлена только (*S*)-энантиомерная серия циклопропена 55^s



тановлено с помощью еновой конденсации 1-триметилсиллил-3S-фенилциклопропена [(S)-55°] (см. раздел 5.7), ситуация со структурой минорного тримера 74° (см. схему 25) пока не вполне ясна.

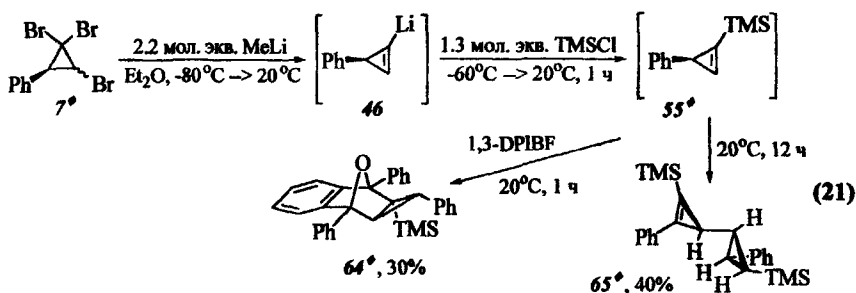
5.2. Генерирование и фиксация 1-триметилсиллил-3-фенилциклопропена.

Циклопропен 55° приготовлен по двум схемам, основанным на селективных превращениях трибромида 7° и дибромида *m*-10° с метиллитием. Сравнение этих схем (таблица 1) показывает, что вторая оказывается предпочтительнее, поскольку способствует: а) увеличению выхода и чистоты мономера 55°; б) образованию препаративных количеств тримеров, которые теперь стали доступными для изучения.

Таблица 1. Генерирование циклопропена 55°, исходя из 7° и *m*-10°.

Условия генерирования и еновых превращений 55°	Из трибромида 7°	Из дибромида <i>m</i> -10°
Температура, время	20°C, 1 ч	-90 – -50°C, 15–20 мин
Кол-во метиллития	2.2 мол. экв.	1.15 мол. экв.
Электрофил	1.3 мол. экв. TMSCl	–
Содержание 55° по ¹ H ЯМР	~60–65%	96%
Условия еновой реакции	12–15 ч, 20°C, Ar	12–15 ч, 20°C, Ar
Препаративный выход продуктов еновой реакции	димер 65° – 40%, тримеры – ~5%	димер 65° – 49%, тримеры 73°, 74° – 41%
Выход других продуктов	LiBr – 1.0 мол. экв., LiCl – 1.2 мол. экв., MeBr – 2.0 мол. экв., 71° – ~10%	LiBr, MeBr – 1.0 мол. экв., 66 – 4%

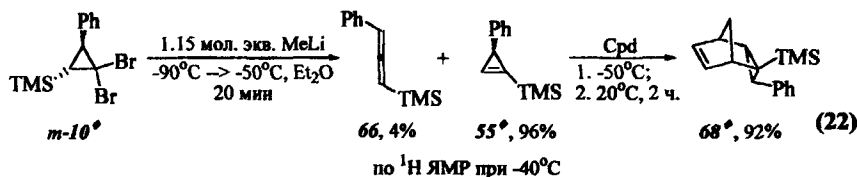
При обработке трибромида **7°** метиллитием (2.2 мол. экв.) в эфире генерирован анион **46** (см. раздел 3.3), фиксация которого с помощью триметилхлоросилана привела к циклопропену **55°**, который был выделен в виде [4+2]-циклоаддукта **64°** с 1,3-DPIBF с выходом 30%. В отсутствие перехватчика эта реакция привела лишь к димерному **65°**, выделенному с выходом 40% (схема 21), относительная конфигурация которого следует из данных РСА (рис. 2).



Соединение **65°** оказалось неактивным по отношению к 1,3-DPIBF и фурану при 20°C. Однако, оно легко образовывало аддукты в реакциях с Crd и нитрилоксидами (см. раздел 5.4).

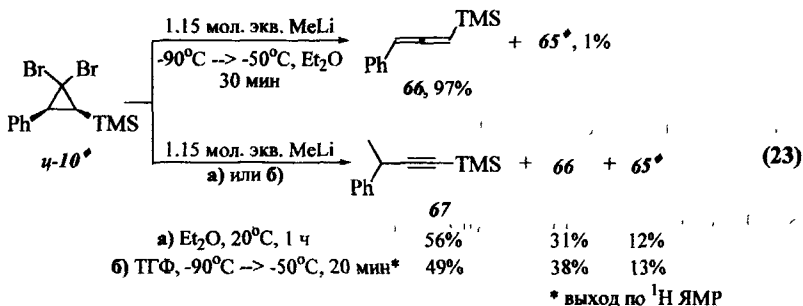
Другой метод генерирования циклопропена **55°** включал использование иницируемой метиллитием перегруппировки 1,1-дибромо-2-триалкилсилилциклопропанов в 1-триалкилсилилциклопропены за счет 1,2-миграции триалкилсилильной группы в промежуточно образующемся циклопропилидене. Этот общий подход был предложен профессором Бэрдом М.С. с сотрудниками [Baird M.S. et al. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1993, p. 1373.].

Обработка дибромида *m*-**10°** метиллитием в эфире при -90°C и последующее гашение реакционной массы водой при -50°C привели с почти количественным выходом к циклопропену **55°** (96%) и с 4%-ным выходом к аллену **66** (схема 22). Соединение **55°** вновь трансформировалось по еновой схеме при 20°C (раздел 5.4), однако, было успешно идентифицировано при помощи ЯМР при -40°C. В присутствии Crd, который прибавляли к смеси непосредственно при -50°C, циклопропен **55°** удалось



уловить в виде аддукта 68^* с выходом 92% в расчете на исходный $m-10^*$.

Необходимо отметить, что стереоизомерный дибромид $\eta-10^*$ в тех же условиях (MeLi, Et₂O, -90°C → -50°C) с почти количественным выходом образовал аллен 66 . При 20°C или в среде ТГФ при -90°C основным продуктом реакции был ацетилен 67 ; аллен 66 получен в этих условиях с более низким выходом. Образование циклопропена 55^* из соединения $\eta-10^*$ оказалось невыгодным, о чем свидетельствует 12–13%-ный выход 65^* (схема 23).

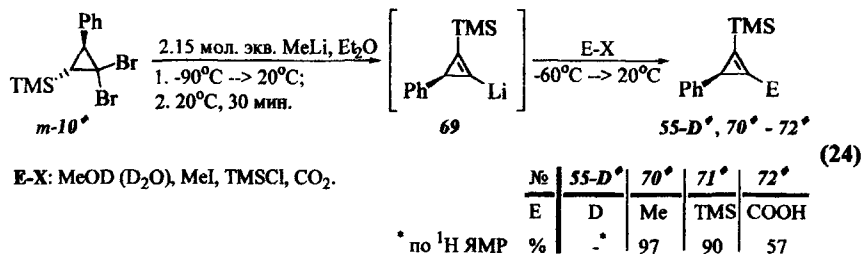


Результаты, представленные на схемах 22, 23, свидетельствуют о том, что пути превращения триметилсилилциклопропилидена, генерированного из 2,2-дибromo-1-триметилсилил-3-фенилциклопропана и метиллития, в аллен или 1-триметилсилилциклопропен определяются *цис*- или *транс*-стереохимией заместителей (Ph и TMS) исходных дибромидов. Возможно, это обусловлено стерическим контролем со стороны фенильного заместителя, который в случае $\eta-10^*$ препятствует 1,2-переносу триметилсилильной группы в промежуточно образующемся циклопропилидене. Однако, возможны и другие эффекты, связанные со стереохимией бромолитиевого обмена при атаке метиллитием *гем*-дибромофрагмента исходных η -, $m-10^*$ или с образованием в ходе реакции более сложных интермедиатов.

5.3. Синтез 1-триметилсилил-2-R-3-фенилциклопропенов.

Для получения этих 3-фенилциклопропенов дибромид $m-10^*$ обрабатывали 2.15 мол. экв. метиллития в эфире при -90°C → 20°C. При этом генерируемый в диапазоне -90°C – -50°C циклопропен 55^* далее *in situ* металлируется вторым мольным эквивалентом метиллития с образованием карбаниона 69 – удобного предшественника соединений $55-D^{*1}$, 70^* – 72^* (схема 24).

¹ Новые реакции этого соединения описаны в разделе 5.4.

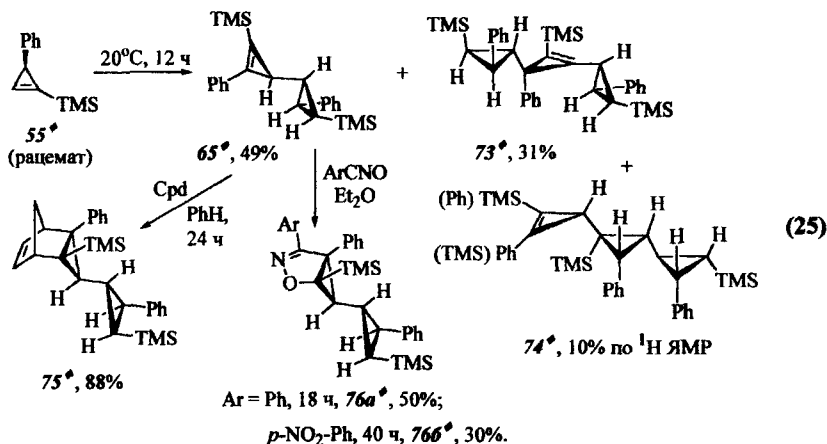


E-X: MeOD (D₂O), MeI, TMSCl, CO₂.

Получить сходный продукт в реакции **69** с хлоругольным эфиром не удалось; в то же время соединения **70** – **72** оказались стабильными более месяца при 20°C и не взаимодействовали с 1,3-DPIBF и фураном (20°C, 3 дня).

5.4. Еновая ди- и тримеризация 1-триметилсилил-3-фенилциклопропена и его 2D-аналога.

Если обработку эфирного раствора соединения **55**^{*}, полученного в результате реакции дибромидом *m-10*^{*} с метиллитием (раздел 5.2), проводить при 20°C в отсутствие перехватчика, то через ~12 часов **55**^{*} исчезает и в реакционной смеси обнаруживаются **65**^{*} и два тримерных соединения – **73**^{*} и **74**^{*} (схема 25). Продукты **65**^{*} и **73**^{*} выделены при помощи хроматографии на силикагеле с выходами 49% и 31%, соответственно; при этом продукт **74**^{*} в индивидуальном состоянии выделить не удалось.

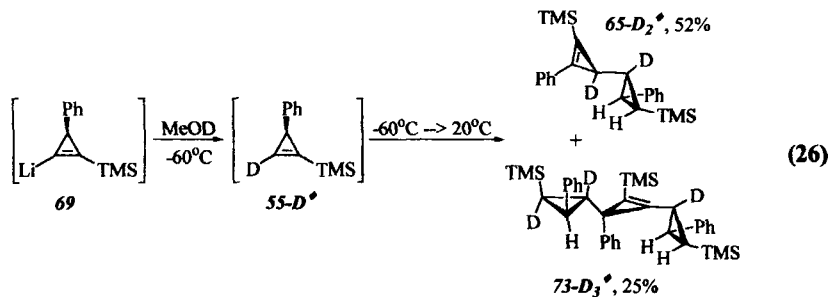


В мягких условиях **65**^{*} образует с циклопентадиеном кристаллический *эндо*-аддукт **75**^{*}, относительная конфигурация которого определена методом PCA (рис. 2).

Однако, в тех же условиях ни один из тримеров не реагирует с активными диенами (Срд, 1,3-DPIBF, фуран) и диазометаном. Реакция **65*** с окисями нитрилов, генерированными *in situ* из соответствующих хлоридов гидроксамовых кислот и триэтиламина при -15°C , завершается образованием единственных аддуктов **76a***, **6*** (схема 25).

Строение всех соединений, представленных на схеме 25, было изучено с помощью спектроскопии ЯМР (^1H , ^{13}C , COSY, HMQC, NOESY, HMBC) и масс-спектрометрии высокого разрешения.

2-Дейтеро-производное **55-D***, генерированное из карбаниона **69** (раздел 5.3) при помощи MeOD при -60°C , не удалось идентифицировать в условиях, в которых зафиксирован циклопропен **55*** (^1H ЯМР, -40°C , раздел 5.2). Вместо ожидаемого соединения **55-D*** были выделены вещества **65-D₂*** (52%) и **73-D₃*** (25%) (схема 26).



Этот неожиданный результат, возможно, обусловлен более высокой скоростью еновой реакции дейтеро-производного **55-D*** по сравнению с рассмотренным выше циклопропеном **55***, что могло быть следствием вторичного изотопного эффекта дейтерия, оказавшегося значительным при превращении двух псевдо-*sp* C-H(D) связей в C-H(D) связи циклопропана¹. Предварительные расчеты *ab initio* по методу B3LYP/6-31G* модельной димеризации 1,2-дидейтероциклопропена для каждого из возможных переходных состояний еновой реакции показывают, что для *экзо*-переходного состояния энергия активации процесса лишь на 1.9 кДж/моль ниже, чем для той же реакции циклопропена. В случае *эндо*-переходного состояния эта величина оказывается на 0.9 кДж/моль ниже, чем в аналогичной реакции циклопропена. Таким образом, полученные расчетные данные также указывают на возможное увеличение скорости еновой реакции циклопропенов в случае замены протона у двойной связи малого цикла на атом дейтерия.

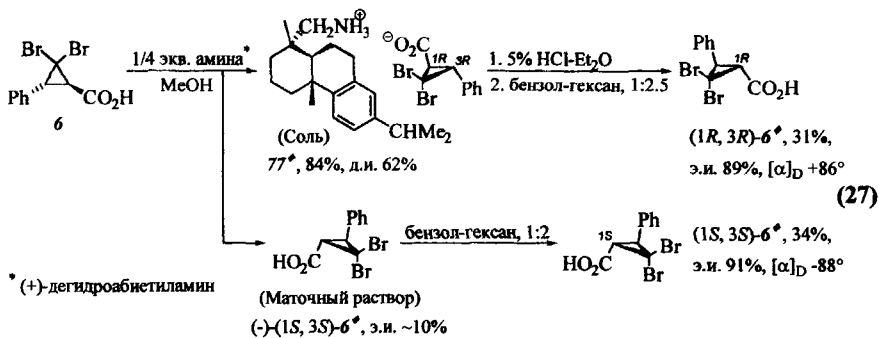
¹ См. схемы 19 и 20 (раздел 5.1), на которых представлены пути образования соединений **65*** (В) и **73*** (Д)

Найденная диастереоселективность в синтезе и превращениях **65**^{*} представляет интерес в связи с возможностями направленного синтеза би- и трициклопропанов.

5.5. Разделение энантимеров *транс*-3-фенил-2,2-дибромоциклопропанкарбоновой кислоты через диастереомерные соли с (+)-дегидроабетиламином.

Индивидуальные энантимеры кислоты **6**, необходимые для синтеза хиральных 1-*R*-3-фенилциклопропанов, получены при использовании (+)-дегидроабетиламина – дешевого и малотоксичного природного амина. Схема разделения кислоты (±)-**6** включала два основных этапа: 1) синтез диастереомерной соли **77**^{*}; 2) обогащение (+)- и (-)-кислот, выделенных непосредственно из **77**^{*} [(+)-, э.и. 62%] и маточного раствора [(-)-, э.и. 10%].

К сожалению, соль **77**^{*}, приготовленную из (±)-**6** и 0.25 мол. экв. хирального амина, не удалось перекристаллизовать из типичных растворителей, часто используемых для этих целей. Однако, оказалось, что растворимость рацемата **6** в смесях бензола с гексаном при 5°C гораздо ниже, чем растворимость хиральных (+)- и (-)-кислот. Это обстоятельство в результате позволило приготовить энантимеры (+)-(*1R*, *3R*)-**6**^{*}, э.и. 89% и (-)-(*1S*, *3S*)-**6**^{*}, э.и. 91% (схема 27).

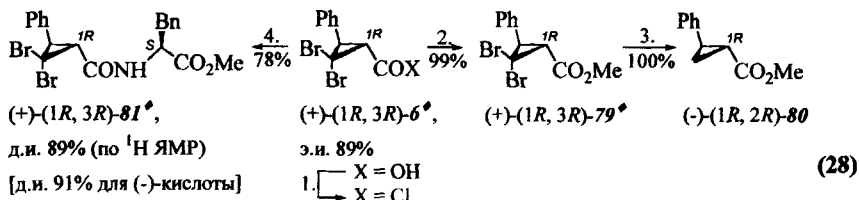


5.6. Абсолютная конфигурация и энантиомерный избыток кислот (+)-**6**^{*} и (-)-**6**^{*}.

Энантиомерный избыток полученных хиральных кислот (+)-**6**^{*} и (-)-**6**^{*} (89% для (+)- и 91% для (-)-кислоты) определен из данных спектров ¹H ЯМР диастереомерных амидов **81**^{*} этих кислот с метиловым эфиром L-β-фенилаланина, использование которого оказалось более выгодным по сравнению с (*S*)-α-фенилэтиламином.

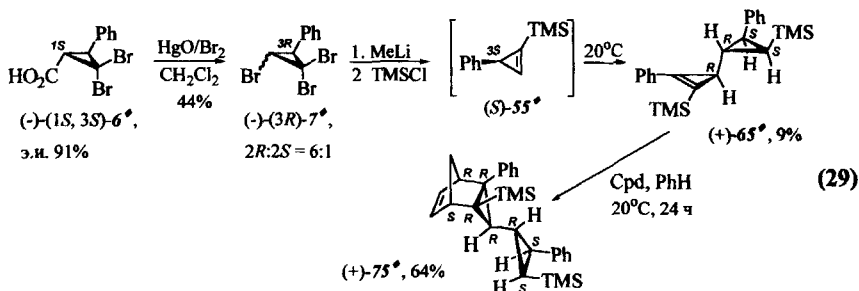
Абсолютная конфигурация (+)-*транс*-3-фенил-2,2-дибромоциклопропанкарбоновой кислоты [(*1R*, *3R*)-] установлена в результате превращения ее (выход 99% на 2

стадии) в (-)-метилвый эфир *80* *транс*-2-фенилциклопропанкарбоновой кислоты, абсолютная конфигурация которого [(1*R*, 2*R*)-] известна (схема 28).



5.7. Генерирование и еновая конденсация 1-триметилсиллил-3*S*-фенилциклопропена.

Циклопропен (*S*)-**55**^o получен из кислоты (1*S*, 3*S*)-**6**^o (э.и. 91%) по схеме 29, включавшей переход к трибромиду (3*R*)-**7**^o и последующую его обработку метиллитием и триметилхлоросиланом.



К удивлению, (*S*)-**55**^o при 20°C превратился в сложную смесь продуктов, из которой с низким выходом было выделено лишь соединение (+)-**65**^o. Его образование сопровождается трехкратной асимметрической индукцией: в молекуле енофила при неизменной конфигурации исходного центра два тригональных атома становятся хиральными, в молекуле ена образование нового хирального центра сопровождается потерей активности исходным центром за счет его перехода в тригональное состояние (см. схему 19). В свою очередь, получение (+)-**65**^o открывает возможность его дальнейшего использования в энантиоселективном синтезе хиральных бициклопропанов за счет последующего многократного индуцирования новых хиральных центров, что было проиллюстрировано на примере доступного из (+)-**65**^o и Cpд аддукта (+)-**75**^o, содержащего 8 хиральных центров (схема 29).

Факторы, контролирующие реакционную способность рацемического и хирального циклопропена 55^* будут изучены в дальнейшем. Однако, судя по данным ^1H ЯМР, структура соединения $(+)\text{-}65^*$, образующегося в ходе еновой конденсации индивидуального энантиомера $(S)\text{-}55^*$, идентична 65^* , строение которого установлено на основании данных РСА аддукта 75^* (рис. 2). Это означает, что механизмы образования $(+)\text{-}65^*$ из $(S)\text{-}55^*$ и 65^* из 55^* совпадают и включают *эндо*-переходное состояние в реакции идентичных энантиомеров 55^* (В, схема 19).

По данным ^1H ЯМР содержание тримерного соединения 73^* в продуктах реакции $(S)\text{-}55^*$ составило менее 5%. На основании предложенного механизма димеризации циклопропена $(S)\text{-}55^*$ образование такого тримера из $(S)\text{-}55^*$ возможно лишь в случае *эндо*-переходного состояния еновой реакции между $(+)\text{-}65^*$ (ен) и $(S)\text{-}55^*$ (см. схему 20). Этот результат указывает на то, что сходное *эндо*-переходное состояние, возможно, реализуется и при образовании рацемического тримера 73^* (Д, схема 20) в ходе еновой реакции между 65^* (ен) и 55^* .

Выявленная структурная и стереохимическая селективность в синтезе и превращениях 1-триметилсилил-3-фенилциклопропенов может представлять интерес при решении синтетических (в том числе включающих многократное индуцирование хиральных центров) и/или теоретических задач.

ВЫВОДЫ.

1. Предложен метод разделения энантиомеров *транс*-3-фенил-2,2-дибромоциклопропанкарбоновой кислоты через соли с (+)-дегидроабетиламином. Абсолютная конфигурация (+)-кислоты $\{[(1R, 3R)\text{-}]\}$ определена в результате превращения ее в (-)-метилловый эфир *транс*-2-фенилциклопропанкарбоновой кислоты. Для оценки энантиомерных избытков хиральных кислот (89% для (+)- и 91% для (-)-кислоты) в качестве вспомогательного хирального реагента использован метилловый эфир L- β -фенилаланина.
2. Предложены эффективные и селективные схемы генерирования 3-фенилциклопропена и его 1-R- и 1-R-2-R'-производных (R, R' = D, Br, Me, TMS, C(OH)Me₂, CO₂H), основанные на реакциях 1,1,2-трибромо-3-фенилциклопропана и *транс*-2,2-дибромо-1-триметилсилил-3-фенилциклопропана с метиллитием.
3. Пути превращения триметилсилилциклопропилидена, генерированного из 2,2-дибромо-1-триметилсилил-3-фенилциклопропана и метиллития, в аллен или 1-триме-

тилсилилциклопропен определяются *цис*- или *транс*-стереохимией заместителей (Ph и TMS) исходного дибромида.

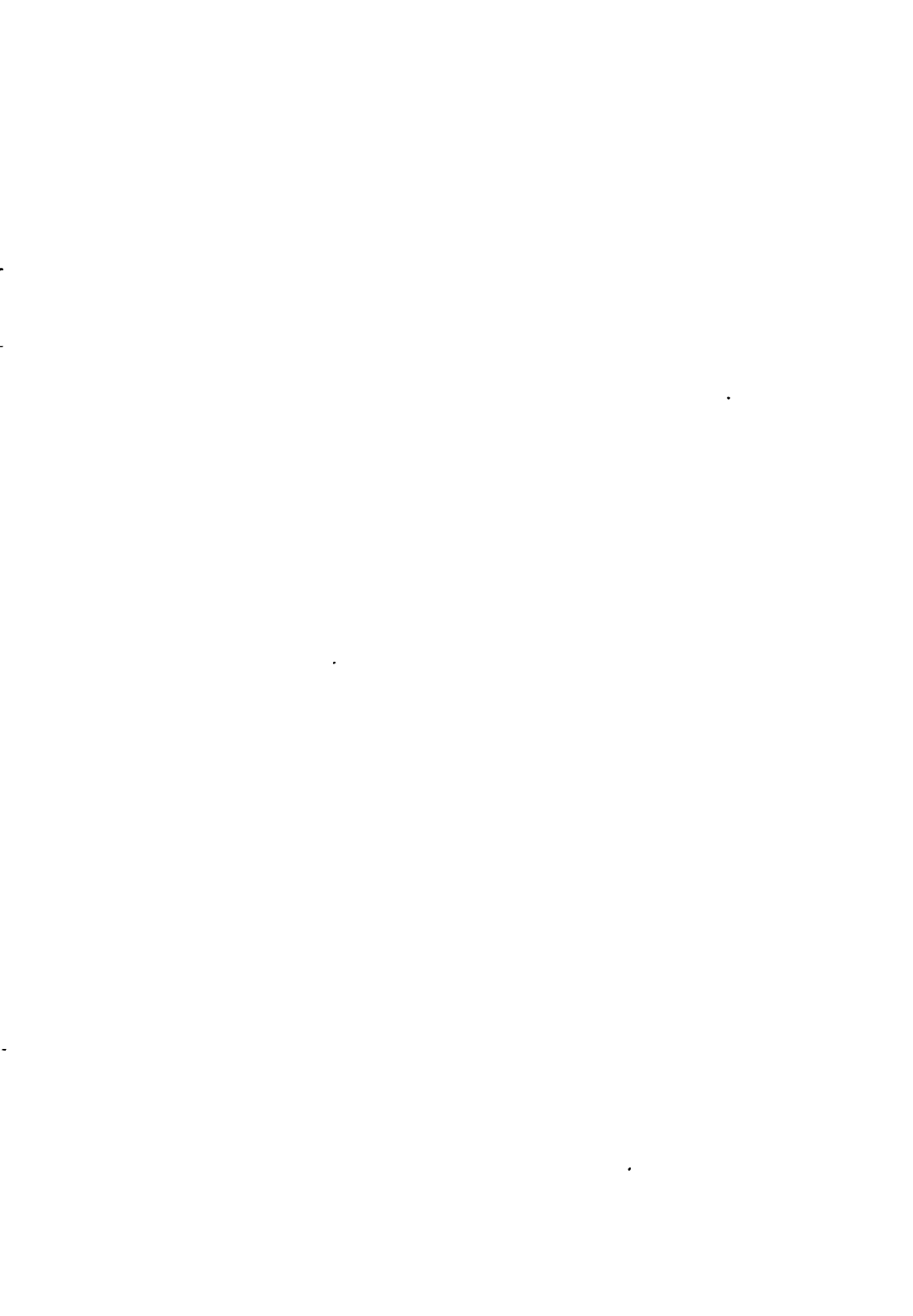
4. Стереизомерные 1-бromo-2-фенилциклопропаны легко дегидробромируются в стандартных условиях (*t*-BuOK, ТТФ, 20°C), образуя лишь 1-фенилциклопропен, идентифицированный в виде [4+2]-циклоаддукта с 1,3-дифенилизобензофураном (выход 77%).
5. Стере- и региоселективная еновая конденсация 1-триметилсилил-2H(D)-3-фенилциклопропена эффективна в синтезе би- и трициклопропанов. Энантиоселективный вариант этой реакции, включающий многократную асимметрическую индукцию, проиллюстрирован на примере димеризации 1-триметилсилил-3*S*-фенилциклопропена.
6. Судя по данным рентгеноструктурного анализа, димеризация 1-триметилсилил-2H(D)-3-фенилциклопропена включает *эндо*-переходное состояние, образованное из идентичных энантиомеров исходного циклопропена. Сходное *эндо*-переходное состояние, возможно, реализуется и при образовании тримера в реакции димера (ен) и мономера рацемического циклопропена, на что указывают структурные и стереохимические результаты еновой конденсации 1-триметилсилил-3*S*-фенилциклопропена.
7. Полученные впервые, родоначальный 3-фенилциклопропен и его производные представляют собой полезные синтоны в селективном (в том числе энантиоселективном) синтезе карбо- и гетероциклических соединений.
8. Показано, что доступные из пренилового спирта 1-ацилоксиметил-производные 2,2-дибромо-3,3-диметилциклопропана могут быть удобными предшественниками аналогов *цис*-хризантемовой кислоты.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Sheshenev A.E., Baird M.S., Croft A.K., Bolesov I.G. Generation and Stereocontrolled Trapping of 3-Phenylcyclopropene and Its Derivatives. // *Mendeleev Commun.* **2004**, № 6, pp. 299–301.
2. Шешенев А.Е., Baird M.S., Болесов И.Г. Синтез 1-бромзамещенных аналогов *цис*-дельтаметриновой и *цис*-перметриновой кислот. // *ЖОрХ* **2005**, Т. 41, Вып. 11, с. 1635–1643.

3. Sheshenev A.E., Baird M.S., Croft A.K., Starikova Z.A., Shashkov A.S., Zhuze A.I., Bolesov I.G. Stereocontrol in Ene-Dimerisation and Trimerisation of 1-Trimethylsilyl-3-phenylcyclopropene. // *Tetrahedron Lett.* **2006**, Vol. 47, № 16, pp. 2839–2843.
4. Шешенев А.Е., Бэрд М.С., Болесов И.Г. Синтез аналогов *цис*-дельтаметрининовой и *цис*-перметрининовой кислот. // *Международная конференция студентов и аспирантов по фундаментальным наукам “Ломоносов-2003”*, Секция Химия, Москва, Апрель 15–18, 2003, Сборник тезисов, **2003**, т. 1, стр. 94.
5. Bolesov I.G., Baird M.S., Tverezovsky V.V., Nizovtsev A.V., Sheshenev A.E., Solovyeva V.A., Sanginov E.A. Cyclopropylidenes: Generation and Synthetic Application. // *VII Conference on the Chemistry of Carbenes and Related Intermediates*, Kazan, June 23–26, 2003, Book of Abstracts, **2003**, p. 20.
6. Шешенев А.Е., Болесов И.Г., Бэрд М.С. Синтез и селективные циклоприсоединения 3-фенилциклопропена и его производных. // *Международная конференция студентов и аспирантов по фундаментальным наукам “Ломоносов-2004”*, Секция Химия, Москва, Апрель 12–15, 2004, Сборник тезисов, **2004**, т. 1, стр. 78.
7. Шешенев А.Е., Болесов И.Г., Бэрд М.С. Синтетические возможности полигалогеноциклопропанов. // *Международная научно-техническая конференция “Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений”*, Самара, Июнь 1–4, 2004, Сборник тезисов, **2004**, стр. 266.
8. Шешенев А.Е., Болесов И.Г., Бэрд М.С. Реакции сложных эфиров 2,2-дибромо-3,3-диметилциклопропилметанола с MeI. // *Молодежная конференция по органической химии «Современные тенденции органической химии»*, Санкт-Петербург, Июнь 15–17, 2004, Сборник тезисов, **2004**, стр. 161.

Подписано в печать 14.04.2006
Формат 60×88 1/16. Объем 1.5 п.л.
Тираж 100экз. Заказ № 512
Отпечатано в ООО «Соцветие красок»
119992 г.Москва, Ленинские горы, д.1
Главное здание МГУ, к.102



2006A

9146

#-9148