



На правах рукописи

СОЛОВЬЕВА Вера Александровна

**ПАРЦИАЛЬНОЕ ГИДРОДЕГАЛОГЕНИРОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ  
ПРОИЗВОДНЫХ  
гем-ДИБРОМОЦИКЛОПРОПАНА**

(02.00.03 – органическая химия)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Москва - 2007

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова.

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: МПГУ им. В.И.Ленина, Химический факультет

Защита состоится 23 марта 2007 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 23 февраля 2007 г.

Ученый секретарь  
Диссертационного совета  
кандидат химических наук



Кардашева Ю.С.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Соединения, в молекулах которых присутствует трехуглеродный цикл, широко распространены в природе. Они обладают биохимическими свойствами, позволяющими контролировать важнейшие функции растительных и животных организмов. [Salaún J. *ЖОрХ*. 1997, с. 806.; Salaún J. *Chem. Rev.* 1983, p. 619.] Среди них можно отметить вещества, проявляющие противогрибковую, противоопухолевую активность (например, африканол); феромоны насекомых, регуляторы роста растений и антибиотики (такие как индолизомиицин, GR-900848) и другие активные соединения. Подобные свойства делают эти соединения интересными для химической и фармацевтической промышленности. Поэтому для синтеза производных циклопропана требуется разработка простых, эффективных и селективных методов. Ди- и полигалогеноциклопропаны, легко доступные из различных непредельных соединений, представляют собой удобные исходные объекты для получения структурно разнообразных, теоретически интересных и практически полезных веществ. Селективная модификация галогенопроизводных циклопропана открывает возможности для получения простейших ди- и полифункциональных производных циклопропана, представляющих самостоятельный интерес или использующихся как строительные блоки.

Настоящее исследование актуально тем, что оно направлено на разработку эффективных методов парциального гидродебромирования функциональных производных *гем*-дибромоциклопропана с помощью дешевых и доступных реагентов. В данной работе впервые предложен метод парциального гидродебромирования *гем*-дибромоциклопропанкарбоновых кислот с предпочтительным образованием *цис*-2-бромоциклопропанкарбоновых кислот и выявлены ключевые стадии этого взаимодействия.

### **Цель работы:**

- Разработка методов гидродебромирования функциональных производных *гем*-дибромоциклопропанов (простых и сложных эфиров, карбоновых кислот и их солей) при действии литий- и магнийорганических реагентов.

- Выявление основных стадий механизма гидродебромирования *гем*-дибромоциклопропанкарбоновых кислот изопропилмагнийбромидом.

**Научная новизна и практическая значимость работы.** В работе предложен новый метод парциального гидродебромирования функциональных производных *гем*-дибромоциклопропанов при действии изопропилмагнийбромида в ТГФ и далее метанола, позволяющий получать соответствующие монобромоциклопропаны с выходами 64-95%.

Показано, что в отличие от метиллития, с высокой диастереоселективностью образующего *транс*-2-бромоциклопропанкарбоновые кислоты из соответствующих 2,2-дбро-

моциклопропанкарбоновых кислот, использованное в данной работе сочетание реагентов (изопропилмагнийбромид и метанол) приводит предпочтительно к *цис*-2-бромоциклопропанкарбоновым кислотам. Разработанный в ходе настоящего исследования метод получения *цис*-2-бромоциклопропанкарбоновых кислот является единственным известным подходом к синтезу данных структур.

Показано, что добавки несольватированного бромида магния к реакционной смеси позволяют существенно уменьшить количество мольных эквивалентов реактива Гриньяра, необходимых для парциального гидродебромирования 2,2-дибромоциклопропанкарбоновых кислот.

Предложена схема гидродебромирования *гем*-дибромоциклопропанкарбоновых кислот при действии изопропилмагнийбромида в ТГФ. Основные стадии механизма включают: а) образование магниевых солей карбоновых кислот; б) металлизирование полученных солей с помощью  $\text{RMgX}$ , в результате которого генерируются соответствующие  $\alpha$ -бромоциклопропилмагнийбромиды; в) гашение полученных интермедиатов метанолом или ацетоном; г) выделение монобромоциклопропанкарбоновых кислот после подкисления реакционной смеси 10%  $\text{HCl}$ .

Показано, что в отличие от метиллития, при гидродебромировании *гем*-дибромоциклопропанкарбоновых кислот изопропилмагнийбромидом связь C-D образуется за счет межмолекулярного взаимодействия фрагмента  $\text{Br-C-MgBr}$  с внешними источниками дейтерия.

**Публикации.** По материалам диссертационной работы опубликована 1 статья в Журнале органической химии и 4 доклада на международных конференциях.

**Апробация работы.** Отдельные части работы были представлены на Международных конференциях студентов и аспирантов по фундаментальным наукам «Ломоносов 2003» и «Ломоносов 2004» (Москва, 2003, 2004 гг.), Седьмой Международной конференции «Химия карбенов и родственных интермедиатов» (Казань, 2003 г.), Международной научно-технической конференции «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений» (Самара, 2004 г.).

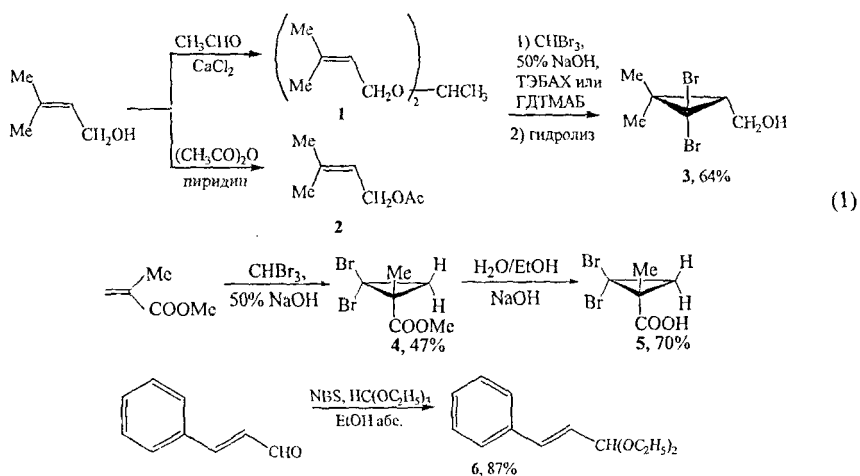
**Объем и структура диссертационной работы.** Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, изложенных на 161 страницах. Работа содержит 178 схем, 21 таблиц и более 165 ссылок на работы отечественных и зарубежных авторов.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

### 1. Синтез исходных соединений.

Необходимые исходные соединения синтезированы из коммерчески доступных предшественников - пренилового спирта, метилметакрилата и коричного альдегида.

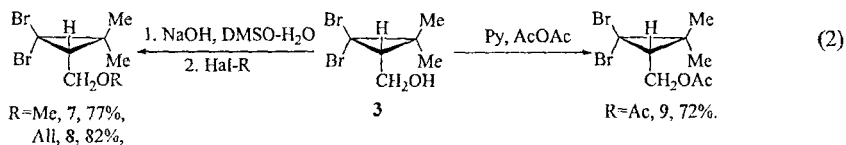
Защиту гидроксильной группы и циклопропанирование дипренилового ацетала ацетальдегида и метилметакрилата и последующий гидролиз продуктов циклопропанирования осуществляли по описанным методикам (схема 1). [Шешенев А.Е. и др. *ЖОрХ*, 2005, с. 1635.; Tverezovsky V.V. et al. *Tetrahedron*. 2000, p. 4799.; Nizovtsev A.V. et al. *Tetrahedron*. 2002, p. 1581.] Полученные таким образом 2,2-дигбромо-3,3-диметилциклопропилкарбинол, метиловый эфир 1-метил-2,2-дигбромоциклопропанкарбоновой кислоты и 1-метил-2,2-дигбромоциклопропанкарбоновая кислота были очищены вакуумной перегонкой, перекристаллизацией или с помощью хроматографии на силикагеле. Перегонка карбинола **3** при температуре выше 90°C сопровождалась частичным разложением образца, поэтому его выделения рекомендуется проводить при давлении не более 1 мм рт. ст.



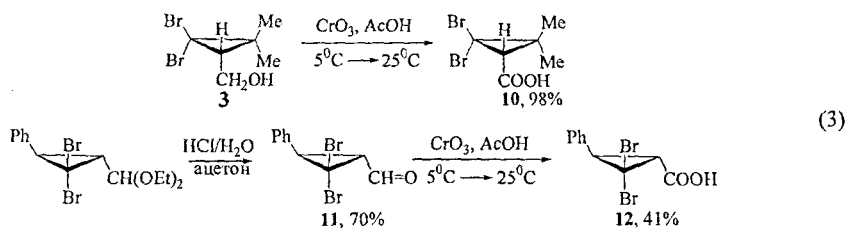
Простые эфиры **7** и **8** получены алкилированием натриевого алкоголята карбинола **3** метилйодидом или аллилбромидом по реакции Вильямсона с использованием ДМСО в качестве растворителя. Ацетат 2,2-дигбромо-3,3-диметилциклопропилкарбинола получен ацелированием карбинола **3** уксусным ангидридом в присутствии пиридина (схема 2). Строение полученных эфиров **7**, **8** и **9** подтверждено данными спектров ИК, <sup>13</sup>С и <sup>1</sup>Н ЯМР.

Полученные образцы карбинола **3** и эфиров **7**, **8** и **9** оказались нестабильны. Их хранили в атмосфере аргона в холодильнике при 3°C изолированными от влаги, солнечного

света и кислорода воздуха. В этих условиях видимых изменений образцов (по ЯМР спектрам) не происходило в течение 5 дней.



2,2-Дибromo-3,3-диметилциклопропанкарбоновую кислоту **10** и *транс*-2,2-дибromo-3-фенилциклопропанкарбоновую кислоту **12** получали окислением 2,2-дибromo-3,3-диметилциклопропилкарбинола и *транс*-2,2-дибromo-3-фенилциклопропанкарбальдегида **11** хромовым ангидридом в ледяной уксусной кислоте (схема 3).

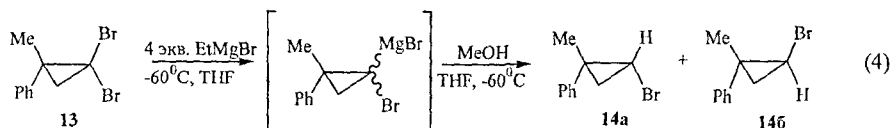


## 2. Парциальное металлирование *гем*-дибромциклопропанов.

В ходе совместной работы с лабораторией профессора М.С. Бэрда (Великобритания, Бангор, Университет Уэльса) [Nizovtsev A.V. et al. *Tetrahedron*. 2002, p. 1581.] в рамках проектов, получивших финансовую поддержку ИНТАС и Коперникус, было обнаружено, что взаимодействие алкил- и арил-*гем*-дибромциклопропанов с реактивами Гриньяра (3-4 моль экв.) в ТГФ при температуре от  $-80$  до  $-60^\circ\text{C}$  приводит к соответствующим  $\alpha$ -бромциклопропилмагнийбромидам с высокими выходами за короткий промежуток времени (30 мин). Их можно генерировать и использовать в реакциях с электрофилами. Так, например, обработка этих соединений метанолом при той же температуре приводит к продуктам гидробромирования, выходы которых также почти количественные.

В данной работе с целью выявить минимальное количество металлоорганического реагента, необходимое для полного металлирования нефункционального *гем*-дибромциклопропана, было проведено генерирование  $\alpha$ -бромциклопропилмагнийбромидов из 1,1-дибromo-2-метил-2-фенилциклопропана **13** при действии этилмагнийбромида и изопропилмагнийбромида в ТГФ. В описанных ранее условиях взаимодействие 4 экв. этилмагнийбромида с соединением **13** в ТГФ при  $-60^\circ\text{C}$  с последующим разложением реакционной смеси метанолом при той же температуре приводило к образованию приблизительно

равных количеств *цис*- и *транс*-продуктов гидродебромирования **14а**, **14б** (схема 4, таблица 1).



**Таблица 1.** Оптимизация условий гидродебромирования 1,1-дибромо-2-метил-2-фенилциклопропана.

№	<i>RMgX</i>	Число экв.	Время, мин	Соотношение <b>14а/14б</b>	Конверсия, %	Выход, %
1	EtMgBr	4	45	1:1	100	73 <sup>а</sup>
2	<i>i</i> -PrMgBr	1.5	30	2:1	38	38 <sup>б</sup>
3	<i>i</i> -PrMgBr	2	30	2:1	60	60 <sup>б</sup>
4	<i>i</i> -PrMgBr	2.5	30	2:1	96	96 <sup>б</sup>
5	<i>i</i> -PrMgBr	3	30	2:1	100	89 <sup>а</sup>

<sup>а</sup> Выход выделенных продуктов **14**. <sup>б</sup> Выход продуктов **14** по данным ЯМР спектров.

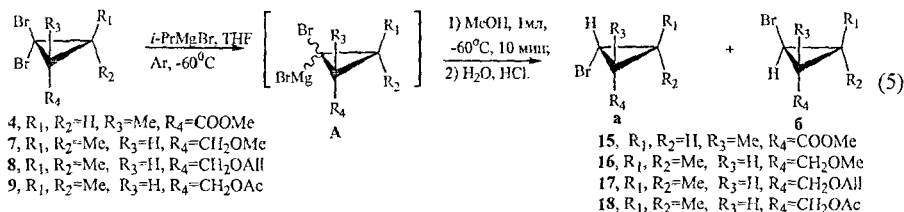
В нашем случае, использование более активного по данным работы [Nizovtsev A.V. et al. *Tetrahedron*. 2002, p. 1581.] изопропилмагнийбромида позволило уменьшить количество металлоорганического реагента, необходимое для полного протекания реакции. Как видно из результатов, приведенных в таблице 1, для парциального металлирования 1,1-дибромо-2-метил-2-фенилциклопропана **13** потребовался трехкратный избыток изопропилмагнийбромида. Возможно, необходимость использования избыточного количества реактива Гриньяра связана с комплексным строением изопропилмагнийбромида в растворе ТГФ и с образованием магнийорганическим соединением олигомерных частиц, в которых карбанионные центры реактивов Гриньяра часто оказываются стерически блокированными. Кластерные структуры магнийорганических соединений, аналогичные предполагаемым в настоящей работе реагентам, описаны в литературе и приведены в базе данных Кембриджского кристаллографического центра (Cambridge Crystallographic Data Centre). В них магний, входящий в состав реактивов Гриньяра, полученных в тетрагидрофуране, имеет координационное число 4, 5 или 6 и может образовывать олигомерные, например, тетрамерные комплексы. [Toney J. et al. *J. Organomet. Chem.* 1971, p. 5]

Нами показано, что гидродебромирование соединения **13** приводило к смеси диастереомерных продуктов **14а** и **14б**, соотношение которых зависело от используемого магнийорганического реагента. Так, для этилмагнийбромида в результате гидродебромирования получена смесь равных количеств *цис*- и *транс*-монобромидов **14**. Соотношение стереоизомерных продуктов реакции при взаимодействии **13** с изопропилмагнийбромидом

составляло приблизительно 2:1 с преобладанием *цис*-монобромидов **14a**. (Соотношение стереоизомеров **14a**:**14b** оценивалось на основании интегральной интенсивности сигналов протонов *CHBr* группы продуктов при 3.08 и 3.21 м.д., соответственно). Различия в соотношении *цис*- и *транс*-продуктов реакции при использовании этил- и изопропилмагнийбромидов, по нашему мнению, связаны с большей объемностью изопропильного радикала и, вследствие этого, большей затрудненностью подхода этого реагента к атому брома, находящемуся в *цис*-положении к фешильной группе соединения **13**.

### 3. Генерирование $\alpha$ -бромциклопропилмагнийбромидов из *гем*-дибромциклопропанов, содержащих эфирную группу.

С учетом найденных оптимальных условий реакции, мы провели низкотемпературную обработку эфиров **4**, **7**, **8** и **9** 1.1-3 мольными эквивалентами изопропилмагнийбромидов в ТГФ с дальнейшим гашением реакционных смесей метанолом при  $-60^\circ\text{C}$ . Эти реакции приводили к смеси соответствующих *цис*- и *транс*-монобромпроизводных (схема 5). Анализ  $^1\text{H}$  ЯМР спектров реакционных смесей показал, что стереоизомерные продукты парциального гидродебромирования **15b/15a** – **18b/18a** образовывались в соотношении 1.1-1.7. Условия и результаты экспериментов приведены в таблице 2.



**Таблица 2.** Условия гидродебромирования простых и сложных эфиров, содержащих *гем*-дибромциклопропилный фрагмент.

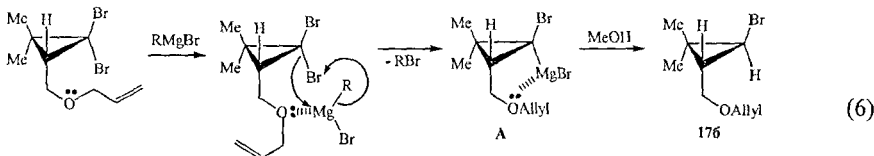
№	Исходное	Условия реакции		Продукты а/б, %	Выход, %	Соотношение <i>транс</i> -/ <i>цис</i> -
		<i>i</i> -PrMgBr, мольн. экв.	Время, мин.			
1	4	1.1	30	15 45/55	72	1.2
2	7	3	40	16 47/53	64	1.1
3	8	3	30	17 37/63	79	1.7
4	9	3	30	18 45/55	95	1.2

Некоторое преобладание *транс*-продуктов гидродебромирования (**б**) по сравнению с *цис*-(**а**)<sup>1</sup>, возможно, определяется участием атома кислорода функциональной группы боковой цепи в координации магнийорганического реагента. В этом случае образующийся

<sup>1</sup> Здесь и далее рассматривается расположение старших заместителей (брома или MgBr и функциональной группы) *цис*- или *транс*-относительно плоскости малого цикла.



*цис*- $\alpha$ -бромциклопропилмагнийбромид (А, схема 6) может быть дополнительно стабилизирован за счет внутримолекулярной координации по кислородному центру. Гашение такого интермедиата метанолом приведет к продукту *транс*-гидробромирования 176.

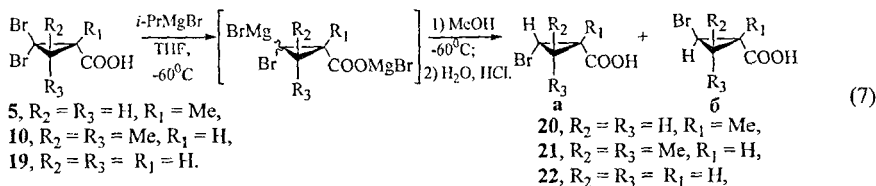


Проведенные эксперименты показывают, что гидробромирование простых и сложных эфиров 2,2-дибромо-3,3-диметилциклопропилкарбинола протекает селективно без образования побочных продуктов. Важно отметить, что карбонильная функция сложных эфиров, содержащих *гем*-дибромоциклопропильный фрагмент, в условиях реакции не взаимодействует с реагентами Гриньяра (см. эксперименты 1, 4, таблица 2).

Таким образом, парциальное низкотемпературное гидробромирование простых и сложных эфиров *гем*-дибромоциклопропана, с помощью алкилмагнийгалогенидов в тетрагидрофуране и далее метанола позволяет получать соответствующие монобромциклопропаны с небольшим преобладанием *транс*-изомеров с выходами 64-95%.

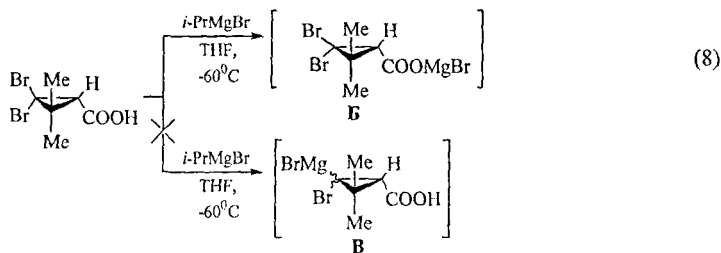
#### 4. Генерирование $\alpha$ -бромциклопропилмагнийбромидов из 2,2-дибромоциклопропанкарбоновых кислот.

В данной работе установлено, что, в отличие от эфирных производных *гем*-дибромоциклопропана, для количественного парциального гидробромирования *гем*-дибромоциклопропанкарбоновых кислот изопропилмагнийбромидом в ТГФ необходимо 6 мольных эквивалентов реагента Гриньяра. При этом предпочтительно образуется *цис*-продукт гидробромирования, выход которого составляет более 70% (схема 7, таблица 3).



Как видно из экспериментов 4 и 5 (таблица 3), при проведении реакции кислоты 10 с 1.5-2.5 мольными эквивалентами реагента Гриньяра при  $-60^{\circ}\text{C}$  и последующем гашении реакционной смеси метанолом при  $-60^{\circ}\text{C}$  было выделено только исходное вещество. В ПМР спектрах таких реакционных смесей не наблюдается даже следовых количеств продуктов гидробромирования 21. По-видимому, в этих условиях промежуточный  $\alpha$ -бромциклопропилмагнийбромид В не образуется и вместо этого магнийорганическое соеди-

нение атакует карбоксильную группу с образованием магниевої соли *гем*-дибромоциклопропанкарбоновой кислоты **Б** (схема 8).



Показано, что соотношение образующихся стереоизомерных монобромокислот **20a**, **6** и **21a**, **6** не остается постоянным при увеличении числа мольных эквивалентов реактива Гриньяра. В частности, кислота **5** селективно реагирует с 4 эквивалентами изопропилмагнийбромидом, образуя продукты гидродебромирования **20a/20б** в соотношении 93/7; использование 6 мольных эквивалентов реактива Гриньяра снижает соотношение этих продуктов до 75/25. Для кислоты **10** соотношение продуктов **21a/21б** изменялось от 81/19 до 78/22 при обработке 4-6 эквивалентами магнийорганического соединения, соответственно.

**Таблица 3.** Условия гидродебромирования *гем*-дибромоциклопропанкарбоновых кислот *i*-PrMgBr.

№	Исходное	Условия реакции		Продукты а/б, %	Выход, % (Конверсия, %)
		RMgBr	Мольн. экв.		
1	5	<i>i</i> -PrMgBr	4	20 а/б 93/7	63 <sup>б</sup> (63)
2	5	<i>i</i> -PrMgBr	5	20 а/б 87/13	76 <sup>б</sup> (76)
3	5	<i>i</i> -PrMgBr	6	20 а/б 75/25	85 <sup>а</sup> (100)
4	10	<i>i</i> -PrMgBr	1.5	10	-
5	10	<i>i</i> -PrMgBr	2.5	10	-
6	10	<i>i</i> -PrMgBr	4	21а/б 81/19	44 <sup>б</sup> (44)
7	10	<i>i</i> -PrMgBr	5	21а/б 71/29	86 <sup>б</sup> (86)
8	10	<i>i</i> -PrMgBr	6	21 а/б 78/22	90 <sup>а</sup> (100)
9	19	<i>i</i> -PrMgBr	6	22 а/б <sup>а</sup>	90 <sup>а</sup> (100)

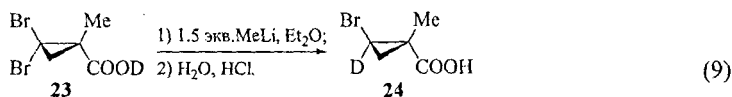
<sup>а</sup> Выход выделенных продуктов гидродебромирования. <sup>б</sup> Выход продуктов гидродебромирования по данным ЯМР спектров. <sup>в</sup> Определение соотношения стереоизомерных продуктов гидродебромирования оказалось затруднено из-за наложения сигналов протонов *цис*- и *транс*-изомеров **22**.

Стехиометрия выше описанных реакций отличается от классических примеров взаимодействия реактивов Гриньяра с карбоксил- или галогенсодержащими производными. Для полного протекания процесса требуется значительный избыток металлоорганического соединения. Мы предполагаем, что участвующий в этих реакциях изопропилмагнийбромид в растворе тетрагидрофурана имеет комплексную или полимерную структуру или су-

существует в виде олигомерных ассоциатов. Вероятно также, что образующиеся в ходе взаимодействия магниевые (или бромомгниевые) соли циклопропанкарбоновых кислот имеют сложную структуру, в которую может входить и изопропилмагнийбромид<sup>2</sup>. Можно предположить, что объемный комплексный катион магниевой соли циклопропанкарбоновой кислоты затрудняет атаку изопропилмагнийбромидом атома брома в *цис*-положении к карбоксильной группе, тогда как более удаленный атом брома, находящийся в *транс*-положении и не имеющий в своем окружении полярных групп, может быть более доступным для взаимодействия с реактивом Гриньяра. Гашение таких реакционных смесей метанолом привело к стереоизомерным 2-бромциклопропанкарбоновым кислотам, в которых преобладали *цис*-формы (см. эксперименты 1-8, таблица 3).

### 5. Генерирование $\alpha$ -бромциклопропилмагнийбромидов из соединений с мечеными атомами и введение изотопной метки при гидродебромировании.

В ходе исследования механизма гидродебромирования *гем*-дибромциклопропанкарбоновых кислот эфирным раствором метиллития было обнаружено [Stein C.A., Morton T.H. *Tetrahedron Lett.* **1973**, p. 4933.; Sydnnes L.K. et al. *Can. J. Chem.* **1984**, p. 2073], что обработка субстрата, меченого дейтерием по карбоксильной группе, указанным металлоорганическим реагентом приводит к образованию C-дейтерированного продукта реакции (схема 9):

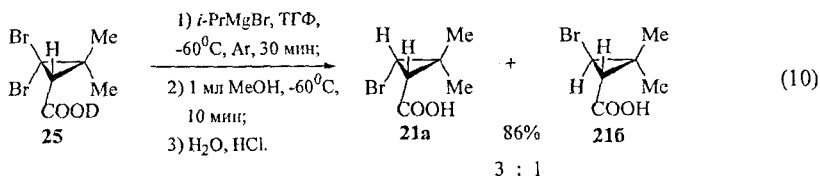


Этот результат, по мнению авторов, свидетельствует о том, что металлоорганический реагент вначале атакует атом брома, *цис*-ориентированный по отношению к карбоксильной группе, и далее генерированный таким образом интермедиат стабилизируется за счет внутримолекулярного переноса протона от карбоксильной функции к *цис*-карбанионному центру.

С целью выявления последовательности стадий механизма гидродебромирования *гем*-дибромциклопропанкарбоновых кислот с помощью реактивов Гриньяра был проведен аналогичный эксперимент, в котором генерирование  $\alpha$ -бромциклопропилмагнийбромида проходило при обработке соединения **25**, содержащего дейтерий в карбоксильной группе, изопропилмагнийбромидом (схема 10). В данном случае низкотемпературная об-

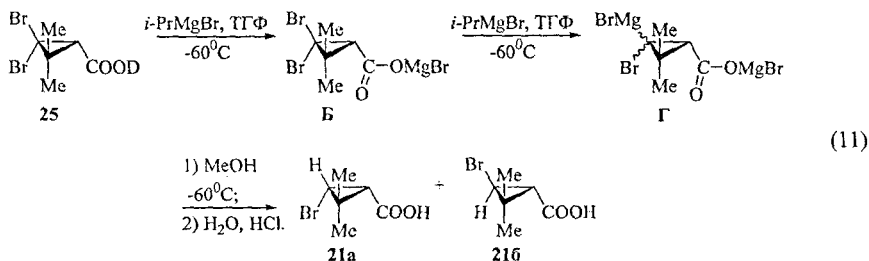
<sup>2</sup> Кластерные структуры магниорганических соединений, аналогичные предполагаемым в настоящей работе соединениям, описаны в литературе и приведены в базе данных Кембриджского кристаллографического центра (Cambridge Crystallographic Data Centre).

работка дейтерированной кислоты **25** раствором реактива Гриньяра в ТГФ и последующее гашение реакционной смеси метанолом привели лишь к дейтерированным монобромидам **21**.

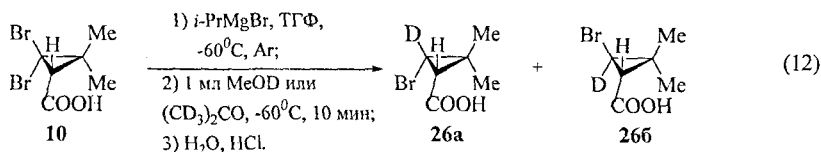


Таким образом, последовательность стадий этого взаимодействия (обмен C-Br на C-MgBr и превращение COOD в COOMgX), отличается от рассмотренной выше реакции кислоты **23** с метиллитием. Наиболее вероятно, что первоначально реализуется атака реактивом Гриньяра карбоксильной группы соединения **25**, которая приводит к образованию соли карбоновой кислоты **Б**. Далее в результате замены брома на магний образуется α-бромциклопропилмагнийбромид **Г**. Обработка последнего метанолом и выделение карбоксильного производного при подкислении реакционной смеси приводит к продуктам гидробромирования **21а** и **б**. (схема 11)

Схема гидробромирования *гем*-дибромциклопропанкарбоновых кислот при помощи *i*-PrMgBr.



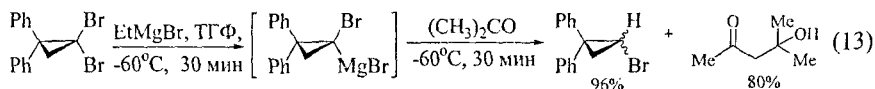
По-видимому, в этом случае водород, замещающий один из атомов брома в исходной *гем*-дибромциклопропанкарбоновой кислоте, приходит из реагента, который использовался для обработки реакционной смеси. Для проверки этого предположения были проведены эксперименты, в которых для гашения α-бромциклопропилмагнийбромидов вместо метанола использовали дейтерированные реагенты - метанол- $d_1$  и ацетон- $d_6$ . (См. таблицу 4.) В ходе этих взаимодействий были выделены и полностью охарактеризованы соответствующие монобромциклопропаны **26**, содержащие дейтериевую метку в малом цикле (схема 12).



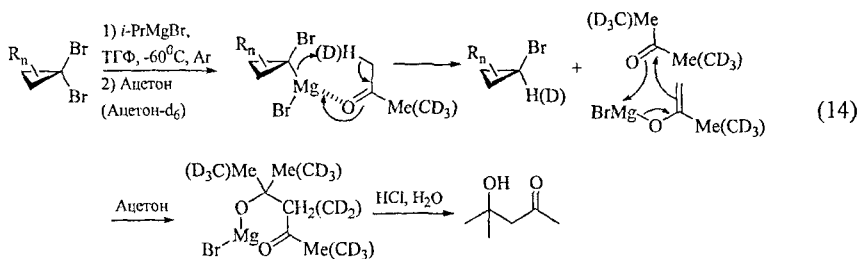
**Таблица 4.** Условия гидродебромирования соединений **10** и **25** с помощью изо-пропилмагнийбромида в ТГФ в экспериментах с мечеными атомами.

№	Исходное	Условия реакции		Условия разложения	Продукты, а/б, %	Выход, %
		<i>i</i> -PrMgBr, мольн. экв.	<i>t</i> , °C, время, мин.	Электрофил		
1	<b>10</b>	6	-60 30	MeOD	26, 75/25	83
2	<b>10</b>	6	-60 40	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO	26, 75/25	83
3	<b>25</b>	6	-60 30	MeOH	21, 74/26	86

Интересно отметить, что после обработки реакционной смеси ацетоном-d<sub>6</sub> среди продуктов реакции не было обнаружено продукта присоединения α-бромциклопропилмагнийбромида Г (схема 11) по карбонильной группе (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO - 2-бromo-2-(1-гидрокси-1-метилэтил)-3,3-диметилциклопропанкарбоновой кислоты. Единственными выделенными с общим выходом 86% продуктами реакции были лишь стереоизомерные монодейтерированные кислоты **26a** и **26б**. Ранее [Nizovtsev A.V. et al. *Tetrahedron* 2000, p.1581.] было показано, что α-бромциклопропилмагнийбромиды проявляют свойства оснований в реакциях с ацетоном. Так, наряду с соответствующими монобромциклопропанами из реакционной смеси был выделен 4-метил-4-гидроксипентан-2-ол с высоким выходом (13).



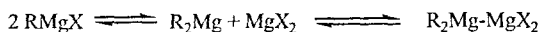
Суммируя данные, полученные в настоящей работе и упомянутую выше реакцию (13) можно предположить, что в каждом из этих примеров реакции с ацетоном протекают по сходным схемам (14).



Таким образом, мы показали, что на первой стадии реакции при обработке *гем*-дигалогенциклопропанкарбоновых кислот реактивами Гриньяра в ТГФ происходит образование магниевых (или бромомгниевых) карбоксилатов *гем*-дигалогенциклопропанкарбоновой кислоты. Водород, замещающий в результате гидрогалогенирования один из атомов брома в малом цикле, приходит из реагента, используемого для гашения реакционной смеси.

## 6. Эффекты добавок несольватированного бромида магния в реакциях $\alpha$ -бромциклопропилмагнийбромидов.

Состав растворов реактивов Гриньяра описывается равновесием Шленка:



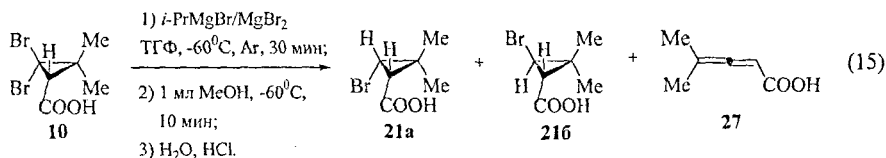
В растворе ТГФ, обладающем лучшей по сравнению с эфиром координирующей способностью, равновесие смещено вправо в сторону образования частиц  $\text{R}_2\text{Mg}$  и  $\text{MgBr}_2$ . Электрофильные частицы бромида магния хорошо сольватируются этим растворителем и присутствуют в реакционной смеси наряду с  $\text{RMgX}$ ,  $\text{R}_2\text{Mg}$  и комплексом  $\text{R}_2\text{Mg-MgBr}_2$ . Магнийорганические соединения, приготовленные в тетрагидрофуране, способны координировать до трех молекул растворителя на один атом магния. [Seebach D. et al. *J. Organomet. Chem.* 1985, p.1]. Образующиеся сольватированные частицы достаточно объемны, и их карбанионные центры часто оказываются стерически заблокированными. Введение несольватированного бромида магния может повлиять на сольватную оболочку алкилмагнийдигалогенида: более полярная частица  $\text{MgBr}_2$  должна более эффективно сольватироваться молекулами ТГФ, в результате чего карбанионные центры изопропилмагнийдигалогенида могут стать более доступными для атаки по нуклеофильным центрам производных *гем*-дигалогенциклопропана

Необходимость использования шестикратного избытка реактива Гриньяра для количественного гидрогалогенирования *гем*-дигалогенциклопропанкарбоновых кислот может быть следствием образования изопропилмагнийдигалогенидом устойчивых кластерных структур, вызывающих стерические препятствия для подхода карбанионного центра к субстрату

ту. Мы предположили, что введение несольватированного бромида магния в раствор изопропилмагнийбромида может изменить структуру кластера и его активность, открыв доступ к реакционным центрам магнийорганического соединения.

В данной работе проведена серия экспериментов, в которых генерирование  $\alpha$ -бромоциклопропилмагнийбромидов проводили действием раствора реактива Гриньяра в ТГФ в присутствии раствора 1-3 мольных эквивалентов бромида магния в ТГФ на *гем*-дибромоциклопропанкарбоновую кислоту **10** при  $-60^\circ\text{C}$ . Последующее гашение реакционных смесей метанолом и 10% HCl приводило к образованию смеси соответствующих стереоизомерных монобромоциклопропанкарбоновых кислот. Соотношение *цис*-/*транс*-продуктов реакции **21a** и **21b** при этом не изменилось и составило около 3:1.

Результаты экспериментов, приведенные в таблице 5 (схема 15), позволили установить, что в реакциях *гем*-дибромоциклопропанкарбоновых кислот с изопропилмагнийбромидом добавки несольватированного бромида магния к реакционной смеси позволяют существенно уменьшить количество мольных эквивалентов реактива Гриньяра (с 6 до 3), используемых для парциального гидродебромирования 2,2-дибромоциклопропанкарбоновых кислот.

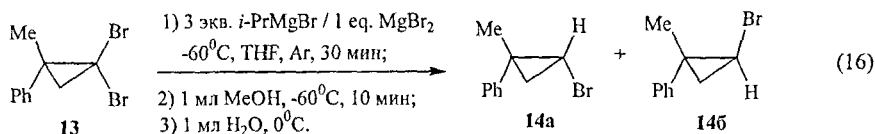


**Таблица 5.** Взаимодействие 2,2-дибромо-3,3-диметилциклопропанкарбоновой кислоты с изопропилмагнийбромидом в присутствии добавленных 1-3 мольн. экв. несольватированного MgBr<sub>2</sub> при  $-60^\circ\text{C}$ .

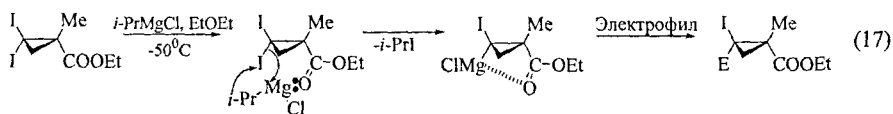
№	Количество <i>i</i> -PrMgBr/MgBr <sub>2</sub> , экв.	Продукты, соотношение, %			Выход, %
		<b>21a</b>	<b>21b</b>	<b>27</b>	
1	4/2	67	33	-	86
2	3/1	72	28	<1	65
3	3/3	65	35	<1	73

Для исследования влияния солевой добавки на активность  $\alpha$ -бромоциклопропилмагнийбромидов, не содержащих карбоксильную функцию, 1,1-дибромо-2-метил-2-фенилциклопропан при  $-60^\circ\text{C}$  был обработан раствором изопропилмагнийбромида (3 мольн. экв.) в ТГФ, содержащим 1 мольн. экв. соли. Несмотря на то, что взятое количество реактива Гриньяра достаточно для полной конверсии исходного дибромоциклопропана в отсутствие солевых добавок, в указанных условиях реакция прошла не полностью и конвер-

составила только 47%. Соотношение стереоизомерных продуктов реакции **14a/14b** осталось неизменным и составило 68:32 (схема 16).



Авторы работы [Vu V.A. et al. *Angew. Chem.* 2002, p. 351.] отмечали, что в случае использования эфира вместо ТГФ при обработке эфиров *гем*-дигалогеноциклопропанкарбоновой кислоты изопропилмагнийхлоридом обмен галогена на магний протекал полностью стереоселективно с образованием карбеноида с *цис*-расположением галогеномагниевого и сложноэфирного заместителей. По их мнению, диастереоселективность реакции является следствием координации атома магния в  $\alpha$ -бромощипропилмагнийбромиде по атому кислорода сложноэфирной группы (схема 17).



В данной работе показано (см. таблицу 6), что при гидродебромировании *гем*-дибромощипропанкарбоновых кислот замена тетрагидрофурана на диэтиловый эфир привела к снижению селективности процесса и активности реактива Гриньяра. (По сравнению с экспериментами, проведенными в ТГФ, представленными в таблице 3, стр. 10). При низкотемпературной обработке кислоты **10** изопропилмагнийбромидом в эфире соотношение *цис*-/*транс*-продуктов гидродебромирования **21a/21b** составляет около 1:1. Реакция протекает значительно медленнее, и добиться полной конверсии исходного дибромида **10** не удалось даже в течение 8 часов (см. эксперимент 4, таблица 6.).

**Таблица 6.** Условия обработки кислоты **10** изопропилмагнийбромидом в эфире

№	Кислота <b>10</b> , мольн. экв.	<i>i</i> -PrMgBr, мольн. экв.	<i>t</i> , °C	Время, мин.	Конверсия, % (соотношение <b>21a/21b</b> ) <sup>a</sup>
1	1	3	-50	10	31 (52:48)
2	1	6	-50	30	34 (54:46)
3	1	6	-50	90	44 (55:45)
4	1	9	-60	480	53 (55:45)

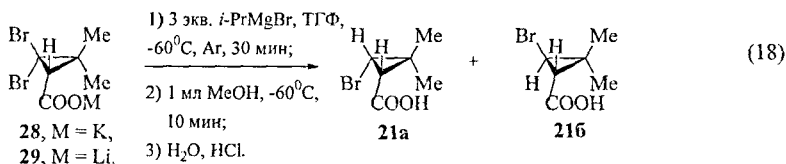
<sup>a</sup> Установлено по данным ЯМР спектров.



## 7. Генерирование $\alpha$ -бromoциклопропанмагнийбромидов из солей *гем*-дибромоциклопропанкарбоновых кислот.

Далее мы исследовали поведение *гем*-дибромоциклопропанкарбоксилатов других (отличных от магния) металлов в описанных условиях.

Для этого калиевые и литиевые соли **28** и **29** обрабатывали изопропилмагнийбромидом (3 экв.) при  $-60^\circ\text{C}$  в ТГФ в течение 30 мин и далее метанолом при той же температуре (схема 18). Анализ ЯМР спектров реакционных смесей показал, что степень конверсии литиевой соли **29** составила 90%, в тех же условиях степень конверсии калиевой соли **28** была 100%. В результате реакции получена сложная смесь продуктов, основными среди которых являются продукты гидродебромирования. Обнаружено, что соотношение *цис*-/*транс*-продуктов гидродебромирования зависит от природы катионов солей циклопропанкарбоновых кислот. Обработка литиевого производного **29** изопропилмагнийбромидом и последующее гашение реакционной смеси метанолом и HCl завершились образованием смеси *цис*-/*транс*-2-бromoциклопропанкарбоновых кислот **21a** и **21b** в соотношении 3:1. Калиевое производное **28** реагирует более активно и менее селективно с образованием смеси равных количеств *цис*-/*транс*-монобромидов **21**. (Условия гидродебромирования солей *гем*-дибромоциклопропанкарбоновых кислот и соотношение продуктов приведены в таблице 7).



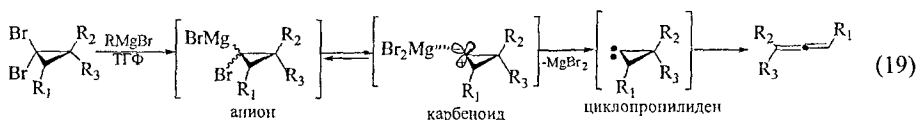
**Таблица 7.** Условия гидродебромирования солей *гем*-дибромоциклопропанкарбоновых кислот.

№	Исходное	Условия реакции		Условия разложения		Продукты а/б, %	Выход, %
		<i>i</i> -PrMgBr, мольн. экв.	<i>t</i> , °C, время, мин.	Электрофил	<i>t</i> , °C, время, мин.		
1	<b>28</b>	3	-60 30	MeOH	≤-60 10	<b>21</b> , 50/50	71
2	<b>29</b>	3	-60 30	MeOH	≤-60 10	<b>21</b> , 75/25	67.5

## 8. Генерирование функциональных производных алленов из $\alpha$ -бромциклопропилмагнийбромидов.

В работе [Nizovtsev A.V. et al. *Tetrahedron*. 2002, p.1581.] было показано, что взаимодействие алкил- и арил-*гем*-дибромциклопропанов с реактивами Гриньяра при  $-60^\circ\text{C}$  в ТГФ в течение 30 – 60 мин с последующим постепенным нагреванием реакционных смесей до комнатной температуры приводит к алленам с выходами 91-96%.

Предполагаемый механизм образования этих продуктов включает генерирование  $\alpha$ -бромциклопропилмагнийбромидов, которые при нагревании претерпевают элиминирование бромид магния, превращаясь в соответствующие циклопропилены и далее в аллены (схема 19).



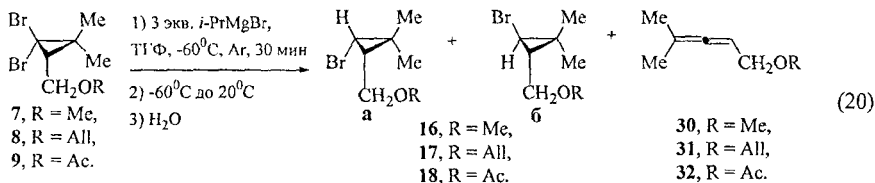
Найдено, что в растворах в ТГФ  $\alpha$ -бромциклопропилмагнийбромиды, не содержащие функциональных групп, устойчивы при температурах ниже  $-60^\circ\text{C}$ . В этих условиях оказывается возможно зафиксировать образование производных циклопропана в реакциях с электрофилами ( $\text{I}_2$ ,  $\text{CO}_2$ ). В подобных реакциях  $\alpha$ -бромциклопропилмагнийбромид проявляет свойства карбаниона. В интервале температур от  $-50$  до  $-30^\circ\text{C}$  в реакционной смеси, по-видимому, присутствуют карбанион и карбеноид. Гашение таких реакционных смесей электрофилами при указанной температуре приводит к смеси продуктов замещения галогена на электрофил и аллена. В ходе дальнейшего увеличения температуры возрастает доля циклопропиленда, и при температурах свыше  $-20^\circ\text{C}$  из реакционной смеси удается выделить только аллены (продукт циклопропиленд-алленовой перегруппировки). [Nizovtsev A.V. et al. *Tetrahedron*. 2002, p.1581].

В нашем случае обработка эфиров **7**, **8** и **9** изопропилмагнийбромидом при  $-60^\circ\text{C}$  и последующее постепенное нагревание реакционных смесей до комнатной температуры, как правило, приводили к сложной смеси продуктов (схема 20).

Как видно из результатов, приведенных в таблице 8, низкотемпературная обработка ацетата **9** изопропилмагнийбромидом с последующим нагреванием реакционной смеси привели к выделению 4-метилпента-2,3-диен-1-илацетата **32** в качестве основного продукта с выходом 71.5%. Помимо этого соединения в реакционной смеси наблюдалось небольшое количество продуктов гидробромирования исходного ацетата (**18a**, **б**).

Реакция метилового эфира **7** с реактивом Гриньяра привела к сложной смеси продуктов, не все из которых удалось идентифицировать. Аллен **30** в реакционной смеси обнаружен не был. Среди идентифицированных продуктов реакции были обнаружены монобромиды **16a** и **16b** в соотношении 12/88, соответственно.

Обработка реактивом Гриньяра в тех же условиях аллилового эфира **8** привела к смеси продуктов, в которой присутствовали монобромиды **17a** и **17b** с преобладанием *транс*-продукта и аллен **31**, доля которого составила 10% от всех продуктов реакции.



**Таблица 8.** Обработка эфиров 2,2-дибromo-3,3-диметилциклопропилкарбинола изопропилмагнийбромидом при  $-60^{\circ}\text{C}$  с последующим нагреванием до комнатной температуры.

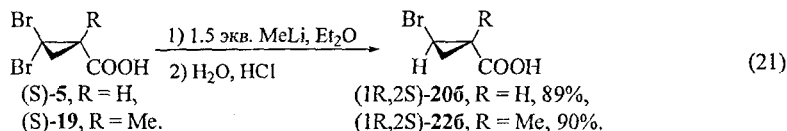
№	Исходное	<i>i</i> -PrMgBr, экв	Конверсия, %	Соотношение продуктов, % (по данным ЯМР)
1	<b>7</b>	3	50	<b>16a:16b</b> 12/88
2	<b>8</b>	3	67	<b>17a:17b:31</b> 20/70/10
3	<b>9</b>	3	100	<b>18a:18b:32</b> 12.5/16/71.5

Функционизированные  $\alpha$ -бромциклопропилмагнийбромиды оказались более устойчивы к элиминированию бромида магния и образованию циклопропилиденов. Как отмечалось выше,  $\alpha$ -бромциклопропилмагнийбромиды, не содержащие функциональных групп, могут быть обнаружены по образованию продуктов взаимодействия с электрофилами при температурах ниже  $-20^{\circ}\text{C}$ , при более высоких температурах в реакционной смеси присутствует циклопропилиден, претерпевающий перегруппировку в аллен. [Nizovtsev A.V. et al. *Tetrahedron*. **2002**, p.1581]. В нашем случае,  $\alpha$ -бромциклопропилмагнийбромиды, полученные из эфиров 2,2-дибromo-3,3-диметилциклопропилкарбинола, давали продукты взаимодействия с электрофилом при  $20^{\circ}\text{C}$ .

### 9. Гидробромирование *гем*-дибромциклопропанкарбоновых кислот метиллитием в эфире.

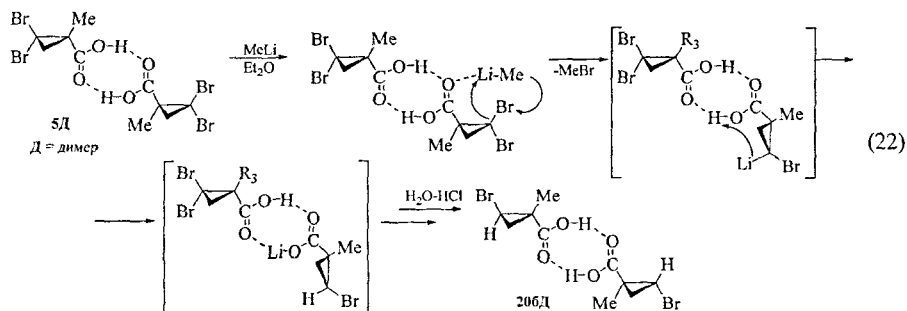
Известно, что реакция 2,2-дибromo- и 1-метил-2,2-дибромциклопропанкарбоновых кислот с метиллитием в эфире (1.5 мольных эквивалента) при  $0^{\circ}\text{C}$  в атмосфере аргона приводит образованию исключительно *транс*-продуктов гидробромирования [Sydnes L.K.

et al. *Can. J. Chem.* **1984**, p. 2073.; Stein C.A., Morton T.H. *Tetrahedron Lett.* **1973**, p. 4933.]. Реакция проходит диастерео- и энантиоселективно [Tverezovsky V. et al. *Tetrahedron*, **1999**, p. 2773]. (схема 21).



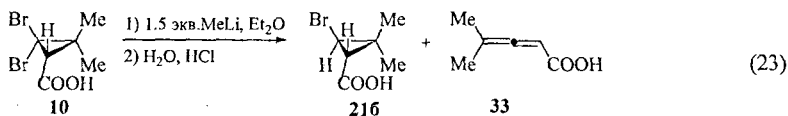
Предложенный механизм реакции включает первоначальную координацию литийорганического соединения по кислородному центру карбоксильной группы димера<sup>3</sup> гем-дибромоциклопропанкарбоновой кислоты и последующий обмен *цис*-атома брома (по отношению к карбоксильной группе) на атом лития. На последней стадии реакции образовавшийся интермедиат претерпевает миграцию протона от карбоксильной группы к *цис*-карбеноидному центру. Превращения суммированы на схеме (22):

Схема протекания гидродебромирования гем-дибромоциклопропанкарбоновых кислот при помощи метиллития



Проведенная нами реакция 2,2-дибромо-3,3-диметилциклопропанкарбоновой кислоты **10** с метиллитием в эфире привела к смеси *транс*-2-бромо-3,3-диметилциклопропанкарбоновой кислоты **216** и соответствующего аллена **33** в соотношении ~ 2:1 (схема 23). Основной продукт реакции выделен при помощи хроматографии на силикагеле. Варьирование условий проведения реакции (приведено в таблице 9) показало, что выход аллена **33** увеличивается с ростом температуры.

<sup>3</sup> В работе [Romming C. et al. *Acta Chem. Scand. B* **1987**, p.717.] показано, что карбоновая кислота **5** существует в форме димера.



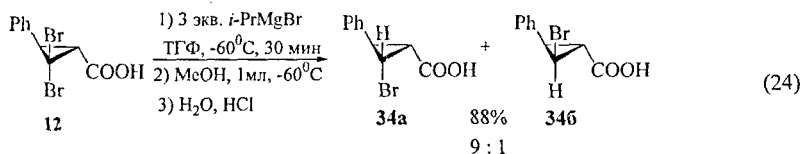
**Таблица 9.** Соотношение продуктов реакции 2,2-дибromo-3,3-диметилциклопропанкарбоновой кислоты **10** с метиллитием в эфире.

№	t, °C	Соотношение продуктов, %		Степень конверсии, %	Выход*, %
		216	33		
1	-50	72	28	60	43
2	-25	73	27	70	49
3	0	70	30	100	68
4	25	65	35	90	59

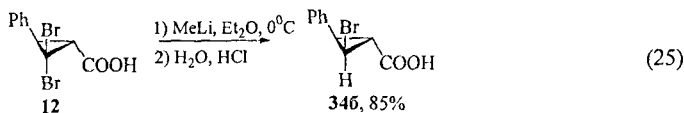
\* В условиях выделения побочный продукт реакции **33** оказался нестабилен, и в результате колоночной хроматографии был выделен только основной продукт **216**.

**10.** Пример диастереоселективного гидродебромирования *trans*-3-фенил-2,2-дибромциклопропанкарбоновой кислоты при действии изопропилмагнийбромиды или метиллития.

Низкотемпературная обработка *trans*-2,2-дибromo-3-фенилциклопропанкарбоновой кислоты **12** изопропилмагнийбромидом в ТГФ привела к смеси соответствующих продуктов парциального гидродебромирования с выходом 88% в соотношении 9:1 с преобладанием *cis*-2-bromo-3-фенилциклопропанкарбоновой кислоты **34a** (схема 24).



Взаимодействие кислоты **12** с метиллитием в эфире, как и ожидалось, привело исключительно к образованию *trans*-продукта гидродебромирования - 2-bromo-3-фенилциклопропанкарбоновой кислоте **346** (схема 25).



Строение полученных производных **34a** и **346** установлено на основании данных элементного анализа, ИК,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектров.

## ВЫВОДЫ.

1. Предложен метод парциального гидродегалогенирования функциональных производных *гем*-дибромоциклопропанов, включающий низкотемпературную обработку этих соединений реактивами Гриньяра в тетрагидрофуране и гашение реакционных смесей метанолом или ацетоном. В этих условиях стереоизомерные монобромоциклопропаны получены с выходами 64 - 95%.
2. Показано, что в отличие от метиллития, с высокой диастереоселективностью образующего *транс*-2-бромоциклопропанкарбоновые кислоты из соответствующих 2,2-дибромоциклопропанкарбоновых кислот, использованное в данной работе сочетание реагентов (изопропилмагнийбромид и метанол) приводит предпочтительно к *цис*-2-бромоциклопропанкарбоновым кислотам с выходами 65-80%. Разработанный в ходе настоящего исследования метод получения *цис*-2-бромоциклопропанкарбоновых кислот является единственным известным подходом к синтезу данных структур.
3. Предложена схема гидродебромирования *гем*-дибромоциклопропанкарбоновых кислот. Основные стадии этого превращения включают а) образование магниевых солей циклопропанкарбоновых кислот; б) металлизирование получившихся солей с помощью  $R\text{MgX}$ , в результате которого генерируются  $\alpha$ -бромоциклопропилмагнийбромиды; в) гашение полученных соединений метанолом или ацетоном; г) выделение монобромоциклопропанкарбоновых кислот после подкисления реакционной смеси  $\text{HCl}$ .
4. Показано, что добавки несольватированного бромида магния к реакционной смеси позволяют существенно уменьшить количество мольных эквивалентов реактива Гриньяра, необходимых для парциального гидродебромирования 2,2-дибромоциклопропанкарбоновых кислот.
5. Использование дейтерированных реагентов (метанола- $d_1$  и ацетона- $d_6$ ) для гашения реакционной смеси позволяет с высокой эффективностью вводить изотопную метку в продукты гидродегалогенирования.

### Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Соловьева В.А., Бэрд М.С., Болесов И.Г. Функциональные производные  $\alpha$ -бромоциклопропилмагнийбромидов. // *ЖОРХ*. 2005, 41, 1423-1425.
2. Соловьева В.А., Бэрд М.С., Болесов И.Г. Функционализированные  $\alpha$ -бромоциклопропилмагнийбромиды: генерирование и некоторые реакции. // *Международная*

- конференция студентов и аспирантов по фундаментальным наукам «Ломоносов-2003», Секция Химия, Москва, Апрель 15-18, 2003, Сборник тезисов, 2003, т. 1, стр. 84.
3. Соловьева В.А., Бэрд М.С., Болесов И.Г. Гидробромирование производных гем-дибромциклопропана при помощи изопронилмагнийбромида в ТГФ. // *Международная конференция студентов и аспирантов по фундаментальным наукам «Ломоносов-2004», Секция Химия*, Москва, Апрель 12-15, 2004, Сборник тезисов, 2004, т. 1, стр. 69.
  4. 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.
  5. Соловьева В.А., Болесов И.Г., Бэрд М.С.  $\alpha$ -Бромциклопропилмагнийбромиды и их реакции. // *Международная научно-техническая конференция «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений»*, Самара, Июнь 1-4, 2004, Сборник тезисов, 2004, стр. 240.

1

Подписано в печать 14.02.2007  
Формат 60×88 1/16. Объем 1.5 п.л.  
Тираж 100 экз. Заказ № 602  
Отпечатано в ООО «Соцветие красок»  
119992 г. Москва, Ленинские горы, д.1  
Главное здание МГУ, к. А-102