

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М. В. ЛОМОНОСОВА

Химический факультет



004612180

На правах рукописи

Седенкова Ксения Николаевна

**РЕАКЦИЯ ГЕМ-ДИГАЛОГЕНСПИРОПЕНТАНОВ
С АЛКИЛЛИТИЕВЫМИ РЕАГЕНТАМИ. НЕОБЫЧНАЯ
КАРБЕНОИДНАЯ ПЕРЕГРУППИРОВКА**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

1 1 НОЯ 2010

Москва 2010

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова

Научный руководитель:

кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
Аверина Елена Борисовна

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор
Томилов Юрий Васильевич

доктор химических наук,
главный научный сотрудник
Ковалев Владимир Васильевич

Ведущая организация:

Санкт-Петербургский государственный
университет, Химический факультет

Защита состоится «10» ноября 2010 г. в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 501.001.69 по химическим наукам при Московском Государственном Университете имени М. В. Ломоносова по адресу: МГУ, 119991, ГСП-1, г. Москва, Ленинские горы дом 1, строение 3, Химический факультет МГУ имени М. В. Ломоносова, аудитория 446.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Химического факультета МГУ.

Автореферат разослан «08» октября 2010 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета

д.х.н., профессор

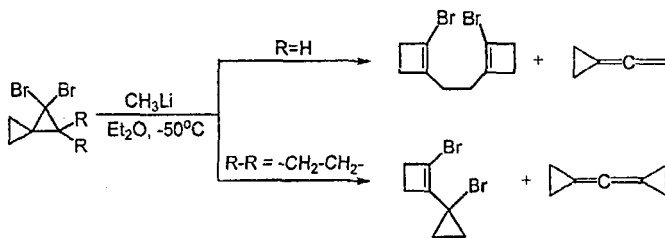


Магдесиева Т. В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В последние десятилетия актуальным направлением в области органического синтеза является проблема необычной реакционной способности высоконапряженных полициклических соединений. Среди таких соединений перспективными объектами для изучения являются полиспироциклические напряженные углеводороды, в состав которых входят малые циклы. Особый интерес представляют спиросоючлененные структуры, содержащие трехчленные циклы. Эти соединения обладают необычными свойствами, повышенными энтальпиями образования и играют особую роль в развитии представлений о природе C—C-связей. Возникновение в молекуле одного или более спироцентров приводит к значительному увеличению внутреннего напряжения, благодаря чему спиросоючения могут участвовать в большом разнообразии химических превращений, в том числе в реакциях с раскрытием трехчленных циклов и в различных скелетных перегруппировках.

Химия полиспироциклопропанов (триангуланов) — приоритетное научное направление исследований, проводимых в нашей научной группе в течение последних 20 лет. К настоящему времени были разработаны общие подходы к синтезу триангуланов различного строения. Одним из подходов к разветвленным триангуланам является взаимодействие *гем*-дибромциклопропанов с алкиллитиевыми реагентами и последующее циклопропанирование образующихся алленов. В ходе этих исследований было впервые обнаружено, что при низкой температуре (-50°C) в реакции *гем*-дибромспиропентанов с алкиллитиевыми реагентами наряду с алленами образуются продукты необычной скелетной перегруппировки: мономерные и димерные бромциклобутены, о чем сообщалось в единственной публикации [Lukin K. A., Zefirov N. S., Yufit D. S., Struchkov Y. T. *Tetrahedron* 1992, 48, 9977–9984].



Предполагалось, что данная перегруппировка протекает по карбокатионному пути и является редким примером проявления электрофильной природы литиевых карбеноидов спиростроения. Однако экспериментальных данных для понимания процессов данного типа было недостаточно, и требовалось полное целенаправленное изучение *гем*-дигалогенидов полиспироциклопропанового строения в реакции с алкиллитиевыми реагентами. В связи с этим, **целью работы** явилось систематическое изучение новой карбеноидной скелетной перегруппировки на большой серии замещенных *гем*-дигалогенспиропентанов, установление

основных закономерностей этой реакции и получение достаточного объема экспериментальных данных для выяснения путей реагирования и механизма взаимодействия *гем*-дигалогенспиропентанов с алкиллитиевыми реагентами.

Научная новизна и практическая ценность работы. Впервые была систематически изучена большая серия новых замещенных *гем*-дигалогенспиропентанов в реакции с алкиллитиевыми реагентами. Предложены удобные методы синтеза *гем*-бромгалогенспиропентанов, содержащих терминальный или интернальный дигалогенциклопропановый фрагмент, и их труднодоступных предшественников – замещенных метиленициклопропанов. Показано, что терминальные *гем*-дибром- и *гем*-бромхлорспиропентаны в реакциях с метиллитием образуют галогенциклобутены димерного строения. Найдено, что дибромспиропентаны, содержащие интернальный дигалогенциклопропановый фрагмент, под действием метиллития подвергаются карбеноидной перегруппировке с образованием мономерных бромциклобутенов или продуктов внедрения замещенных циклобутиленов по C-H связи растворителя (эфира). На примере 2-фенилзамещенных *гем*-бромгалогенспиропентанов продемонстрирован электрофильный характер галогенлитиевых интермедиатов, образующихся под действием алкиллитиевых реагентов. Установлено, что при взаимодействии *гем*-бромфторзамещенных спиропентанов с метиллитием основным направлением реакции является образование продуктов формального замещения атома фтора на метильную группу. Предложена общая схема реакции *гем*-дигалогенспиропентанов с алкиллитиевыми реагентами, объясняющая все возможные направления реакции. Разработан синтетический подход на основе дигалогенспиропентанов к труднодоступным галогенциклобутенам, а также к уникальным структурам полициклического строения.

Публикации и апробации работы. По содержанию диссертации опубликовано 6 статей. Полученные результаты докладывались на 12 научных конференциях. Работа выполнена при финансовой поддержке РАН (программа №1 «Теоретическое и экспериментальное изучение природы химической связи и механизмов важнейших химических реакций и процессов», отделение химии и наук о материалах) и Российского фонда фундаментальных исследований (проект 09-03-00717-а).

Структура работы. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, посвященного методам синтеза *гем*-дигалогенциклопропанов, их реакциям с алкиллитиевыми реагентами и химическим превращениям в ряду циклопропилиденовых карбенов/карбеноидов, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы и приложения. Работа изложена на 169 страницах, содержит 291 иллюстрацию и 16 таблиц. Библиография состоит из 293 литературных ссылок.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

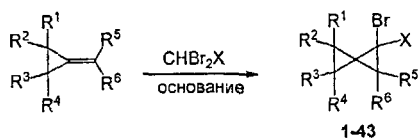
Экспериментальные исследования, выполненные в данной диссертационной работе, посвящены изучению реакции новых *гем*-дибром-, бромхлор- и бромфторспиропентанов, содержащих в трехчленных циклах различные по объему и электронной природе заместители, с алкиллитиевыми реагентами.


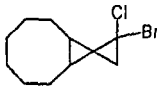
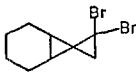
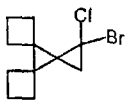
1. Получение *гем*-дигалогенспиропентанов

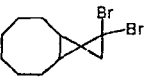
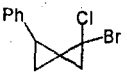
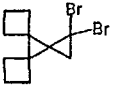
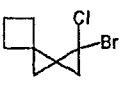
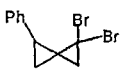
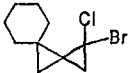
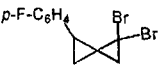

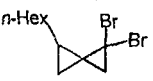
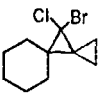
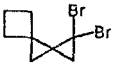
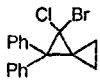
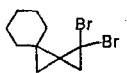
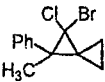

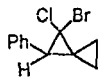
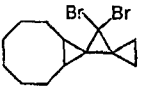

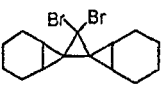
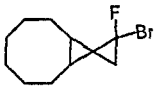

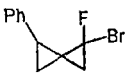
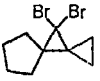
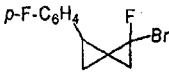
В качестве объектов исследования была выбрана многочисленная серия *гем*-бромгалогенспиропентанов, содержащих терминальный или интернальный дигалогенциклопропановый фрагмент. С целью выяснения влияния объема и электронной природы заместителя в малом цикле на направление реакции с метиллитием были выбраны дигалогенспиропентаны, содержащие алифатические (в т. ч. циклоалкильные) и ароматические заместители. Для изучения влияния различных атомов галогенов в исходных дигалогенидах на возможность образования тех или иных интермедиатов под действием метиллития были синтезированы смешанные бромхлор- и бромфторспиропентаны.

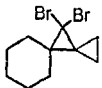

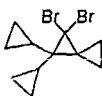

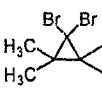

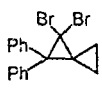

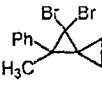

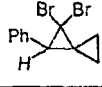

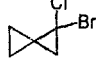

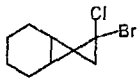
Модельные *гем*-дигалогенспиропентаны **1-43** были получены циклоприсоединением дигалокарбенов к соответствующим алкилденциклопропанам по методу Макоши (**1, 2, 21-43**) или в условиях реакции Деринга-Хоффмана (**3-20**) (Таблица 1). Синтез *гем*-дибромспиропентанов **1, 2** и *гем*-бромфторспиропентанов **33-43** проводили с использованием в качестве катализатора межфазного переноса ТЭБАХ. В случае *гем*-бромхлорспиропентанов **21-32** в качестве катализатора использовали дибензо-18-краун-6, что позволило предотвратить образование побочных продуктов – дибромзамещенных спиропентанов.

Таблица 1



| № | Дигалогенспиропентан | Выход, % (метод синтеза) | № | Дигалогенспиропентан | Выход, % (метод синтеза) |
|---|---|-----------------------------|----|---|-----------------------------|
| 1 |  | 72 (А) | 23 |  | 77 (Г) |
| 2 |  | 51 (Б) | 24 |  | 55 (Г) |

| № | Дигалогенспиронентан | Выход, % (метод синтеза) | № | Дигалогенспиронентан | Выход, % (метод синтеза) |
|----|---|-----------------------------|----|---|-----------------------------|
| 3 |  | 64 (B) | 25 |  | 72 (Г) |
| 4 |  | 63 (B) | 26 |  | 62 (Г) |
| 5 |  | 52 (B) | 27 |  | 62 (Г) |
| 6 |  | 46 (B) | 28 |  | 56 (Г) |
| 7 |  | 52 (B) | 29 |  | 50 (Г) |
| 8 |  | 83 (B) | 30 |  | 61 (Г) |
| 9 |  | 52 (B) | 31 |  | 60 (Г) |
| 10 |  | 79 (B) | 32 |  | 53 (Г) |
| 11 |  | 44 (B) | 33 |  | 64 (Д) |
| 12 |  | 71 (B) | 34 |  | 39 (Д) |
| 13 |  | 42 (B) | 35 |  | 52 (Д) |
| 14 |  | 32 (B) | 36 |  | 44 (Д) |

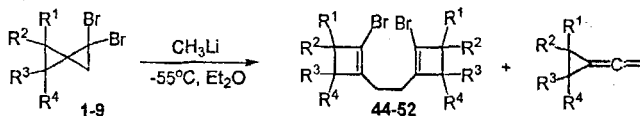
| № | Дигалогенспиропентан | Выход, % (метод синтеза) | № | Дигалогенспиропентан | Выход, % (метод синтеза) |
|----|--|-----------------------------|----|---|-----------------------------|
| 15 |  | 76 (В) | 37 |  | 65 (Д) |
| 16 |  | 46 (В) | 38 |  | 59 (Л) |
| 17 |  | 49 (В) | 39 |  | 53 (Д) |
| 18 |  | 58 (В) | 40 |  | 86 (Д) |
| 19 |  | 53 (В) | 41 |  | 35 (Д) |
| 20 |  | 55 (В) | 42 |  | 39 (Л) |
| 21 |  | 54 (Г) | 43 |  | 51 (Д) |
| 22 |  | 70 (Г) | | | |

Условия реакции: (А) CHBr_3 , $\text{KOH}_{\text{т.}}$, ТЭБАХ, CH_2Cl_2 ; (Б) CHBr_3 , 50% NaOH , ТЭБАХ, CH_2Cl_2 ; (В) CHBr_3 , *t*-BuOK, петролейный эфир; (Г) CHBr_2Cl , 50% NaOH , дибензо-18-краун-6, CH_2Cl_2 ; (Д) CHBr_2F , 50% NaOH , ТЭБАХ, CH_2Cl_2 .

2. Взаимодействие гем-дибромспиропентанов с метиллитием. Карбеноидная перегруппировка

гем-Дибромспиропентаны 1-17 были изучены в реакции с метиллитием при (-50)–(-55)°С, т. к. в этих условиях достигается максимальный выход продуктов перегруппировки, что было нами предварительно установлено специальными исследованиями по оптимизации условий изучаемой реакции. Оказалось, что взаимодействие с метиллитием терминальных дибромспиропентанов 1-9 приводит к образованию бромциклобутенов димерного строения 44-52 (Таблица 2). Помимо этого, в реакционной смеси содержится 10–25% соответствующего аллена.

Таблица 2



| Дибромспиropентан | Бромциклобутен | Выход, ^a % | Выход ^b аллена, % |
|-------------------|----------------|--------------------------|------------------------------------|
| | | 70 | - |
| | | 44 | 22 |
| | | 45 | 21 |
| | | 76 | 10 |
| | | 67 | 21 |
| | | 46 | 16 |
| | | 77 | 15 |
| | | 50 | 25 |
| | | 75 | 10 |

^a Выход продукта после хроматографического выделения

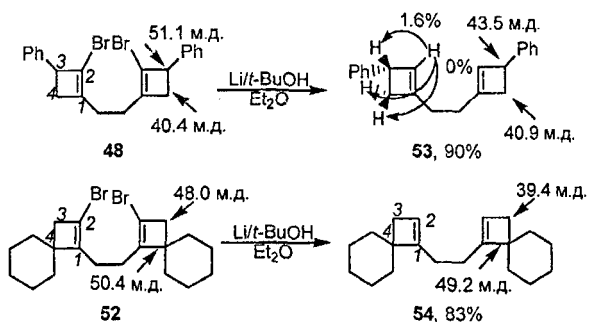
^b Выход по данным спектров ЯМР ¹H реакционной смеси

Для симметрично замещенных дибромидов 2-4 продукты перегруппировки 45-47 были выделены в виде единственного возможного региоизомера. Это подтверждается наличием в спектрах ЯМР одного набора сигналов для каждого из соединений 45-47. Характеристичными являются сигналы атомов углерода двойной связи бромциклобутенового фрагмента, наблюдающиеся при δ 109-117 м.д. (=CBr) и δ 143-155 м.д. (C=).

Соединения 48-52 могут образовываться в виде трех возможных региоизомеров, содержащих заместители в положениях 3 или 4 циклобутенового кольца. Согласно спектральным данным, образование димерных бромциклобутенов 48, 49 и 52 происходит региоселективно, а соединения 50 и 51 образуются в виде смеси двух и трех возможных региоизомеров, соответственно. Кроме того, в молекулах каждого из региоизомеров продуктов перегруппировки 48, 49 и 50 имеется по два асимметрических центра, поэтому каждое из этих соединений существует в виде смеси двух диастереомеров.

На основании данных спектров ЯМР соединения 48 невозможно определить, какой именно региоизомер образуется в реакции дибромспиропентана 5 с метиллитием, поэтому мы получили из дибромида 48 соответствующий углеводород 53, используя в качестве восстановителя систему литий-*t*-BuOH. С помощью экспериментов NOE (Схема 1) было установлено, что в молекуле 53 протон при двойной связи находится в соседнем положении с протоном фрагмента CPh. Близкие хим. сдвиги в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединений 48 и 49 свидетельствуют в пользу образования 3-*n*-фторфенилзамещенного региоизомера 49. Сопоставляя сигналы в спектрах димерных циклобутенов 52 и 54, мы смогли также установить положение спироциклогексанового заместителя в соединении 52.

Схема 1

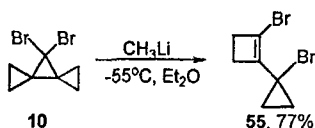


Таким образом, в реакциях арилзамещенных дибромспиропентанов 5 и 6 с метиллитием образуются исключительно 3-замещенные перегруппированные продукты 48 и 49. В случае дибромида 9 наблюдается образование 4-замещенного региоизомера 52. Взаимодействие дибромспиропентанов 7 и 8 с метиллитием, по данным спектров ЯМР,

происходит неселективно; образующиеся димерные бромциклобутены **50** и **51** представляют собой смесь двух или трех 3- и 4-замещенных региоизомеров.

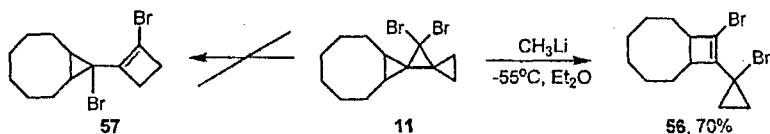
Далее мы изучили в реакции с метиллитием серию *гем*-дибромспиропентанов **10-17**, содержащих интернальный дибромциклопропановый фрагмент. Простейший интернальный дибромид – дибромдиспирогептан **10** в реакции с метиллитием образует мономерный продукт дибромтриангулановой перегруппировки **55** (Схема 2).

Схема 2



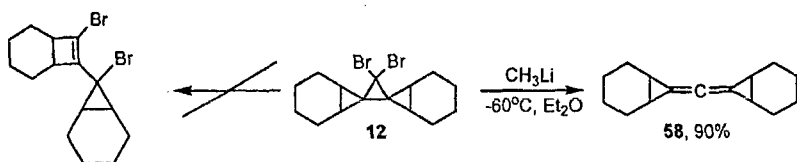
Введение заместителей в один из циклопропановых фрагментов в случае дибромидов **11** теоретически делает возможным образование в реакции с метиллитием двух изомерных бромциклобутенов **56** и **57**. Однако было установлено, что единственным продуктом реакции является соединение **56**, образующееся за счет раскрытия более напряженного циклопропанового кольца, аннелированного с восьмичленным циклом (Схема 3).

Схема 3



При наличии заместителей в обоих циклопропановых кольцах в полициклическом дибромиде **12** реакция с метиллитием даже при -60°C протекает с образованием исключительно аллена **58** (Схема 4). В данном случае, вероятно, энергетически более выгодным оказывается процесс электроциклического раскрытия циклопропилидена с образованием соответствующего аллена, а изомеризация спиропентанового фрагмента в циклобутеновый оказывается невозможной из-за стерических факторов.

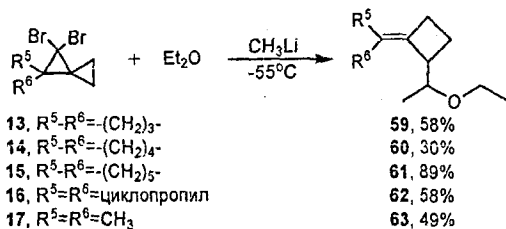
Схема 4



В случае интернальных дибромидов **13-17**, содержащих в дибромциклопропановом фрагменте различные по объему заместители циклического и ациклического строения, в реакции с метиллитием образуются исключительно эфиры **59-63** (Схема 5). Эти продукты

указывают на присутствие в реакционной смеси циклобутиленового интермедиата, способного к внедрению по активной α -СН-связи диэтилового эфира.

Схема 5



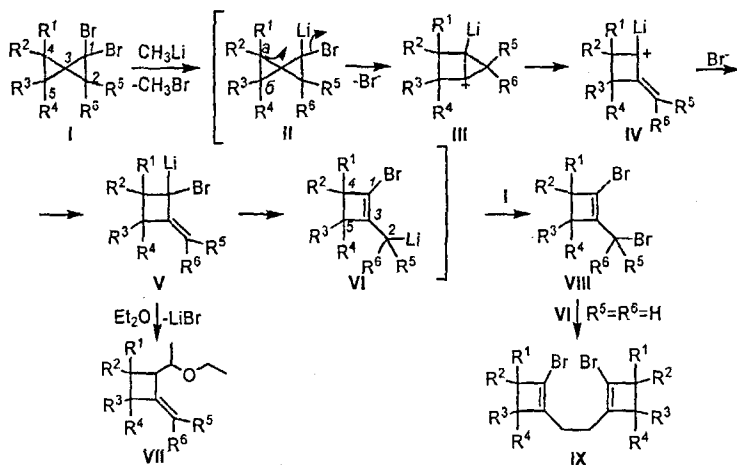
Эфиры 59-63 оказались малостабильными соединениями, разлагающимися при хроматографировании на силикагеле. В спектрах ЯМР ¹³С соединений 59-63 присутствуют характеристичные сигналы атомов углерода СН₂О и СНО-фрагментов при δ 63-64 м.д. и 76-77 м.д. соответственно, а также sp²-атомов углерода при δ 128-135 м.д.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что дибромспиропентановая перегруппировка, до сих пор описанная только на единичных примерах, носит общий характер и приводит, в зависимости от строения исходного дибромспиропентана, к «мономерным» или «димерным» бромциклобутенам или продуктам внедрения циклобутилена по С-Н связи растворителя.

3. Взаимодействие гем-дибромспиропентанов с метиллитием. Общая схема реакции

На основании полученных экспериментальных данных мы предложили общую схему протекания реакции замещенных дибромспиропентанов с метиллитием (Схема 6).

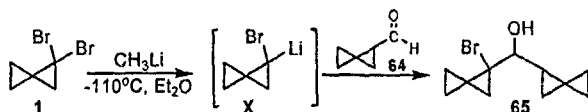
Схема 6



Согласно этой схеме, на первой стадии происходит галогенофильная реакция дибромидов I с метиллитием, приводящая к бромлитиевому карбеноиду II. Последующая нуклеофильная атака связи С-С трехчленного цикла по карбеноидному центру приводит к образованию соответствующего циклобутиленового интермедиата V, который далее может либо внедряться по связи С-Н растворителя с образованием эфира VII, либо изомеризоваться в интермедиат VI, являющийся предшественником соединений VIII и IX.

Рассмотрим наиболее важные стадии схемы 6. Галогенофильная реакция дибромциклопропанов с алкиллитиевыми реагентами с образованием соответствующих бромлитиевых карбеноидов хорошо изучена. Для подтверждения этой стадии в случае спиропентановых субстратов мы провели реакцию дибромидов 1 с метиллитием при -110°C и добавили к реакционной смеси альдегид 64 (Схема 7). Образование в этих условиях спирта 65 доказывает наличие в реакционной смеси интермедиата X и демонстрирует его анионный характер.

Схема 7



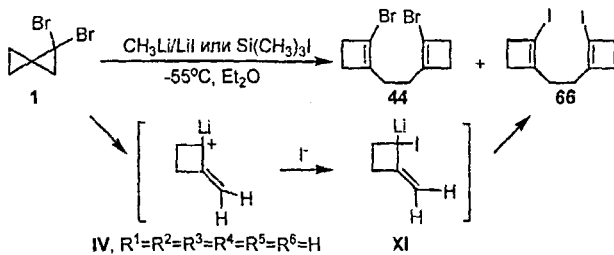
Следующей стадией реакции является нуклеофильная атака циклопропановой С-С связи по карбеноидному центру, выступающему в качестве электрофила; уходящей группой здесь является Br . Движущей силой данного процесса, по всей видимости, является понижение энергии структуры за счет раскрытия циклопропанового цикла и образования метиленициклобутанового интермедиата IV. В случае несимметрично замещенных дибромспиропентанов I возможна миграция *a* или *b* связи к карбеноидному центру, что должно приводить к образованию региоизомеров соединений типа VIII, IX.

По-видимому, наличие ароматических заместителей в исходных дибромспиропентанах 5 и 6 способствует миграции более замещенной С-С связи к карбеноидному центру интермедиата II, что приводит к образованию 3-замещенных региоизомеров циклобутенов 48 и 49. В случае алкильных заместителей в дибромспиропентанах 7-9 возможность миграции *a* или *b* С-С связи в интермедиате II определяется, в основном, стерическими факторами. Перегруппировка дибромспиропентанов 7 и 8, содержащих *n*-гексильный или спироциклобутановый заместители, приводит к смеси региоизомеров соединений 50 и 51. Увеличение объема заместителя в спиропентановом фрагменте дибромидов 9 приводит к изменению региональности перегруппировки, в результате чего образуется исключительно 4-замещенный региоизомер циклобутена 52. Если миграция обеих связей в соседнем

циклопропановом фрагменте дибромспиропентана оказывается затрудненной по стерическим причинам, перегруппировка не происходит, и реализуется традиционное направление реакции дигалогенциклопропанов с алкиллитиевыми реагентами – образование аллена (реакция дибромида **12**).

Существование интермедиатов **III** и **IV** является спорным, однако в литературе имеются сведения об аналогичных карбокационных перегруппировках спиропентанов с участием подобных частиц. Возможность существования интермедиата **IV** также косвенно подтверждается образованием иодзамещенных циклобутенов при проведении реакции в присутствии LiI или $\text{Si}(\text{CH}_3)_3\text{I}$. В этом случае взаимодействие интермедиата **IV** ($\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{R}^4=\text{R}^5=\text{R}^6=\text{H}$), с присутствующим в реакционной смеси нуклеофилом (Br^- или I^-) приводит к образованию циклобутилиденового карбеноида **V** (Схема 6) или **XI** (Схема 8).

Схема 8



В зависимости от заместителей циклобутилиденовый карбеноид **V** может претерпевать дальнейшие превращения по одному из двух путей. В первом случае внедрение карбеноида **V** (или образующегося из него карбена) по активированной С-Н связи диэтилового эфира – процесс известный для карбенов и карбеноидов – приводит к эфирам типа **VII** (соединения **59-63**). Другой путь превращения карбеноида **V** связан с образованием бромциклобутеновых продуктов **VIII** и **IX** и состоит из нескольких стадий. На первой стадии карбеноид **V**, являющийся алкиллитиевым производным, претерпевает сигматропную миграцию связи С- Li , приводящую к интермедиату **VI**. Литиевое производное **VI** аналогично метиллитию вступает в галогенофильную реакцию с исходным дибромидом **I**, в результате чего образуются мономерные продукты перегруппировки **VIII**. В зависимости от природы заместителей R^5 и R^6 мономерный циклобутен **VIII** может быть либо выделен из реакции (соединения **55** и **56**, $\text{R}^5, \text{R}^6 = -(\text{CH}_2)_2-$), либо взаимодействует с алкиллитиевым производным **VI**, образуя «димерные» бромциклобутены **IX** (продукты **44-52**, $\text{R}^5=\text{R}^6=\text{H}$).

На основании полученных результатов мы можем сделать вывод, что изучаемая дигалогенциклопропановая перегруппировка имеет карбокационный характер и является редким примером проявления электрофильной природы бромлитиевых карбеноидов

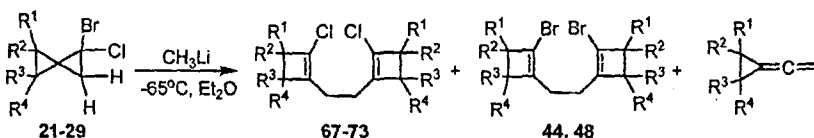
спиропентанового строения. В целом, можно говорить о двойственной природе литиевых карбеноидов полиспироциклопропанового строения, которые могут реагировать не только с электрофильными реагентами (традиционное направление), но и с нуклеофилами, даже такими слабыми, как связь С-С. Проявлению амбифильных свойств способствует значительное напряжение, присутствующее в литиевых карбеноидах спиропентанового строения.


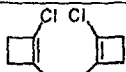
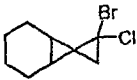
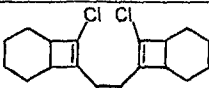
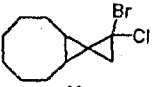
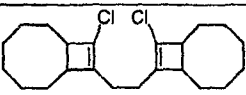
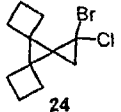
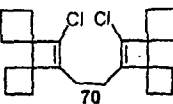
На следующем этапе нашей работы мы попытались выяснить влияние природы атома галогена на направление реакции *гем*-дигалогенспиропентанов с алкиллитиевыми реагентами. В связи с этим в реакции с метиллитием были изучены «смешанные» бромхлор- и бромфторспиропентаны.

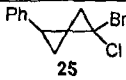
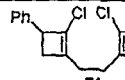
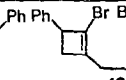
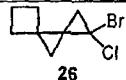
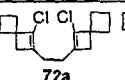
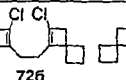
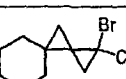
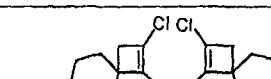
4. Взаимодействие *гем*-бромхлорспиропентанов с метиллитием

Оптимизация условий реакции *гем*-бромхлорспиропентанов с метиллитием показала, что максимальный выход галогенциклобутенов достигается при -65°C . При более высоких температурах доля соответствующего аллена в реакции возрастает. Перегруппировка была изучена на серии бромхлоридов **21-29**, результаты приведены в Таблице 3.

Таблица 3



| Бромхлорспиропентан | Галогенциклобутен | Выход, ^a % | Выход ^b аллена, % |
|---|---|--------------------------|---------------------------------|
|  21 |  67 | 61 (4:1) | - |
|  22 |  68 | 51 | 13 |
|  23 |  69 | 33 | 24 |
|  24 |  70 | 42 | 10 |

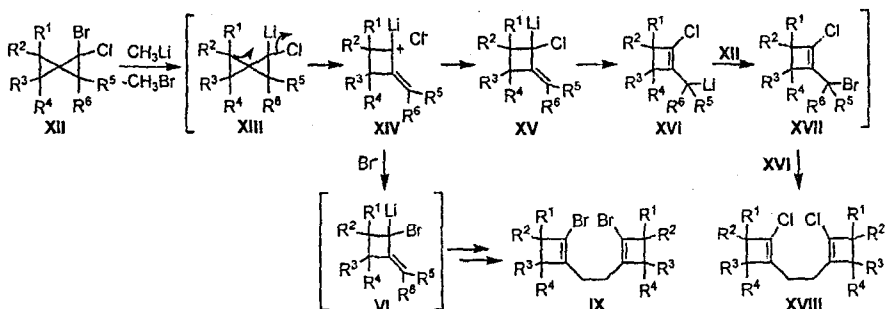
| Бромхлорспиропентан | Галогенциклобутен | Выход, ^a % | Выход ^b аллена, % |
|---|---|--------------------------|---------------------------------|
|  |   | 42 (3:1) | 21 |
|  |   | 40 | 19 |
|  |  | 74 | 18 |

^a Выход продукта после хроматографического выделения

^b Выход по данным спектров ЯМР ¹H реакционной смеси

При взаимодействии с метиллитием незамещенного бромхлорспиропентана **21** образуются димерные перегруппированные продукты **67** и **44** с преобладанием хлорциклобутена **67**. Это соотношение не меняется и при понижении температуры до -78°C . При использовании бутил- или *трет*-бутиллития реакция приводит к смеси неидентифицируемых продуктов, в которой продукты перегруппировки присутствуют в следовых количествах. Реакция с метиллитием фенилзамещенного спиропентана **25** также приводит к смеси хлор- и бромциклобутенов **71** и **48** в соотношении 3:1. В случае полициклических спиропентанов **22-24**, **26**, **27**, содержащих спиросочлененные или конденсированные циклоалкильные фрагменты, в реакции образуются исключительно хлорзамещенные циклобутены. Образование хлорциклобутенов происходит аналогично соответствующим бромзамещенным циклобутенам (Схема 9).

Схема 9



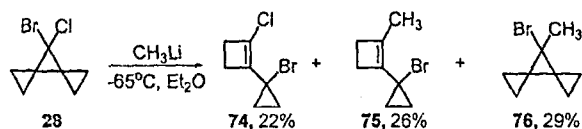
При обработке бромхлорспиропентанов типа **XII** метиллитием на первой стадии происходит галогенофильная реакция с образованием хлорлитиевого карбеноида **XIII**, последующая карбокатионная перегруппировка которого приводит к соответствующим

хлорциклобутенам XVIII. Галогенофильная реакция с участием атома хлора представляется маловероятной, поскольку связь C-Cl менее реакционноспособна по отношению к алкиллитиевым реагентам по сравнению с C-Br связью. Для подтверждения этого предположения мы синтезировали серию гем-дихлорспиропентанов и ввели их в реакцию с различными алкиллитиевыми реагентами, такими как метиллитий, бутиллитий, трет-бутиллитий. Оказалось, что дихлорспиропентаны, независимо от строения, полностью инертны по отношению к алкиллитиевым реагентам в диапазоне температур от -70 до $+34^{\circ}\text{C}$.

Возникает вопрос, каким образом происходит образование бромциклобутенов 44 и 48 в реакции с метиллитием дигалогенидов 21 и 25. По-видимому, в данном случае возможно нуклеофильное замещение хлорид-аниона на бромид-анион в интермедиате XIV по аналогии с образованием динида 66 (Схема 9). Для субстратов 22-24, 26, 27 подобное замещение атома хлора на бром, вероятно, оказывается невозможным из-за стерических препятствий.

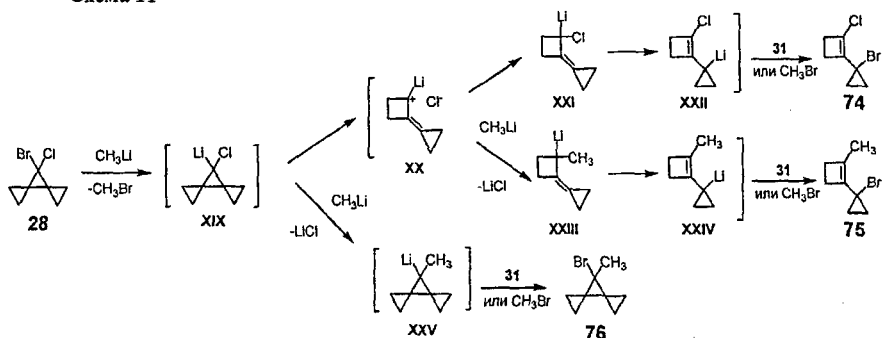
Неожиданным образом протекает реакция с метиллитием диспиропептана 28, содержащего интернальный бромхлорциклопропановый фрагмент. Для этого дигалогенида наряду со скелетной перегруппировкой (продукты 74 и 75) наблюдается образование продукта замещения атома хлора на метильную группу с сохранением спиропентанового фрагмента 76 (Схема 10).

Схема 10



Образование мономерного хлорциклобутена 74 происходит в соответствии со схемой 11. Наличие циклопропильного заместителя в соединении 74 по стерическим причинам препятствует его взаимодействию с интермедиатом XXII и образованию «димерного» продукта. Соединения 75 и 76, вероятно, образуются за счет нуклеофильного замещения хлорид-аниона в интермедиатах XX и XIX, соответственно, на метил-анион, источником которого является метиллитий (Схема 11). Последующие галогенофильные реакции литиевых производных XXIV и XXV с исходным бромхлоридом или метилбромидом приводят к конечным продуктам 75 и 76.

Схема 11



Взаимодействие с метиллитием интернального бромхлорспиропентана 29 не приводит к идентифицируемым продуктам.

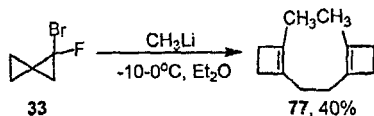
Таким образом, карбеноидная перегруппировка в ряду *гем*-бромхлорспиропентанов в общем случае приводит к хлорзамещенным циклобутенам.

5. Взаимодействие *гем*-бромфторспиропентанов с метиллитием. Замещение атома фтора на метильную группу

Продолжая изучение влияния подвижности атома галогена в исходном спиропентане на его реакционную способность по отношению к алкиллитиевым реагентам, мы ввели в реакцию с метиллитием серию замещенных *гем*-бромфторспиропентанов 33-40. Эти субстраты оказались инертными в стандартных условиях карбеноидной перегруппировки. Мы нашли, что оптимальными условиями для осуществления реакции бромфторидов 33-40 с метиллитием является использование двойного избытка реагента при температуре $-10-0^\circ\text{C}$.

В этих условиях незамещенный бромфторспиропентан 33 образует в реакции с метиллитием продукт скелетной перегруппировки 77, в котором в качестве заместителей в циклобутеновом фрагменте вместо атомов галогена (по сравнению с соединениями 44 и 67) выступают метильные группы (Схема 12).

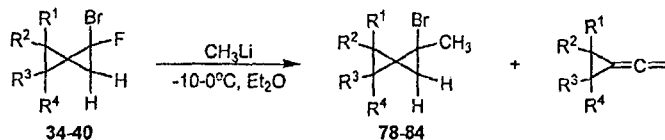
Схема 12



При взаимодействии замещенных *гем*-бромфторспиропентанов 34-40 с метиллитием происходит замещение атома фтора на метильную группу с сохранением спиропентанового фрагмента и образованием метилбромидов 76, 78-83 (Таблица 4). В случае терминальных бромфторидов 34-37 конкурирующим направлением реакции является образование алленов.

При обработке метиллитием бромфторидов 38-40, содержащих интернальный дигалогенциклопропановый фрагмент, были выделены исключительно метилбромиды 76, 82, 83, аллены в реакционной смеси не образуются.

Таблица 4



| Бромфторспиропентан | Бромметилспиропентан | Выход, ^a % | Выход ^b аллена, % |
|---------------------|----------------------|--------------------------|---------------------------------|
| 34 | 78 | 28 | 55 |
| 35 | 79 | 27 | 27 |
| 36 | 80 | 20 | 41 |
| 37 | 81 | 28 | 14 |
| 38 | 76 | 90 | - |
| 39 | 82 | 25 | - |
| 40 | 83 | 45 | - |

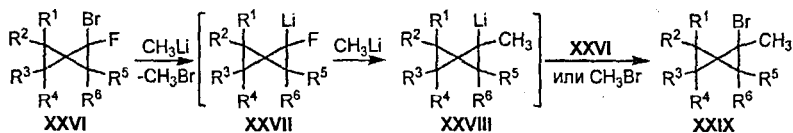
^a Выход продукта после хроматографического выделения

^b Выход по данным спектров ЯМР ¹H реакционной смеси

Образование метилзамещенных спиропентанов происходит в несколько стадий, первая из которых представляет собой галогенофильную реакцию бромфторидов с метиллитием, приводящую к фторлитиевому карбеноиду XXVII (Схема 13). В результате последующего взаимодействия интермедиата XXVII со второй молекулой метиллития образуется циклопропилитий XXVIII, который может реагировать галогенофильно с

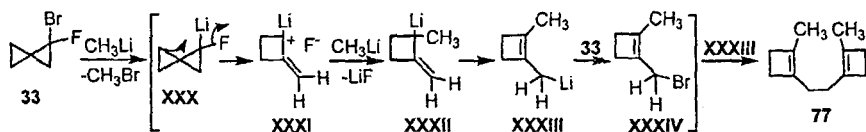
исходным бромфторидом **XXVI**, либо с метилбромидом, что приводит к конечному продукту **XXIX**. В данном случае не реализуется нуклеофильная атака C-C связи (слабый нуклеофил) по карбеноидному центру интермедиата **XXVII** и последующая изомеризация спиропентанового фрагмента в циклобутановый, поскольку C-F связь достаточно инертна, а фторид-анион является плохой уходящей группой в реакциях нуклеофильного замещения.

Схема 13



Исключение составляет незамещенный бромфторспиропентан **33**, для которого нуклеофильная атака C-C связи по карбеноидному центру интермедиата **XXVII** оказывается возможной. Метилированный циклобутен **77** образуется, вероятно, в результате замещения фторид-аниона на метильную группу в циклобутеновом интермедиате **XXXI** (Схема 14). В качестве источника нуклеофила выступает вторая молекула метиллития.

Схема 14



Таким образом, основным направлением реакции бромфторзамещенных спиропентанов с алкиллитиевыми реагентами является формальное замещение атома фтора на метильную группу, что принципиально отличает их от дибром- и бромхлорспиропентанов.

6. Взаимодействие фенилзамещенных гем-дигалогенспиропентанов с метиллитием. Орто-замещение в фенильном кольце

Для подтверждения предположения о карбокатионной природе интермедиатов карбеноидной дигалогенциангулановой перегруппировки мы изучили в реакции с метиллитием серию 2-фенилзамещенных спиропентанов **18-20**, **30-32**, **41-43**. Такой выбор субстратов был обусловлен способностью фенильной группы стабилизировать соседний карбокатионный центр.

Мы обнаружили, что при взаимодействии с метиллитием 2,2-дифенилзамещенных спиропентанов **18**, **30** и **41** происходит изомеризация спиропентанового фрагмента в циклический четырехчленный карбокатион с последующим электрофильным замещением в орто-положение фенильного кольца и образованием полициклических конденсированных

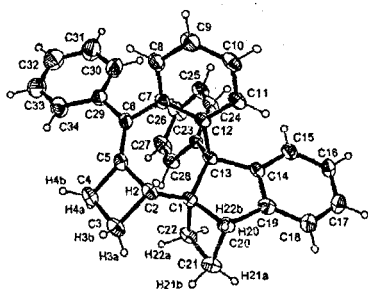
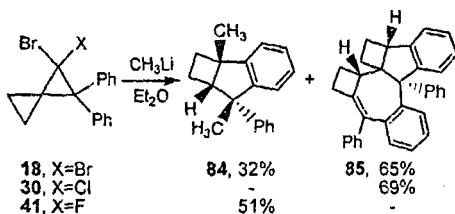


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **85**

соединений **84** и **85** (Схема 15). Их соотношение определялось природой атомов галогена в исходном спиропентане. При взаимодействии с метиллитием дибромспиропентана **18** образуются продукты **84** и **85** в соотношении 1:2, а в случае смешанных дигалогенидов реакция с метиллитием приводит исключительно к гексациклическому продукту **85** для бромхлорида **30** и к трициклическому продукту **84** для бромфторида **41**. Строение соединения **85** было доказано методом PCA (Рис. 1)¹.

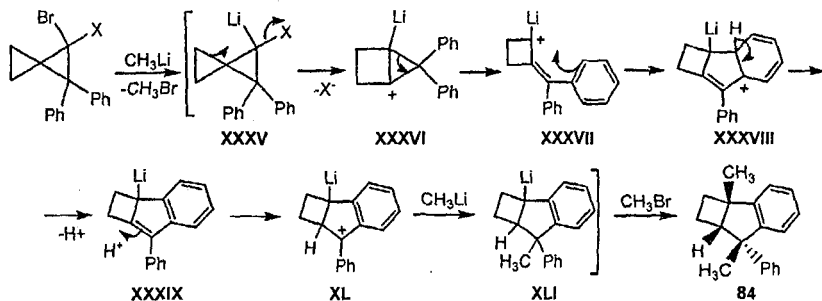
Относительная конфигурация заместителей в трициклической структуре **84** была определена с помощью метода ЯМР с использованием эффекта Оверхаузера.

Схема 15



Образование продуктов **84** и **85**, очевидно, является результатом внутри- (для **84**) или межмолекулярной (для **85**) карбокатионной циклизации с участием фенильного фрагмента. Мы предполагаем, что циклизация происходит по механизму электрофильного ароматического замещения, в котором положительно заряженный атом углерода интермедиата **XXXVII** выступает в качестве электрофила. Двойное метилирование интермедиата **XL** метиллитием (нуклеофильный агент) и метилбромидом (электрофильный агент) приводит к образованию **84** (Схема 16).

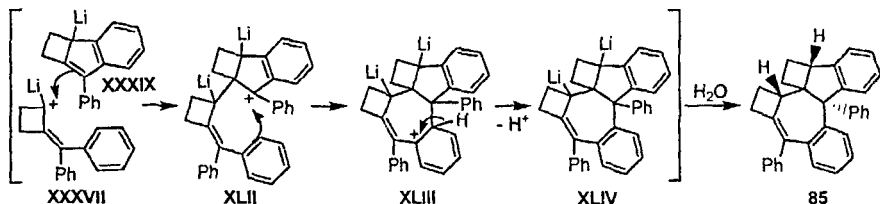
Схема 16



¹ PCA выполнен к.х.н. Рыбаковым В. Б., лаборатория структурной химии, Химический факультет МГУ

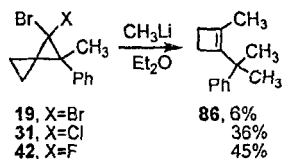
В результате электрофильного присоединения карбокатиона XXXVII к интермедиату XXXIX и последующей внутримолекулярной циклизации по механизму ароматического электрофильного замещения образуется полициклическое дилитиевое производное XLIV, гидролиз которого приводит к конечному продукту 85 (Схема 17).

Схема 17



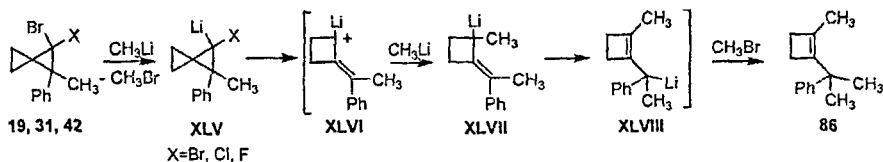
Замена одного из ароматических заместителей в дигалогенспиропентановом фрагменте на метильную группу приводит к изменению направления реакции с метиллитием. Для 2-метил-2-фенилзамещенных дигалогенспиропентанов 19, 31 и 42 электрофильное замещение не реализуется, а наблюдается образование мономерного продукта перегруппировки 86, в котором вместо атомов галогенов присутствуют метильные группы (Схема 18). В случае дибромида 19 в реакции с метиллитием метилциклобутен 86 образуется в поликомпонентной смеси неидентифицируемых продуктов, что затрудняет его выделение и значительно снижает выход.

Схема 18



Наличие в продукте 86 двух метильных групп, также как и в соединении 84, является результатом двойного метилирования карбокатиона XLVI с участием нуклеофильного и электрофильного метилирующих агентов (Схема 19).

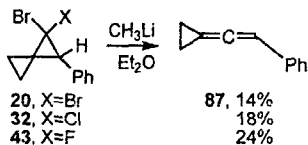
Схема 19



В случае монофенилзамещенных спиропентанов 20, 32 и 43 единственным продуктом, выделенным из реакционной смеси, был аллен 87 (Схема 20). Низкие выходы продукта 87 связаны с неустойчивостью этого аллена, который разлагается даже при

хранении при низкой температуре. По данным спектроскопии ЯМР, в реакционных смесях дигалогенидов **32** и **43** наряду с алленом образуются продукты перегруппировки, которые не удается выделить в индивидуальном состоянии.

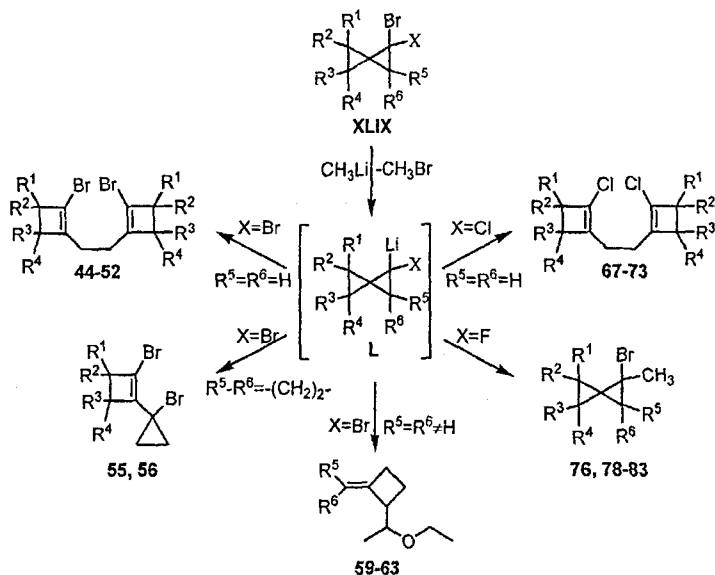
Схема 20



Таким образом, следует считать установленным фактом, что взаимодействие 2,2-дифенилзамещенных *гем*-дигалогенспиропентанов с метиллитием протекает с участием карбокатионных интермедиатов, приводит к образованию уникальных полициклических структур и тем самым подтверждает карбокатионный механизм изучаемой перегруппировки.

В целом, большинство изученных *гем*-дигалогенспиропентанов в реакции с метиллитием образуют продукты изомеризации спиропентанового фрагмента в циклобутеновый или метиленициклобутановый, т. е. можно говорить об общем характере необычной карбеноидной перегруппировки, что связано со спецификой реакционной способности высоконапряженных триангулановых соединений. Общая картина реакционной способности *гем*-дигалогенспиропентанов представлена на схеме 21.

Схема 21



Направление реакции и тип продуктов, главным образом, определяются прочностью связи C-X, а также природой заместителей R⁵ и R⁶ в дигалогенциклопропановом фрагменте галогенлитиевого карбеноида L. Схема превращений 21 отражает не только необычность химического поведения литиевых карбеноидов полиспироциклического строения, но и препаративную ценность изученной реакции, в ходе исследования которой были найдены удобные синтетические подходы к необычным циклобутеновым структурам, уникальным полициклическим соединениям и труднодоступным алленам.

ВЫВОДЫ

1. Систематически изучена новая карбеноидная дигалогентриангулановая перегруппировка, и на большой серии *гем*-дигалогенспиропентанов показан её общий характер и установлены основные закономерности.
2. Найдено, что для большинства изученных *гем*-дибром- и *гем*-бромхлорспиропентанов, содержащих терминальный дигалогенциклопропановый фрагмент, в реакции с метиллитием образуются димерные галогенциклобутены. Показана возможность региоселективного протекания перегруппировки в случае несимметрично замещенных *гем*-дигалогенспиропентанов.
3. Изучено влияние природы заместителей в интернальном дигалогенциклопропановом фрагменте на направление реакции с метиллитием - образование мономерных галогенциклобутенов или продуктов внедрения метиленициклобутилена по С-Н связи растворителя.
4. Установлено, что при взаимодействии *гем*-бромфторспиропентанов с метиллитием основным направлением реакции является образование продуктов замещения атома фтора на метильную группу с сохранением спиропентанового фрагмента.
5. Предложена общая схема реакции *гем*-дигалогенспиропентанов с алкиллитиевыми реагентами, объясняющая все возможные направления реакции. Установлено, что дигалогентриангулановая перегруппировка носит карбокатионный характер и является редким примером проявления электрофильной природы бромлитиевых карбеноидов спиропентанового строения.
6. Показано, что 2,2-дифенилзамещенные *гем*-дигалогенспиропентаны под действием метиллития подвергаются перегруппировке с последующим внутримолекулярным электрофильным *орто*-замещением в фенильное кольцо, что приводит к образованию необычных полициклических соединений.
7. На основе реакции дигалогенспиропентанов с алкиллитиевыми реагентами разработаны новые синтетические подходы к труднодоступным галогенциклобутенам, алленам, а также к уникальным структурам полициклического строения.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Averina E. B., Karimov R. R., Sedenkova K. N., Grishin Yu. K., Kuznetzova T. S., Zefirov N. S. Carbenoid rearrangement of *gem*-dihalogenospiropentanes. *Tetrahedron* **2006**, 62 (37), 8814–8821.
2. Седенкова К. Н., Аверина Е. Б., Гришин Ю. К., Кузнецова Т. С., Зефирова Н. С. Карбеноидная перегруппировка в ряду замещенных *gem*-дибромспиропентанов. *ЖОрХ* **2008**, 44 (7), 962–969.
3. Averina E. B., Sedenkova K. N., Grishin Yu. K., Kuznetzova T. S., Zefirov N. S. Reaction of polyspirocyclic internal *gem*-dibromocyclopropanes with methyllithium. An unusual carbenoid rearrangement. *ARKIVOC* **2008**, (iv), 71–79.
4. Averina E. B., Sedenkova K. N., Borisov I. S., Grishin Yu. K., Kuznetsova T. S., Zefirov N. S. Unusual methylation reaction of *gem*-bromofluorospiropentanes with methyllithium. *Tetrahedron* **2009**, 65 (29-30), 5693–5701.
5. Sedenkova K. N., Averina E. B., Grishin Yu. K., Rybakov V. B., Kuznetzova T. S., Zefirov N. S. Cationic carbenoid rearrangement of 2-phenyl substituted 1 *gem*-dihalogenospiropentanes. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, (11), 2145–2150.
6. Sedenkova K. N., Averina E. B., Grishin Yu. K., Kuznetsova T. S., Zefirov N. S. *gem*-Bromochlorospiropentane reactivity towards methyllithium: an unusual carbenoid rearrangement. *Tetrahedron* **2010**, 66 (40), 8089–8094.
7. Sedenkova K. N., Karimov R. R., Averina E. B., Kuznetsova T. S. Novel substituted *gem*-dibromospiropentanes and their unusual reactivity towards alkylolithium reagents. IV международная конференция молодых ученых «Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования», Санкт-Петербург, 27–30 июня **2005**, 226.
8. Аверина Е. Б., Седенкова К. Н., Кузнецова Т. С., Зефирова Н. С. Новая карбеноидная перегруппировка в ряду *gem*-дибромспиропентанов. International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry, Sudak, Crimea, June 26–30 **2006**, C-002.
9. Седенкова К. Н., Аверина Е. Б., Кузнецова Т. С. Замещенные дибромспиропентаны: синтез и реакционная способность по отношению к алкиллитиевым реагентам. IX Научная школа-конференция по органической химии, Звенигород, 11–15 декабря **2006**, 315.
10. Седенкова К. Н., Аверина Е. Б. Новые аспекты карбеноидной перегруппировки *gem*-дибромспиропентанов. XIV международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых по фундаментальным наукам «Ломоносов-2007» Секция Химия, Москва, 11–14 апреля **2007**, 337.

11. Averina E. B., Sedenkova K. N., Karimov R. R., Grishin Y. K., Kuznetzova T. S., Zefirov N. S. Novel carbenoid rearrangement of *gem*-dihalogenospiropentanes. Eighth Tetrahedron Symposium: Challenges in Organic Chemistry, Germany, Berlin, June 26–29 2007, P2.38.
12. Седенкова К. Н., Аверина Е. Б. Взаимодействие замещенных *gem*-бромфторспиропентанов с метиллитием. XV Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых по фундаментальным наукам «Ломоносов-2008», Москва, 8–11 апреля 2008, 511.
13. Аверина Е. Б., Седенкова К. Н., Кузнецова Т. С., Зефирова Н. С. Карбеноидная перегруппировка в ряду замещенных *gem*-дигалоспиропентанов. XI Международная научно-техническая конференция «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений», Волгоград, 3–6 июня 2008, 19.
14. Седенкова К. Н., Аверина Е. Б. Взаимодействие замещенных дигалогенспиропентанов с метиллитием. XVI Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2009», Москва, 13–18 апреля 2009.
15. Sedenkova K. N., Averina E. B., Kuznetzova T. S., Zefirov N. S. Substituted 1,1-dihalogenospiropentanes: synthesis and reactivity towards alkylolithium reagents. «5th International Conference on Organic Chemistry for Young Scientists InterYCOS 2009», Saint-Petersburg, June 22–26 2009, 64.
16. Borisov I. S., Averina E. B., Sedenkova K. N., Kuznetzova T. S., Zefirov N. S. 1-*Tert*-butoxy-4,4-dihalogenospiro[2.2]pentanes: synthesis and investigation of reactivity towards methylithium. «5th International Conference on Organic Chemistry for Young Scientists InterYCOS 2009», Saint-Petersburg, June 22–26 2009, 44.
17. Седенкова К. Н., Аверина Е. Б., Кузнецова Т. С., Зефирова Н. С. Реакция замещенных *gem*-бромхлорспиропентанов с метиллитием. XII Молодежная конференция по органической химии, Суздаль, 7–11 декабря 2009, 156–158.
18. Пуклина Е. А., Седенкова К. Н., Аверина Е. Б. Взаимодействие фенилзамещенных *gem*-бромфторспиропентанов с метиллитием. XVII Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2009», Москва, 12–15 апреля 2010.
19. Седенкова К. Н., Аверина Е. Б., Пуклина Е. А., Кузнецова Т. С., Зефирова Н. С. Взаимодействие фенилзамещенных *gem*-дигалогенспиропентанов с метиллитием. International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry, Miskhor, Crimea, June 21–25 2010, C-182.

Отпечатано в копицентре « СТ ПРИНТ »
Москва, Ленинские горы, МГУ, 1 Гуманитарный корпус.
e-mail: globus9393338@yandex.ru тел.: 939-33-38
Тираж 100 экз. Подписано в печать 07.10.2010 г.