

Такім чином, нами розроблено підхід до стереоселективного синтезу *cis*- $\alpha$ -метил- $\gamma$ -гідроксикетонау праз реакцію диястероселективного циклопропанування з наступним раскрытjem трохвугляродного цикла з виходзячи з лєгкадсяжних у аптычна чыстай форме гомоаліловых спіртоў.

### Літаратура

1. Paterson I., Florence G. J., Gerlach K., Scott J. P. Total Synthesis of the Antimicrotubule Agent (+)-Discodermolide Using Boron-Mediated Aldol Reactions of Chiral Ketones // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000. V.39. № 2. P.377–380.
2. Савченко А. И., Куликович О. Г. Гидроксиклопропанирование гомоаллиловых спиртов взаимодействием смесей их титановых алкоколятов и сложных эфиров с этилмагнийбромидом // *ЖОрХ.* 1997. Т. 33. № 6. С.913–915.
3. Quan L. G., Kim S. H., Lee J. C., Cha J. K. Diastereoselective Synthesis of trans-1,2-Dialkylcyclopropanols by the Kulinkovich Hydroxycyclopropanation of Homoallylic Alcohols // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002. V.41. № 12. P. 2160–2162.
4. Kulinkovich O. G. The Chemistry of Cyclopropanols // *Chem. Rev.* 2003. Vol. 103. № 7. P.2597 – 2633.
5. Racherla U. S., Brown H. C. Chiral synthesis via organoboranes. 27. Remarkably rapid and exceptionally enantioselective (approaching 100 %-ee) allylboration of representative aldehydes at  $-100^{\circ}\text{C}$  under new, salt-free conditions // *J. Org. Chem.* Vol. 51. № 1. P. 401–404.

## УЛУЧШЕННЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА 1, 2-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ЦИКЛОПРОПАНОЛОВ

Д. Г. Кананович

Одним из наиболее полезных синтетических применений титана-циклопропанов **1**, легко генерируемых из  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  и 2 экв. реактива Гриньяра, является превращение сложных эфиров в моно- ( $\text{R}^2 = \text{H}$ ) и дизамещенные циклопропанолаы **2** (схема 1) [1].

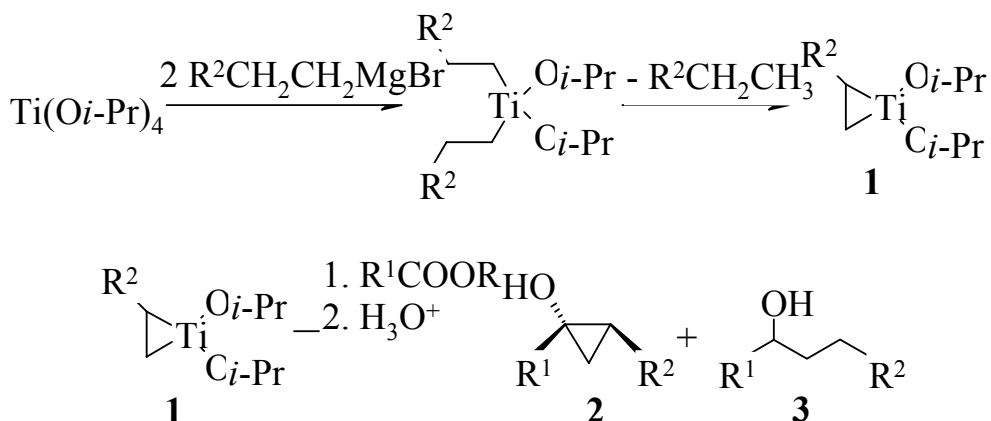


Схема 1

В отличие от реакции с EtMgBr, приводящей к образованию монозамещенных циклопропанолов с хорошими и отличными выходами [2], реакция с участием гомологов EtMgBr протекает менее гладко и усложняется образованием 15–20 % вторичных спиртов **3** [3, 4], которые, как правило, трудно отделить от соответствующих *цис*-циклопропанолов **2** колоночной хроматографией или перегонкой в вакууме. При использовании 1, 2-дизамещенных циклопропанолов **2** в качестве синтетически полезных интермедиатов в направленном синтезе природных веществ мы столкнулись с необходимостью модификации предложенного ранее метода их синтеза [3], позволяющей избежать образования **3**.

Для выяснения механизма образования вторичных спиртов **3** нами было исследовано распределение дейтерия в продуктах взаимодействия метилпивалата  $t\text{-BuCO}_2\text{Me}$  с изотопомеченным реактивом Гриньяра  $(\text{CD}_3)_2\text{CHMgBr}$  в присутствии каталитических количеств (15 % мольн.)  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ . Наряду со смесью дейтерированных *цис*- и *транс*-циклопропанолов **4**, эта реакция приводит к дейтерированному вторичному спирту **5** (схема 2). Характер распределения дейтерия в **5** определен на основании сравнения его  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектра со спектром соответствующего недейтерированного спирта. Сигналы атомов углерода C-3 ( $\delta = 79,0$  ppm) и C-5 ( $\delta = 19,2$  ppm) смещены в более сильное поле по сравнению с аналогичными сигналами не содержащего дейтерий соединения ( $\delta = 79,5$  и  $20,1$  ppm соответственно) благодаря изотопному эффекту и расщеплены в триплеты (1:1:1,  $J = 21,2$  и  $19,2$  Hz), что свидетельствует о наличии по одному атому D в этих положениях. Сигналы изотопомеров **5**, содержащих только атомы протия при C-3 и C-5, проявляются в виде синглетов с  $\delta = 79,5$  и  $19,60$  ppm. Интегрирование  $^1\text{H}$  ЯМР спектра позволяет определить, что около 85 % атомов водорода при C-3 и 30 % у C-5 замещены на атомы дейтерия. Такое распределение дейтерия позволяет предположить, что вторичный спирт **5** образуется в результате  $\beta$ -гидридного распада алкилированного по атому титана  $\beta$ -титанакетона **6**, который является интермедиатом синтеза циклопропанолов (схема 2) [5, 6].

Подавив стадию  $\beta$ -гидридного элиминирования в  $\beta$ -титанакетонах можно предотвратить образование вторичных спиртов **3**. Эта цель может быть достигнута применением в реакции циклопропанирования сложных эфиров наряду с 1 моль реактива Гриньяра, необходимого для генерации титанациклопропанов **1**, магнийорганического соединения, не содержащего  $\beta$ -водородных атомов, например  $\text{CH}_3\text{MgI}$  или  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  [7]. Применив эту комбинацию реагентов мы разработали улучшенный метод синтеза циклопропанолов **2**, практически не содержащих спиртов **3** (менее 1–3 % по ЯМР).

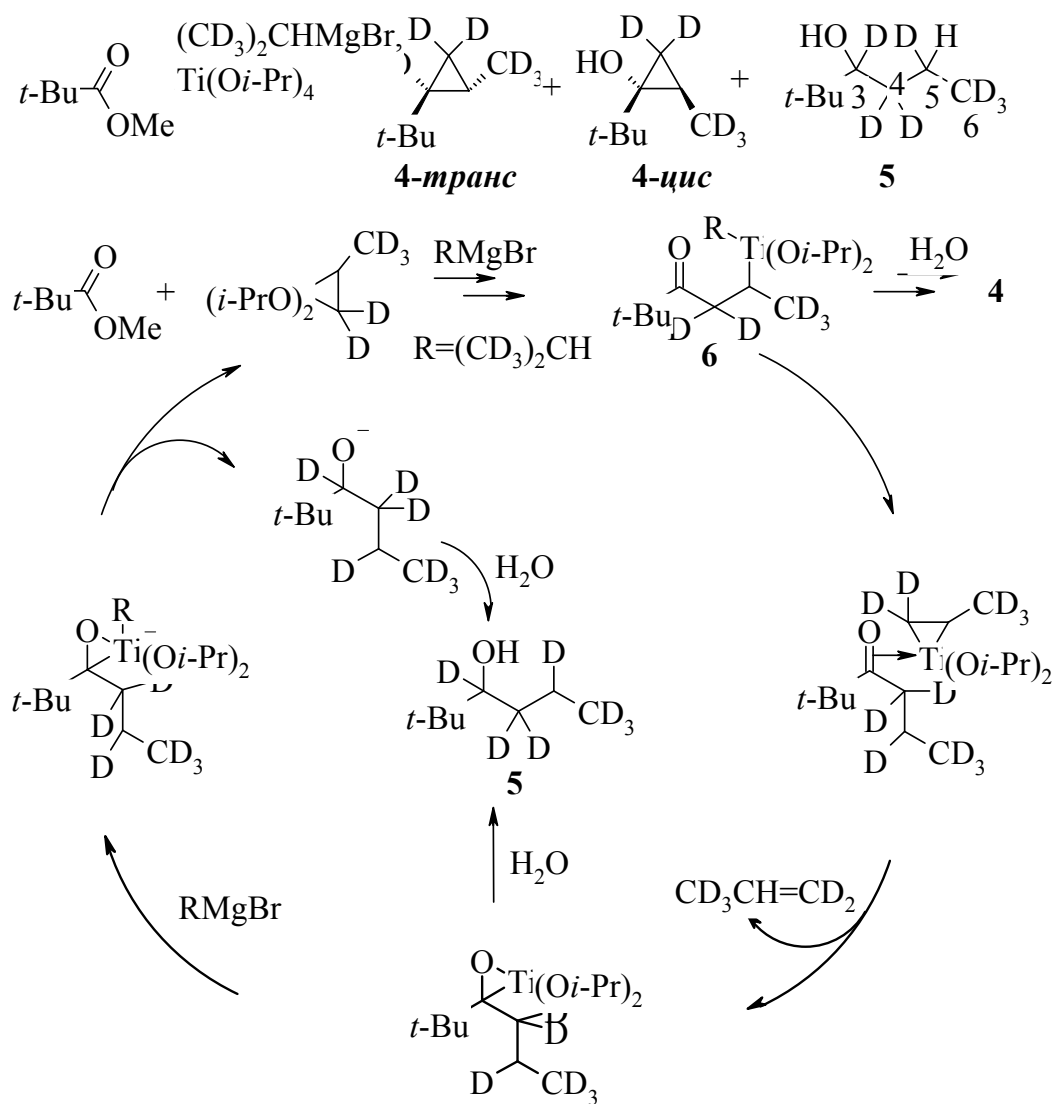


Схема 2

Добавление 1-2 экв.  $\text{MeMgI}$  или  $\text{MeMgBr}$  к раствору 1 экв.  $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$  в диэтиловом эфире или тетрагидрофуране приводит к образованию желтого или оранжевого раствора, который не реагирует со сложными эфирами, и, вероятно, содержит ат-комплексы титана в равновесии с другими титанорганическими частицами. Добавление к полученному раствору сложного эфира и затем 1,5–2 экв. соответствующего реактива Гриньяра приводит к образованию 1,2-дизамещенных циклопропанолов **2 а-д** с выходами 77–85 %.

В качестве побочного продукта в этом превращении образуются небольшие количества (8–13 %) вторичных спиртов **7**, которые легко отделяются от соответствующих циклопропанолов **2 а-д** колоночной хроматографией или перегонкой в вакууме.

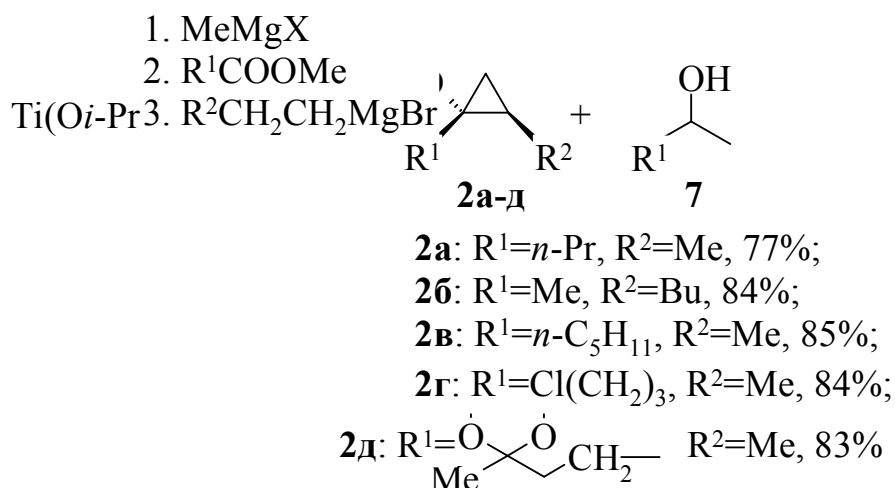


Схема 3

### Литература

1. Kulinkovich O. G., de Meijere A. 1, n-Dicarbonyl titanium intermediates from monocarbonyl organometallics and their application in organic synthesis // Chem. Rev. 2000. V. 100. P. 2789–2834.
2. Кулинкович О. Г., Свиридов С. В., Василевский Д. А., Притыцкая Т. С. Реакция этилмагнийбромида с эфирами карбоновых кислот в присутствии тетраизопропоксититана // Ж. Орг. Хим. 1989. Т. 25. № 10. С. 2244–2245.
3. Кулинкович О. Г., Свиридов С. В., Василевский Д. А., Савченко А. И. Катализируемое тетраизопропоксититаном взаимодействие алкилмагнийгалогенидов со сложными эфирами как удобный метод получения замещенных циклопропанолов // Ж. Орг. Хим. 1991. Т. 27. № 7. С. 1428–1430.
4. Chaplinski V. Titan-vermittelte Cyclopropanierung der Carbonylgruppe in Carbonsäurederivaten. Dissertation / Göttingen, 1995.
5. Kulinkovich O. G. Titanacyclopropanes as versatile intermediates for carbon-carbon bond formation in reactions with unsaturated compounds // Pure Appl. Chem. 2000. V. 72. P. 1715–1719.
6. Wu Y.-D., Yu Z.-X. A theoretical study on the mechanism and diastereoselectivity of the Kulinkovich hydroxycyclopropanation reaction // J. Am. Chem. Soc. 2001. V. 123. № 24. P. 5777–5786.
7. Chaplinski V., Winsel H., Kordes M., de Meijere A. A new versatile reagent for the synthesis of cyclopropylamines including 4-azaspiro[2.n]alkanes and bicyclo[n.1.0]alkylamines // Synlett. 1997. P. 111–114.