

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ВИСОКИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії

проф. Сергій Вікторович Рябухін

Протокол № \_\_\_\_\_ засідання кафедри

від “ \_\_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2024 р.

**СИНТЕЗ ЦИКЛОПРОПАНОЛІВ**

Випускна кваліфікаційна робота бакалавра

студента спеціальності 102

Хімія

ОП «Хімія (високі технології)»

**Дашка Максима Олександровича**

Науковий керівник від кафедри

професор кафедри супрамолекулярної хімії

д.х.н. **Волочнюк Дмитро Михайлович**

Оцінка захисту роботи

---

Київ – 2024 р.

## АНОТАЦІЯ

Дашко М. О. Синтез циклопропанолів. — Випускна кваліфікаційна робота бакалавра за спеціальністю 102 Хімія ОП «Хімія (високі технології)».

У роботі описано оптимізований підхід до отримання багатограмових кількостей похідних циклопропанолу, що включає окислення борилзаміщених циклопропанів. Отримані результати показують, що розроблені умови реакції дозволяють синтезувати цільові сполуки з кращими виходами та більшою змогою до масштабування, ніж раніше описані в літературі. Розроблений метод дозволяє отримати без використання високовартісних реактивів та трудомістких методів очищення похідні циклопропанолу, які під час реакцій окислення або очищення схилні реагувати з розкриттям циклу. Розроблено різні варіанти етапів окислення м'якими методами без утворення продуктів розкриття. Результати роботи можуть бути використані у лабораторній практиці для синтезу похідних циклопропанолів.

**Ключові слова:** циклопропанол, циклопропан похідні, легкий синтез, функціоналізація, стабільність, механізм розкладу.

The work describes an optimized approach to obtaining multigram quantities of cyclopropanol derivatives, which include the oxidation of boryl-substituted cyclopropanes. The obtained results show that the developed reaction conditions allow the synthesis of the target compounds with better yields and greater scalability than previously described in the literature. The developed method makes it possible to obtain cyclopropanol derivatives, which tend to react with ring opening during oxidation or purification, without the use of expensive reagents and laborious purification methods. Various options for oxidation stages using mild methods without the formation of decomposition products have been developed. The results of the work can be used in laboratory practice for the synthesis of cyclopropanol derivatives.

**Key words:** cyclopropanol, cyclopropane derivatives, facile synthesis, functionalization, stability, mechanism of decomposition.

## ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень .....	5
Вступ .....	6
Розділ 1. Отримання та стабільність циклопропанолів .....	8
1.1 Структурні особливості циклопропіл похідних .....	8
1.1.1 Стабільність циклопропанолу .....	8
1.1.2 Вплив природи замісників, умов реакції .....	11
1.1.3 Вплив розсташування замісників.....	13
1.2 Основні методи синтезу циклопропанолів .....	15
1.2.1 Реакції Сіммонса-Сміта .....	15
1.2.2 Реакції Кулінковича.....	16
1.2.3 Окиснення циклопропіл-метал похідних .....	17
1.2.4 Відновний каплінг .....	18
Розділ 2 Обговорення експериментальних даних .....	19
2.1 Гідроліз циклопропілборопінаколату .....	21
2.2 Окиснення боронової кислоти.....	23
2.3 Інші реакції та обмеження методики .....	25
Висновки .....	27
Список джерел.....	28
Додаток.....	32

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Ac	Ацетил
Et	Етил
c-Pr	Циклопропан
Bn	Бензил
Su	Циклогексил
Tf	Трифторметансульфоніл
Ts	Тозил (4-MePhSO <sub>2</sub> )
DNs	2,4-Динітробензолсульфонат
Ns	пара-Нітробензолсульфонат
Pin	Пінакол
DIPEA	N,N-діізопропілетиламін
THF	Тетрагідрофуран
MTBE	Метил трет-бутиловий етер
ЯМР	Ядерний магнітний резонанс
LA	Кислота Льюїса
Acc	Електронно-акцепторна група

## ВСТУП

Циклопропани – важливі структурні каркаси, виявлені у фармацевтичних препаратах і біологічно активних молекулах (рис. 1). Фрагмент циклопропану присутній в багатьох біологічно важливих сполуках, включаючи терпени, феромони, метаболіти жирних кислот, нестандартні амінокислоти, і вона демонструє широкий спектр біологічних властивостей, включаючи інгібування ферментів і інсектицидну, протигрибкову, гербіцидну, антимікробну, антибіотичну, антибактеріальну дію, протипухлинну та протівірусну дію [1].

Крім того, вони є надзвичайно універсальними будівельними блоками для широкого спектру реакцій утворення зв'язків в органічному синтезі. Циклопропани з кількома стереоцентрами забезпечують жорсткість та стабільність структури. У галузі drug discovery, циклопропілове кільце усуває численні перешкоди, які можуть виникнути при розробці нових ліків, наприклад: (а) посилення ефективності, (б) зменшення небажаних ефектів, (в) підвищення метаболічної стабільності, (г) підвищення проникності здатності у ЦНС, (д) зниження плазматичного кліренсу, (ф) сприяння до ентропійно вигіднішому зв'язуванню з рецептором, (г) конформаційне обмеження пептидів/пептидоміметиків для запобігання протеолітичному гідролізу та (h) зміна рKa препарату для зменшення Р-глікопротеїн коефіцієнта витоку [2]. Ці властивості роблять їх ідеальними фрагментами для дослідження нових областей хімічного простору в медичній хімії [3].

Проте при роботі з циклопропіл похідними, існує низка проблем, пов'язана з активацією циклу, що призводить до побічних реакцій, розкриттю циклу і відповідно руйнуванню продуктів, що ускладнює стадії синтезу і збереження реактивів, продуктів. Враховуючи їхню важливість, значні зусилля були спрямовані на розробку ефективних методів отримання таких

циклопропілових похідних протягом останнього десятиліття [4]. Проте ще досі існує потреба в розробці ефективних методів синтезу циклопропанолів, які б дозволяли отримувати цільові продукти в мультиграмових кількостях, з високими виходами без необхідності у додатковій трудомісткій очистці реакційної суміші під час синтезу.

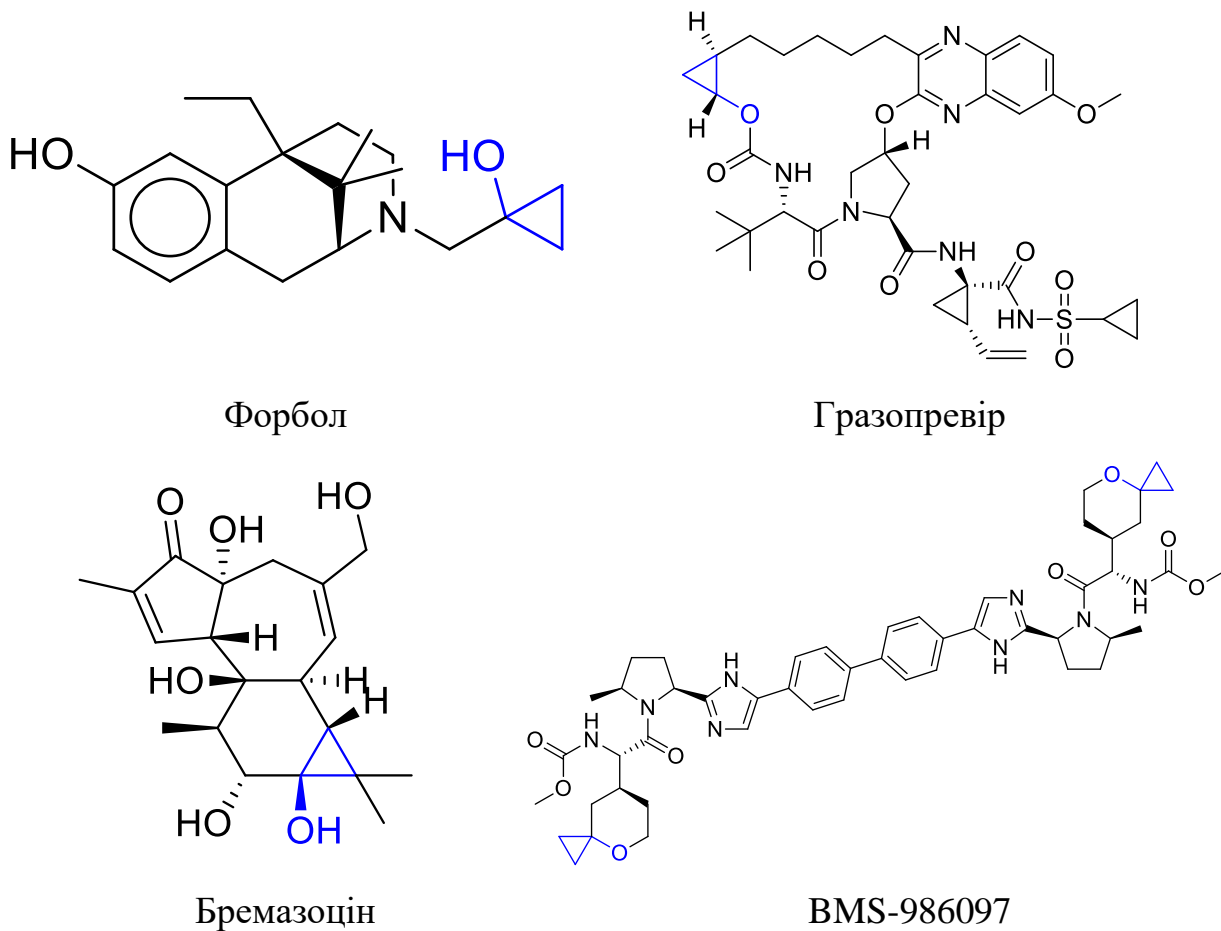


Рисунок 1. Приклади циклопропанових фрагментів у біоактивних сполуках

## Розділ 1

### Отримання та стабільність циклопропанолів




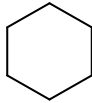
У першій частині даного розділу проаналізовані наявні в науковій літературі дані, які стосуються стабільності циклопропіл похідних та впливу замісників на їх стабільність. В другій частині проведено аналіз поточного стану досліджень стратегій синтезу циклопропанолів на основі огляду опублікованої наукової літератури.

#### 1.1 Структурні особливості циклопропіл похідних

##### 1.1.1 Стабільність циклопропанолу

Стеричне напруження, яке є результатом міжатомних взаємодій, характерне для малих циклів. Реакційна здатність циклопропанів спричинена деформацією кільця, що підвищує термодинамічну рушійну силу реакцій шляхом розкриття (табл. 1). Але С-С зв'язки у циклопропані кінетично відносно стабільні, тому також зазвичай вводять додаткові групи для її активації [5,6].

Таблиця 1. Відносна частота ацетолізу метил-заміщених циклопропіл тозилатів при 100 С°

Циклоалкан:				
Енергія напруження kcal/mol:	27,5	26,5	6,2	0,0

Одним з перших згадувань стабільності циклопропанолових похідних слугує робота Чарльза Г. ДеПюї та L. R. Mahoney, у якій вчені досліджували

кінетику основного гідролізу циклопропіл ацетату **1.1** та методи синтезу циклопропанолу **1.2** [7].

За попередніми статтями, в частності і у роботі ДеПюї було доведено, що циклопропанол у присутності основи перетворюється на 2-метил-2-пентеналь **1.4** (альдольний продукт пропіональдегіду), і ДеПюї та Макхоні виділили цей альдегід, а також димедонову похідну пропіон альдегіду (рис.2)

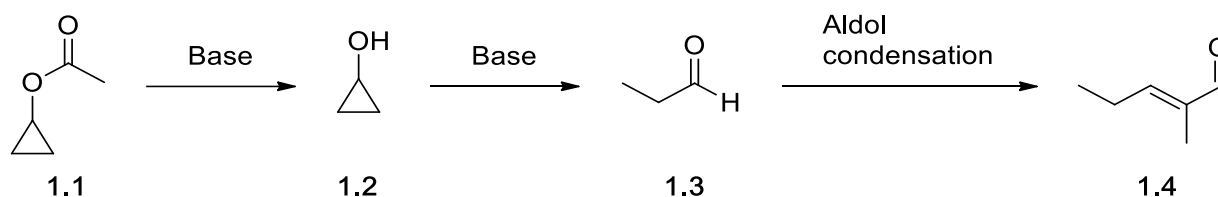
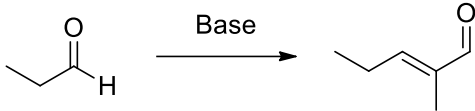
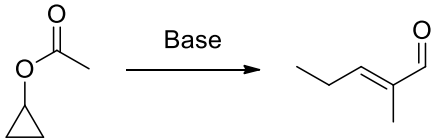


Рисунок 2. Стадії гідролізу циклопропіл ацетату

З кінетичних результатів було показано, що ймовірно під впливом основного середовища, циклопропаналь гідролізує, і лише після утворення циклопропанолу можлива подальша реакція з розкриттям циклу, що ускладнює виділення і збереження циклопропанолових похідних.

Далі важливим було встановити чи швидкість гідролізу більша за розкриття циклу. Цього добились шляхом спектрофотометричного аналізу утворення 2-метил-2-пентеналю з циклопропіл ацетату та пропіональдегіду **1.3** (табл. 2). Якби ізомеризація відбувалась одночасно з гідролізом, або реакція відбувалась миттєво після гідролізу, утворення б пропінальдегіду було швидким і, як наслідок, утворення 2-метил-2-пентеналь продукту з тією ж швидкістю, що й напряду з альдегіду. Але з результатів вимірювань видно, що альдольний продукт утворюється у 100-200 разів швидше з пропіональдегіду, ніж з циклопропілацетату.

Таблиця 2. Запропонована кінетика сольволізу циклопропіл ацетату

		
Альдегід	Основа	Частота*
$\text{mol/l} * 10^3$	$\text{mol/l} * 10^3$	$\text{sec}^{-1} * 10^9$
2,85	1,93	4300
1,43	3,98	2950
1,29	5,70	1750
0,86	7,60	770
1,62	174,0	1900
		
Ацетат	Основа	Частота*
$\text{mol/l} * 10^3$	$\text{mol/l} * 10^3$	$\text{sec}^{-1} * 10^9$
1,85	180	21
0,88	22	8,2
0,44	44	3,8

Виділений циклопропанол також було розведено з основою і виміряно частоту: вона виявилась ідентичною, як і в циклопропіл ацетаті. Можливо виділити циклопропанол та його похідні, оскільки гідроліз і розкриття циклу відбувається поетапно, а також, що розкриття є лімітуючою стадією (рис. 3):

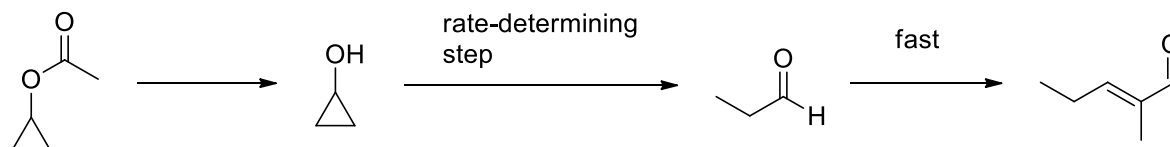


Рисунок 3. Запропонована кінетика сольволізу циклопропіл ацетату

### 1.1.2 Вплив природи замісників, умов реакції

Реакції циклопропіл похідних з розривом C1-X зв'язку часто супроводжуються розщепленням циклопропанового циклу. Сумарно, введення груп призводить до стабілізації катіону або призводить до кінетичного пришвидшення сольволізу за механізмами, розглянутими далі у розділі [10]. Це призводить до активації/дестабілізації молекули.

Важливий виняток із цієї зазвичай спостережуваної поведінки має місце для циклопропіл похідних, які мають надсильний електронодонорний замісник, приєднаний до C1 вуглецю; в таких випадках нуклеофільне заміщення замісника зазвичай протікає досить легко без розкриття циклу[8,9].

З кінетичних даних **1.5a-1.5f** (табл. 3) були встановлені механістичні критерії сольволізу монозаміщених циклопропіл похідних. Субстрат має невисоку чутливість до зміни нуклеофільності розчинника ( $k_{\text{EtOH}}/k_{\text{AcOH}}$ ), тобто немає нуклеофільної участі розчинника у процесі. Також було зазначено, що  $\alpha$ -заміщення метильною групою дає набагато менший ефект, ніж очікувалось для йону (відносна константа дорівнює 1080, порівняно з очікуваним фактором  $10^6$ ), що також підтверджує відсутність нуклеофільної участі розчинника [11].

Таблиця 3. Відносна частота сольволізу і механістичні критерії циклопропіл похідних [10]

№	c-PrX X=	$k_{\text{rel}}$ 200 C°		$k_{\text{rel}}$ 25 C°		m, 25 C°	$k_{\text{EtOH}}/$ $k_{\text{AcOH}}$
		AcOH	50%EtOH	AcOH	50%EtOH		
<b>1.5a</b>	OTf	1720	2460	76,000	110,000	0,454	0,91
<b>1.5b</b>	ODNs	134		350			
<b>1.5c</b>	ONs	6,8		61			
<b>1.5d</b>	OTs	1	1	1	1	0,508	0,57
<b>1.5e</b>	Br	0,045	0,24	0,03	0,29	0,510	1,8
<b>1.5f</b>	Cl		0,03				

Аналогічно, субстрат має низьку чутливість до змін у іонізаційній силі розчинника ( $m$ , 25 C°), що не характерне для моделі перебігу реакції зі збереженням циклу.

Ці результати демонструють, що розкриття кільця узгоджується з іонізацією (у літературі згадується як  $k_A$  природа реакції[10]), а анхімерний ефект забезпечується електронами зв'язку C2-C3, що рухаються до тильної сторони зв'язку C1-X у переважному режимі дисротаторного розкриття кільця (рис.4).

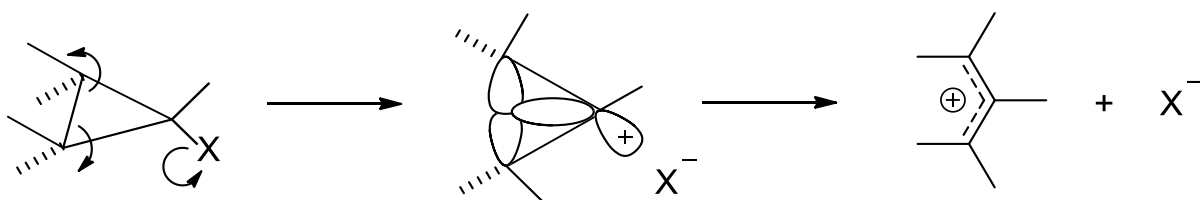


Рисунок 4. Запропонований механізм розкриття циклу

Також для активації циклопропану, застосовують донорний і акцепторний замісники, що в літературі позначається, як DAC (donor-acceptor cyclopropanes)[6,12]. Узгоджена дія замісників з протилежними властивостями забезпечує високу поляризацію зв'язку між ними: це не тільки активізує зв'язок, а також направляє нуклеофільну атаку у бік заміщеного C2 атому. При такому заміщенні, нуклеофіли можуть атакувати, подібно приєднанню за Міхаелем (рис. 5)

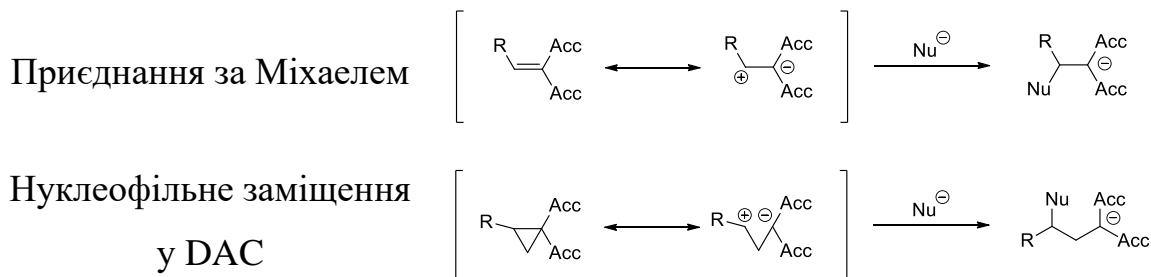


Рисунок 5. Реакція нуклеофільного заміщення DAC

### 1.1.3 Вплив розташування замісників

Основними чинниками, що впливають на розкриття циклу є стеричні ефекти та електронна стабілізація перехідних та основних станів циклопропіл похідних. Основуючись на відомостях стабільності аліл катіонів[13], було продемонстровано аналогічні тенденції й у випадку з циклопропіл тозилатами **1.6-1.11**. 2,3-диметилтозилати мають відповідний порядок реактивності, а саме **1.9c** > **1.9a** > **1.9b** (табл. 4), оскільки відбувається стереоспецифічне відкриття циклу, що описується правилами Вудворда–Гоффмана–ДеПюї[14]:

«Дизротаторний рух всередину групами, розташованими у цис положенні, по відношенню до галогена (рис. 6), має нижчу енергію, ніж альтернативний рух у зовнішньому напрямку розриву зв'язку».

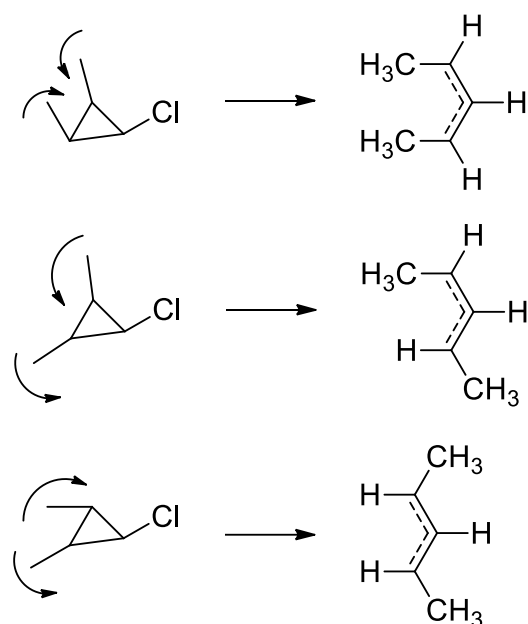


Рисунок 6. Ізомерія розкриття циклопропіл похідних [11]

Таблиця 4. Відносна частота ацетолізу метил-заміщених циклопропіл тозилатів при 100 С° [10]

№	1.6	1.7a	1.7b	1.8	1.9a	1.9b	1.9c	1.10a	1.10b	1.11
k <sub>rel</sub>	1	8.0	<b>70</b>	560	560	1.7	<b>21,800</b>	117	<b>175,000</b>	36,500

Переважний дизроторний рух — це той, який забезпечує електронне підсилення розщепленню зв'язку С-Х шляхом розриву зв'язку С2-С3. Тому, цис- замісники відкриваються «всередину», а транс- – “назовні”, що істотно впливає на швидкості реакції.

Таким чином, циклопропільна група має багато структурних особливостей, наслідками якого є висока реакційна здатність до розкриття циклу за наявності замісників. Основними чинниками, що впливають на швидкість розкриття – це природа замісників та їхнє взаємне розташування.

Механізм, за яким розкривається цикл включає торквоселективне обертання замісників, у результаті чого може утворюватися катіон, форма якого і визначає стабільність вихідної сполуки.

Це значно ускладнює збереження і функціоналізацію вихідних субстратів для синтезу майбутніх циклопропанолів, особливо у анти-положенні. Важливо розробляти підхід для роботи з варіантами, які схильні до розкриття без втрати виходів а також інших параметрів.

## 1.2 Основні методи синтезу циклопропанолів

### 1.2.1 Реакції Сіммонса-Сміта

Сіммонс і Сміт виявили, що реакція алкенів з діїодметаном у присутності активованого цинку дає циклопропани з високими виходами (рис. 7). Реакційноздатним проміжним продуктом є цинкорганічна молекула (1.12 у випадку метилен-переносної реакції, або 1.13 при карбометалізації), і отримання таких зразків, включаючи сполуки  $RZnCH_2I$  або  $I ZnCH_2I$  та похідних самарію, було розроблено в наступні роки [15, 16].

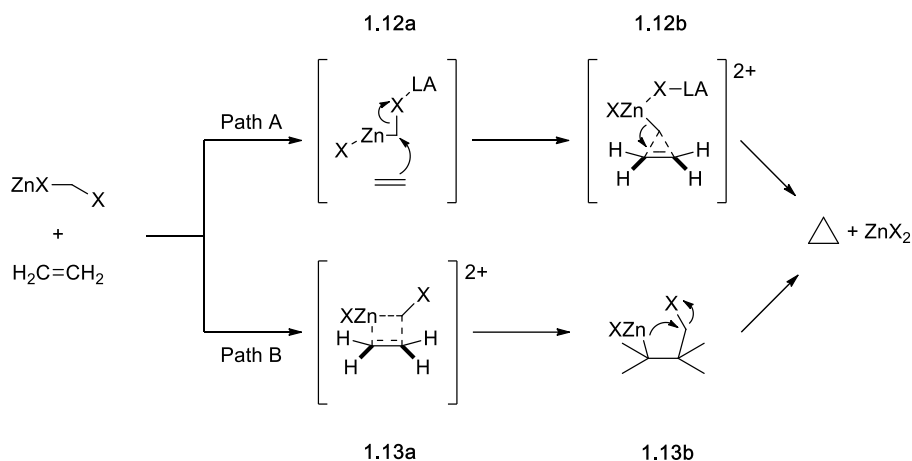


Рисунок 7. Теоретичний механізм реакції Сіммонса-Сміта [16]

Популярність реакції Сіммонса-Сміта зумовлена широкою варіативністю субстрату, толерантністю до різноманітних функціональних груп, стереоспецифічністю щодо геометрії алкену та ефектом син-направлення та збільшення швидкості, що спостерігається з проксимальними атомами кисню. Проте незважаючи на кращу ефективність і діастереоселективність нових методів, каталітична асиметрична версія для отримання циклопропанолів все ще є складною. Наразі є потреба у ефективніших хіральных каталізаторах, щоб зменшити завантаження каталізатора та покращити енантіоселективність реакції.



### 1.2.3 Окиснення циклопропіл-метал похідних

Циклопропанування енолів або естерів напряму не завжди є кращим способом отримання доступу до заміщених циклопропанолів, особливо коли йдеться про стереоселективність. Розробка циклопропанового скелета забезпечує альтернативний підхід до циклопропанолів [18, 19]. Циклопропілборонові кислоти та їхні складні ефіри **1.19** можуть піддаватися розщепленню С–В для перетворення на циклопропаноли **1.20** за допомогою різноманітних окислювачів (рис. 9).

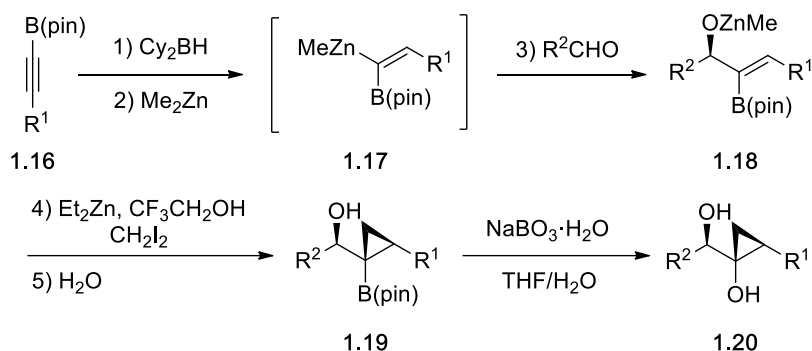


Рисунок 9. Одержання циклопропанолів за допомогою 1-алкеніл-1,1-бороцинкових гетеробіметалічних проміжних продуктів **1.16-1.18** [15]

За останні роки було розроблено велику кількість методів отримання борилзаміщених циклопропанів [19]. З більш ефективними стратегіями окиснення для перетворення зв'язку С–В на зв'язок С–ОН, отримання циклопропанолів через легкодоступні борилзаміщені циклопропани є кращим варіантом, особливо коли йдеться про енантіоселективність. Окислення циклопропілборонатів або силільованих циклопропанів повинно забезпечити вирішення проблеми асиметричного синтезу циклопропанолів, оскільки доступна низка методів синтезу діастереомерно або енантіомерно збагачених циклопропілборонатів або силільованих циклопропанів. Для цієї мети все ще потрібне більш екологічне та ефективне окислювальне гідроксилювання борильної або силільної групи.

### 1.2.4 Відновний каплінг

Внутрішньомолекулярні реакції сполучення кетил-алкен сполук **1.21** забезпечують легкий шлях синтезу для циклопропанолів [20] (рис. 10). Як правило, алкени повинні бути активовані електроноакцепторною групою, такою як складний ефір.

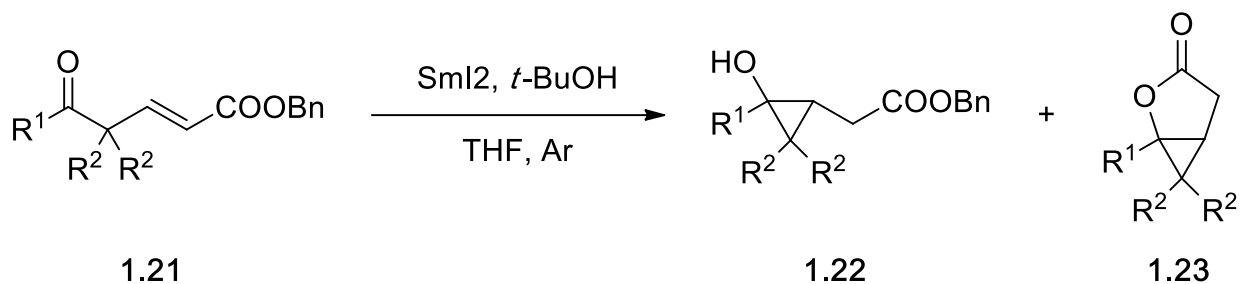


Рисунок 10. Синтез циклопропанолів **1.22** і лактонів **1.23**, похідних циклопропанолу [15]

Реакції відновного сполучення між карбонільними сполуками (кетонами, складними ефірами або активними амідами) та алкенами є досить перспективним напрямком, що тільки починає досліджуватися для стереоселективного синтезу циклопропанолів, оскільки наявні доступні вихідні матеріали та м'які умови, що роблять метод привабливим.

Тенденції в розробці синтетичної методології, сприяють створенню нових структурно цікавих циклопропанолів, що можуть забезпечити широкий спектр перспективних субстратів для реакцій розкриття циклопропанольного циклу/перехресного сполучення та можуть знайти корисне застосування в синтезі і використанні усіх вищезгаданих методів в тій чи іншій мірі необхідні для розвитку циклопропіл похідних.

## Розділ 2

### Обговорення експериментальних даних

У межах роботи було оптимізовано та успішно застосовано серію ефективних синтетичних підходів для отримання циклопропанол похідних **2.1-2.12** в мультиграмових кількостях, виходячи з комерційно доступних вихідних субстратів (рис. 11).

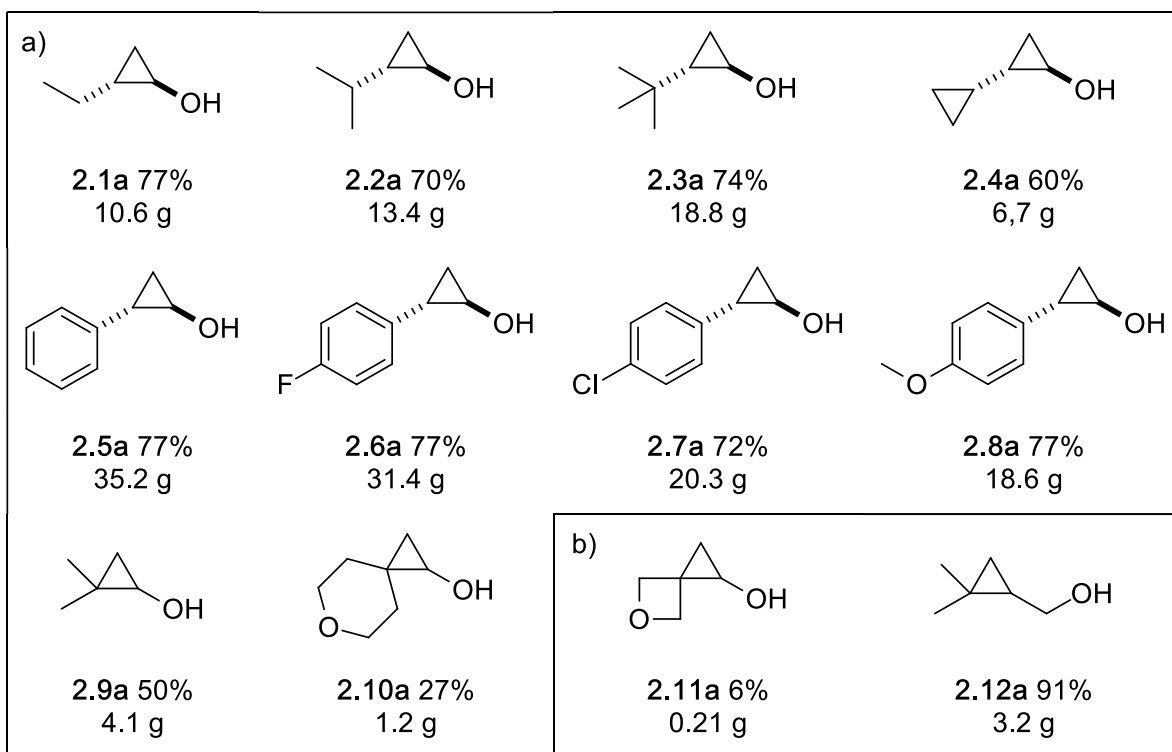


Рисунок 11. Сумарний вихід синтезованих циклопропанол похідних **2.1a-2.12a** з відповідних: а) циклопропіл боронових кислот б) калій трифторборатних солей

При прямому окисненні циклопропілборопінаколатів виникає проблема з очищенням утвореного спирту від пінаколу та інших продуктів окислення. Доступні методи очистки, а саме перегонка при пониженому тиску та колонкова хроматографія, не завжди дозволяють ефективно очистити продукт реакції. Це зумовлено або близькими значеннями температур кипіння

циклопропанолу та домішок (для 2-алкілзаміщених представників), або низькою термічною стабільністю продукту (для 2-арилзаміщених похідних). У наявній літературі, на практиці, розділення суміші спирту з пінаколовим ефіром виконується за допомогою силіка-гель хроматографії (20:80 Et<sub>2</sub>O/гексан) [21], але такий підхід при масштабуванні високовартісний (рис. 12)

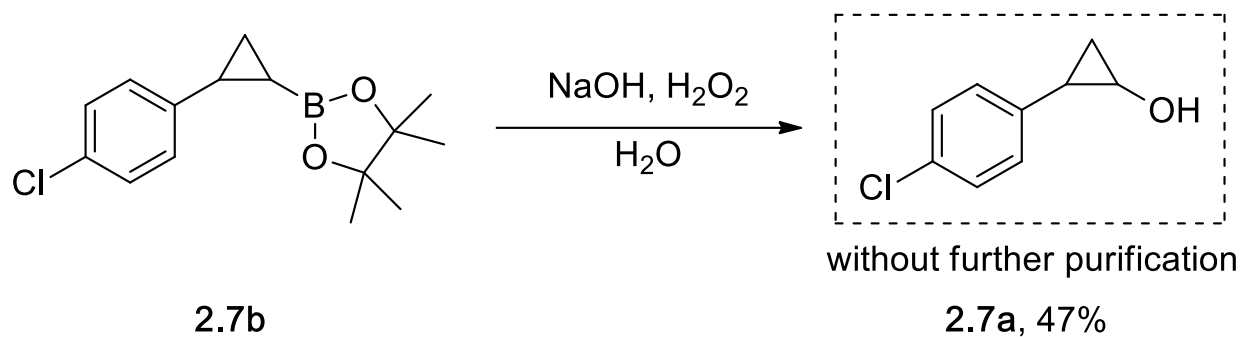


Рисунок 12. Схема реакції одностадійного окиснення 1-борпінакол-2-хлор-парабензер-циклопропану **2.7b**

Отже, основна проблематика полягає у створенні необхідних м'яких умов для окиснення вихідних сполук, уникненню перебігу небажаних сторонніх реакцій. Це дозволить розглядати перспективу ефективного масштабування синтезу для комерційних та наукових потреб.

Для вирішення цих проблем, були випробувані та оптимізовані реакції гідролізу циклопропілборопінаколатів з утворенням боронової кислоти та подальшому її окисненні у спирт. Двостадійний підхід дозволяє відділити та легко очистити боронову кислоту та використати її у реакції окиснення.

## 2.1 Гідроліз циклопропілборопінаколату

Для першої стадії в якості окисника використано натрій періодат у кислому середовищі та гомогенній системі THF/H<sub>2</sub>O (рис. 13).

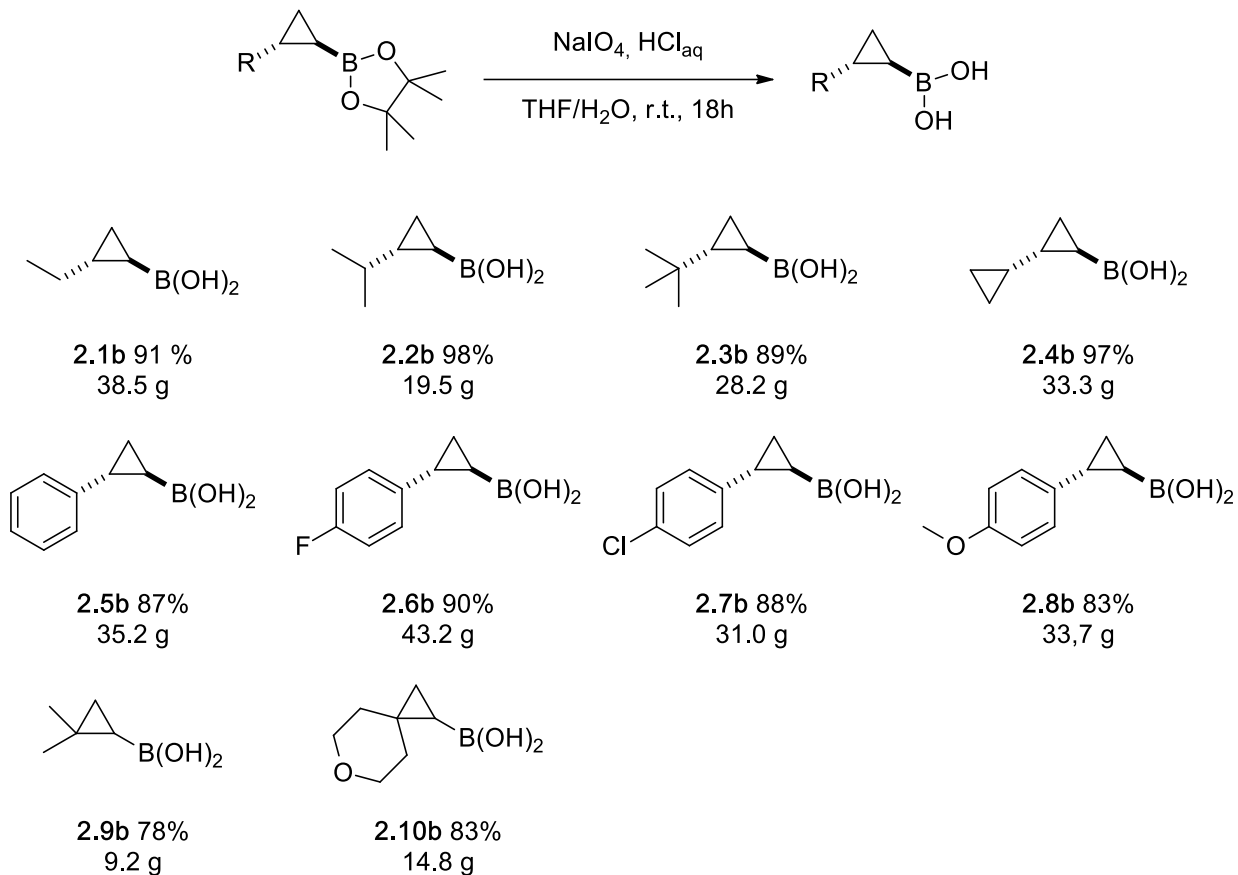


Рисунок 13. Запропонований метод синтезу боронових кислот **2.1b-2.10b** шляхом гідролізу циклопропілборопінаколатів

Цей етап необхідний, оскільки за вищезгаданих умов пінакол зазнає окислення в ацетон, який легко відділяється шляхом подальшого упарювання реакційної суміші на роторному випаровувачі при пониженому тиску.

Пінаколовий ефір кислоти (1,0 екв.) розчиняється в суміші THF:H<sub>2</sub>O (4:1) у колбі з магнітною мішалкою. Далі додається NaIO<sub>4</sub> (3,0 екв.) і суспензія перемішується при н.у. протягом 15 хв. Додається HCl (водний розчин, 1,0 М,

0,7 екв.) і суміш перемішується протягом 18 годин. Білий осад утворюється після приблизно 1,5 год.

Після завершення реакції реакційна суміш упарюється на роторному випарнику до третини об'єму, додається  $\text{H}_2\text{O}$  і реакційна суміш екстрагується  $\text{EtOAc}$  (3 рази). Попередньо, при великих загрузках реакційну суміш попередньо слід відфільтрувати через фільтр Шотта. Об'єднані органічні шари висушуються над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтруються та концентруються під вакуумом, одержуючи таким чином циклопропілборонову кислоту, яка додатково очищується промиванням гарячим гексаном. Одержана таким чином боронова кислота є спектрально чистою та використовується в наступній стадії.

При зберіганні або тривалому витримуванні у вакуумі масляного насосу (0,50 мм рт. ст) одержані боронові кислоти схильні до дегідратації, що призводить до утворення циклотримерів боронових кислот (рис. 14). Проте це не впливає на виходи та перебіг реакції окиснення за описаним вище протоколом. Для розщеплення тримеру зазвичай використовуються розведені розчини мінеральних кислот.

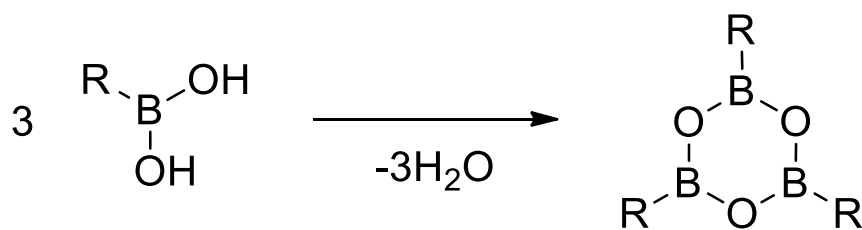


Рисунок 14. Можливий механізм тримеризації боронових кислот

## 2.2 Окиснення боронової кислоти

Окиснення циклопропілборонових кислот було проведено шляхом використання пероксиду водню в якості окисника в слаболужному середовищі (рис. 15).

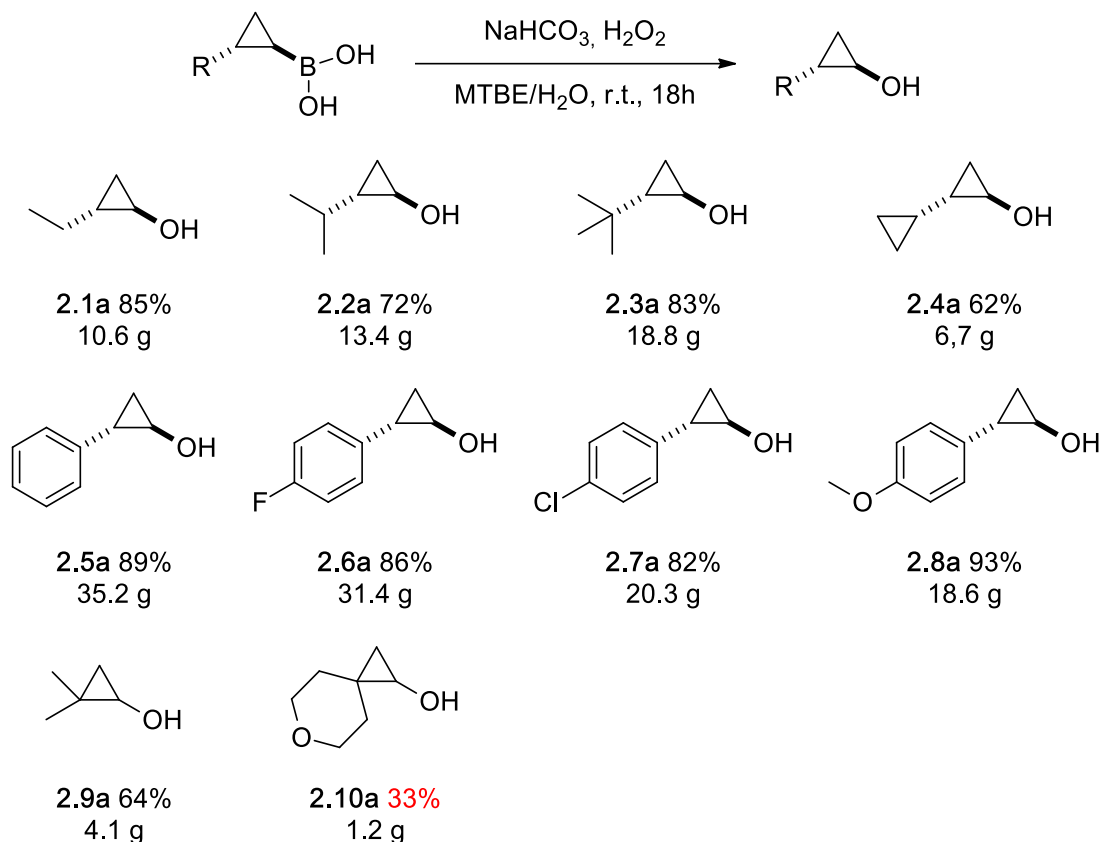


Рисунок 15. Запропонований метод синтезу спиртів **2.1a-2.10a** шляхом окиснення відповідних боронових кислот

Реакція проводилася у двохфазній системі  $\text{MTBE}/\text{H}_2\text{O}$  з метою зручного моніторингу перебігу реакції шляхом відбору аліквот та їхнього аналізу за допомогою  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопії. Також гетерогенний варіант реакції дозволяє зменшити її швидкість перебігу в порівнянні, наприклад, з гомогенною системою  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ . В останньому випадку реакційна суміш сильно нагрівається та спостерігається виділення великої кількості газу навіть

на малих загрузках, що робить даний протокол реакції непридатним для масштабування.

Боронова кислота (1,0 екв.) розчиняється в суміші МТВЕ/Н<sub>2</sub>О (1:2) у колбі з магнітною мішалкою. Далі додається NaHCO<sub>3</sub> (3,0 екв.) і суспензія перемішується при н.у. протягом 15 хв. Додається Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub> (10% водний розчин, 2,85 екв.) і суміш перемішується протягом 18 годин. Після завершення реакції додається Н<sub>2</sub>О і реакційна суміш екстрагується МТВЕ (2 рази). Об'єднані органічні шари сушаться над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтруються та концентруються під вакуумом, отримуючи таким чином цільовий циклопропанол.

Спостерігаються менші виходи, порівняно з гідролізом, а також різкий спад виходів для оксапірооктанолу **2.10a**, що можливо пов'язано з розкриттям у відповідний діол.

### 2.3 Інші реакції та обмеження методики

У випадку, коли за певних обставин, вищезгадані умови гідролізу не можливо використати, у зв'язку з наявністю інших активних/захисних груп, можливо використати відповідний перфторборат (рис. 16). Також замість гідролізу циклопропілборопінаколату є можливість використовувати підхід, що заснований на реакції переестерифікації (рис. 17).

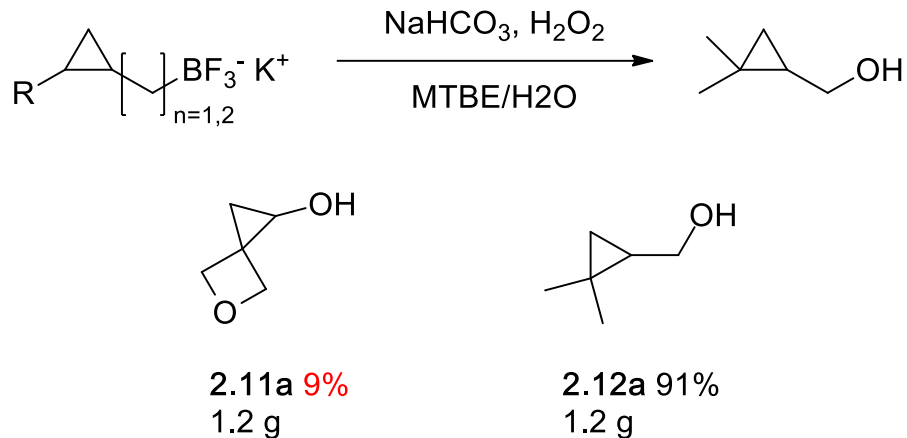


Рисунок 16. Запропонований метод синтезу спиртів **2.11a-2.12a** шляхом окиснення відповідних солей трифторборату калію

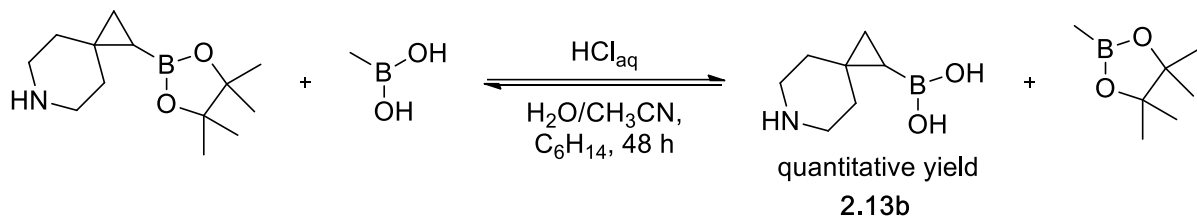


Рисунок 17. Приклад переестерифікації циклопропілборопінаколату для отримання боронової кислоти **2.13b**

Попри успішний синтез ряду важливих сполук **2.1-2.12** (за винятком **2.10a-2.11a**), розробленими методами, описаними вище, наявні також і невдалі спроби синтезу, вирішення яких ще досі не знайдене.

Розробленою методикою не вдалося синтезувати метил 4-(2-гідроксициклопропіл)бензоат **2.13** та 6-азапіро[2.5]октан-1-ол **2.14**.

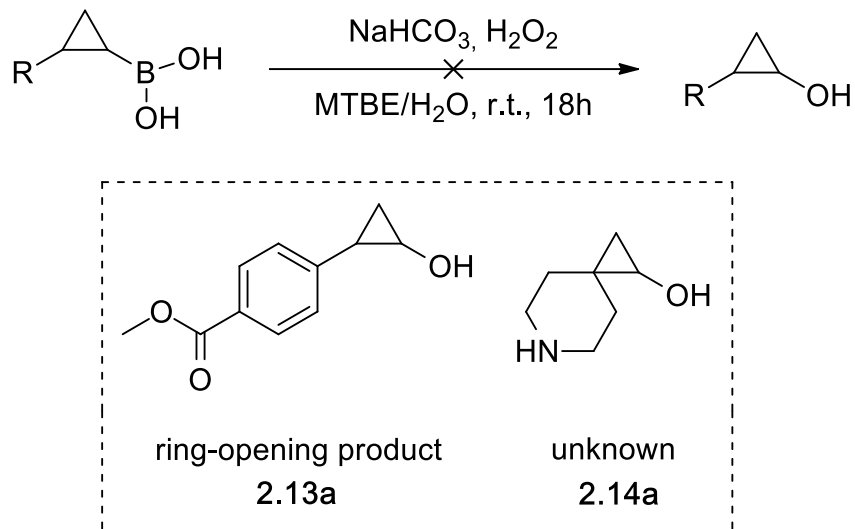


Рисунок 18. Негативні результати окиснення розробленою методикою

Зі спектральних даних, у випадку з окисненням *p*-карбоксиметилфеніл похідного утворився альдегід, продукт розкриття циклопропанового циклу. У випадку піперидином – утворилась суміш продуктів, ідентифікувати які не вдалося. Причини розкриття або тенденції до розпаду наразі не встановлені, відсутні згадки й в літературі відповідно цього явища або наявність опису цих сполук у відкритому доступі. Необхідне подальше вивчення цього питання для прояснення можливих тенденцій, причин розпаду та альтернативних способів синтезу цих сполук.

## ВИСНОВКИ

- 1) Розроблено, оптимізовано та масштабовано новий метод отримання циклопропанолів, що включає гідроліз циклопропілборопінаколату та окиснення отриманої боронової кислоти. Розроблені підходи дозволяють отримувати цільові сполуки в мультиграмових кількостях з високими виходами, без використання високовартісних реактивів а також з легким методом очистки, що значно полегшує процес виділення продукту.
- 2) Було синтезовано ряд циклопропанолових похідних у мультиграмових кількостях з комерційно доступних вихідних сполук, а також встановлено їхню будову методами ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  (див. додаток).
- 3) Були відмічені обмеження методу, неможливість за розроблених варіантів синтезу окремих представників класу циклопропанолів.

## СПИСОК ДЖЕРЕЛ

1. Bartoli, G., Bencivenni, G., & Dalpozzo, R. (2014). Asymmetric cyclopropanation reactions. *Synthesis*, 46(08), 979–1029. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1340838>
- 2a. Talele, T. T. (2016). The “Cyclopropyl Fragment” is a Versatile Player that Frequently Appears in Preclinical/Clinical Drug Molecules. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(19), 8712–8756. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00472>
- 2b. Salaiin, J. (1999). Cyclopropane Derivatives and their Diverse Biological Activities. In *Topics in current chemistry* (pp. 1–67). [https://doi.org/10.1007/3-540-48255-5\\_1](https://doi.org/10.1007/3-540-48255-5_1)
- 2c. Barnes-Seeman, D., Jain, M., Bell, L., Ferreira, S., Cohen, S. M., Chen, X., Amin, J., Snodgrass, B., & Hatsis, P. (2013). Metabolically Stable *tert*-Butyl Replacement. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 4(6), 514–516. <https://doi.org/10.1021/ml400045j>
- 2d. Gagnon, A., Duplessis, M., & Fader, L. D. (2010). Arylcyclopropanes: Properties, synthesis and use in medicinal chemistry. *Organic Preparations and Procedures International*, 42(1), 1–69. <https://doi.org/10.1080/00304940903507788>
- 2e. Bezençon, O., Heidmann, B., Siegrist, R., Stamm, S., Richard, S., Pozzi, D., Corminboeuf, O., Roch, C., Keßler, M., Ertel, E. A., Reymond, I., Pfeifer, T., De Kanter, R., Toeroek-Schafroth, M., Moccia, L., Mawet, J., Moon, R. C., Rey, M., Capeleto, B., & Fournier, E. (2017). Discovery of a potent, selective T-type calcium channel blocker as a drug candidate for the treatment of generalized epilepsies. *Journal of Medicinal Chemistry*, 60(23), 9769–9789. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01236>

3. Taylor, R. D., MacCoss, M., & Lawson, A. D. G. (2014). Rings in drugs. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57(14), 5845–5859. <https://doi.org/10.1021/jm4017625>
- 4a. Rubin, M., Rubina, M., & Gevorgyan, V. (2007). Transition Metal Chemistry of cyclopropenes and Cyclopropanes. *Chemical Reviews*, 107(7), 3117–3179. <https://doi.org/10.1021/cr0509881>
- 4b. Lebel, H., Marcoux, J., Molinaro, C., & Charette, A. B. (2003). Stereoselective cyclopropanation reactions. *Chemical Reviews*, 103(4), 977–1050. <https://doi.org/10.1021/cr010007e>
- 4c. Shu, C., Mega, R. S., Andreassen, B. J., Noble, A., & Aggarwal, V. K. (2018). Synthesis of Functionalized Cyclopropanes from Carboxylic Acids by a Radical Addition–Polar Cyclization Cascade. *Angewandte Chemie International Edition*, 57(47), 15430–15434. <https://doi.org/10.1002/anie.201808598>
5. Wiberg, K. B. (1986). The concept of strain in organic chemistry. *Angewandte Chemie*, 25(4), 312–322. <https://doi.org/10.1002/anie.198603121>
6. Eitzinger, A., & Ofial, A. R. (2023). Reactivity of electrophilic cyclopropanes. *Pure and Applied Chemistry*, 95(4), 389–400. <https://doi.org/10.1515/pac-2023-0209>
7. DePuy, C. H., & Mahoney, L. R. (1964). The chemistry of cyclopropanols. i. The hydrolysis of cyclopropyl acetate and the synthesis of cyclopropanol. *Journal of the American Chemical Society*, 86(13), 2653–2657. <https://doi.org/10.1021/ja01067a027>
8. Kulinkovich, O. G. (2003). The chemistry of cyclopropanols. *Chemical Reviews*, 103(7), 2597–2632. <https://doi.org/10.1021/cr010012i>
9. Cremer, D., & Szabó, K. J. (2009). General and theoretical aspects of the cyclopropyl group. *Patai's Chemistry of Functional Groups*. <https://doi.org/10.1002/9780470682531.pat0028>

10. Rappoport, Z. (1988). The chemistry of the cyclopropyl Group, parts 1 and 2. Wiley.

11. Von R Schleyer, P., Sliwinski, W. F., Van Dine, G. W., Schoellkopf, U., Paust, J., & Fellenberger, K. (1972). Cyclopropyl solvolyses. III. Parent cyclopropyl derivatives and methyl-substituted cyclopropyl tosylates. *Journal of the American Chemical Society*, 94(1), 125–133. <https://doi.org/10.1021/ja00756a024>

12. Ghosh, K., & Das, S. (2021). Recent advances in ring-opening of donor acceptor cyclopropanes using C-nucleophiles. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 19(5), 965–982. <https://doi.org/10.1039/d0ob02437f>

13. Von Ragué Schleyer, P., Su, T. M., Saunders, M., & Rosenfeld, J. C. (1969). Stereochemistry of allyl cations from the isomeric 2,3-dimethylcyclopropyl chlorides. Stereomutations of allyl cations. *Journal of the American Chemical Society*, 91(18), 5174–5176. <https://doi.org/10.1021/ja01046a049>

14. Faza, O. N., López, C. S., Álvarez, R., & De Lera, Á. R. (2004). The Woodward–Hoffmann–De Puy rule revisited. *Organic Letters*, 6(6), 905–908. <https://doi.org/10.1021/ol036449p>

15. Liu, Q., You, B., Xie, G., & Wang, X. (2020). Developments in the construction of cyclopropanols. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 18(2), 191–204. <https://doi.org/10.1039/c9ob02197c>

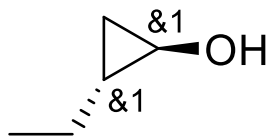
16. Pellissier, H., Lattanzi, A., & Dalpozzo, R. (2017). Asymmetric synthesis of Three-Membered rings. John Wiley & Sons.

17a. Cai, X., Liang, W., & Dai, M. (2019). Total syntheses via cyclopropanols. *Tetrahedron*, 75(2), 193–208. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.11.026>

17b. Haym, I., & Brimble, M. A. (2012). The Kulinkovich hydroxycyclopropanation reaction in natural product synthesis. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 10(38), 7649. <https://doi.org/10.1039/c2ob26082d>

18. Vicente, R. (2016). Recent Progresses towards the Strengthening of Cyclopropene Chemistry. *Synthesis*, 48(15), 2343–2360. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1561644>
19. Hu, J., Tang, M. W., Wang, J., Wu, Z., Friedrich, A., & Marder, T. B. (2023). Photocatalyzed Borylcyclopropanation of Alkenes with a (Diborylmethyl)iodide Reagent. *Angewandte Chemie*, 62(38). <https://doi.org/10.1002/anie.202305175>
20. Mills, L. R., & Rousseaux, S. (2018). Modern developments in the chemistry of homoenolates. *European Journal of Organic Chemistry*, 2019(1), 8–26. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201801312>
21. Liskey, C. W., & Hartwig, J. F. (2013). Iridium-Catalyzed C–H borylation of cyclopropanes. *Journal of the American Chemical Society*, 135(9), 3375–3378. <https://doi.org/10.1021/ja400103p>

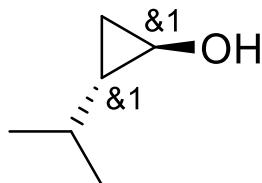
## ДОДАТОК



**Транс-2-етилциклопропан-1-ол 2.1a.** Вихід: 24.6 g, 85%. Безбарвна рідина. Т.кип. 23 –24°C (7 mm Hg).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  5.34 – 4.81 (br.s., 1H), 3.08 – 2.66 (m, 1H), 1.27 – 1.11 (m, 1H), 1.11 – 0.94 (m, 1H), 0.88 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.73 – 0.60 (m, 1H), 0.49 – 0.36 (m, 1H), 0.13 (q,  $J = 5.9$  Hz, 1H) ppm.

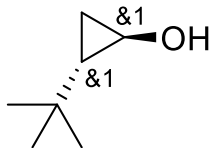
$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  50.64, 24.41, 21.47, 13.36, 13.03 ppm.



**Транс-2-ізопропілциклопропан-1-ол 2.2a.** Вихід: 13.4 g, 72%. Безбарвна рідина. Т.кип. 37°C (7 mm Hg).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  5.13 – 4.83 (br.s, 1H), 2.94 (dt,  $J = 5.6, 2.6$  Hz, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.84 (s + m, 4H), 0.61 – 0.46 (m, 1H), 0.42 – 0.38 (m, 1H), 0.17 (q,  $J = 5.9$  Hz, 1H) ppm.

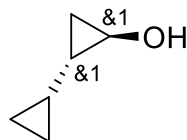
$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  50.48, 30.89, 28.41, 22.50, 21.71, 13.27 ppm.



**Транс-2-(трет-бутил)циклопропан-1-ол 2.3а.** Вихід: 18.8 g, 83%.  
Безбарвна рідина. Т.кип. 48–49°C.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  4.96 (s, 1H), 3.06 – 3.03 (m, 1H), 0.77 (s, 9H), 0.67 – 0.54 (m, 1H), 0.42 – 0.17 (m, 2H) ppm.

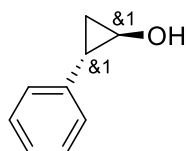
$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  47.20, 31.32, 28.61, 28.40, 10.05 ppm.



**Транс-[1,1'-бі(циклопропан)]-2-ол 2.4а.** Вихід: 6.7 g, 62%. Безбарвна рідина.  
Т.кип. 26 °C (0.5 mm Hg).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  5.08 – 4.94 (br.s, 1H), 2.91 (dt,  $J = 6.0, 2.7$  Hz, 1H), 0.85 – 0.75 (m, 1H), 0.75 – 0.65 (m, 1H), 0.44 – 0.32 (m, 1H), 0.27 (q,  $J = 9.4, 8.7$  Hz, 2H), 0.15 (q,  $J = 6.0$  Hz, 1H), -0.03 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H) ppm.

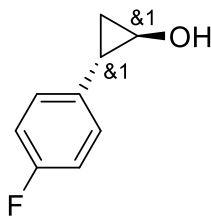
$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  49.39, 21.27, 11.60, 10.31, 2.82, 2.38 ppm.



**Транс-2-фенилциклопропан-1-ол 2.5а.** Вихід: 35.2 g, 89%. Біла тверда сполука. Т.плав. 42 °C

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.21 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.10 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 5.64 (s, 1H), 3.45 – 3.11 (m, 1H), 2.01 – 1.74 (m, 1H), 1.14 – 1.02 (m, 1H), 0.92 (q,  $J = 6.1$  Hz, 1H) ppm.

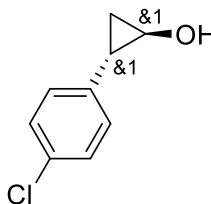
$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  142.14, 128.07, 125.25, 125.04, 54.45, 24.54, 17.64 ppm.



**Транс-2-(4-флуорофеніл)циклопропан-1-ол 2.6а.** Вихід: 31.4 g, 86%. Біла легкоплавка сполука.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.03 (d,  $J = 7.3$  Hz, 4H), 5.58 (s, 1H), 3.47 – 3.13 (m, 1H), 2.04 – 1.82 (m, 1H), 1.13 – 1.00 (m, 1H), 0.90 (q,  $J = 6.1$  Hz, 1H) ppm.

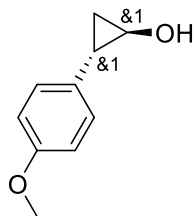
$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  160.77 (d,  $J = 240.6$  Hz), 138.71 (d,  $J = 2.8$  Hz), 127.47 (d,  $J = 7.8$  Hz), 115.26 (d,  $J = 21.1$  Hz), 54.83, 24.31, 18.07 ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  -118.80 ppm.



**Транс-2-(4-хлорофеніл)циклопропан-1-ол 2.7а.** Вихід: 20.3 g, 82%. Біла легкоплавка сполука.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.26 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.02 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.70 (s, 1H), 3.38 – 3.25 (m, 1H), 2.00 – 1.81 (m, 1H), 1.17 – 1.04 (m, 1H), 0.93 (q,  $J = 6.2$  Hz, 1H) ppm.

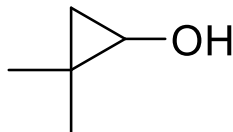
$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  141.73, 130.08, 128.43, 127.49, 55.12, 24.54, 18.35 ppm.



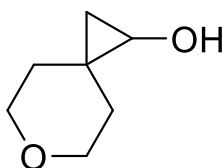
**Транс-2-(4-метоксіфеніл)циклопропан-1-ол 2.8а.** Вихід: 26.1 g, 93%. Біла тверда речовина. Т.плав. 61 °С.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.92 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.79 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.57 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.25 (dt,  $J = 6.1, 2.9$  Hz, 1H), 1.86 (ddd,  $J = 9.6, 6.2, 2.4$  Hz, 1H), 1.01 (ddd,  $J = 9.9, 5.4, 3.6$  Hz, 1H), 0.83 (q,  $J = 6.1$  Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  157.09, 133.87, 126.39, 113.61, 54.94, 53.94, 23.71, 17.08 ppm.



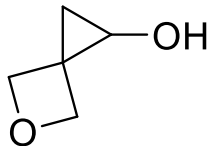
**2,2-dimethylcycloпропан-1-ол 2.9а.** Вихід: Безбарвна рідина.



**6-оксапіро[2.5]октан-1-ол 2.10а.** Вихід: 1.20 g, 33%. Безбарвна рідина.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.43 – 4.51 (br.s., 1H), 3.66 – 3.43 (m, 4H), 3.06 (dd,  $J = 6.5, 3.0$  Hz, 1H), 1.60 – 1.49 (m, 1H), 1.49 – 1.39 (m, 1H), 1.32 – 1.19 (m, 1H), 1.19 – 1.04 (m, 1H), 0.40 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 0.18 (dd,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1H) ppm.

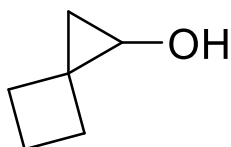
$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 67.38, 66.62, 54.56, 35.01, 29.67, 21.68, 19.46 ppm.



**5-оксапіро[2.3]гексан-1-ол 2.11а.** Вихід: 0.21 g, 9%. Безбарвна рідина. Т.кип. 57°C (0.5 mm Hg).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.60 (s, 2H), 4.49 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 3.21 (dd,  $J = 6.7, 3.5$  Hz, 1H), 0.71 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 0.46 (dd,  $J = 6.4, 3.5$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  77.33, 74.68, 50.41, 23.77, 16.19.



**Спіро[2.3]гексан-1-ол.** Вихід: Безбарвна рідина. Т.кип. 44 – 45°C (7 mm Hg).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  5.06 (s, 1H), 2.98 (dd,  $J = 6.6, 3.3$  Hz, 1H), 2.23 – 2.09 (m, 1H), 2.04 – 1.90 (m, 4H), 1.91 – 1.79 (m, 1H), 0.46 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 0.21 (dd,  $J = 5.7, 3.3$  Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  52.77, 29.17, 24.51, 23.70, 19.14, 16.89 ppm.