

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМЕНИ Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО

На правах рукописи

ГУСЕВА
Екатерина Викторовна

**РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ
НЕПРЕДЕЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И β -ДИКЕТОНОВ В РЕАКЦИЯХ С
АЛИФАТИЧЕСКИМИ ДИАЗСОЕДИНЕНИЯМИ**

02.00.03-Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой
степени кандидата химических наук

Москва-2004

Работа выполнена в Лаборатории химии карбенов и малых циклов
Института органической химии имени Н. Д. Зелинского РАН.

Научные руководители:

доктор химических наук **Томилов Ю. В.**

Официальные оппоненты:

доктор химических наук **Кузнецова Тамара Степановна**

доктор химических наук **Литвинов Виктор Петрович**

Ведущая организация: Химический факультет Санкт-Петербургского
государственного университета

Защита диссертации состоится 30 » июня 2004 г. в 10⁰⁰ часов
на заседании диссертационного совета К002.222.01 по присуждению ученой степени
кандидата химических наук в Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН
по адресу: Москва, ГСП-1, 119991, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН.

Авторферат разослан 28 мая 2004 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета ИОХ РАН
доктор химических наук

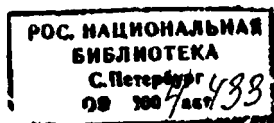

Родиновская Людмила Александровна

Введение

Актуальность проблемы. Химические превращения с участием алифатических diazosоединений широко используются в органическом синтезе. При этом наибольшее синтетическое применение находят реакции diazosоединений с различными ненасыщенными субстратами, приводящие к продуктам циклопропанирования или 1,3-диполярного циклоприсоединения. Кроме того, совсем недавно обнаружилось новое интересное направление использования генерируемых *in situ* diaзоциклопропанов, способных вступать в реакции азосочетания с органическими СН-кислотами, в частности Р-дикарбонильными соединениями. В то же время фторсодержащие ненасыщенные и карбонильные соединения в подобных реакциях систематически не исследовались. Между тем введение фтора в органические структуры различных классов приводит к существенным, часто уникальным изменениям их физико-химических свойств и реакционной способности вследствие значительных электронных (индуктивных и мезомерных) воздействий фтора на органическую молекулу в целом и на имеющиеся в ней реакционные центры. При этом характерное для фтора сочетание высокой электроотрицательности с небольшим размером атома приводит также к ряду интересных биологических свойств органических соединений, что обуславливает повышенный интерес к фторорганическим соединениям при поиске новых биологически активных веществ и лекарственных препаратов.

Отмеченные особенности фторорганических соединений в сочетании с синтетической ценностью diazosоединений обуславливают перспективность вовлечения соответствующих фторированных субстратов (фторсодержащих алкенов, циклоалкенов, диенов, карбонильных соединений) в характерные для diazosоединений реакции с получением новых фторсодержащих структур, способных, в свою очередь, претерпевать различные превращения с сохранением фтора в образующихся структурах.

Цель работы: Основная цель работы заключалась в исследовании регио- и стереоселективности реакций [1+2]- и [3+2]-циклоприсоединения метилдiazоацетата, diaзометана и diaзоциклопропана к двойным связям непредельных соединений, содержащих атомы фтора в различных положениях молекулы, в том числе при двойной связи, а также в изучении особенностей взаимодействия diaзоциклопропана с фторированными Р-дикетонами и химических превращений полученных продуктов для создания методов синтеза новых фторсодержащих синтонов.



Научная новизна и практическая ценность работы. Проведено систематическое исследование реакций каталитического циклопропанирования диазометаном и метилдиазоацетатом в присутствии соединений Cu, Pd и Rh олефинов и диенов, содержащих при двойной связи атомы фтора или фторалкильные заместители. Впервые осуществлено циклопропанирование фторсодержащих олефинов диазометаном в присутствии палладиевых катализаторов. Разработаны методы каталитического циклопропанирования монофтор- и фторалкилзамещенных двойных связей олефинов и диенов метилдиазоацетатом в присутствии $Rh_2(OAc)_4$ или $Cu(acac)_2$; при этом показано, что наличие двух атомов фтора при двойной связи полностью блокирует циклоприсоединение алифатических диазосоединений.

Синтезированы Spiroциклопропансодержащие 1-пиразолины с фторированными заместителями в молекуле. Исследованы термические превращения полученных 1-пиразолинов и первичных продуктов их дediaзотирования, в частности 1-фторвинилциклопропанов. Изучены также реакции ацилирования и дегидрогалогенирования полученных Spiro[пиразолинциклопропанов], протекающие как с сохранением, так и раскрытием трехчленного цикла.

Впервые на основе реакций диазоциклопропана с ди- и трифторсодержащими р-дикетонами разработаны методы синтеза 2-(ди- и трифторметил)-2-(оксоалкил)спиропентанов. Изучены химические превращения полученных фторированных оксаспиропентанов и предложены методы синтеза 2-(ди- и трифторметил)-2-(оксоалкил)циклобутанов.

Апробация работы. Результаты работы были представлены на "XVI Международной конференции по химии фтора" (Durham, UK, 2000), "IV Международном симпозиуме по актуальным проблемам химии алифатических диазосоединений" (Санкт-Петербург, 2000), "XIII Европейском симпозиуме по химии фтора" (Bordeaux, France, 2001) и "VII конференции по химии карбенов и родственных интермедиатов" (Казань, 2003).

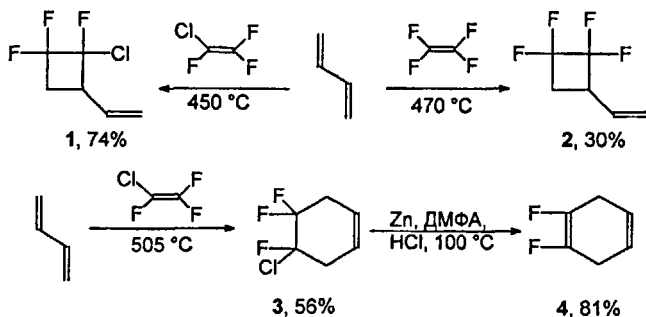
Публикация. Основное содержание диссертации изложено в трех статьях и четырех тезисах докладов научных конференций.

Структура и объем работы. Материал изложен на 154 страницах, содержит 18 таблиц и 111 рисунков. Библиография содержит 221 ссылку. Диссертация включает в себя введение, литературный обзор, где рассмотрены реакции каталитического и некаталитического взаимодействия диазоалканов и диазоэфиров с олефинами и их фторированными аналогами и химические превращения аддуктов, а также обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список литературы и приложение.

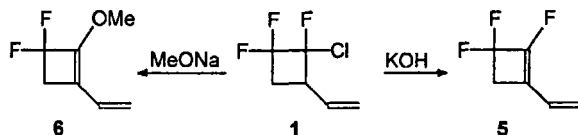
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез исходных соединений

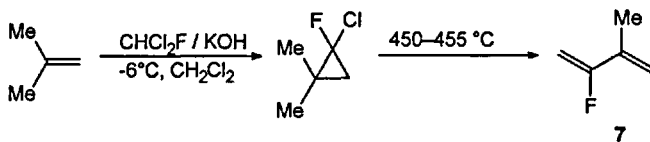
Фторсодержащие винилциклобутаны 1 и 2 получали циклоприсоединением трифторхлорили тетрафторэтилена с бутадиеном при умеренных температурах, циклогексен 3 синтезировали термоллизом трифторхлорэтилена с бутадиеном при повышенных температурах, а из него далее получали дифторциклогексадиен 4 путем дегалогенирования металлическим цинком.



Винилциклобутены 5 и 6 были синтезированы из винилтрифторхлорциклобутана 1 взаимодействием с KOH и MeONa, соответственно.



2-Метил-1,3-бутадиен 7 получали газофазным пиролизом изобутилена и фтордихлорметана.



Структуры впервые полученных соединений устанавливали на основании спектров ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F , в том числе с использованием методик C-H и H-H корреляции, подавлением C-H и C-F спин-спинового взаимодействия, DEPT, масс-спектров, а в некоторых случаях проводили рентгеноструктурный анализ.

2. Катализируемое комплексами металлов [1+2]-циклоприсоединение диазометана и метилдиазоацетата к двойным связям фторсодержащих олефинов

2.1. Каталитические реакции фторированных олефинов с диазометаном

Взаимодействие винилциклобутанов 1,2 и винилциклобутенов 5, 6 с ~2-кратным мольным избытком CH_2N_2 в присутствии соединений Pd протекает селективно по экзоциклической двойной связи и приводит к образованию соответствующих циклопропанов **8-11** (табл. 1). В случае циклобутена 5 выход циклопропана 10 не превышает 40% и сопровождается снижением каталитической активности Pd-катализатора, что по-видимому, обусловлено параллельно протекающей реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения CH_2N_2 к диену 5 и образованием малоактивного комплекса палладия с пиразолином.

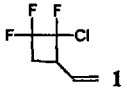
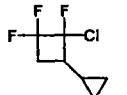
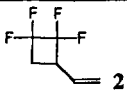
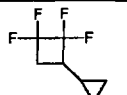
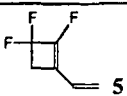
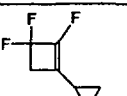
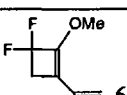
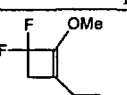
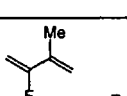

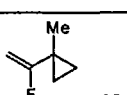
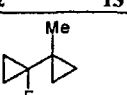
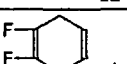
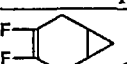
Простейшим сопряженным диеном, содержащим в интернальных положениях алкильную группу при одной двойной связи и атом фтора при другой, является 2-фтор-3-метил-1,3-бутадиен 7. Циклопропанирование этого диена ~1.5-кратным мольным избытком CH_2N_2 в присутствии $\text{Pd}(\text{acac})_2$ приводит к 1-(1-фторвинил)-1-метилциклопропану **12** в качестве основного продукта и в качестве минорных соединений — к 1-фтор-1-изопропенилциклопропану **13** и диаддукту **14**, образование которых свидетельствует о циклопропанировании фторированной двойной связи (табл. 1).

Повторное циклопропанирование соединения **12** диазометаном в присутствии $\text{Pd}(\text{acac})_2$ в тех же условиях избытком CH_2N_2 дает фторциклопропилциклопропан **14** с выходом ~97%. Полученный результат является первым примером циклопропанирования фторзамещенной двойной связи диазометаном в присутствии Pd-катализатора, и хотя активность этой двойной связи ниже, чем активность метилзамещенной двойной связи в диене 7, тем не менее является достаточно высокой для эффективного получения фторциклопропана **14**, причем саму реакцию можно проводить в условиях одновременного генерирования и каталитического разложения CH_2N_2 .

В отличие от непредельных соединений, не содержащих или содержащих один атом фтора при двойной связи, 1,2-дифторциклогексадиен-1,4 **4** подвергается циклопропанированию диазометаном в присутствии $\text{Pd}(\text{acac})_2$ с большим трудом. При этом реакция протекает лишь по нефторированной двойной связи с образованием 3,4-дифторбицикло[4.1.0]гепт-3-ена **15** и ~40%-ной конверсии диена удается достичь при ~7-кратном избытке CH_2N_2 . Использование

CuCl в качестве катализатора также приводит к соединению 15, однако выход его еще ниже и составляет 4–5%.

Таблица 1. Циклопропанирование фторсодержащих олефинов диазометаном в присутствии палладиевых катализаторов, растворитель - CH₂Cl₂.

Олефин	Условия реакции*	Циклопропан	Выход, %
 1	метод Б (~1 : 3)	 8	89
 2	метод Б (~1 : 3)	 9	85
 5	метод А (~1 : 5)	 10	40
 6	метод А (~1 : 3)**	 11	90
 7	метод Б (~1 : 2)	 12	83, 5 и 12
 12	метод Б (~1 : 3)	 14	97
 4	метод В (~1 : 10)	 15	39

* А: газообразный диазометан пропускали в смесь олефина и катализатора;

Б: одновременное генерирование и разложение диазометана; в скобках указано соотношение олефина и N-метил-N-нитрозомочевины; выход диазометана по данным титрования составлял 60-65%;

В: катализатор прибавляли к эфирному раствору диазометана и олефина.

Во всех случаях в качестве катализатора использовали Pd(acac)₂.

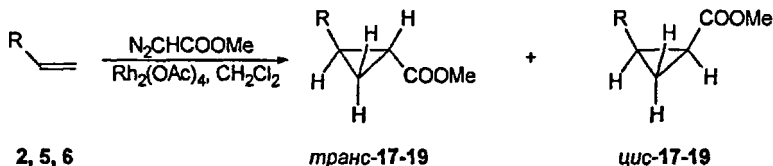
** В качестве катализатора использовали (PhCN)₂PdCl₂.

Двойные связи бициклопента 15, циклопропидиклобутенов 10,11, циклогексена 3 и 1-фтор-2-метилциклопента-1 16, полученного в результате изомеризации соединения 12, не

циклопропанируются диазометаном ни в присутствия соединений палладия, ни в присутствии соединений меди.

2.2. Каталитическое циклопропанирование фторированных олефинов метилдиазоацетатом

Метилдиазоацетат в отсутствие катализаторов при 20-25 °С не реагирует ни с одним из вышеперечисленных олефинов, однако в присутствии ~1 мол.% $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ в CH_2Cl_2 происходит дediaзотирование метилдиазоацетата и присоединение карбенового фрагмента к некоторым двойным связям, в том числе и фторированным. Циклопропанирование фторсодержащих винилциклобутана 2 и циклобутенов 5 и 6 протекает по экзоциклической двойной связи и с выходами 50-60% дает смесь изомерных эфиров циклопропанкарбонной кислоты 17-19. Аналогичные продукты и в таком же соотношении *транс*- и *цис*-изомеров получаются при использовании $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ при 20 °С или $\text{Cu}(\text{acac})_2$ в к и п я CH_2Cl_2 однако выходы циклопропанов 17-19 в этом случае не превышали 15%.



R = 1,1,2,2-тетрафтор-3-циклобутил (2,17); 2,3,3-трифтор-1-пиклобутенил (5,18);
3,3,-Дифтор-2-метокси-1-циклобутенил (6,19)

Циклопропанирование фтордиена 7 метилдиазоацетатом в присутствии $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, $\text{Cu}(\text{acac})_2$ или $(\text{PhCN})_2\text{PdCl}_2$ протекает по обеим двойным связям и приводит к образованию изомерных эфиров 20 и 21. При этом также, как и в случае изопрена, наблюдается снижение суммарного выхода моноаддуктов 20 и 21 при переходе от соединений Rh к соединениям Cu и Pd при одновременном увеличении количества эфиров фумаровой и малеиновой кислот, а также небольшое изменение стереоселективности реакции при использовании различных катализаторов (табл. 2). С помощью колоночной хроматографии были выделены три фракции, с обогащенным содержанием различных изомеров, что позволило на основании спектров ЯМР ^1H и ^{19}F провести их однозначное отнесение.

Для сравнения региоселективности в таблице 2 приведены литературные данные по циклопропанированию двойных связей в 2-метил-1,3-бутадиене Поскольку

циклопропанирование, как правило, направляется по электронообогащенной двойной связи, можно полагать, что во фтордиене 7 происходит заметное смещение электронной плотности с метилзамещенной двойной связи на фторвинильный фрагмент.

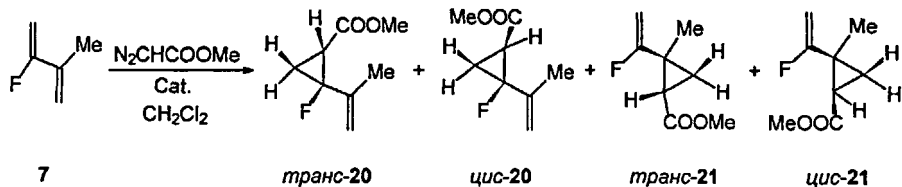





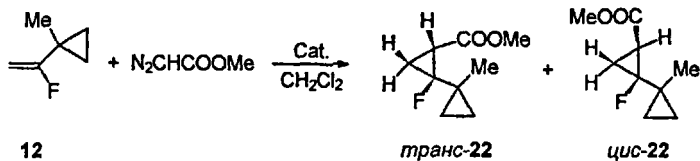
Таблица 2. Состав продуктов циклопропанирования фторолефинов 7 и 12 метилдиазоацетатом и 2-метил-1,3-бутадиена этилдиазоацетатом в присутствии различных катализаторов.

1,3-Диен	Катализатор	Суммарный выход, %	Продукты циклопропанирования связи $H_2C=CX$, где $X = F$ или H		Продукты циклопропанирования связи $H_2C=C(Me)$	
			Выход, %	<i>цис/транс-</i>	Выход, %	<i>цис/транс-</i>
 7	$Rh_2(OAc)_2$	87	47	1.1 : 1	40	1 : 1
	$Cu(acac)_2$	61	34	1.1 : 1	27	1 : 1
	$(PhCN)_2PdCl_2$	55	19	1 : 1.9	36	1 : 2
 12	$Rh_2(OAc)_2$	88		1.4 : 1		
	$Cu(acac)_2$	75		1.5 : 1		
	$(PhCN)_2PdCl_2$	18		1 : 1		
	$Rh_2(OAc)_2$	93	36	1 : 1.8	57	1 : 1.1
	$Cu(acac)_2$	55	18	1 : 3.3	37	1 : 1.3
	$(PhCN)_2PdCl_2$	24	16	1 : 1	8	1 : 1.1

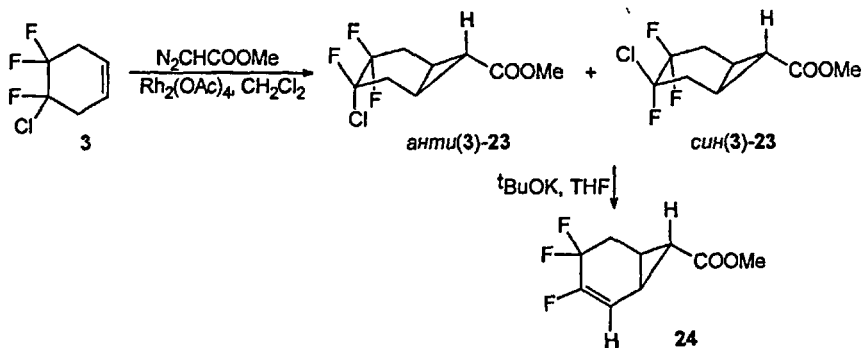
Характерным различием региоизомеров является наличие фторвинильного фрагмента для одной пары изомеров и фторциклопропанового фрагмента — для другой, что уже проявляется по положению сигналов атомов фтора в спектрах ЯМР ^{19}F . Кроме того, в первом случае в спектрах ЯМР 1H в олефиновой области содержались сигналы фторвинильной группы с КССВ $^3J_{HF-trans} = 50$ и $^3J_{HF-cis} = 16$ Гц, а во втором случае — сигналы изопропенильного фрагмента с небольшими КССВ от протонов металльной группы. Отнесение *цис*- и *транс*-изомеров проводили на основании положения сигналов циклопропановых протонов и их КССВ.

Каталитическое циклопропанирование фторзамещенной двойной связи в винилфториде 12 метилдиазоацетатом в присутствии $Rh_2(OAc)_4$, $Cu(acac)_2$ или $Pd(acac)_2$ приводит к изомерным

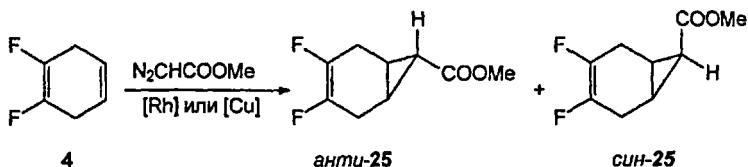
бициклопропильным производным 22, суммарный выход которых резко падает при переходе от соединений Rh и Си к $\text{Pd}(\text{acac})_2$ при мало изменяющемся их изомерном составе (табл. 2).



Трифторхлорциклогексеп 3 реагирует с метилдизаоацетатом в присутствии $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ с образованием двух изомерных соединений 23 (суммарный выход $\sim 50\%$), для которых сигналы метоксильных групп в спектрах ЯМР ^1H практически не различаются. Дегидрохлорирование изомеров 23 под действием *tert*-BuOK в ТГФ приводит к одному соединению - *анти*-3,4,4-трифтор-7-метоксикарбонилбицикло[4.1.0]гепт-2-ену 24. Это указывает на то, что циклопропанирование олефина 3 протекает стереоселективно, а изомерия обусловлена различной ориентации атомов хлора.



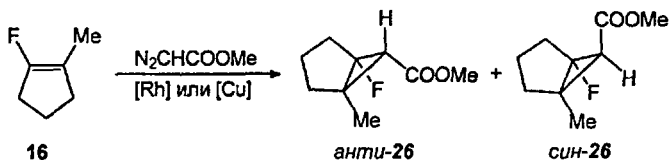
Эффективное циклопропанирование диена 4 метилдизаоацетатом происходит как в присутствии $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, так и $\text{Cu}(\text{acac})_2$



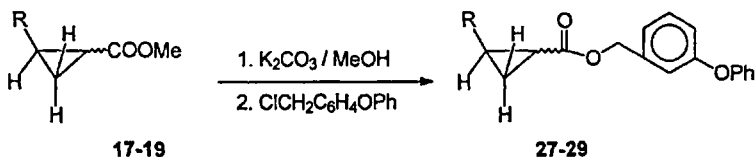
При этом в обоих случаях реакция протекает по перфторированной двойной связи и с суммарным выходом 72 и 67%, соответственно, приводит к *анти*- и *син*-7-метоксикарбонил-3,4-

дифторбицикло[4.1.0]гепт-3-енам 25 в соотношении (2-2.1): 1. Попытки дальнейшего циклопропанирования бициклопентенов 15 и 25 диазоэфиром по фторированной двойной связи оказались безуспешными, причем заметного образования продуктов С-Н внедрения также не наблюдалось. В связи с этим интересно отметить, что согласно литературным данным взаимодействие диена 4 с дихлоркарбеном, генерируемым из CHCl_3 в условиях межфазного катализа, протекает с обратной региоселективностью и преимущественно дает продукт циклопропанирования по дифторсодержащей двойной связи (соотношение ~6 : 1).

Однако замена одного атома фтора при двойной связи на алкильную группу заметно меняет ее реакционную способность. Так, двойная связь 2-метил-1-фторциклопентена 16, полученного нами изомеризацией (фторвинил)циклопропана 12, реагирует с $\text{N}_2\text{CHCOOMe}$ в присутствии $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ и $\text{Cu}(\text{acac})_2$ с образованием смеси изомерных эфиров 5-метил-1-фторбицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты 26 с суммарным выходом ~30 и 43% (соотношение *анти*- и *син*-изомеров ~1 : 1.1). При этом в обоих случаях, особенно при использовании $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, наблюдалось образование побочных соединений, среди которых, по-видимому, могли быть и продукты внедрения $:\text{CHCOOMe}$ в аллильные С-Н связи фторциклопентена 26.



Известно, что некоторые синтетические пиретроиды представляют собой *m*-феноксibenзиловые эфиры циклопропанкарбоновых кислот. В связи с этим на примере метиловых эфиров циклобутенил- и циклобутилкарбоновых кислот 17-19 нами была исследована возможность их переэтерификации.

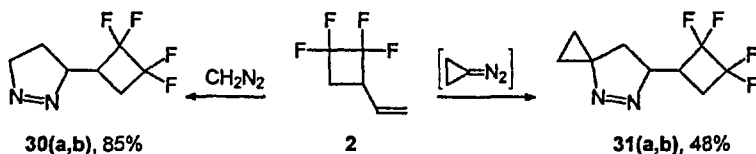


R = 1,1,2,2-тетрафторциклобутил (17,27); 2,3,3-трифторциклобутенил (18,28);
3,3-дифтор-2-метоксициклобутенил (19,29)

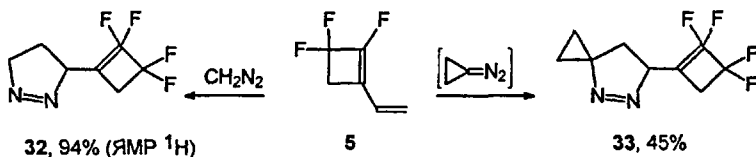
С этой целью эфиры **17-19** сначала гидролизуют K_2CO_3 в метаноле в течение 24 ч. до соответствующих солей и затем вводят их в реакцию с *m*-феноксипензилхлоридом. *m*-Феноксипензилловые эфиры соответствующих циклопропанкарбоновых кислот **27-29** были получены с выходами около 40%.

3. [3+2]-Циклоприсоединение диазометана и диазоциклопропана, генерируемого *in situ*, к двойным связям фторсодержащих непредельных соединений

Прямое взаимодействие винилтетрафторциклобутана **2** с диазометаном в эфирном растворе протекает сравнительно медленно (20 °С, 3 суток), приводя к смеси диастереомерных 3-(1,1,2,2-тетрафторциклобут-3-ил)-1-пиразолинов **30** в соотношении ~1,8:1. Гораздо более реакционноспособный диазоциклопропан присоединяется к двойной связи олефина **2** уже в условиях генерирования *in situ* при разложении N-нитрозо-N-циклопропилмочевины под действием MeONa или эквимольной смеси KOH и K_2CO_3 . В первом случае изомерные пиразолины **31** образуются с суммарным выходом до 48% и соотношением изомеров ~2,3 : 1, а во втором — с выходом ~35% и соотношением изомеров ~1,4 : 1.

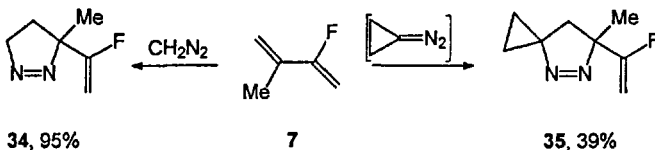


Диазометан с винилтрифторциклобутеном **5**, в отличие от винилциклобутана **2**, реагирует гораздо активнее (0.5 ч при 20 °С), причем 1,3-диполярное взаимодействие также протекает лишь по винильной группе. Образующийся 1-пиразолин **32** является малостабильным и уже при попытке концентрирования его растворов при 5-10 °С быстро осмоляется. Следует отметить, что аналогичный ему спиро[1-пиразолинциклопропан] **33**, получающийся присоединением к олефину **5** диазоциклопропана, генерируемого разложением N-нитрозо-N-циклопропилмочевины под действием K_2CO_3 , оказался более устойчивым.



Замена атома фтора при двойной связи на метоксигруппу приводит к тому, что диен 6 становится инертным в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с диазосоединениями.

Присоединение диазометана к фторизопрену 7 в эфирном растворе (15 °С, 3 суток) протекает селективно по метилированной двойной связи и приводит к 3-метил-3-(1-фторвинил)-1-пиразолину 34. Наблюдаемая региоселективность 1,3-диполярного циклоприсоединения по метилированной двойной связи указывает на то, что α -фторвинильная группа в диене 7 проявляет электроноакцепторные свойства по отношению к изопропенильному фрагменту.

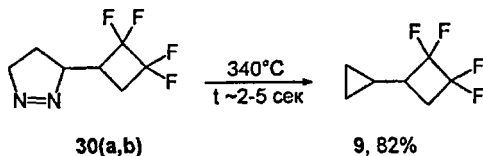


Взаимодействие фторбутадиена 7 с диазосиклопропаном, генерируемым из *N*-нитрозо-*N*-циклопропилмочевины под действием KOH K₂CO₃, также протекает по метилированной двойной связи и с выходом ~40% приводит к образованию весьма устойчивого 6-метил-6-(1-фторвинил)-4,5-дiazаспиро[2,4]гепт-4-ена 35.

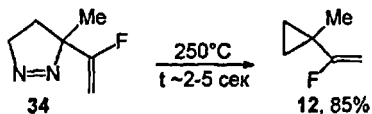
4. Термические превращения фторсодержащих пиразолинов и продуктов их первоначального дediaзотирования

4.1. Термические превращения фторсодержащих пиразолинов

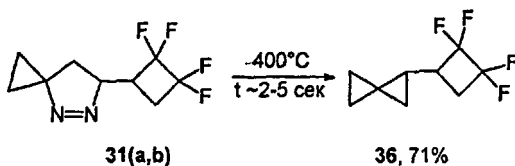
Обычно 1-пиразолины легко подвергаются термическому разложению с образованием циклопропанов и/или изомерных им олефинов. Оказалось, что пиролиз диастереомерных пиразолинов 30 в проточном реакторе в токе аргона при 340 °С приводит к (тетрафторциклобутил)циклопропану 9 практически без примеси продуктов изомеризации.



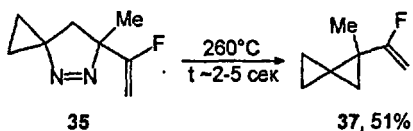
Термолиз пиразолина 34 при 250 °С также протекает достаточно гладко и приводит к 1-метил-1-(1-фторвинил)-циклопропану 12, идентичному основному продукту прямого циклопропанирования 3-метил-2-фторбутадиена диазометаном.



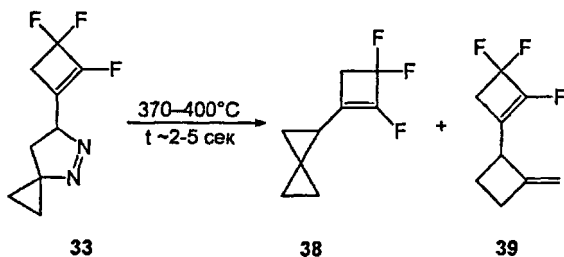
Термолиз спироциклопропансодержащего пиразолина 31 протекает при более высокой температуре (400–410°C). При этом спиропентан 36 образуется в виде смеси двух диастереомеров, соотношение которых практически не изменяется в зависимости от различного соотношения исходных изомерных диазаспирогептанов 31.



Термолиз фторвинилзамещенного пиразолина 35 при 260°C сопровождается значительным осмолением, тем не менее и в этом случае среди летучих продуктов основным является продукт замыкания трехчленного цикла — 1-метил-1-(1-фторвинил)спиропентан 37.



Заметное дediaзотирование 4,5-диазаспиро[2.4]гептена 33 наблюдается лишь при температуре выше 320 °С. Повышение температуры пиролиза, наряду с увеличением конверсии исходного пиразолина 33, приводит и к значительному осмолению.

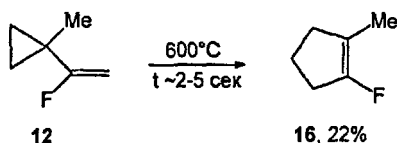


Так, при 370°C, когда конверсия пиразолина 33 составляет не более 60%, низкомолекулярные продукты пиролиза содержат в основном 1-спиропентил-2,3,3-

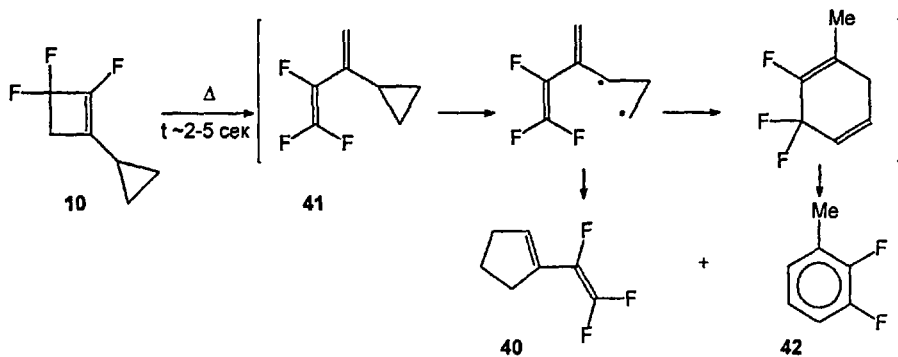
трифторциклобутен 38; в этих условиях выход его в расчете на исходный пиразолин составляет ~22%. При 400 °С практически при полной конверсии исходного соединения пиролизат наряду со спиропентаном 38 содержит также и продукт его изомеризации — 2,3,3-трифтор-1-(2-метилденциклобутил)циклобутен 39 (суммарный выход ~27%, соотношение изомеров ~2.5 : 1).

4.2. Термические превращения фторсодержащих винилциклопропанов

Дальнейшие термические превращения полученных фторсодержащих винилциклопропанов в проточном реакторе, как правило, происходят уже в достаточно жестких условиях. Так, высокой конверсии винилциклопропана 12 удается достичь лишь при 580-600°С. В этих условиях основным летучим продуктом является ожидаемый 1-фтор-2-метилциклопентен 16, однако выход его составляет лишь 22%.



Заметное превращение 2,3,3-трифтор-1-циклопропилциклобутена 10 также происходит при высокой температуре. Конверсия его при 550 °С составляет ~20%, при этом основным продуктом изомеризации является 1-(трифторвинил)циклопентен 40 (табл. 3).



Образование последнего происходит, по-видимому, в результате первоначального раскрытия циклобутенового кольца и превращения соединения 10 в диен 41, который далее за счет винилциклопропан-циклопентеновой перегруппировки дает винилциклопентен 40.

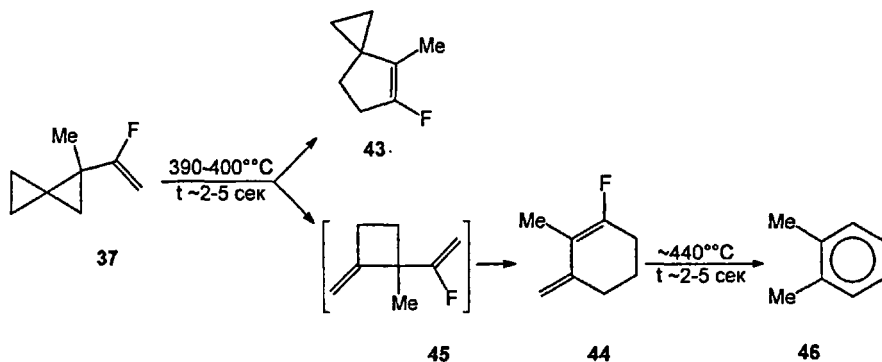
Наличие трифторвинильного фрагмента в нем однозначно следует из спектра ЯМР ^{19}F ($2J_{\text{FF}} = 71.0$, $3J_{\text{FF-trans}} = 102.5$ и $3J_{\text{FF-cis}} = 27.5$ Hz).

Повышение температуры термоллиза до 600-620 °С резко повышает конверсию циклобутена 10, однако процесс осложняется большим осмолением и появлением в продуктах термоллиза 2,3-дифтортолуола 42 (табл. 3), вероятно в результате раскрытия циклопропанового кольца в диене 41 с замыканием шестичленного цикла и последующего частичного дегидрофторирования.

Таблица 3. Степень превращения и выходы продуктов термоллиза 2,3,3-трифтор-1-циклопропилциклобутена 10 при различных температурах.

Т, °С	Конверсия, %	Выход, %		Соотношение
550	19	18	–	–
600	95	32	17	1.9 : 1
620	100	6	38	1 : 6.4

Изомеризация винилспиропентана 37 протекает практически нацело при 390-400 °С, при этом среди низкомолекулярных продуктов, образующихся с суммарным выходом 65-68%, основными являются спиро[2,4]гепт-4-ен 43 и фторциклогексен 44 (соотношение ~5 : 1).



Образование спирогептена 43 опять же легко объясняется протеканием винилциклопропан-циклопентеновой перегруппировки, в то время как образование минорного продукта 44 предполагает перегруппировку спиропентанового фрагмента в соединении 37 с образованием метилденциклобутана 45, который, по-видимому, является неустойчивым и изомеризуется в циклогексен 44. Последний, в свою очередь, при повышении температуры до

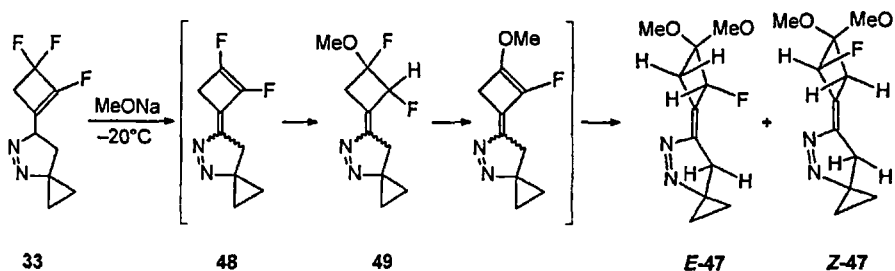
их термическое внутримолекулярное превращение в основном происходит путем первоначального разрыва C(1)-C(2), а не C(1)-C(3) связи.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что α -фторвинильный заместитель винилциклопропанов и винилспиропентанов не препятствует протеканию винилциклопропан-циклопентеновой перегруппировки, однако сам этот процесс требует достаточно жестких условий (400–600 °С), что приводит к протеканию ряда побочных превращений, в том числе ароматизации и дегидрофторирования. При этом в случае спиропентановых производных параллельным процессом является их изомеризация в метилденциклобутаны, которые в зависимости от структуры соединений и условий реакции могут быть-либо промежуточными. (соединение 45), либо конечными продуктами термоллиза (соединение 39).

5. Химические превращения фторсодержащих производных пиразолинов

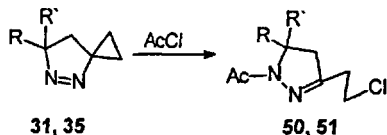
В процессе получения соединения 31 путем генерирования диазоциклопропана из N-нитрозо-N-циклопропилмочевины под действием MeONa мы обратили внимание на образование весьма специфической примеси, спектры ЯМР ^1H и ^{19}F которой указывали на частичное замещение атомов фтора метокси-группами. В дальнейшем было установлено, что действие MeONa в MeOH на пиразолин 33 приводит к тем же самым соединениям, но уже с суммарным выходом ~60%. Разделение реакционной смеси с помощью ТСХ на Al_2O_3 (гептан-эфир, 4 :5) дало два индивидуальных соединения примерно в равном соотношении, которым на основании физико-химических методов была приписана структура изомерных 3-(3,3-диметокси-2-фторциклобутилен)спиро[1-пиразолин-5,1-циклопропанов] 47.

Образование пиразолинов 47, вероятно, начинается с дегидрогалогенирования пиразолина 33 под действием MeONa с последующим присоединением MeOH к промежуточному диену 48 и образованием промежуточного соединения 49. Далее происходит отщепление второй молекулы HF и присоединение еще одной молекулы MeOH, причем экзоциклическая двойная связь сохраняется в продуктах реакции, обеспечивая им большую стабильность благодаря наличию сопряжения между связью C=C и азогруппой гетероцикла. Незначительное образование соединений 47 при получении пиразолина 31, как оказалось, происходит за счет частичного дегидрофторирования исходного олефина 2 в диен 5 и последующего превращения образующегося пиразолина 33 по предложенной схеме.



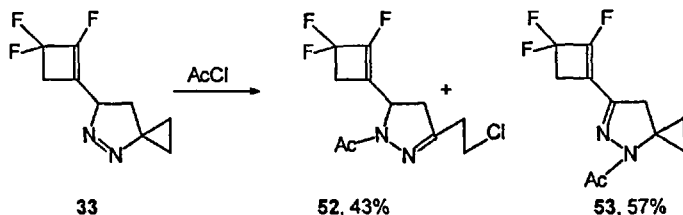
В отличие от пиразолина 33 действие MeONa в MeOH на трифтор-1-циклобутенил-1-пиразолин 32 вызывает интенсивное осмоление реакционной смеси и продуктов замещения атомов фтора метоксигруппами идентифицировать не удается.

Известно, что присоединение AcCl к азо-циклопропановой системе спироциклопропансодержащих 1-пиразолинов протекает чрезвычайно легко и с высоким выходом приводит к соответствующим продуктам 1,5-присоединения. Лцилирование фторсодержащих спиро[1-пиразолинциклопропанов] 31 и 35 протекает аналогично и с высокими выходами приводит к образованию продуктов 1,5-присоединения с раскрытием циклопропанового кольца 50,51.



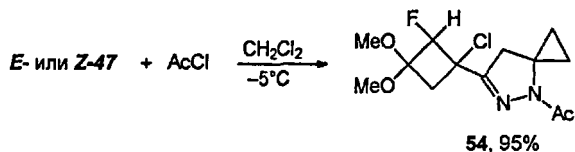
R = 2,2,3,3-тетрафторциклобутил, R' = H (**31, 50**); R = α-фторвинил, R' = Me (**35, 51**)

Следует отметить, что ацилирование (трифторциклобутенил)спиро[1-пиразолин-3,Г циклопропана] 33 уже протекает неселективно.



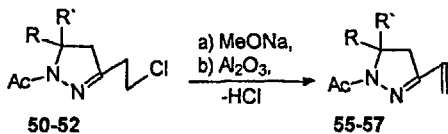
Наряду с продуктом 1,5-присоединения (соединение 52), пиразолин 33 дает продукт формального ацилирования изомерного 2-пиразолина (соединение 53), т.е. электрофильная атака происходит по разным атомам азота гетероцикла.

Иначе происходит присоединение AcCl к изомерным пиразолинам 47; в этом случае реакция практически нацело протекает по азо-олефиновому фрагменту, причем из каждого отдельно взятого изомера получается одно и то же соединение - 1-ацетил-3-(1-хлор-2-фтор-3,3-диметоксициклобутил)спиро[1-пиразолин-5,Г-циклопропан] 54, образующееся по данным РСА в виде изомера с транс-расположением атомов галогенов в циклобутановом фрагменте.



Наблюдаемое направление реакции обусловлено значительно большей поляризуемостью сопряженной азо-олефиновой группировки по сравнению с азо-циклопропановой. При этом присоединение хлор-аниона происходит, вероятно, на ранних стадиях генерирования карбокатионного центра в циклобутановом кольце, поскольку генерирование карбокатиона неизбежно привело бы и к продуктам его депротонирования.

Соединения 50-52, как оказалось, на нейтральной Al_2O_3 претерпевают частичное дегидрохлорирование с образованием пиразолинов 55-57, которые также могут быть получены с выходами >95% при действии 2-3 кратного избытка MeONa в метаноле, при этом продуктов нуклеофильного замещения атома хлора на MeO-группу не наблюдалось.

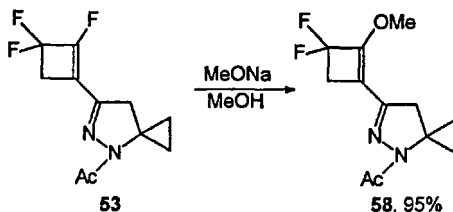


~97% (метод а), ~37% (метод б)

**R = 2,2,3,3-тетрафторциклобутил, R' = H (50, 55); R = 1-фторвинил, R' = Me (51, 56);
2,3,3-трифторциклобутенил, R' = H (52, 57)**

Интересно отметить, что действие MeONa в MeOH на пиразолин 53 приводит к формальному замещению атома фтора при двойной связи на метоксигруппу и практически не

сопровождается другими превращениями. Эта реакция протекает, по-видимому, как 1,2- или 1,4-присоединение—элиминирование, поскольку в пиразолине 57, не содержащем сопряженного фрагмента, такой реакции не происходит.



б. Реакции фторсодержащих карбонильных соединений с диазоспропаном и химические превращения образующихся соединений

б.1. Синтез дифтор- и трифторметилсодержащих оксаспиропентанов

Известно, что нефторированные β-дикетоны — пентан-2,4-дион или 1-(2-тиенил)бутан-1,3-дион — проявляют свойства активных СН-кислот и вступают в реакции азосочетания с генерируемым *in situ* циклопропилдиазонием с образованием соответствующих циклопропилгидразонов. Первоначально ожидалось, что соединения 59-62а,b* будут демонстрировать такую же реакционную способность. Однако оказалось, что поведение фторсодержащих β-дикетонов резко отличается от поведения их нефторированных аналогов и других СН-кислот. Так, разложение N-нитрозо-N-циклопропилмочевины в CH_2Cl_2 под действием K_2CO_3 , содержащего 20 мол. H_2O , в присутствии дифторпроизводных 59-62а при мольном соотношении реагентов ~1.2:2.4:1 сопровождается медленным газовыделением и образованием оксаспиропентанов 63-66а. При этом при переходе от дифторзамещенных к трифторзамещенным Р-дикетонам 59-62б выходы соответствующих (трифторметил)оксаспиропентанов 63б-66б резко падают (Таблица 4).

Отсутствие продуктов азосочетания циклопропилдиазония с фторсодержащими р-дикетонами 59-62 и, напротив, значительное образование оксаспиропентанов связано, по-видимому, не со степенью енолизации исходных дикетонов, а с изменением распределения электронной плотности в молекуле.

Образцы дифтор- и трифторсодержащих β-дикетонов 59а,b-62а,b, а также 1,1-дифторацетона были предоставлены старшим научным сотрудником ИОХ РАН Б. И. Уграком.

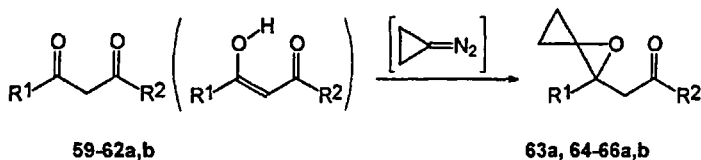


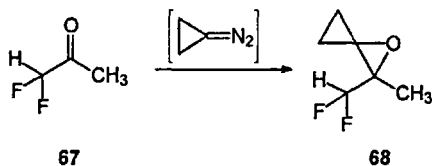
Таблица 4. Получение (полифторметил)оксаспиропентанов 63-64

Соединение	R ²	Выход, %	
		R ¹ = CF ₂ H (a)	R ¹ = CF ₃ (b)
59, 63	метил	38	–
60, 64	циклопропил	76	17
61, 65	1,3-диметилпиразол-4-ил	84	15
62, 66	1-адамантил	84	16

Наличие электрооакцепторных фторметильных групп обуславливает пониженную нуклеофильность атома углерода, находящегося между двумя формально карбонильными группами, что делает эти соединения неактивными в реакции азосочетания с ионом циклопропилидазония. С другой стороны, на атоме углерода, связанном с полифторметильным заместителем, возникает значительный положительный заряд, способствующий более легкому взаимодействию его с нуклеофильным атомом углерода диазоциклопропана. Далее происходит элиминирование молекулы азота и замыкание оксианового цикла. Мы считаем, что создание необходимой концентрации дикетонной формы, необходимой для взаимодействия с диазоциклопропаном, может происходить за счет промежуточного образования и переноса протона в ионной паре енолят-циклопропилидазоний, для формирования которой в условиях реакции есть все основания.

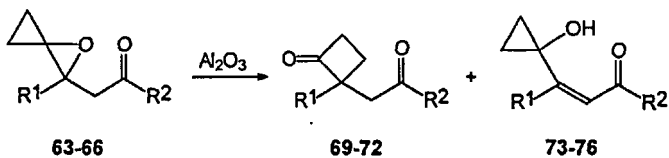
Известно, что в случае неэквивалентных карбонильных групп в р-дикетонах преимущественно енолизуется та из них, которая связана с более электрооакцепторным заместителем. Таким образом, диазоциклопропан атакует атом С наиболее енолизирующейся карбонильной группы. Значительное снижение выходов оксаспиропентанов 63b-66b в случае трифторированных р-дикетонов, вероятно, связано с их более высокой степенью енолизации по сравнению с дифторированными (99.5 и 95-97%), а также тем, что полифторированные β-дикетоны более склонны к гидратации и образованию солей с K₂CO₃, используемым для разложения N-нитрозо-N-циклопропилмочевины.

Реакционная способность дифторацетильного фрагмента по отношению к диазоциклопропану хорошо проявляется на примере 1,1-дифторацетона **67**, использование которого в качестве перехватчика диазоциклопропана приводит к образованию оксаспиропентана **68** с выходом ~50%. Данная реакция протекает с большей эффективностью, чем описанное ранее взаимодействие самого ацетона с диазоциклопропаном.



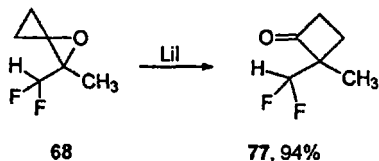
6.2. Химические превращения синтезированных полифторметилоксаспиропентанов

Известно, что оксаспиропентаны способны реагировать с основаниями с образованием циклопропанолов, а также изомеризоваться до циклобутанонов под действием кислот Льюиса или при нагревании. Основными превращениями (фторметил)оксаспиропентанов **63-66** в зависимости от условий реакции также являются изомеризация в соответствующие циклобутаноны или смеси циклобутанонов и циклопропанолов. Так, на поверхности нейтральной Al_2O_3 примерно в равных количествах получаются соответствующие циклобутаноны **69-72** и циклопропанолы **73-76**, причем последние согласно ИК-спектрам растворов различных концентраций образуются исключительно в Е-форме. Провести селективное превращение оксаспиропентанов в циклопропанолы нам не удалось, однако с высокой селективностью удалось изомеризовать их в соответствующие циклобутаноны, например, при кипячении в бензоле в течение 8-10 ч. В присутствии 5 мол. % LiI изомеризация оксаспиропентанов **63-66** протекает в более мягких условиях (35 °С) и приводит к тем же самым циклобутанонам **69-72** с выходами 90-93%.



Оксаспиропентан **68** в кипящем CH_2Cl_2 в присутствии 5 мол. % LiI оксаспиропентан **68** с выходом 94% изомеризуется в циклобутанон **69**. При термоллизе в проточном реакторе полной

конверсии 68 удается достичь лишь при температуре $\sim 400^\circ\text{C}$, при этом основным продуктом летучей фракции также является циклобутанон 77 (выход $\sim 70\%$).



Следует отметить, что ни один из полученных нами 2,2-дизамещенных циклобутанонов уже не реагировал с диазочиклопропаном, генерируемым *in situ* из *N*-нитрозо-*N*-циклопропилмочевины под действием K_2CO_3

Выводы

1. Проведено систематическое исследование реакций каталитического циклопропанирования олефинов, содержащих при двойной связи атомы фтора или фторалкильные заместители, диазометаном и метилдиазоацетатом в присутствии соединений переходных металлов. Показано, что атом фтора при двойной связи или атомы фтора, находящиеся в α - и/или β -положении к ней, оказывая в целом пассивирующее влияние на реакционную способность двойных связей, позволяют проводить их циклопропанирование алифатическими диазосоединениями. При этом сохраняются общие закономерности преимущественного циклопропанирования менее замещенных двойных связей диазометаном в присутствии соединений Pd и электронообогащенных двойных связей алкилдиазоацетатами в присутствии соединений Rh и Cu. Наличие двух вицинальных атомов фтора при тетразамещенной двойной связи полностью блокирует каталитическое циклопропанирование диазосоединениями.

2. Разработан эффективный метод последовательного циклопропанирования двойных связей 3-метил-2-фторбутадиена диазометаном в присутствии $\text{Pd}(\text{acac})_2$ в условиях одновременного генерирования и каталитического разложения диазометана, приводящий к циклопропанированию сначала метилзамещенной, а затем и монофторированной двойной связи. Показано, что циклопропанирование этого же диена метилдиазоацетатом в присутствии $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ или $\text{Cu}(\text{acac})_2$ протекает по обеим двойным связям, причем преимущественно по фторсодержащей.

3. Изучена реакционная способность и селективность 1,3-диполярного циклоприсоединения диазоциклопропана к фторсодержащим алкепам и диенам с образованием соответствующих 1-пиразолинов, содержащих спироциклопропановый фрагмент. Показано, что ацилирование спиро[1-пиразолин-3,1-циклопропанов] в зависимости от природы заместителей в положении 5 гетероцикла протекает по разным атомам азота, приводя к образованию продуктов как с сохранением, так и раскрытием циклопропанового кольца.

4. Разработан метод термического дediaзотирования фторированных циклобутил- и алкенилпиризолинов с образованием соответствующих циклопропанов или спиропентанов. Показано, что введение фтора в винильный фрагмент винилциклопропанов и винилспиропентанов не препятствует протеканию винилциклопропан-циклопентеновой перегруппировки, однако сам этот процесс требует достаточно жестких условий. При этом в случае спиропентановых производных параллельным процессом является спиропентан-мстиленциклобутеновая перегруппировка, а в случае трифторциклобутенилциклопропанов основной первичной реакцией является циклобутен-бутадиеновая изомеризация.

5. Впервые исследовано взаимодействие диазоциклопропана с ди- и трифторметилсодержащими Р-дикетонами и разработан селективный метод получения 2,2-дизамещенных оксаспиропентанов, образующихся в результате атаки диазоциклопропана по енолизированной карбонильной группе Р-дикетонов. Наблюдаемые превращения принципиально отличаются от реакций нефторированных β -дикарбонильных аналогов, для которых характерно азосочетание по активной метиленовой группе. Изучены основные химические превращения полученных (полифторметил)оксаспиропентанов и предложены методы их селективной изомеризации в (полифторметил)циклобутаноны.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях

1. Ю. В. Томилов, Е. В. Гусева, Н. В. Волчков, Е. В. Шулишов, О. М. Нефедов. Взаимодействие диазоалканов с непредельными соединениями. Сообщение 14. Реакции диазометана, диазоциклопропана и метилдиазоацетата с 3-винил-1,1,2,2-тетрафторциклобутаном и 1-винил-2,3,3-трифторциклобутеном с образованием (3+2)- и (1+2)-циклоаддуктов. *Изв. АН, Сер. хим.*, 2001, № 5, 2113-2119.

2. E. V. Guseva, N. V. Volchkov, Yu. V. Tomilov, B. B. Averkiev and O. M. Nefedov. Formation of cyclobutylidene-pyrazolines by methanolysis of 3-(2,3,3-trifluorocyclobutenyl)spiro[1-pyrazoline-5,1-cyclopropane]. *Eur. J. Org. Chem.*, 2003,492-495.
3. Е. В. Гусева, Н. В. Волчков, Е. В. Шулишов, Ю. В. Томилов, О. М. Нефедов. 1,3-Диполярное циклоприсоединение диазометана и диазоциклопропана к 2-фтор-3-метилбутадиену и термические превращения фторсодержащих винилдиразолинов и винилциклопропанов *Изв. АН, Сер. хим.*, 2004, № 6,2165-2169.
4. E. V. Guseva, U. V. Tomilov, N. V. Volchkov, O. M. Nefedov. Fluorinated vinylcyclobutanes and vinylcyclobutenes in the reactions with diazocompounds. "XVI International Conference on Fluorine Chemistry", 16-21 July 2000, Durham; UK, Book of abstracts, 2P-69.
5. E. V. Guseva, U. V. Tomilov, N. V. Volchkov, O. M. Nefedov. The reactions of aliphatic diazocompounds with fluorinated vinylcyclobutanes. IV International symposium "Modern problems of aliphatic diazo compounds chemistry", 26-28 June 2000, Saint-Petersburg. Book of abstracts, P. 40.
6. E. V. Guseva, U. V. Tomilov, N. V. Volchkov, O. M. Nefedov. Fluorinated cyclobutenes in the reactions with diazo compounds. "XIII European Symposium on Fluorine Chemistry", 15-20 July 2001, Bordeaux, France. Book of abstracts, 1-P9.
7. E. V. Guseva, U. V. Tomilov, N. V. Volchkov. The reactions of aliphatic diazo compounds with 2-fluoro-3-methyl-1,3-butadiene. "VII Conference on the chemistry of carbenes and related intermediates", 23-26 June 2003, Kazan, Russia. Book of abstracts, P. 67.

Отдельные части работы выполнены в рамках проектов Российского фонда фундаментальных исследований (проекты №№ 99-03-32980, 02-03-33365) и ведущих научных школ РФ (№ 00-15-97387, НШ-1987.2003.3).

Принято к исполнению 26/05/2004
Исполнено 27/05/2004

Заказ № 235
Тираж: 100 экз.

ООО «11-й ФОРМАТ» ИНН 7726330900
Москва, Балаклавский пр-т, 20-2-93
(095) 747-64-70
(095)318-40-68
[www. autoreferat. ru](http://www.autoreferat.ru)

#10814