

hes

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК  
ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ  
имени А. Н. НЕСМЕЯНОВА

*Цветков*  
На правах рукописи

**ЦВЕТКОВ НИКОЛАЙ ПАВЛОВИЧ**

**СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ  
ТРИФТОРАЦЕТИЛГАЛОГЕНАЦЕТИЛЕНОВ**

02.00.03-Органическая химия  
02.00.08-Химия элементоорганических соединений

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Москва — 2006

1500 - 157-150

Работа выполнена в лаборатории тонкого органического синтеза  
Института элементоорганических соединений имени А. Н. Несмеянова РАН.

**НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:**

кандидат химический наук,  
старший научный сотрудник

**Колдобский Андрей Борисович**

доктор химических наук,  
профессор

**Калинин Валерий Николаевич**

**ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОПШОНЕНТЫ:**

доктор химических наук,  
ведущий научный сотрудник

**Юровская Марина Абрамовна**

кандидат химический наук,  
ведущий научный сотрудник

**Лойм Николай Михайлович**

**ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:**

Институт органической химии  
имени Н. Д. Зелинского РАН

Защита диссертации состоится 30 мая 2006 г. в 12 часов на заседании диссертационного совета К 002.250.01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук в Институте элементоорганических соединений имени А. Н. Несмеянова РАН по адресу: 119991, ГСП-1, Москва, ул. Вавилова д. 28.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИНЭОС РАН.

Автореферат разослан 28 апреля 2006 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

К 002.250.01, кандидат химических наук

 Ольшевская В. А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность работы

Неослабевающий интерес к процессам циклоприсоединения объясняется широкими возможностями этих реакций, позволяющими синтезировать различные как простейшие циклические, так и сложные природные структуры, имеющие асимметрические центры. Перспективными реагентами для реакций циклоприсоединения являются ацетилены, замещенные электрооакцепторными заместителями. Они играют важную роль во многих органических реакциях и представляют интерес как в синтетическом, так и теоретическом плане.

Прогресс в этой области может быть достигнут за счет использования новых замещенных трифторацетилацетиленов. Основной особенностью трифторацетильной группы является сильный электрооакцепторный эффект. Следует также отметить, что изучение фторированных соединений в последние десятилетия получило особенно интенсивное развитие. Введение атома фтора в органические структуры, например в случае лекарственных препаратов, часто приводит к кардинальному изменению свойств.

До сих пор в литературе не было описано ни одного трифторацетилацетилена, имеющего в качестве второго заместителя галоген у  $C\equiv C$ -связи. Анализ строения подобных соединений показывал, что они должны обладать совершенно необычными химическими свойствами. В свете этого разработка методов синтеза новых электрооакцепторных ацетиленов, изучение их химических свойств и синтетических возможностей является весьма актуальной задачей.

### Цель работы

Настоящая работа посвящена синтезу, изучению химических свойств и синтетического потенциала 1-галоген-2-трифторацетилацетиленов как новых реагентов для реакции циклообразования.

### Научная новизна и практическая значимость работы

Разработан препаративный синтез неизвестных ранее 1-хлор-, 1-бром- и 1-иод-2-трифторацетилацетиленов из доступного

бис-триметилстаннилацетилена, позволяющий получать целевые вещества в количествах до нескольких десятков граммов.

Исследована реакционная способность полученных 1-галоген-2-трифторацетилацетиленов в реакции Дильса-Альдера с различными сопряженными диенами. Показано, что соответствующие циклоаддукты образуются в мягких условиях с высокими выходами.

Обнаружена уникальная способность галогенацетиленов вступать в реакцию с простыми алкенами и виниловыми эфирами в отсутствие освещения и катализатора с образованием продуктов [2+2]-циклоприсоединения. Разработан эффективный и простой метод отделения циклобутенов от побочных продуктов еновой реакции.

Получены доказательства согласованного механизма циклоприсоединения, формально противоречащие правилам орбитальной симметрии Вудворда-Гофмана. Предложено теоретическое обоснование согласованного механизма реакции и получены его экспериментальные подтверждения.

На основе циклоаддуктов показана возможность  $\beta$ -функционализации трифторацетилциклобутенов различными нуклеофильными реагентами.

#### **Апробация работы и публикации**

Материалы диссертации докладывались на Международной конференции, посвященной 50-ой годовщине основания ИНЭОС РАН (Москва, 2004). По материалам диссертации опубликованы 3 научные работы (в том числе статей–2, тезисов–1), одна статья принята в печать.

#### **Структура и объем диссертации**

Диссертация включает в себя введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список литературы. Диссертация содержит страниц 150, таблиц 25, схем 120, ссылок 140.

# ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

## 1. Синтез 1-галоген-2-трифторацетилацетиленов

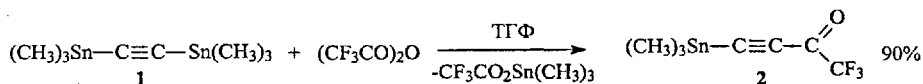
Несмотря на многообразие методов синтеза ацетиленов, содержащих электроноакцепторные группы, в литературе до недавнего времени не было описано ни одного С-галогензамещенного трифторацетилацетилена, вследствие чего являлось актуальным разработать общий метод синтеза этих соединений.

Анализ строения последних показывал, что они должны обладать свойствами чрезвычайно активных электронодефицитных ненасыщенных соединений и иметь относительно невысокие температуры кипения, что накладывало жесткие ограничения на методы получения и выделения этих соединений. Кроме того, 1-галоген-2-трифторацетилацетилены были необходимы в количествах, достаточных для детального изучения их химических свойств.

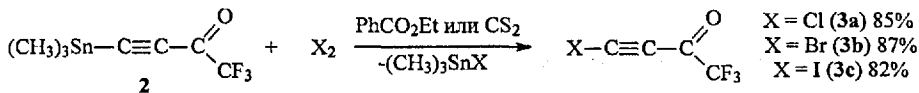
В качестве ключевого соединения в синтезе 1-галоген-2-трифторацетилацетиленов был использован бис-триметилстаннилацетилен **1**.

Найдено, что трифторуксусный ангидрид вследствие повышенной электрофильной активности реагирует с ацетиленом **1** в мягких условиях с образованием 1-трифторацетил-2-триметилстаннилацетилена **2**, который после окончания реакции и отгонки тетрагидрофурана удается с отличным выходом выделить вакуумной перегонкой.

Второй продукт реакции - триметилстаннилтрифторацетат - представляет собой кристаллическое высокоплавкое соединение, возгоняющееся в вакууме при высоких температурах.



Несмотря на то, что введение в молекулу ацетилена **2** трифторацетильной группы должно резко подавлять его способность реагировать с электрофилами, мы установили, что хлор и бром вызывают гетеролитический разрыв связи  $\equiv\text{C}-\text{Sn}$  уже при  $-30^\circ\text{C}$ , тогда как иод реагирует при  $+5^\circ\text{C}$ .



В качестве растворителя в реакциях хлорирования и бромирования был выбран высококипящий этилбензоат, что позволяло отгонять целевые галогенацетилены в вакууме в охлаждаемую сухим льдом ловушку. Иодирование проводилось в сероуглероде, который хорошо растворяет молекулярный иод и легко отгоняется в вакууме.

Следует отметить, что попытка получить иодид **3c** по реакции Финкельштейна из хлорида **3a** и иодида натрия в ацетоне оказалась неудачной. В процессе реакции выделяется значительное количество элементарного иода.

Все полученные галогенацетилены **3a-c** оказались относительно устойчивыми соединениями: так, хлорид **3a** и бромид **3b** перегоняются при атмосферном давлении, а иодид **3c** в вакууме водоструйного насоса. В чистом виде все галогенацетилены **3a-c** хранятся в течение месяца без изменений при 0°C.

## 2. Реакции циклоприсоединения 1-галоген-2-трифторацетилацетиленов

Полученные галогенацетилены являются чрезвычайно реакционноспособными соединениями, открывающими новые возможности в органическом синтезе. В настоящей работе были исследованы их реакции с диенами, гетероциклическими диенами, простыми алкенами, виниловыми эфирами, а также изучены некоторые свойства полученных циклоаддуктов.

### 2.1. Реакция Дильса-Альдера

Наличие в молекулах ацетиленов **3a,b** атома галогена и трифторацетильного заместителя позволяло предполагать, что данные соединения будут проявлять очень высокую активность в реакциях Дильса-Альдера. Действительно, хлорид **3a** и бромид **3b** реагируют с циклопентадиеном и спиро[2.4]гепта-4,6-диеном уже при -30°C. Реакция с менее активными диенами также протекает экзотермично и завершается при 20°C за несколько часов.

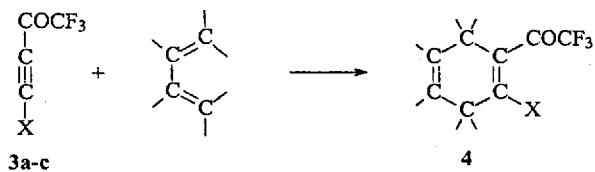

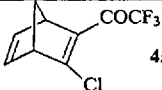

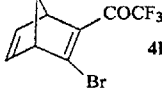

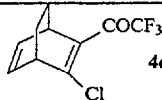

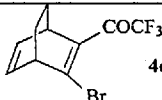

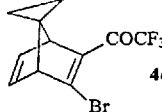

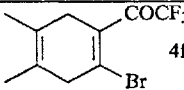
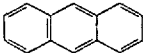
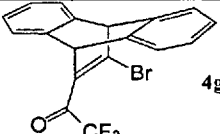

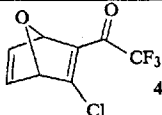

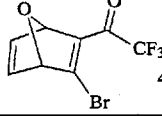
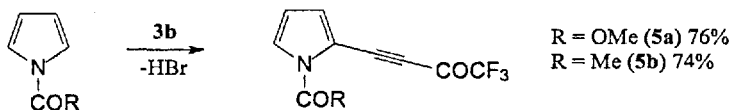


Таблица 1. Реакции 1-галоген-2-трифторацетилацетиленов 3a,b с диенами

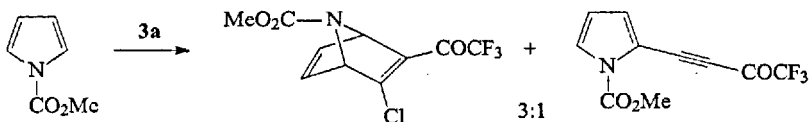
№	ацетилен	диен	растворитель °C / ч	аддукт 4	выход, %
1	3a		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -30...-20/0.25	 4a	92
2	3b		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -30...-20/0.25	 4b	89
3	3a		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 0-20/6	 4c	82
4	3b		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 0-20/6	 4d	85
5	3b		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -30...-20/0.25	 4e	83
6	3b		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 20/6	 4f	84
7	3b		C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> 75/5	 4g	60
8	3a		диоксан 20/18	 4h	75
9	3b		диоксан 20/3	 4i	70

Бромид **3b** реагирует даже с таким малоактивным диеном как антрацен в кипящем бензоле, с хорошим выходом образуя соответствующий циклоаддукт **4g**. Фуран, относящийся к гетероциклическим диенам, также экзотермически присоединяется к ацетиленам **3a,b**, и, хотя циклоаддукты **4h,i** можно выделить перегонкой, они оказываются неустойчивыми при хранении.

Реакция бромида **3b** с N-карбметоксипирролом и N-ацетилпирролом протекает аномально: не по схеме [2+4]-циклоприсоединения, а как электрофильное алкинилирование в  $\alpha$ -положение гетероцикла.



Хлорид **4a** в отличие от бромида **4b** реагирует с N-карбметоксипирролом с образованием смеси [2+4]-циклоаддукта и продукта алкинилирования **5a** в соотношении 3:1.

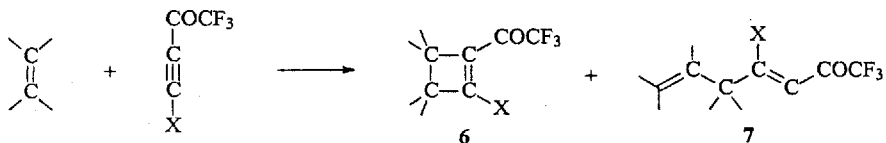


## 2.2. Реакции [2+2]-циклоприсоединения

Изучая методом ЯМР  $^1\text{H}$  реакцию бромида **3b** с изопреном, приводящую к сложной смеси продуктов, мы обратили внимание на то, что один из них образовался не по реакции Дильса-Альдера. Исходя из этого, мы предположили, что бромид **3b** способен реагировать с простыми алкенами. Первые же эксперименты привели к поразительным результатам: было установлено, что бромид **3b** образует с алкенами продукты [2+2]-циклоприсоединения **6** в отсутствие освещения и катализатора, хлорид **3a** и иодид **3c** также образуют с простыми алкенами соответствующие замещенные циклобутены (табл. 2). Помимо [2+2]-циклоаддуктов образуются также



продукты енового присоединения 7, количество которых зависит от вступающего в реакцию галогенацетилена и от природы алкена.


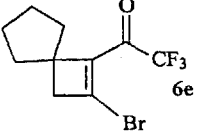
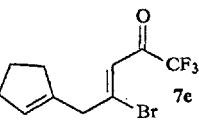
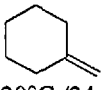
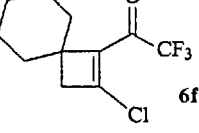
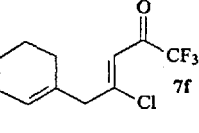
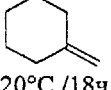
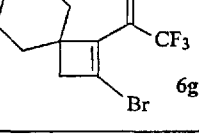
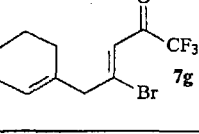
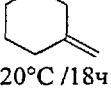
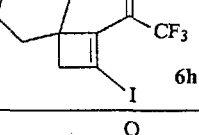
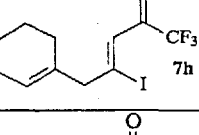

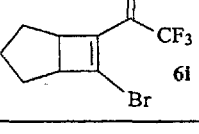
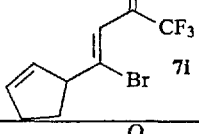

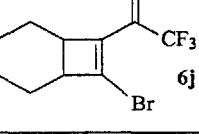
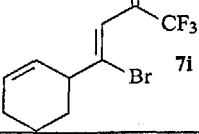

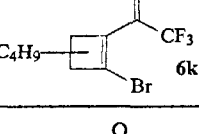
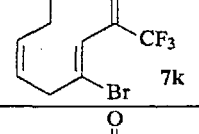

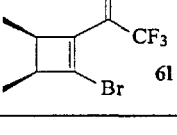
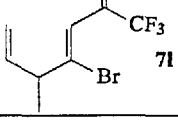


Интересно, что 1,1-дизамещенные алкены вступают в реакцию уже при 20°C, тогда как в случае 1,2-дизамещенных алкенов требуется нагревание до 70-80°C.

Таблица 2. Реакции 1-галоген-2-трифторацетиленов с алкенами

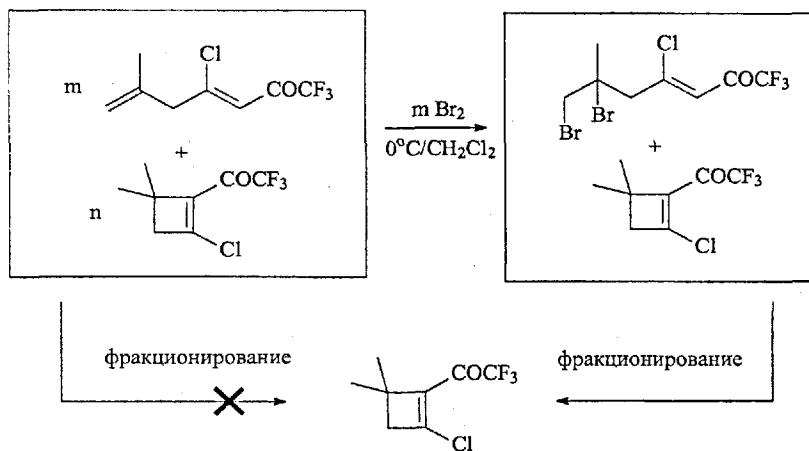
№	алкен условия	циклобутен 6	продукт еновой реакции 7	выход % (6+7)	соотноше- ние 6:7
1	2	3	4	5	
1	 20°C / 72ч	 6a	 7a	60	80:20
2	 20°C / 36ч	 6b	 7b	81	65:35
3	 20°C / 36ч	 6c	 7c	77	25:75
4	 20°C / 24ч	 6d	 7d	81	75:25
продолжение таблицы на следующей странице					

Таблица 2. (продолжение)

№	1	2	3	4	5
5	 20°C / 18ч	 6e	 7e	70	35:65
6	 20°C / 24ч	 6f	 7f	75	89:11
7	 20°C / 18ч	 6g	 7g	79	88:12
8	 20°C / 18ч	 6h	 7h	84	63:37
9	 78°C / 18ч	 6i	 7i	66	95:5
10	 78°C / 24ч	 6j	 7i	78	95:5
11	 80°C / 45ч	 6k	 7k	50	90:10
12	 80°C / 24ч	 6l	 7l	79	95:5

Соотношение образующихся изомерных соединений легко определяется анализом спектров ЯМР  $^1\text{H}$ : например, в случае реакции хлорида **3a** с изобутиленом [2+2]-циклоаддукт **6a** имеет характерный синглет в области 2.65 м.д., относящийся к протонам  $\text{CH}_2$ -группы циклобутенового фрагмента. Отметим, что во всех циклоаддуктах **6** эти протоны имеют приблизительно одинаковый химический сдвиг. Протоны метильных групп в циклоаддукте **6** проявляются синглетом при 1.36 м.д. Протонные спектры всех еновых продуктов имеют некоторые характерные особенности. Так, синглет протона  $=\text{CH}-\text{COCF}_3$  проявляется в области 6.7-6.9 м. д,  $=\text{CH}_2$ -протоны в еновом аддукте **7** находится в области 4.6-4.8 м.д. в виде характерных дублетов с очень малой константой расщепления 2 Гц. Наконец, во всех спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  еновых продуктов **7** имеются сигналы в виде синглетов в области 3.2-3.5 м.д., относящиеся к "дважды аллильным протонам".

Циклобутены **6** и изомерные им еновые аддукты **7** нам не удалось разделить ни ректификацией, ни хроматографией. Однако было установлено, что последние легко присоединяют бром по несопряженной  $\text{C}=\text{C}$ -связи, в то время как циклобутены **6** не реагируют с ним даже при  $20^\circ\text{C}$ .



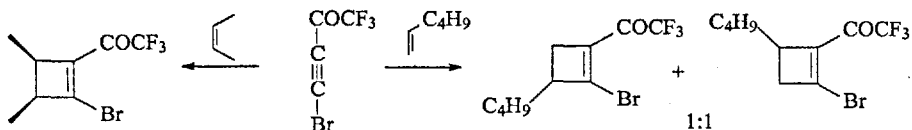
Таким образом, после вакуумной перегонки изомерной смеси (табл. 2) и определения в ней соотношения изомеров методом ЯМР  $^1\text{H}$ , она обрабатывалась бромом, в количестве эквивалентном еновому аддукту **7** и

затем повторно перегонялась. При этом удалось практически количественно выделить чистые циклобутены **6**, за исключением аддукта с метилениклопентаном **6e**, в случае которого происходит разложение смеси при перегонке.

Циклобутены **6c** и **6h** в чистом виде не выделялись; их образование и определение соотношения между изомерами проводилось методом ЯМР  $^1\text{H}$  после концентрирования реакционной смеси в вакууме.

### 3. Механизм реакции [2+2]-циклоприсоединения

Необычность обнаруженного нами присоединения заключается в том, что процесс не требует ни освещения, ни катализатора. Было также установлено, что добавление 2,6-ди-*трет*-бутилфенола в качестве ловушки радикалов или проведение реакции в полярном растворителе ацетонитриле не оказывает влияния на ее скорость и направление. Механистически также очень важны результаты взаимодействия бромидов **3b** с гексеном-1, а также с *цис*-бутеном-2.

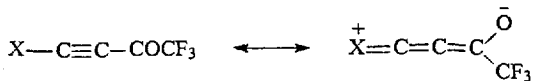


Образование региоизомерных циклоаддуктов в соотношении 1:1 в реакции с гексенем-1 указывает на то, что маловероятен как ионный, так и радикальный механизм присоединения. В реакции с *цис*-бутеном-2 наблюдается образование стереоизомера, в котором метильные группы в молекуле циклобутена согласно данным ЯМР  $^1\text{H}$  находятся в *цис*-сочленении, что также согласуется с синхронным механизмом присоединения. Образование только *цис*-изомеров наблюдается также в реакции с циклопентеном и с циклогексенем.

Все вышесказанное позволяет предполагать, что в большинстве случаев ацетилены **3** присоединяются к алкенам по согласованному механизму.

Для объяснения отсутствия орбитального запрета, накладываемого теорией Вудворда-Гофмана мы предположили, что вследствие мощного отрицательного мезомерного эффекта трифторацетильной группы в молекуле **3**

резко увеличивается степень двосвязанности атомов углерода и галогена. Резонансная структура, описывающая такое перераспределение электронной плотности, имеет кетениевое строение, что делает возможным согласованное [2+2]-циклоприсоединение.

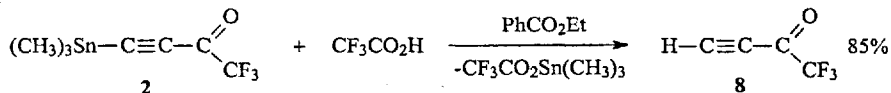


#### 4. Синтез трифторацетилацетилена

С целью проверки нашей гипотезы мы предприняли попытку синтезировать такой трифторацетилацетилен, в котором реализация кетениевой структуры невозможна. В случае справедливости предположения такой ацетилен должен давать с алкенами только «новые» аддукты. Выбор был остановлен на незамещенном трифторацетилацетилене.

Имеется единственное сообщение о синтезе этого соединения, однако он был получен лишь в микроколичествах с низким выходом после разделения изомерной смеси на жидкостном хроматографе и совершенно не исследован. Однако мы полагали, что по аналогии с галогенидами 3а-с его удастся синтезировать реакцией электрофильного замещения триметилстанильного остатка, используя в качестве электрофила протон.

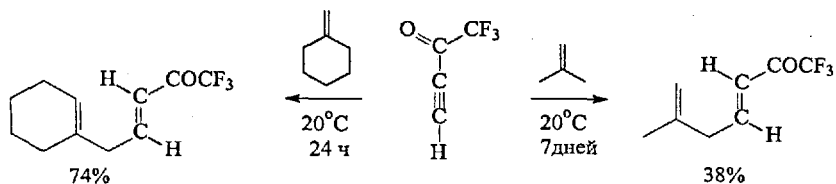
Было установлено, что при обработке ацетилена **2** трифторуксусной кислотой с высоким выходом образуется трифторацетилацетилен **8**. Использование в качестве растворителя этилбензоата позволяет выделять целевой продукт отгонкой из реакционной смеси.



#### 5. Реакции трифторацетилацетилена с алкенами и диенами



Было установлено, что трифторацетилацетилен **8** проявляет высокую активность по отношению к алкенам, однако его взаимодействие с изобутиленом и метилциклогексаном при 20°C приводит к образованию

исключительно еновых продуктов реакции. Константы спин-спинового расщепления протонов сопряженной  $\text{CH}=\text{CH}$ -связи равна 15 Гц, что однозначно доказывает образование исключительно *транс*-изомера.



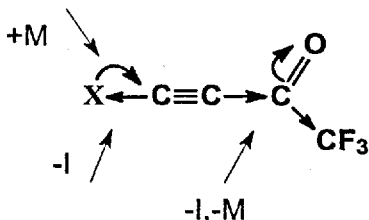
Таким образом, это подтверждает предположение о том, что для протекания реакции [2+2]-циклоприсоединения с алкенами, кроме сильного отрицательного мезомерного эффекта одного из заместителей в молекуле ацетилена, необходим слабый положительный мезомерный эффект другого заместителя. Исследуя зависимость соотношения между продуктами реакции галогенацетиленов **3a-c** и алкенов от степени сопряжения между атомом галогена и тройной связью, мы установили, что доля циклобутенового продукта падает от хлора к йоду. Так, реакция этих ацетиленов с изобутиленом и метилениклогексаном приводит к смеси продуктов следующего состава:

Таблица 3. Соотношение между циклобутенами и “еновыми” продуктами

$\text{X}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{COCF}_3$		
<b>3a</b> $\text{X} = \text{Cl}$	3.5:1	8:1
<b>3b</b> $\text{X} = \text{Br}$	2:1	7:1
<b>3c</b> $\text{X} = \text{I}$	1:3.5	1.7:1
<b>8</b> $\text{X} = \text{H}$	0:1	0:1

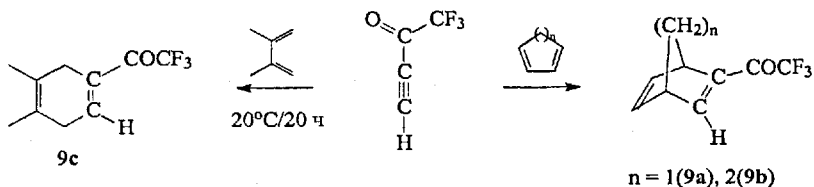
Экспериментальные результаты показывают, что хлорид **3a** в реакциях с 1,1-дизамещенными алкенами дает больше циклобутена, чем бромид **3b**, а последний, в свою очередь, по селективности превосходит йодид **3c**. Таким образом, в ряду галогенов  $\text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$  происходит понижение способности замещенных ацетиленов давать продукт реакции циклоприсоединения. Совпадение этого ряда с положением галогенов в таблице Менделеева также

подтверждает гипотезу о важности мезомерного сопряжения между кратной связью и заместителем X для протекания реакции [2+2]-циклоприсоединения. Орбиталь атома хлора более близка по энергии к  $\pi$ -системе ацетилена, вследствие чего она эффективнее с ней перекрывается, чем аналогичная орбиталь атома брома и тем более иода.



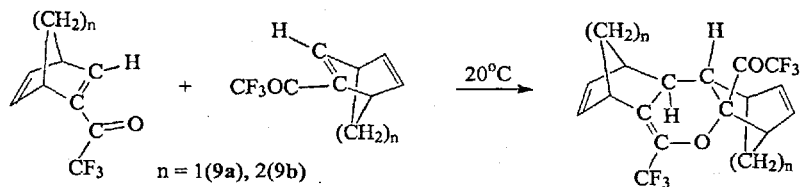
В общем виде заместитель "X" по нашему предположению не должен обладать +M-эффектом по силе перекрывающим его -I-эффект, поскольку это может сильно дезактивировать тройную связь и, как следствие, существенно уменьшить скорость реакции циклоприсоединения. Атомы галогена в этом случае являются заместителями, обладающими оптимальным соотношением противоположных по знаку мезомерного и индуктивного эффектов.

При дальнейшем изучении свойств трифторацетилацетилена **8** было установлено, что он также проявляет высокую активность в реакциях Дильса-Альдера с различными диенами. Так, присоединение к циклопентадиену завершается за несколько минут при 0°C, тогда как для протекания взаимодействия с менее активным циклогексадиеном и 2,3-диметилбутадиеном требуется несколько часов при 20°C.



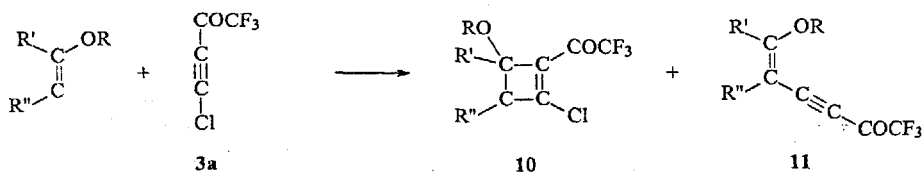
Хотя аддукты, полученные из циклических диенов, можно перегнать в вакууме, для бициклических соединений **9a,b** была обнаружена необычная

реакция димеризации, которая полностью завершается в случае циклоаддукта **9a** при 20°C в отсутствии растворителя за 48 ч, тогда как в тех же условиях циклоаддукт **9b** полностью димеризуется за 6 недель. Было показано, что циклоаддукты **9a,b** димеризуются по реакции Дильса-Альдера, причем в качестве диенофильной составляющей выступает сопряженная связь C=C одной молекулы, тогда как в качестве диеновой сопряженная система C=C=O другой.



## 6. Реакция [2+2]-циклоприсоединения хлорида **3a** с виниловыми эфирами

Наличие алкоксильной группы в качестве электронодонорного заместителя у двойной C=C-связи в молекулах виниловых эфиров позволяло предполагать, что они будут взаимодействовать с ацетиленами **3a,b** с неизмеримо более высокими скоростями, нежели простые алкены. Действительно, бромид **3b** реагирует с алкилвиниловыми эфирами чрезвычайно бурно, однако имеет место образование сложных смесей, не поддающихся разделению, вследствие чего реакция не имеет препаративного значения. В противоположность этому, хлорид **3a** реагирует с алкилвиниловыми эфирами гораздо селективнее, с высокими выходами образуя [2+2]-циклоаддукты **10** ("голова к голове"). Параллельно протекает электрофильное алкинирование виниловых эфиров, приводящее к замещенным винилацетиленам **11**, количество которых зависит от природы винилового эфира (табл. 4).

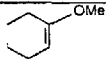
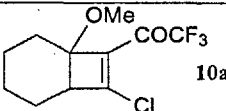
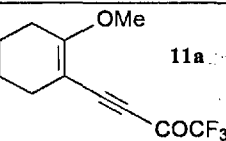
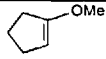
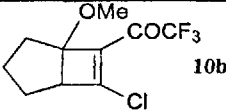
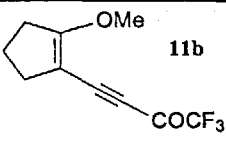

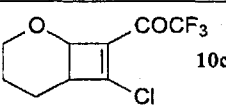
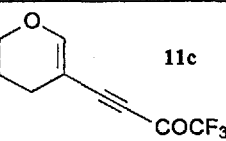

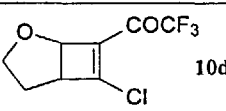
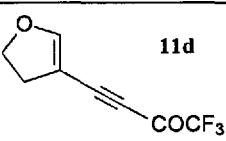




Как и в случае реакции с алкенами, замещенные циклобутены и винилацетилены не удается разделить ректификацией и хроматографией, однако и в этом случае применима реакция бромирования, избирательно протекающая по С=C-связи винилацетиленов 11.

Образование смеси аддуктов доказано методами ЯМР <sup>1</sup>H. Отношение интегральных интенсивностей характерных сигналов в спектре, например протонов метокси групп в 10a,b и 11a,b, а также циклобутеновых "С-Н" в 10c,d и "С-Н" в 11c,d, позволяет легко определить соотношение продуктов в смеси.

Таблица 4. Реакция хлорида 4a с виниловыми эфирами

№	алкен условия	бицикл 10	продукт алкилирования 11	выход % (10+11)	соотношение 10:11
1	 20°C 6 ч	 10a	 11a	63	45:55
2	 20°C 6 ч	 10b	 11b	77	75:25
3	 20°C 6 ч	 10c	 11c	80	75:25
4	 20°C 6 ч	 10d	 11d	78	90:10

## 7. Химические свойства циклоаддуктов 1-галоген-2-трифторацетилацетиленов

### 7.1. Реакция с азотистыми и сернистыми нуклеофилами

Циклоаддукты **4** и **6** имеют структуру  $\beta$ -галогенвинилтрифторметилкетонов, что позволяло предполагать высокую подвижность атома галогена в реакциях нуклеофильного замещения. Следует отметить, что подобные  $\beta$ -галогенвинилтрифторметилкетоны, имеющие закрепленную цисоидную конформацию, до сих пор не были описаны в литературе и их свойства оставались неизученными.

Мы исследовали реакции циклоаддуктов, полученных в результате взаимодействия ацетиленов **3a,b** с изобутиленом, метилениклубутаном и циклопентадиеном с сернистыми и азотистыми нуклеофилами и обнаружили, что все они протекают в мягких условиях с образованием соответствующих замещенных аддуктов **12**. Так, реакция с различными вторичными аминами позволяет получить соответствующие енаминокетоны **12a-e** с отличными выходами, а взаимодействие с эфиром тиогликолевой кислоты приводит к замещению атома хлора сернистым остатком.

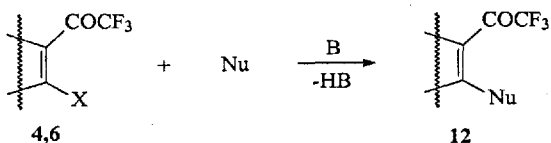
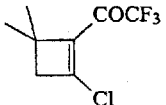

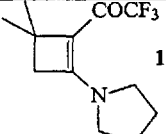
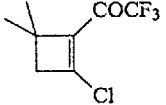
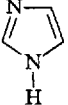
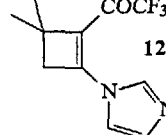
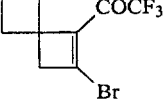

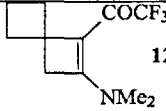
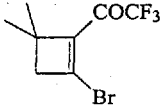

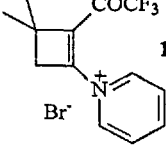
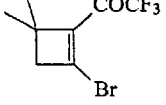
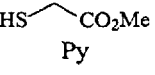
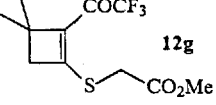
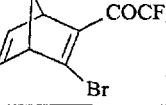
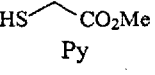
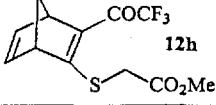


Таблица 5. Замещение галогена в аддуктах при действии нуклеофилов

№	циклоаддукт	нуклеофил	продукт 12	выход
№	1	2	3	4
1				96
2				98

продолжение таблицы на следующей странице

Таблица 5. (продолжение)

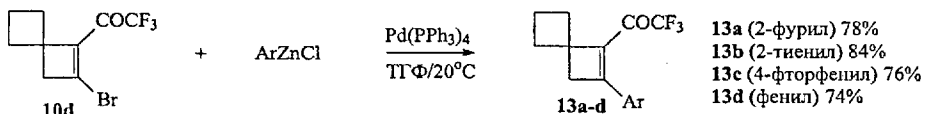
№	1	2	3	4
3				96
4				63
5				97
6				95
7				85
8				82

В целях дальнейшего исследования свойств циклоаддуктов **6** весьма перспективной с синтетической точки зрения представлялась задача их  $\beta$ -функционализации углеродными нуклеофилами. Но, проведя реакцию циклобутена **6a** с литийорганическими соединениями, мы смогли получить лишь продукты 1,2-присоединения по карбонильной группе.

### 7.2. Реакция Негиши

Известно, что атомы галогена при  $sp^2$ -гибризованном атоме углерода легко замещаются арильными, алкенильными или ацетиленовыми фрагментами при взаимодействии галогенидов с соответствующими цинкорганическими соединениями в присутствии палладиевого или никелевого катализаторов (реакция Негиши).  $\beta$ -Галогенвинилтрифторметилкетоны не были исследованы

в этой реакции, и оставалось неясным, возможен ли конкурирующий процесс присоединения цинкорганических соединений по чрезвычайно активной карбонильной группе. Взаимодействие бромида **10d** с фурилцинкалоридом и тиенилцинкалоридом в присутствии тетраис(трифенилфосфин)палладия с высокими выходами приводит к целевым продуктам кросс-сочетания, причем присоединение цинкорганических соединений по карбонильной группе не наблюдается.

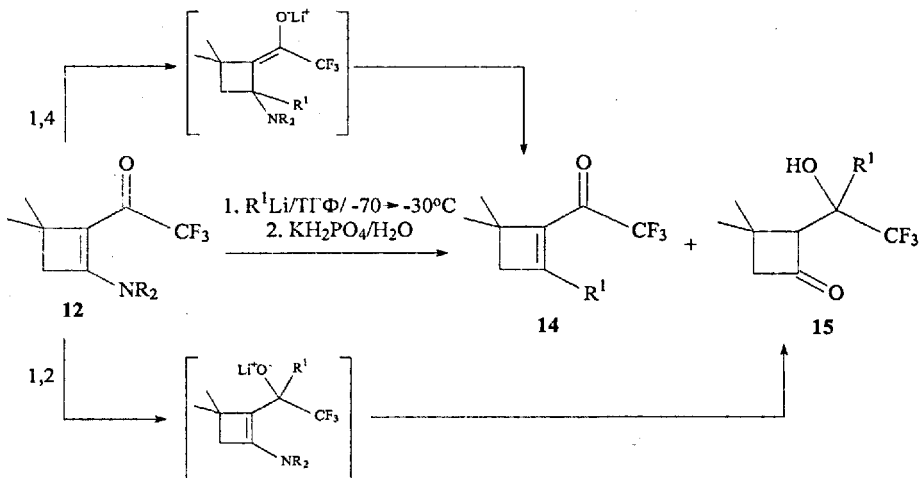


В случае кросс-сочетания ароматических цинкорганических соединений помимо целевых продуктов параллельно наблюдается образование диарильных соединений, количество которых возрастает при получении цинкорганических соединений из соответствующих реагентов Гриньяра. Таким образом, несмотря на то, что реакция Негиши оказалась универсальным методом  $\beta$ -функционализации циклоаддуктов, для преодоления возникших синтетических затруднений и получения чистых  $\beta$ -замещенных циклобутенов был предпринят поиск других методов функционализации циклобутенов.

### 7.3. Реакция трифторметиленаминокетонов **12a-c**, **e** с литий- и магнийорганическими соединениями

Известно, что енаминокетоны, имеющие диалкиламино-заместитель в  $\beta$ -положении двойной связи, реагируют с литийорганическими соединениями, присоединяя их по  $\beta$ -атому углерода двойной связи. Последующий кислый гидролиз интермедиатов, протекающий с отщеплением диалкиламиногруппы, приводит к  $\beta$ -замещенным винилкетонам. Однако енаминокетоны с жестко фиксированной цисоидной конформацией групп до сих пор изучены не были. Мы установили, что взаимодействие енаминокетонов **12b,c** с литийорганическими соединениями протекает не только с замещением диалкиламиногруппы (1,4-присоединение), но также имеет место атака по карбонильной группе (1,2-присоединение); причем в результате последующего кислого гидролиза образуются соответствующие кетоспирты в виде

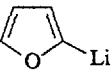
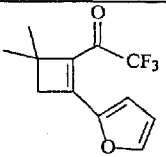
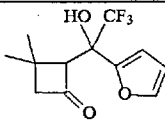
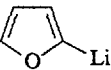
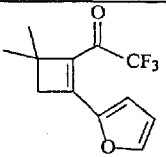
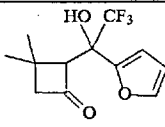
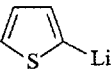
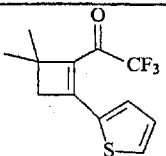
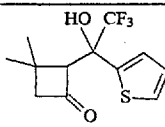
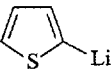
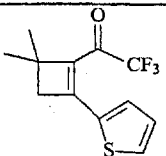
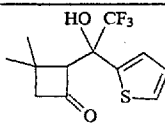
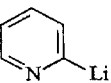
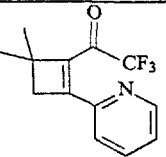
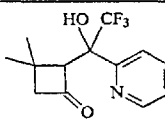
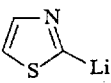
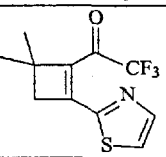
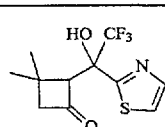
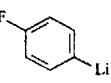
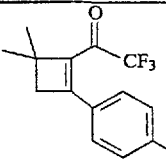
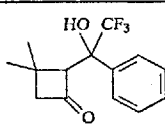
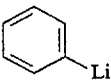
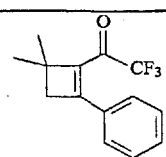
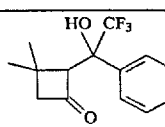
единственного диастереомера. При этом разделение двух продуктов **14** и **15** не вызывает затруднений, так как кетоспирты **15** не растворяются в гексане в отличие от продуктов 1,4-присоединения **14**. Отметим, что до сих пор в литературе не были известны реакции литий- и магнийорганических соединений с  $\beta$ -енаминокетонами, протекающие по карбонильной группе последних.



Было установлено, что соотношение между  $\beta$ -арилзамещенным непредельным кетоном **14** и кетоспиртом **15** зависит от природы амина в исходном енаминокетоне и от вступающих в реакцию литийорганических соединений. Предполагалось, что наличие в молекуле енаминокетона более объемного диалкиламинного заместителя приведет к нарушению планарности системы и нарушению сопряжения неподеленной электронной пары атома азота с двойной  $\text{C}=\text{C}$ -связью и карбонильной группой. Кроме того, объемная диалкиламиногруппа должна создавать большие стерические препятствия для атаки по  $\beta$ -атому углерода двойной  $\text{C}=\text{C}$ -связи. В противоположность этому нам представлялось, что компактные диалкиламиногруппы (пирролидина, диметиламина) по тем же причинам будут направлять атаку металлоорганического соединения в основном по этому центру. Действительно, после проведения ряда экспериментов было установлено, что

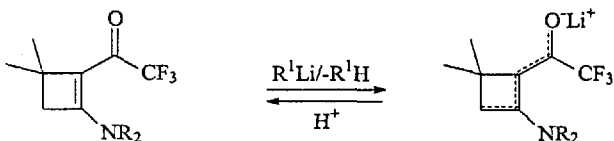
диэтиламинопроизводные более склонны к 1,2-присоединению литийорганических соединений, в то время как производные пирролидина предпочтительно образуют продукты 1,4-присоединения. К сожалению, варьируя диалкиламиногруппу енаминокетонов **12** полной региоселективности в реакциях с литийорганическими соединениями достичь не удалось (табл. 6).

Таблица 6. Реакция енаминокетонов **12b,c** с литийорганическими соединениями

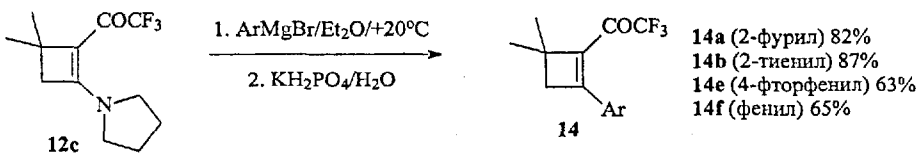
	кетон <b>12</b>	RLi	<b>14</b>	<b>15</b>	ВЫХОД (14+15)	14:15
№	1	2	3	4	5	6
1	<b>12b</b>		 <b>14a</b>	 <b>15a</b>	68	44:56
2	<b>12c</b>		 <b>14a</b>	 <b>15a</b>	66	67:33
3	<b>12b</b>		 <b>14b</b>	 <b>15b</b>	74	17:83
4	<b>12c</b>		 <b>14b</b>	 <b>15b</b>	52	85:15
5	<b>12c</b>		 <b>14c*</b>	 <b>15c</b>	15	*
6	<b>12c</b>		 <b>14d*</b>	 <b>15d</b>	60	*
7	<b>12c</b>		 <b>14e*</b>	 <b>15e</b>	36	*
8	<b>12c</b>		 <b>14f*</b>	 <b>15f</b>	32	*

\*: Продукты 1,4-присоединения триазилиллития и пиридиллития **14c,d** выделить в чистом виде нам не удалось, хотя их присутствие в реакционной смеси подтверждалось методом ЯМР  $^1\text{H}$ .

Использование более основных органических соединений, например фениллития, пара-фторфениллития, приводит к образованию только соответствующих кетоспиртов **15e,f** с умеренными выходами. При этом выделяется значительное количество исходного енаминокетона, вероятно вследствие енолизации:



С целью подавления енолизации и повышения региоселективности процесса, была исследована реакция енаминокетона **12c** с реагентами Гриньяра. Установлено, что в этом случае образуются исключительно продукты сопряженного присоединения **14**, причем реакция енолизации исходных енаминокетонов полностью подавляется.



Таким образом, реакции с магниорганическими соединениями являются однозначным методом функционализации  $\beta$ -положения.

Подавление процесса енолизации объясняется меньшей кинетической основностью реактивов Гриньяра по сравнению с литийорганическими соединениями, а образование исключительно продуктов 1,4-присоединения более прочной координацией иона магния по атому кислорода и, как следствие, увеличением положительного заряда на  $\beta$ -атоме углерода циклобутена.

## 7.4. Восстановление циклоаддуктов алюмогидридом лития и реакции полученных спиртов с бутиллитием

Изучая синтетический потенциал циклоаддуктов **4** и **6**, мы нашли, что они могут быть гладко восстановлены до соответствующих спиртов **16** алюмогидридом лития в диэтиловом эфире при  $-78^{\circ}\text{C}$ . При этом двойная  $\text{C}=\text{C}$ -связь и атом галогена не затрагиваются, проведение реакции в тетрагидрофуране приводит к появлению заметных количеств побочных продуктов.



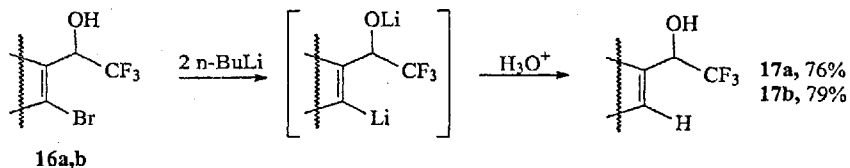
Таблица 7. Восстановление карбонильной группы в циклоаддуктах **4** и **6**

№	аддукт	спирт <b>16</b>	выход
1		 <b>16a</b>	85
2		 <b>16b</b>	82
2		 <b>16c</b>	87

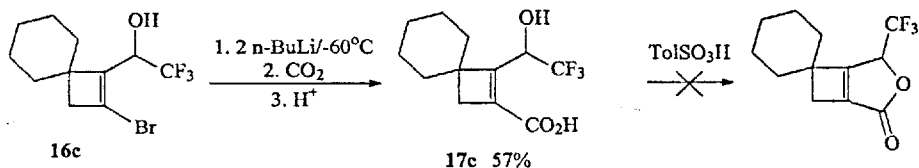
Наличие атома брома у двойной связи позволяло предполагать, что в реакции спиртов **16a,b** с избытком бутиллития удастся получить новые литийорганические соединения, содержащие трифторметильную группу, и варьируемый четырехчленный или шестичленный бициклический каркас. Действительно, было установлено, что данная реакция переметаллирования полностью завершается за полтора-два часа при  $-60^{\circ}\text{C}$  в тетрагидрофуране,



причем дилитиевое производное выпадает в осадок. Для установления выходов литийорганических соединений в данной реакции проводилось подкисление реакционной смеси, что с отличными выходами приводило к спиртам **17a,b**.



В случае спиранового производного **16c** была также проведена реакция карбоксилирования и с хорошим выходом получена соответствующая непредельная оксикислота **17c**, которая к нашему удивлению не переходила в лактон ни при нагревании, ни при кипячении в толуоле в присутствии толуолсульфокислоты.



## ВЫВОДЫ

1. Разработан метод синтеза неизвестных ранее 1-галоген-2-трифторацетилацетиленов и трифторацетилацетилена.
2. Показано, что все полученные ацетилены в мягких условиях реагируют с сопряженными диенами по схеме [2+4]-циклоприсоединения. Установлено, что циклоаддукты, полученные из трифторацетилацетилена, самопроизвольно димеризуются по реакции Дильса-Альдера.
3. Обнаружена уникальная способность 1-галоген-2-трифторацетилацетиленов вступать в реакцию [2+2]-циклоприсоединения с простыми алкенами и виниловыми эфирами в отсутствие катализатора и освещения. Разработана простая методика отделения продуктов [2+2]-циклоприсоединения от побочно образующихся еновых аддуктов.
4. Предложен возможный механизм наблюдаемого [2+2]-циклоприсоединения и получено его экспериментальное доказательство.

5. Показана высокая подвижность атома галогена в циклоаддуктах и изучены реакции взаимодействия с сернистыми и азотистыми нуклеофилами.
6. Исследована возможность  $\beta$ -функционализации трифторацетилциклобутенов металлоорганическими соединениями. Показано, что атом галогена в циклоаддуктах может быть замещен на арильный остаток в условиях Pd-катализируемой реакции Негиши.
7. Изучена реакция трифторметиленаминокетонов с литий- и магнийорганическими соединениями. Установлена зависимость направления присоединения от атома металла и объема диалкиламиногруппы.
8. Исследована возможность функционализации галогеноспиртов, полученных региоселективным восстановлением карбонильной группы циалоаддуктов.

**Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях**

1. Koldobsky, A. B.; Tsetvetkov, N. P.; Solodova, E. V.; Kalinin, V. N. "New advances in cycloaddition reaction with acetylenes activated with trifluoroacetyl group". // International Conference Dedicated to 50<sup>th</sup> Anniversary of INEOS. Moscow, Russia. May 30-June 4. 2004; Abstract P 161.

2. Цветков, Н. П.; Колдобский, А. Б.; Калинин, В. Н. "Синтез и необычные реакции [2+2]-циклоприсоединения 1-трифторацетил-2-галогенацетиленов". // *Докл. Акад. Наук*, 2005; том 404; №. 2; с. 201-204.

3. Цветков, Н. П.; Колдобский, А. Б.; Годовиков, И. А.; Калинин, В. Н. "Реакции [2+2]-циклоприсоединения 1-трифторацетил-2-хлорацетиленов к виниловым эфирам". // *Докл. Акад. Наук*, 2005; том 404; №. 6; с. 785-787.

Принято к исполнению 28/04/2006  
Исполнено 28/04/2006

Заказ № 421  
Тираж: 100 экз.

ООО «11-й ФОРМАТ» ИНН 7726330900  
Москва, Варшавское ш., 36  
(495) 975-78-56  
(495) 747-64-70  
[www.autoreferat.ru](http://www.autoreferat.ru)

