

УЧРЕЖДЕНИЕ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

ИМ. А. Н. ПЕСМЕЯНОВА РАН



На правах рукописи

УДК 547.21'31'314'321'48'77

СОЛОДОВА ЕКАТЕРИНА ВЛАДИМИРОВНА

**СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ ЭТИЛ-2-ОКСО-
4-ХЛОРБУТ-3-ИНОАТА**

02.00.03 – Органическая химия

02.00.08 – Химия элементоорганических соединений

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата химических наук

30 ОКТ 2008

Москва – 2008

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

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:

кандидат химических наук,
старший научный сотрудник

Колдобский Андрей Борисович

доктор химических наук,
профессор

Калинин Валерий Николаевич

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

доктор химических наук,
старший научный сотрудник

Вацалде Сергей Зурабович
МГУ, химический факультет

кандидат химических наук,
ведущий научный сотрудник

Лойм Николай Михайлович
ИНЭОС РАН

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

ИОХ РАН

Защита диссертации состоится 26 ноября 2008 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 002.250.01 по присуждению учёной степени кандидата химических наук в ИНЭОС РАН по адресу: 119991, ГСП-1, Москва, В-334, ул. Вавилова, д. 28.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИНЭОС РАН.

Автореферат разослан 24 октября 2008 г.

Ученый секретарь диссертационного совета Д 002.250.01,
кандидат химических наук



Ларина Т. А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Реакции циклоприсоединения являются универсальным методом синтеза различных карбо- и гетероциклов, входящих в состав многих, в том числе и природных соединений.

Большой интерес с научной и практической точки зрения представляют процессы [2+2]-циклоприсоединения с участием ацетиленов, активированных алкоксисалицильной группой, благодаря перспективам их использования для получения целого ряда функционализированных циклобутенов и циклобутенонов. Однако свойства и синтетические возможности таких ацетиленов, синтезированных лишь полтора десятилетия назад, до сих пор практически не изучены.

Особое место в ряду данного класса соединений занимают ацетилены, содержащие в качестве второго заместителя атом галогена, наличие которого обеспечивает мощную активацию в реакциях циклоприсоединения и открывает большие возможности функционализации полученных циклоаддуктов. К сожалению, до последнего времени подобные ацетилены не были синтезированы, и их синтетический потенциал оставался нераскрытым.

Цель работы

Целью данной работы является синтез этил-2-оксо-4-хлорбут-3-иноата и изучение его поведения в реакциях [4+2]- и [2+2]-циклоприсоединения, а также исследование возможности функционализации циклоаддуктов на его основе.

Научная новизна и практическая значимость работы

Разработан препаративный метод синтеза ранее неизвестных этил-2-оксо-4-хлорбут-3-иноата, этил-2-оксо-4-бромбут-3-иноата и 1,1,1-трифтор-5-хлорпент-3-ин-2-она.

Изучена реакционная способность этил-2-оксо-4-хлорбут-3-иноата и 1,1,1-трифтор-5-хлорпент-3-ин-2-она в реакции Дильса-Альдера с различными сопряженными диенами. Показано, что эти взаимодействия

протекают в мягких условиях и позволяют получать циклоаддукты с высокими выходами.

Обнаружена уникальная способность этил-2-оксо-4-хлорбут-3-иноата вступать в реакции [2+2]-циклоприсоединения с 1,1-дизамещёнными алкенами в отсутствие освещения и катализатора.

Предложен возможный механизм наблюдаемого циклоприсоединения и приведены его экспериментальные доказательства.

Предложен метод катализируемого проведения реакции [2+2]-циклоприсоединения этил-2-оксо-4-хлорбут-3-иноата к 1,2-дизамещённым и монозамещённым алкенам. Показано, что взаимодействие протекает стереоспецифично.

Установлено, что этил-2-оксо-4-хлорбут-3-иноат проявляет высокую активность в реакциях с виниловыми эфирами и, в зависимости от строения алкилвинилового эфира, образует продукты различного строения.

Исследована возможность β -функционализации продуктов циклоприсоединения. Показано, что атом галогена в циклоаддуктах может быть замещен на арильный остаток в условиях Pd-катализируемой реакции Негиши.

Показана возможность использования полученных циклоаддуктов для синтеза гетероциклических соединений.

Апробация работы и публикации

По материалам диссертации опубликовано 4 статьи. Материалы исследований докладывались на Международной конференции "Органический синтез и комбинаторная химия" (Звенигород, 1999), VII Всероссийской конференции по металлоорганической химии (Москва, 1999), Школе молодых учёных "Органическая химия в XX веке" (Звенигород, 2000).

Структура и объем диссертации

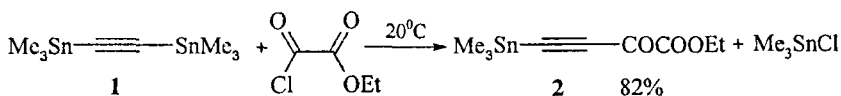
Диссертационная работа изложена на 124 страницах и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Работа содержит 10 таблиц, 101 схему, 6 рисунков, список цитируемой литературы включает 140 ссылок.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

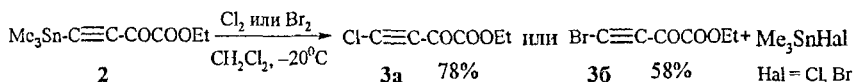
1. Синтез этил-4-(триметилстанил)-2-оксобут-3-иноата и этил-2-оксо-4-галогенбут-3-иноатов

В литературе описано несколько способов получения замещённых ацетиленов, содержащих этоксиоксалильную группу при тройной $\text{C}\equiv\text{C}$ -связи. Однако все эти методы позволяют получать лишь простейшие 1-фенил- и 1-алкил-2-алкоксиоксалилацетилены.

В связи с этим, нами был разработан новый удобный метод синтеза 1-этоксиоксалил-2-галогенацетиленов на основе 1,2-бис(триметилстанил)-ацетилена **1**. Мы нашли, что этоксиоксалилхлорид, относящийся к весьма активным хлорагидридам, в отсутствие растворителя уже при 20°C медленно реагирует с бис(триметилстанил)ацетиленом **1**, причём целевой продукт ацилирования **2** образуется с высоким выходом:



Показано, что хлорирование и бромирование ацетилена **2** протекает гладко уже при -20°C с образованием целевых 1-этоксиоксалил-2-галогенацетиленов **3а,б**, соответственно:



Несмотря на то, что реакция протекает совершенно однозначно и в очень мягких условиях, выделение целевых продуктов **3а,б** первоначально было затруднено вследствие близости их температур кипения с температурой кипения триметилоловогалогенидов. Для очистки соединения **3а** реакционную смесь промывали холодной водой, в которой хорошо растворим триметилоловохлорид. Бромид **3б** был выделен ректификацией, однако такой способ выделения приводит к значительным потерям.

2. Химические свойства этил-2-оксо-4-хлорбут-3-иноата


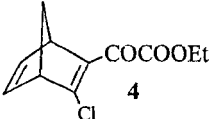

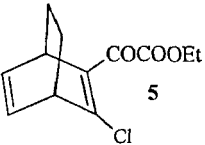
В настоящей работе нами были исследованы реакции ацетилена **3a** с сопряженными диенами, простыми алкенами, виниловыми эфирами, а также некоторые реакции с участием продуктов циклоприсоединения. Ацетилен **3b** в дальнейшем не был использован, т.к. он очень трудно поддается очистке от триметилоловобромида, что сильно влияет на результат процесса и чистоту продукта.


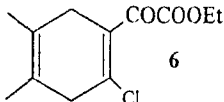

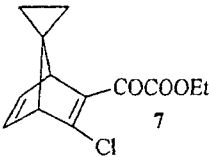

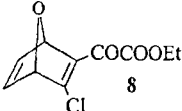
2.1. Реакции Дильса-Альдера

этил-2-оксо-4-хлорбут-3-иноата с сопряженными диенами

Этоксикарбонильная группа больше активизирует тройную $\text{C}\equiv\text{C}$ -связь, чем даже такие сильно электрооакцепторные группы, как сложноэфирная и фенилсульфонильная. Это объясняет тот факт, что ацетилен **3a** оказался очень активным диенофилом в реакциях [4+2]-циклоприсоединения и реагирует с различными диенами в очень мягких условиях с образованием соответствующих циклоаддуктов **4–8**. Процесс протекает в хлористом метиле уже при 20°C и в случае циклопентадиена завершается за 1 час, а для менее активного 2,3-диметилбутадиена для завершения реакции необходимо 48 ч (табл. 1).

Таблица 1. Реакции [4+2]-циклоприсоединения ацетилена **3a** к сопряженным алкенам при 20°C .

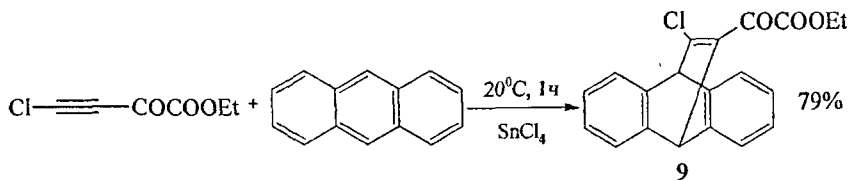
| Диен | Время реакции, ч | Циклоаддукт | Выход, % |
|---|------------------|---|----------|
|  | 1 |  | 90 |
|  | 4 |  | 80 |

| | | | |
|---|----|---|----|
|  | 48 |  | 53 |
|  | 30 |  | 78 |
|  | 40 |  | 56 |

Антрацен является наименее реакционноспособным из всех исследованных нами диенов и не реагирует с ацетиленом **3a** при комнатной температуре, тогда как при нагревании до 90–100°C наблюдается разложение диенофила.

Для увеличения диенофильной активности ацетилена **3a** мы изучили возможность катализа данной реакции кислотами Льюиса, причём предполагалось, что эффективными катализаторами будут кислоты Льюиса, способные образовывать хелатные комплексы с 1,2-ди-карбонильной системой субстрата.

Действительно, было установлено, что процесс циклоприсоединения чрезвычайно эффективно катализируется хлорным оловом, и реакция полностью завершается за 1 ч при 20°C.

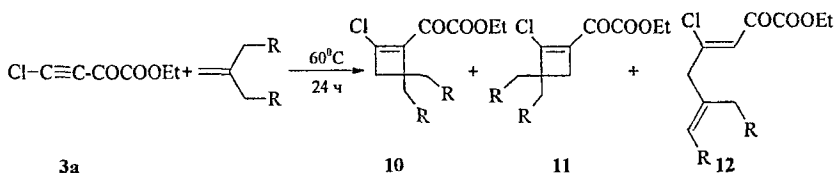


2.2. Присоединение этил-2-оксо-4-хлорбут-3-иноата к неактивированным алкенам

2.2.1. Термические реакции [2+2]-циклоприсоединения этил-2-оксо-4-хлорбут-3-иноата к 1,1-дизамещённым алкенам

Показано, что соединение **3а** обладает уникальной способностью реагировать с 1,1-дизамещёнными алкенами в отсутствие света и катализатора с образованием продуктов [2+2]-циклоприсоединения.

Процесс протскает без растворителя в избытке алкена при 60°C. Основными продуктами реакции являются замещённые циклобутены **10**, в которых заместители при двойной связи алкена находятся рядом с этоксикарбонильной группой, так называемые аддукты “голова к голове”. Кроме того, в ряде случаев наблюдалось образование продуктов еновой реакции **12**. [2+2]-Циклоаддукты “голова к хвосту” **11** также присутствовали в смеси, но в значительно меньших количествах (табл. 2).



В большинстве случаев продукты реакции были выделены в чистом виде методом колоночной хроматографии.

Таблица 2. Реакции ацетилена **3а** с 1,1-дизамещёнными алкенами при 60°C (в скобках приведены выходы выделенных продуктов).

| Продукт | Алкен | Аддукт 10 “голова к голове” (выход) | Аддукт 11 “голова к хвосту” (выход) | Еновый аддукт 12 (выход) | Соотношение 10:11:12 в реакционной смеси (по данным ЯМР ¹ H) |
|----------|-------|--|--|------------------------------------|--|
| а | | (50%) | (15%) | (0%) | 15 : 3 : 5 |

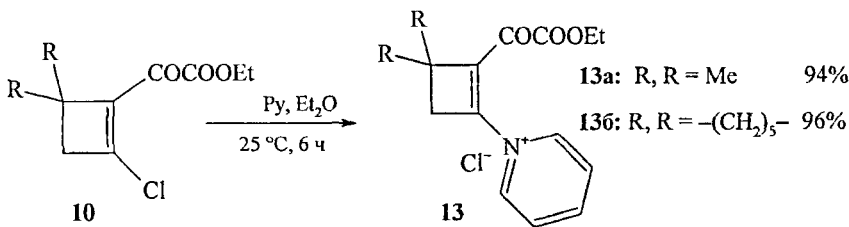
| | | | | | |
|---|--|--|---|---|------------|
| б | | | | | 20 : 7 : 3 |
| в | | | - | | 1 : 0 : 1 |
| г | | | | - | 13 : 7 : 0 |

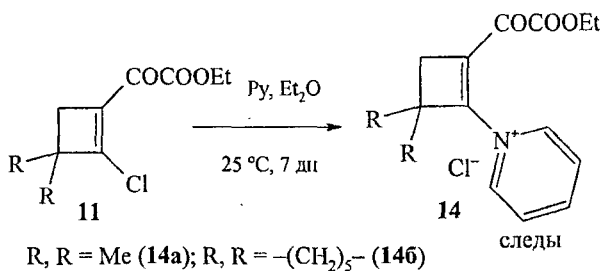
Для подтверждения региохимии выделенных [2+2]-циклоаддуктов, были проведены дополнительные исследования.

Мы полагали, что в изомерах “голова к голове” **10** реакция нуклеофильного замещения галогена будет протекать гораздо быстрее, чем в изомерах “голова к хвосту” **11** вследствие значительных стерических затруднений в молекулах последних (затруднённый четвертичный центр располагается по соседству с центром нуклеофильной атаки).

Таким образом, после разделения изомеров **10** и **11** мы исследовали реакции изомеров **10а,б** и **11а,б** с пиридином.

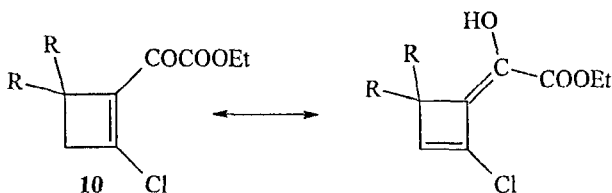
Действительно, было установлено, что один из изомеров образует пиридиновую соль практически количественно за 6 часов при 25°C, тогда как в случае другого изомера через 7 дней наблюдалось образование лишь следов продукта реакции.



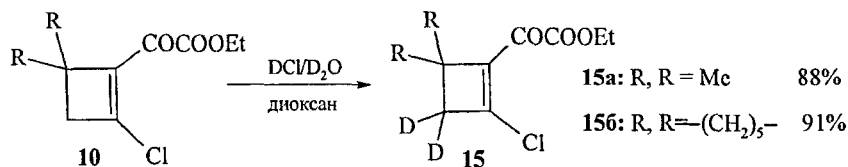


Полученные экспериментальные данные позволяют с высокой долей вероятности предполагать, что лёгкое образование пиридиновой соли происходит только в случае изомеров “голова к голове” **10**.

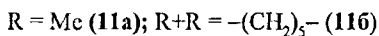
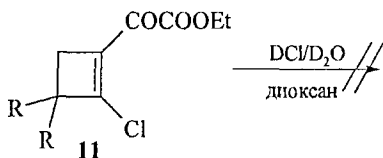
Для получения более точных доказательств строения полученных циклобутенов, было использовано то обстоятельство, что циклоаддукты **10** представляют собой енолизующиеся кетоны, тогда как циклоаддукты **11** не способны к енолизации:



Было установлено, что изомеры, легко образующие пиридиновую соль, реагируют с дейтеросерной кислотой в растворе диоксана, обменивая атомы водорода при незамещённом С-3 центре на атомы дейтерия. При этом в спектрах ^1H ЯМР наблюдается исчезновение синглета в области 2.50 – 2.70 м.д., характерного для протонов $\text{H}_2\text{C}-3$.

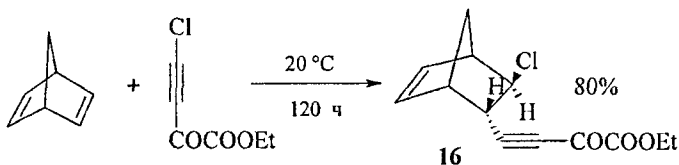


Спектры ЯМР ^1H изомеров **11** в аналогичных условиях не претерпевают никаких изменений. Показательно, что именно изомеры, очень медленно реагирующие с пиридином, не вступают в реакцию H-D обмена:



Таким образом, было проведено однозначное отнесение структур изомеров **10** и **11**.

Норборнадиены являются весьма интересными субстратами в реакциях с ацетиленами, т.к. антароповерхностная координация реагентов в данном случае затруднена, вследствие специфического пространственного строения алкена. Действительно, было установлено, что взаимодействие ацетилена **3a** с норборна-2,5-диеном протекает не по схеме [2+2]-циклоприсоединения, а как электрофильное алкинирование по одной двойной связи с образованием продукта **16**:



2.2.2. Механизм реакции термического [2+2]-циклоприсоединения этил-2-оксо-4-хлорбут-3-иноата к 1,1-дизамещённым алкенам

Термическое [2+2]-циклоприсоединение ацетилена **3a** к 1,1-дизамещённым алкенам реализуется без освещения и активации. Кроме того, нами было обнаружено, что добавление 2,6-ди-*tert*-бутилфенола, в качестве ловушки радикалов, не влияет на скорость и направление протекания реакции. Добавление в реакционную смесь полярных растворителей также не увеличивает скорости процесса и не изменяет соотношения целевых продуктов.

Для установления механизма реакции очень важен тот факт, что в большинстве случаев образуются два региоизомера: “голова к голове” **10** и “голова к хвосту” **11**. Это противоречит как полярному так и радикальному механизмам, т.к. в противном случае следует допустить, что первичный и третичный катионные центры, образующиеся в двух полярных интермедиатах, обладают сравнимой устойчивостью, что явно не соответствует действительности. То же самое можно сказать и о радикальном механизме присоединения.

Все вышесказанные результаты позволили предположить, что взаимодействие ацетилена **3a** с алкенами реализуется по согласованному механизму. Однако это противоречит правилам орбитальной симметрии.

Для преодоления возникшего противоречия мы предположили, что вследствие мощного отрицательного мезомерного эффекта этоксиоксалильной группы резко увеличивается степень двосвязности между терминальным атомом углерода и атомом галогена в молекуле ацетилена **3a**. Такое перераспределение электронной плотности может быть описано резонансной структурой, которая имеет кетенивое строение, что делает возможным согласованное $[\pi 2s + \pi 2a]$ -циклоприсоединение:



В пользу необходимости подобной резонансной структуры для протекания $[2+2]$ -циклоприсоединения свидетельствует тот факт, что, ацетилены, молекулы которых не содержат заместителя, обладающего мезомерным донорным эффектом, реагируют с простыми алкенами в более жёстких условиях с образованием исключительно продуктов еновой реакции.

2.2.3. Катализируемые реакции $[2+2]$ -циклоприсоединения этил-2-оксо-4-хлорбут-3-иноата к 1,2-дизамещённым и монозамещённым алкенам

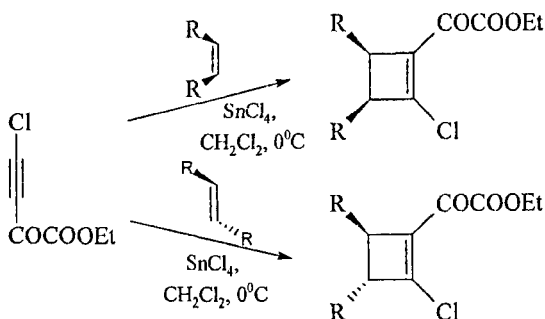
В ходе дальнейших исследований было установлено, что 1,2-дизамещённые и монозамещённые алкены обладают значительно меньшей

активностью в реакциях с ацетиленом **3a**. Так, при 60°C взаимодействие не протекает, а при повышении температуры до 80 – 90°C наблюдается разложение исходного ацетилена **3a**.

Мы предположили, что этот процесс, по аналогии с реакцией с антраценом, можно катализировать хлоридом олова(IV).


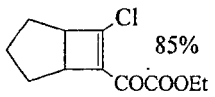

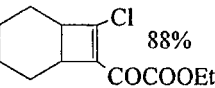

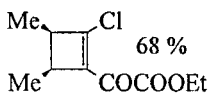
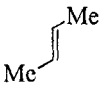
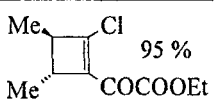

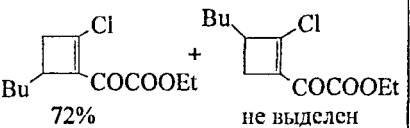
Действительно, эксперименты подтвердили, что в реакциях ацетилена **3a** с 1,2-дизамещёнными и монозамещёнными алкенами хлорное олово является чрезвычайно активным катализатором. В его присутствии образование циклоаддуктов **17 a–d** протекает при 0°C и завершается уже за 1 – 2 часа.

Было установлено, что данный процесс протекает стереоспецифично, а образующиеся в ходе реакции циклобутены **17 a–d** сохраняют конфигурацию исходных алкенов (табл. 3):



Однако такое взаимодействие не является региоспецифическим, так как, по данным ¹H ЯМР, при присоединении ацетилена **3a** к гексену-1 наблюдается образование двух региоизомеров продукта **17d** в соотношении 5 : 1 (табл. 3). При понижении температуры реакции до –50°C наблюдается лишь незначительное повышение региоселективности процесса (соотношение 7 : 1).

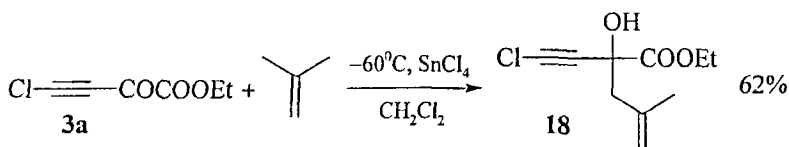
Таблица 3. Реакции катализируемого [2+2]-циклоприсоединения ацетилена **3a** к 1,2-дизамещённым и монозамещённым алкенам.

| Продукт | Алкен | Циклоаддукт 17 (выход, %) | Время реакции |
|------------|---|---|---------------|
| 17a |  |  85% | 1.5 ч |
| 17б |  |  88% | 1 ч |
| 17в |  |  68 % | 40 мин |
| 17г |  |  95 % | 15 мин |
| 17д |  |  72% не выделен | 50 мин |

Таким образом, было показано, что катализируемое [2+2]-циклоприсоединение ацетилена **3a** к 1,2-дизамещённым алкенам и гексену-1 является препаративным способом синтеза β-хлорвинилкетонов циклобутенового ряда.

Следует отметить, что сам факт успешного катализа реакций циклоприсоединения кислотой Льюиса противоречит радикальному механизму присоединения.

Нами была предпринята попытка, провести катализируемое присоединение ацетилена **3a** к 1,1-дизамещённым алкенам. К сожалению, оказалось, что даже при пониженной температуре вместо ожидаемого процесса [2+2]-циклоприсоединения имеет место реакция Припса, в результате которой образуется спирт **18**. При нагревании реакционной смеси до 0°С наблюдается полимеризация исходного алкена.

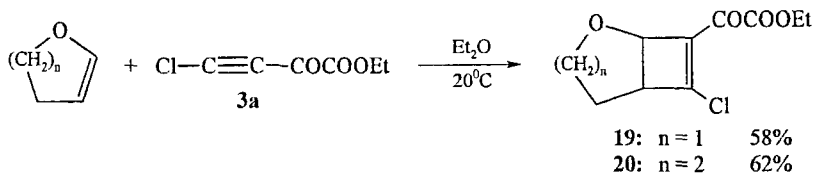


В настоящий момент мы не можем объяснить различное поведение 1,1- и 1,2-дизамещённых алкенов в реакциях катализируемого циклоприсоединения, однако, термическое присоединение к 1,1-дизамещённым алкенам и катализируемое циклоприсоединение к 1,2-дизамещённым алкенам удачно дополняют друг друга.

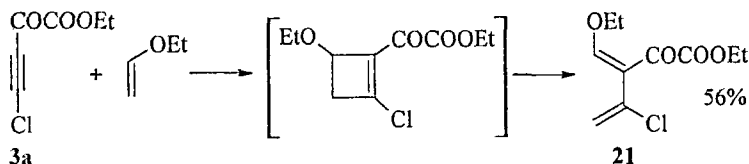
2.3. Реакция [2+2]-циклоприсоединения этил-2-оксо-4-хлорбут-3-иноата к виниловым эфирам

Мы нашли, что ацетилен **3a** вступает в реакцию с виниловыми эфирами уже при 20⁰С, однако, строение целевых продуктов зависит от природы винилового эфира.

Так, 2,3-дигидрофуран и 3,4-дигидро-2*H*-пиран региоспецифично образуют продукты [2+2]-циклоприсоединения “голова к голове” **19** и **20** с высокими выходами в виде единственного диастереоизомера:

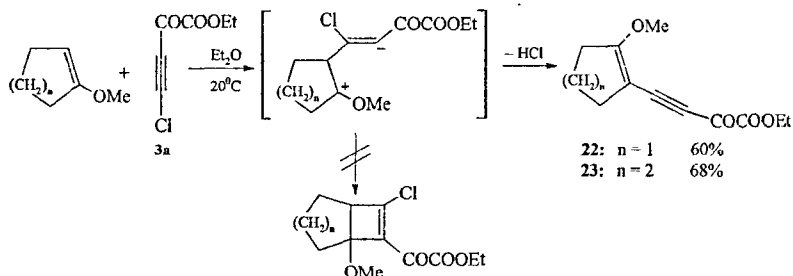


Присоединение ацетилена **3a** к этилвиниловому эфиру первоначально приводит к образованию замещенного циклобутена, который уже при 20⁰С претерпевает раскрытие цикла с образованием замещенного 1,3-бутадиена **21** в виде единственного стереоизомера с этокси- и этоксикарбонильными группами в *цис*-положении по отношению друг к другу:



При изучении взаимодействия ацетилена **3a** с метоксициклопентеном и метоксициклогексеном вместо ожидаемых аддуктов [2+2]-циклоприсоединения нами были выделены исключительно продукты алкинилирования виниловых эфиров **22** и **23**.

Такое аномальное протекание процесса, по-видимому, можно объяснить пространственными затруднениями, возникающими при замыкании цвиттерионного интермедиата в четырехчленный цикл, а также увеличением стабилизации карбокатионного центра в данном интермедиате:

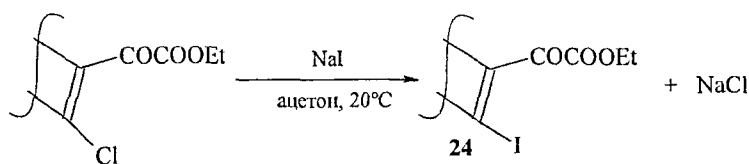


Таким образом, было показано, что новый электроноакцепторный ацетилен **3a** оказался чрезвычайно активен и в реакциях с виниловыми эфирами.

3. Химические свойства продуктов циклоприсоединения, полученных из этил-2-оксо-4-хлорбут-3-иноата

3.1. Реакция замещения хлора C-нуклеофилами в продуктах циклоприсоединения. Реакция Негishi

С целью функционализации полученных циклоаддуктов мы исследовали их взаимодействие с некоторыми арилциангалогенидами в присутствии Pd-катализаторов (реакция Негishi). Однако было обнаружено, что данные превращения приводят к сложной смеси, в которой практически отсутствуют продукты кросс-сочетания. Мы полагали, что эта неудача связана с недостаточной подвижностью атома хлора, в связи с чем была изучена возможность синтеза соответствующих иодидов по реакции Финкельштейна:



Действительно, было установлено, что процесс протекает совершенно однозначно и полностью завершается при комнатной температуре в течение 1 – 2 суток (табл. 4).

Таблица 4. Синтез β-иод-α,β-непредельных кетонов по реакции Финкельштейна.

| Исходные циклоаддукты | Продукт 24 | Время реакции, ч | Выход, % |
|--|--|------------------|----------|
| <p style="text-align: center;">4</p> | <p style="text-align: center;">24а</p> | 24 | 85 |
| <p style="text-align: center;">10г</p> | <p style="text-align: center;">24б</p> | 48 | 92 |
| <p style="text-align: center;">17г</p> | <p style="text-align: center;">24в</p> | 48 | 87 |

Соединения 24а–в были введены в реакцию с 2-фурилцикхлоридом, 2-тиенилцикхлоридом и *para*-фторфенилцикхлоридом в присутствии каталитических количеств тетраакс(трифенилфосфин)палладия (10% мол.). Было установлено, что в отличие от соответствующих хлоридов, иодиды вступают в реакцию Негиси уже при 20⁰С и за 1.5 ч с высокими выходами образуют соответствующие продукты кросс-сочетания 25 – 27 (табл. 5).

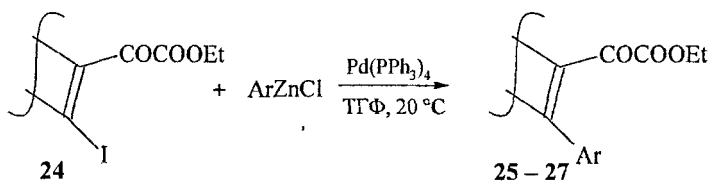
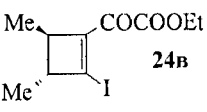

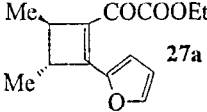
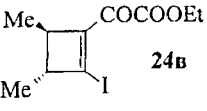

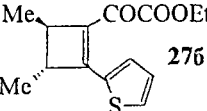
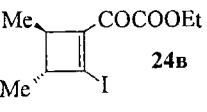
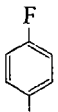
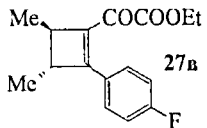


Таблица 5. Реакции кросс-сочетания циклоаддуктов с ArZnCl.

| Циклоаддукт | Ar | Продукт | Выход, % |
|--------------------|----|--------------------|----------|
| $\mathbf{24a}$ | | $\mathbf{25a}$ | 88 |
| $\mathbf{24a}$ | | $\mathbf{25b}$ | 82 |
| $\mathbf{24a}$ | | $\mathbf{25c}$ | 52 |
| $\mathbf{24b}$ | | $\mathbf{26a}$ | 60 |
| $\mathbf{24b}$ | | $\mathbf{26b}$ | 85 |
| $\mathbf{24b}$ | | $\mathbf{26c}$ | 48 |

| | | | |
|--|---|---|----|
|  <p>Me COCOEt 24b Me I</p> |  |  <p>Me COCOEt 27a Me</p> | 64 |
|  <p>Me COCOEt 24b Me I</p> |  |  <p>Me COCOEt 27b Me</p> | 87 |
|  <p>Me COCOEt 24b Me I</p> |  |  <p>Me COCOEt 27c Me F</p> | 45 |

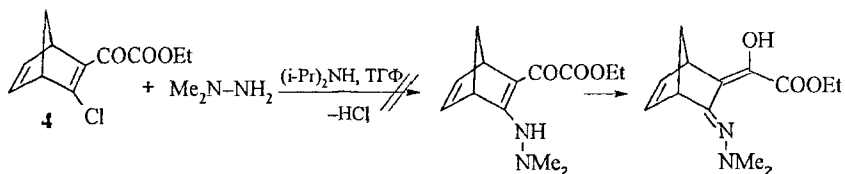
Выходы в реакциях с тиенил- и фурилцинкхлоридами выше, чем с *n*-фторфенилцинкхлоридом. Возможно, это связано с более высокой основностью *n*-фторфенильного фрагмента, что может приводить к реакциям переметаллирования в ионидах и образованию побочных продуктов.

Таким образом, с использованием реакций Финкельштейна и Негиши разработан удобный универсальный метод функционализации циклоаддуктов, позволяющий получать различные замещённые арил- и гетероциклобутены и норборнадисны.

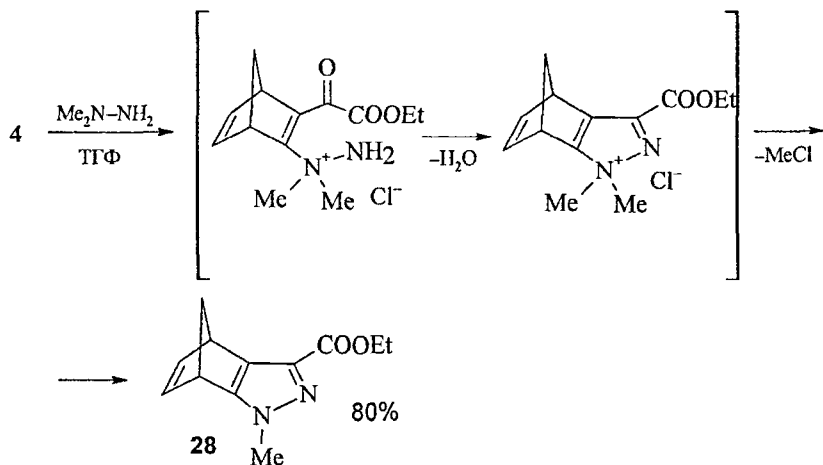
3.2. Реакция этил-(3-хлорбицикло[2.2.1]гепта-2,5-диен-2-ил)(оксо)ацетата с 1,1-диметилгидразином

Нам представлялось интересным изучить взаимодействие продуктов циклоприсоединения с 1,1-диметилгидразином, т.к. благодаря наличию в молекулах циклоаддуктов этоксиоксалильной группы они способны к енолизации и, следовательно, к образованию α,β -неспредельных гидразонов. В качестве исходного субстрата нами был выбран циклоаддукт 4, полученный из ацетилен 3а и циклопентадисна.

Мы предполагали, что незамещённый атом азота в 1,1-диметилгидразине будет наиболее нуклеофильным центром, который на первой стадии будет замещать хлорид-ион. Для связывания образующегося в данной реакции хлороводорода был выбран диизопропиламин.



Однако неожиданно, из реакционной смеси вместо α,β -непредельного гидразона с хорошим выходом был выделен соответствующий пиразол **28**, конденсированный с порборнадисновым фрагментом. Очевидно, что данный продукт получается в результате нуклеофильного замещения атома хлора наиболее замещённым атомом азота с образованием гидразиниевой соли, которая затем циклизуется в соль пиразолия. Последующая нуклеофильная атака хлорид-иона по одному из метильных фрагментов при аммонийном атоме азота приводит к конечному продукту реакции **28**.



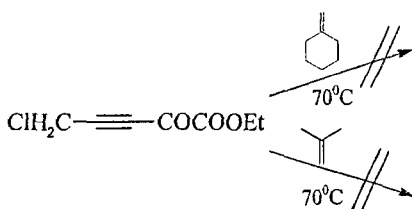
Вероятно, такая реакция возможна и с [2+2]-циклоаддуктами, хотя до сих пор она нами не изучена.

4. Синтез 1,1,1-трифтор-5-хлорпент-3-ин-2-она

Для проверки выдвинутого нами предположения, что именно возможность реализации для молекулы ацетилена **3а** кетениевой резонансной структуры позволяет ему вступать в реакции [2+2]-циклоприсоединения, были

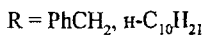
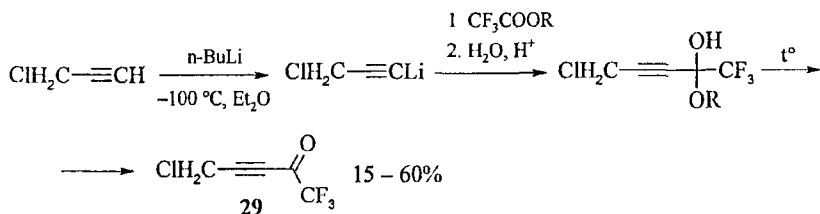
исследованы химические свойства гомолога данного ацетилен – этил-2-оксо-5-хлорпент-3-иноата, в котором неподелённая пара атома хлора не сопряжена с π -орбиталью $-\text{C}\equiv\text{C}$ -связи и, следовательно, в этом соединении реализация кетениевой структуры невозможна.

Однако было установлено, что данный ацетилен не обладает достаточной электрофильностью для взаимодействия с неактивированными алкенами и при нагревании до $60\text{--}70^\circ\text{C}$ не вступает в реакцию с изобутиленом и метилциклогексаном, а при более высоких температурах наблюдается его разложение.



Для повышения электрофильности $-\text{C}\equiv\text{C}$ -связи мы предприняли попытку синтеза ранее не описанного в литературе 1,1,1-трифтор-5-хлорпент-3-ин-2-она, поскольку трифторацетильная группа является более сильным акцептором, чем этоксиацетильная. В данном ацетилене также невозможна реализация вышеописанной кетениевой структуры.

Нами был разработан одностадийный метод синтеза ацетилен **29**, который заключается во взаимодействии литированного пропаргилхлорида с этилтрифторацетатом и последующем подкислении реакционной смеси. Это приводит к образованию полуацетала кетона, распадающемуся при перегонке на целевой ацетилен **29** и этанол, которые, конденсируясь при перегонке в холодильнике, снова образуют полуацеталь. Для предотвращения подобной рекомбинации вместо этилтрифторацетата были использованы трифторацетаты более тяжёлых спиртов – бензилового и децилового, которые при температуре распада полуацетала не отгоняются из реакционной смеси. Единственным недостатком данного метода является плохая воспроизводимость и, как следствие, значительные колебания выхода.



5. Химические свойства 1,1,1-трифтор-5-хлорпент-3-ин-2-она

На первом этапе для изучения электрофильности полученного ацетилена **29** мы исследовали его реакции с различными диенами.


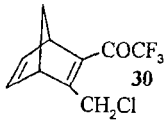

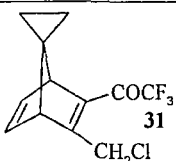

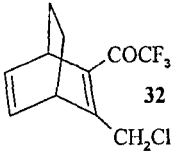

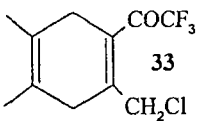

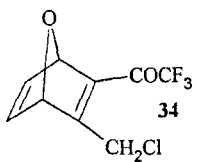

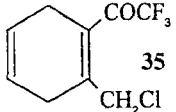
5.1. Реакции [4+2]-циклоприсоединения

1,1,1-трифтор-5-хлорпент-3-ин-2-она к сопряженным диенам

Было показано, что ацетилен **29** проявляет свойства активного диенофила. Так, с циклопентадиеном и спиро(2,4)гепта-4,6-диеном в эфире он взаимодействует экзотермично уже при 0°C , и реакция завершается за 1 ч. Менее активные диены, такие как циклогексадиен, 2,3-диметилбутadiен, бутadiен, фуран, взаимодействуют с кетоном **29** при 20°C и процесс, как правило, завершается в течение нескольких часов (табл. 6).

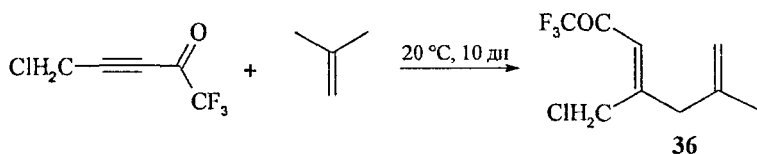
Все полученные циклоаддукты, за исключением циклоаддукта с фураном **34**, являются устойчивыми соединениями, которые легко перегоняются в вакууме. Циклоаддукт **34** неустойчив и после выделения посредством осаждения или возгонки требует хранения в растворе при низких температурах. Антрацен при 20°C в реакцию не вступает, тогда как повышение температуры реакционной смеси приводит к разложению диенофила.

Таблица 6. Реакции [4+2]-циклоприсоединения ацетиленс 29 к сопряжённым алкенам при 0 – 20°C.

| Диен | Время реакции, ч | Продукт | T _{кип} , °C/ мм.рт.ст. | Выход, % |
|--|------------------|---|-------------------------------------|-------------|
|  | 0.5 |  | 98–100/13 | 77 |
|  | 1 |  | 82/3 | 60 |
|  | 15 |  | 106–108/13 | 70 |
|  | 20 |  | 98–100/13 | 76 |
|  | 15 |  | – | 40 |
|  | 100 |  | 63–65/3 | 45 |

5.2. Присоединение 1,1,1-трифтор-5-хлорпент-3-ин-2-она к неактивированным алкенам

С целью доказательства необходимости реализации резонансной кетениевой структуры для протекания [2+2]-циклоприсоединения активированных ацетиленов к алкенам, было исследовано взаимодействие ацетилена **29** с изобутиленом. Процесс медленно протекает без растворителя в четырёхкратном избытке изобутилена при 20⁰С. В результате нами был выделен продукт еновой реакции **36** с выходом около 60%, причём [2+2]-циклоаддукты не обнаружены даже в следовых количествах.



Таким образом, проведённый эксперимент подтвердил наше предположение о том, что для протекания некатализуемых процессов [2+2]-циклоприсоединения электроакцепторных ацетиленов к неактивированным алкенам необходимо сопряжение электронной пары атома хлора с орбитальными $\text{C}\equiv\text{C}$ -связи ацетилена и реализация кетениевой структуры.

ВЫВОДЫ

1. Разработан препаративный метод синтеза ранее неизвестных этил-2-оксо-4-хлорбут-3-иноата, этил-2-оксо-4-бромбут-3-иноата и 1,1,1-трифтор-5-хлорпент-3-ин-2-она.
2. Показано, что этил-2-оксо-4-хлорбут-3-иноат и 1,1,1-трифтор-5-хлорпент-3-ин-2-он являются активными диенофилами и со многими сопряженными диенами образуют продукты [4+2]-циклоприсоединения в мягких условиях и с высокими выходами.
3. Обнаружена уникальная способность этил-2-оксо-4-хлорбут-3-иноата вступать в термическую реакцию [2+2]-циклоприсоединения с 1,1-дизамещёнными алкенами в отсутствие катализатора и освещения. Показано, что реакция приводит к образованию двух региоизомеров. Проведено хроматографическое разделение изомеров “голова к голове” и “голова к хвосту” и различными методами доказано их строение.
4. Предложен механизм орбитально запрещённого [2+2]-циклоприсоединения и приведены экспериментальные доказательства этого механизма.
5. Разработан метод катализируемого [2+2]-циклоприсоединения этил-2-оксо-4-хлорбут-3-иноата к 1,2-дизамещённым и монозамещённым алкенам. Показано, что взаимодействие протекает стереоспецифично.
6. Установлено, что этил-2-оксо-4-хлорбут-3-иноат обладает аномально высокой активностью в реакциях с виниловыми эфирами и образует продукты [2+2]-циклоприсоединения или продукты алкинилирования в зависимости от строения алкилвинилового эфира.
7. Исследована возможность β -функционализации продуктов циклоприсоединения металлоорганическими соединениями. Показано, что аддукты циклобутенового и норборнадиенового рядов легко обменивают хлор на йод в условиях реакции Финкельштейна. Установлено, что образующиеся иодиды являются активными субстратами в реакции Негиши и с высокими выходами образуют соответствующие арилзамещённые циклобутены и норборнадиены.

8. Показано, что этил-(3-хлорбидицикло[2.2.1]гепта-2,5-диен-2-ил)(оксо)ацетат 4 аномально реагирует с 1,1-диметилгидразином с образованием полизамещённого пиразола норборнадиенового ряда с высоким выходом.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Колдобский А.Б.; Солодова Е.В.; Калинин В.Н. “1-трифторацетил-2-хлорацетилен – новый диенофил в реакциях Дильса-Альдера”. // *Докл. Акад. Наук.* 1999; т. 366; № 1; С. 58 – 60.
2. Колдобский А.Б., Солодова Е.В., Годовиков И.А., Калинин В.Н. “1-этоксиксалил-2-хлорметилацетилен – новый диенофил в реакциях Дильса-Альдера”. // *Докл. Акад. Наук.* 2008; т. 420; № 6; С. 1 – 3.
3. Колдобский А.Б.; Солодова Е.В.; Годовиков И.А.; Калинин В.Н. “Синтез этил-2-оксо-4-хлорбут-3-иноата и реакции его присоединения к алкилвиниловым эфирам”. // *Изв. Акад. Наук. Сер. Хим.*, 2008, №7, С. 1431–1433.
4. Koldobskii A.B.; Solodova E.V.; Godovikov I.A.; and Valery N. Kalinin. “Synthesis and unusual [2+2]-cycloaddition reactions of ethyl 4-chloro-2-oxobut-3-ynoate with unactivated alkenes”. // *Tetrahedron*, 2008; Vol. 64; № 40; P. 9555 – 9560.
5. Колдобский А.Б.; Солодова Е.В.; Шилова О.С.; Калинин В.Н. “Трифторацетилацетилены – новые перспективные диенофилы”. // *Международная научная конференция “Органический синтез и комбинаторная химия”*. Москва, Звенигород, Март 4 – 7, 1999, П–79.
6. Колдобский А.Б.; Солодова Е.В.; Шилова О.С.; Калинин В.Н. “Трифторацетилацетилены – новые перспективные диенофилы”. // *VII Всероссийская конференция по металлоорганической химии*. Москва, Сентябрь 6 – 11, 1999, т. II, P16.
7. Колдобский А.Б.; Солодова Е.В.; Шилова О.С.; Калинин В.Н. “Трифторацетилацетилены – новые реагенты для синтеза поли- и гетероциклических соединений”. // *Школа молодых учёных “Органическая химия в XX веке”*. Москва, Звенигород, Апрель 26 – 29, 2000, С. 113.

Подписано в печать 21.10.2008 г.

Печать трафаретная

Заказ № 1009
Тираж: 100 экз.

Типография «11-й ФОРМАТ»
ИНН 7726330900
115230, Москва, Варшавское ш., 36
(499) 788-78-56
www.autoreferat.ru