

УЧРЕЖДЕНИЕ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО РАН



004614271 -

19/11/10

ТУМАНОВ ВАСИЛИЙ ВИКТОРОВИЧ

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ 1,6- И 1,7-ЕНИНОВ –
СУБСТРАТОВ ДЛЯ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫХ ЦИКЛИЗАЦИЙ

02.00.03 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

АВТОРЕФЕРАТ
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА ХИМИЧЕСКИХ НАУК

25 НОЯ 2010

МОСКВА

2010

РАБОТА ВЫПОЛНЕНА В ЛАБОРАТОРИИ ТОНКОГО ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА
ИНСТИТУТА ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО РАН

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ

ДОКТОР ХИМИЧЕСКИХ НАУК ВИЛЬЯМ АРТУРОВИЧ СМИТ

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ

ДОКТОР ХИМИЧЕСКИХ НАУК АЛЕКСАНДР ДАВИДОВИЧ ДИЛЬМАН
ДОКТОР ХИМИЧЕСКИХ НАУК ВАЛЕНТИН ГЕОРГИЕВИЧ НЕНАЙДЕНКО

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. М. М. ШЕМЯКИНА РАН

ЗАЩИТА СОСТОИТСЯ “ 07 ” ДЕКАБРЯ 2010 ГОДА В 11.30 ЧАСОВ НА ЗАСЕДАНИИ
ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.222.01 ПО ХИМИЧЕСКИМ НАУКАМ ПРИ ИНСТИТУТЕ
ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО РАН ПО АДРЕСУ: 119991 МОСКВА,
ЛЕНИНСКИЙ ПРОСПЕКТ, 47.

С ДИССЕРТАЦИЕЙ МОЖНО ОЗНАКОМИТЬСЯ В БИБЛИОТЕКЕ ИОХ РАН

АВТОРЕФЕРАТ РАЗОСЛАН “ 03 ” НОЯБРЯ 2010 ГОДА

Учёный секретарь
ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА
ДОКТОР ХИМИЧЕСКИХ НАУК



Л. А. РОДИНОВСКАЯ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ.

Полный органический синтез – хотя и является молодой химической дисциплиной – за короткую историю своего развития успел переболеть едва ли не всеми возможными “болезнями роста”. Долгое время считался “искусством ради искусства”, затем был “спортом высоких достижений”, и, наконец, к настоящему моменту обрёл весомое прикладное значение, став частью высоких технологий. Несмотря на переменчивость отношения к нему химиков, он всегда получал подпитку от исследователей, создававших для него методологическую базу. Методологические исследования – это всегда пробы возможных сценариев синтеза, подходов к нему, и поэтому даже сейчас, когда синтезировать можно *всё* или *практически всё*, подобные разработки нужны, как нужны свежая кровь и свежие идеи в любой сфере человеческой деятельности.

Новые подходы строятся либо на принципиально новых реакциях, либо на усовершенствовании и сочетании друг с другом старых. Замысел данной работы состоял в том, чтобы предложить короткую схему синтеза сочленённых карбоциклических систем – поликвинанов¹ и их аналогов, основанную на сочетании модифицированной реакции Николаса с циклизацией по Кханду-Посону. Такое совмещение возможно благодаря тому, что в обоих превращениях участвуют субстраты, содержащие комплекс тройной связи с карбонилом кобальта. Итак,

Целью работы была разработка эффективного метода синтеза дикобальт-гексакарбонильных (ДКГК) комплексов 1,6- и 1,7-енинов с использованием в качестве ключевой стадии модифицированной реакции Николаса, а также циклизация последних по Кханду-Посону.

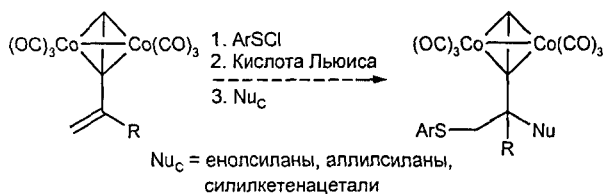
В рамках сформулированной цели были поставлены следующие задачи:

- выяснить возможность алкилирования по Николасу кремнийорганических

¹ Вообще, поликвинанами называют углеродные терпеновые полициклы, содержащие пятичленные кольца. Такие соединения в большом количестве выделены из различных живых организмов, и хотя массового применения они пока не нашли, интерес к ним синтетический и биологический – довольно велик. В данной работе речь пойдёт, в основном, об аналогах поликвинанов, содержащих дополнительно 4- и/или 6-членные циклы.

нуклеофилов (Nu_c), взяв в качестве электрофильных компонентов продукты присоединения арилсульфенхлоридов по двойной связи ДКГК комплексов 1,3-енинов (Схема 1);

Схема 1



- найти условия препаративного проведения этого превращения, оценить его общность и стереонаправленность;
- исследовать пути получения ДКГК комплексов 1,6- и 1,7-енинов с помощью показанной реакции и дополнительных превращений получаемых аддуктов;
- изучить циклизацию полученных субстратов по Кханду-Посону.

Научная новизна и практическая ценность работы.

Разработаны практически надёжные методики для проведения нескольких последовательных С-С сочетаний с высокой эффективностью и стереоизбирательностью. Объединённые в один протокол, они позволяют синтезировать сложные полициклические системы из простых субстратов в малое число стадий.

АПРОБАЦИЯ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ПУБЛИКАЦИИ.

По материалам диссертации опубликовано 5 статей в рецензируемых журналах. Отдельные части работы представлены на Международном симпозиуме по химии серы (Мадрид, 2004) и XI Молодёжной школе-конференции по органической химии (Москва, 2006).

ОБЪЁМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ.

Диссертация изложена на 92 страницах, состоит из 6 разделов (Введение, Обзор литературы, Обсуждение результатов, Экспериментальная часть, Выводы, Список цитированной литературы).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ ПО ДВОЙНОЙ СВЯЗИ ДКГК КОМПЛЕКСОВ СОПРЯЖЁННЫХ ЕНИНОВ.

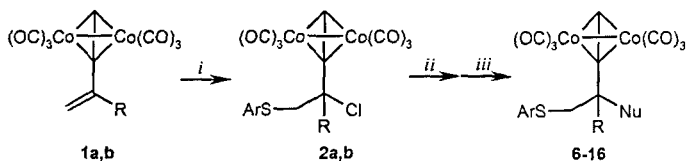
Классическая схема алкилирования по Николасу предполагает использование в качестве электрофилов ДКГК комплексов пропаргил-катиона или его аналогов, не содержащих каких-либо функциональных групп. В предложенном нами варианте проведения этой реакции реагентами служат β -арилтиозамещённые пропаргил-катионы, и реакция проводилась следующим образом (Схема 2):

[i] к раствору ДКГК комплекса 1,3-енина (**1a,b**) в дихлорметане прибавляли арилсульфенхлорид (ArSCl) при -70°C . Образующийся при этом аддукт (**2a,b**) не выделяли, поскольку при отогревании до -20°C он претерпевает элиминирование с образованием алкена **3**, а при водной обработке образует спирт **4**;

[ii] к раствору полученного *in situ* аддукта добавляли кислоту Льюиса;

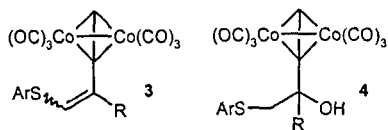
[iii] к полученной смеси добавляли С-нуклеофил (Nu_C) и выдерживали реакционную массу до полной конверсии хлораддукта.

Схема 2



$\text{Ar} = p\text{-ClC}_6\text{H}_4$; $\text{R} = \text{H}$ (**1a**, **2a**), Me (**1b**, **2b**).

i: ArSCl , CH_2Cl_2 , -70°C ; *ii*: Кислота Льюиса; *iii*: Nu_C (**5a-h**, см. Таблицы 1 и 2).

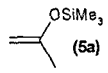
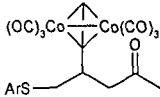
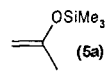
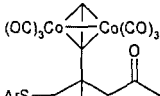
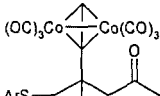
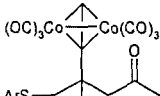
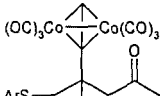
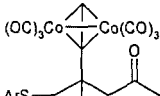
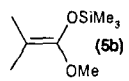
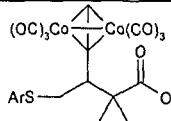
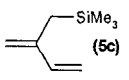
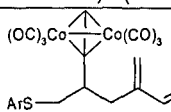
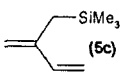
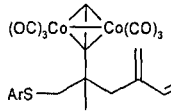
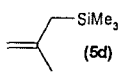
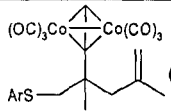
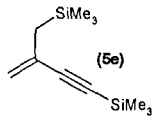
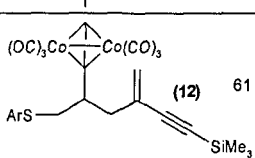


Мы проварьировали несколько параметров реакции (см. сведённые в Таблицах 1 и 2 данные) и установили, что:

- предложенная схема алкилирования успешно реализуется для широкого круга нуклеофильных субстратов (**5a-h**), реакционная способность

которых (параметр N) по шкале Майра лежит в интервале от 4.4 (для **5d**) до 9.0 (для **5b**)².

Таблица 1


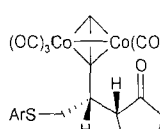
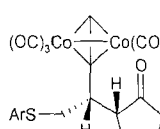

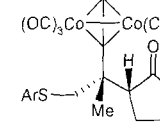
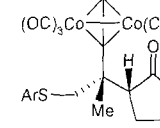
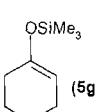
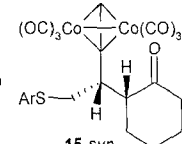
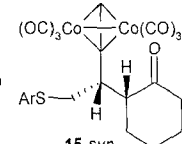
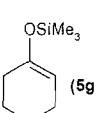
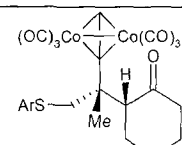
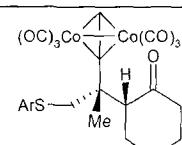
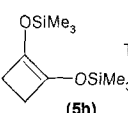
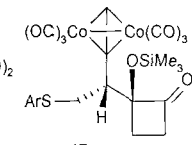
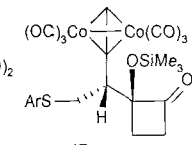
№	Енин	Nu _C	Кислота Льюиса	Продукт	Выход (%)	Условия
1	1a		EtAlCl ₂		90	-30°C, 24 ч.
2	1b		EtAlCl ₂		96	-30°C, 24 ч.
			TMSOTf		40	
			Bu ₂ BOTf		38	
			LiClO ₄ /MeNO ₂		27	
		AgSbF ₆		40		
3	1a		EtAlCl ₂		94	-70°C, 30 мин.
4	1a		EtAlCl ₂		81	-30°C, 24 ч.
5	1b		EtAlCl ₂		82	-30°C, 24 ч.
6	1b		EtAlCl ₂		80	-30°C, 24 ч.
7	1a		EtAlCl ₂		61	-30°C, 24 ч.

- для электрофильной активации хлорадукта можно применять различные по характеру кислоты Льюиса, однако, самым эффективным для этой цели оказался EtAlCl₂ (ср. данные в п. 2, Таблица 1).

² Параметр N – величина логарифмическая, и она означает, что в данном случае разница в скоростях реакций этих двух нуклеофилов с одним и тем же электрофилом может составить свыше 4 порядков.

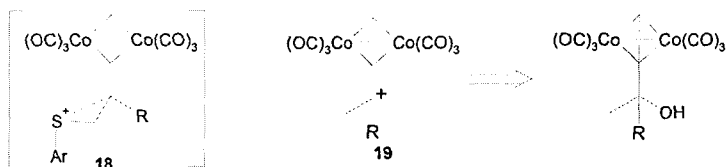
- для большинства случаев (за исключением более активных Nu_c **5b** и **5f**) реакции протекают до конца лишь при длительном выдерживании (24 ч.) при -30°C ;
- алкилирование прохиральных енолсиланов **5f-h** может протекать с высокой стереоизбирательностью, если исходным субстратом служит ДКГК комплекс винилацетилена **1a** (Таблица 2, пп. 1, 3, 5); при этом соотношение диастереомеров зависит от используемой кислоты Льюиса (ср. данные в пп. 1 и 3).

Таблица 2

№	Енин	Nu_c	Кислота Льюиса	Продукт	Выход (%)	dr (<i>syn</i> : <i>anti</i>)	Условия	
1	1a		(5f)	EtAlCl_2		94	3 : 1	-60°C , 2 ч.
				$(\text{OC})_3\text{Co}$		55	10 : 1	
				TMSOTf		54	10 : 1	
				Bu_2BOTf		40	20 : 1	-30°C , 24 ч.
				AgSbF_6		88	12 : 1	
		$\text{ZnCl}_2/\text{Et}_2\text{O}$	13-syn	86	17 : 1			
		TiCl_4						
2	1b		(5f)	EtAlCl_2		95	2.5 : 1	-60°C , 2 ч.
				$(\text{OC})_3\text{Co}$		57	3.3 : 1	
				TMSOTf		52	3.0 : 1	-30°C , 24 ч.
		Bu_2BOTf		55	3.0 : 1			
		AgSbF_6	14-syn					
3	1a		(5g)	EtAlCl_2		86	7 : 1	
				$(\text{OC})_3\text{Co}$		83	10 : 1	-30°C , 24 ч.
				TMSOTf		85	12 : 1	
		$\text{ZnCl}_2/\text{Et}_2\text{O}$	15-syn					
		TiCl_4						
4	1b		(5g)	EtAlCl_2		87	2.5 : 1	-30°C , 24 ч.
				$(\text{OC})_3\text{Co}$				
		TMSOTf						
		AgSbF_6	16-syn					
5	1a		(5h)	$(\text{OC})_3\text{Co}$		93	6 : 1	-30°C , 24 ч.
				$\text{TiCl}_4(i\text{-PrO})_2$				
		TMSOTf						
		AgSbF_6	17-syn					

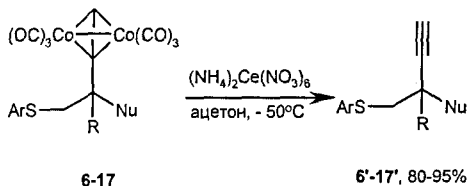
Сtereoхимический анализ аддуктов **13** и **15** был выполнен с применением двумерной спектроскопии ЯМР. Установлено, что в реакциях преимущественно образуются *syn*-изомеры. Для остальных соединений (**14**, **16** и **17**) пространственное строение было принято по аналогии. Было сделано предположение, что “истинным” электрофилом во всех показанных превращениях является промежуточный неплоский мостиковый катион **18** (Схема 3). В нём карбокатионный центр дополнительно стабилизируется парой электронов атома серы, и, видимо, именно это обеспечивает наблюдаемую стереоселективность реакции. Стоит отдельно отметить, что “классические” катионы Николаса (например, **19**), получаемые из соответствующих карбинолов при обработке сильными кислотами, в аналогичных случаях реагируют без какой-либо стереоселективности.

Схема 3



Все полученные комплексы **6-17** далее переводились в незащищённые ацетилены **6'-17'** с помощью стандартной реакции окислительной декомплексации, которая в большинстве случаев протекала количественно (Схема 4).

Схема 4



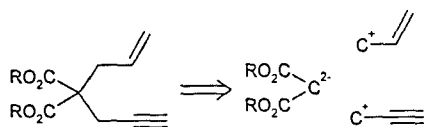
Таким образом, предложенная схема может служить надёжным методом синтеза полифункциональных алкинов. К числу достоинств метода стоит отнести простоту исполнения (вся цепочка превращений осуществляется в одну

операционную стадию), высокие выходы, структурное разнообразие субстратов и, следовательно, продуктов.

2. Синтез 1,6- и 1,7-енинов, их циклизация по Кханду–Посону.

Внутримолекулярная реакция Кханда–Посона позволяет в одну стадию превращать линейные 1,6- и 1,7-енины (точнее, их ДКГК комплексы) в бициклические продукты; при этом общая эффективность схем с её участием зависит, естественно, и от доступности самих ениновых субстратов. Большинство методических работ по этой реакции было выполнено на примере простейших производных малоната (см. Рисунок 1), тогда как в полных синтезах приходится каждый раз отдельно продумывать методологию синтеза субстрата, поскольку никаких более или менее общих подходов не существует.

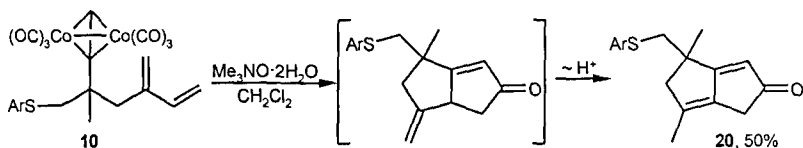
Рисунок 1



Мы же хотели создать именно общий подход, поэтому разработали несколько вариантов синтеза таких субстратов на основе рассмотренной выше реакции Николаса.

Аддукты **9** и **10**, полученные прямым алкилированием силильного производного изопрена **5c** (Таблица 1), уже содержат требуемый 1,6-ениновый фрагмент. Мы провели циклизацию **10** в стандартных условиях окисления триметиламин-*N*-оксидом и получили бициклическое производное **20** с выходом 50% (Схема 5). Енин **9** в этих условиях тоже циклизуется, но соответствующий продукт не был выделен ввиду его нестабильности.

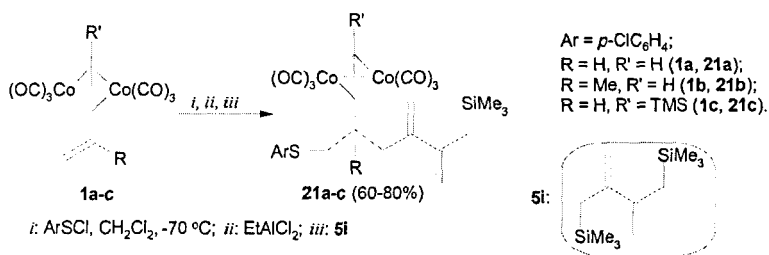
Схема 5



Тем не менее, на этом примере был продемонстрирован принцип одностадийного синтеза субстрата для циклизации и, в целом, короткой сборки диквинана. Это направление представлялось перспективным, и с целью его развития мы по той же реакции синтезировали несколько однотипных 1,6-енинов (**21a-c**) из бис-силилированного диена **5i** (Схема 6).

Диен **5i** благодаря наличию двойного симметричного аллилсилилового фрагмента является бис-функциональным нуклеофилом, а значит, допускает возможность дополнительного наращивания углеродной цепи и разветвления общей схемы.

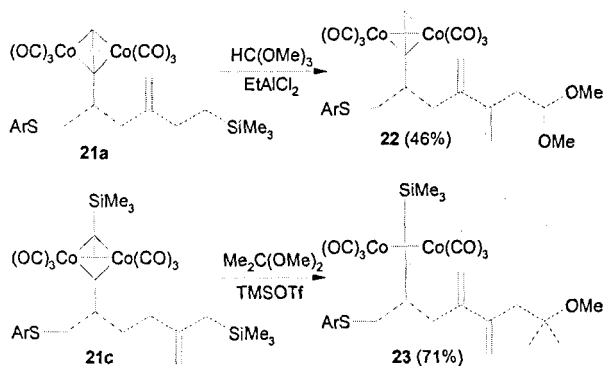
Схема 6



Мы подобрали условия для его избирательной моно- и бис-функционализации. Примеры получения бис-алкильных производных приведены на Схеме 7.

Ацеталь **22** был получен из аллилсилана **21a** обработкой ортомуравьиным эфиром в присутствии EtAlCl₂, а производное **23** получали из **21c** и 2,2-диметоксипропана в стандартных условиях реакции Мукаями.

Схема 7

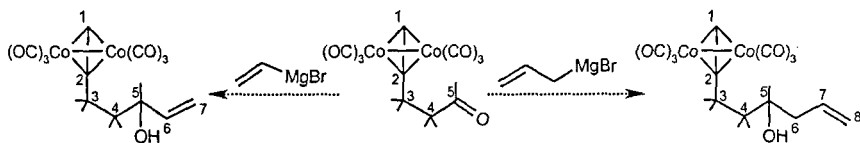


Отметим, что несимметричная бис-функционализация чего угодно есть задача, как правило, нетривиальная, так что даже умеренный общий выход всё равно стоит считать удачей.

К сожалению, циклизацию ни одного из полученных енинов **21-23** провести не удалось – как в стандартных условиях лигандного обмена в кобальтовых комплексах, так и с привлечением альтернативных металлкарбонильных комплексов. Вероятно, причиной тому является наличие сопряжённой двойной связи в диене, которая в циклизации не участвует, но в конформации, благоприятствующей этой циклизации, оказывается в невыгодном *экзо*-положении, повышая таким образом барьер активации. Из-за этой неудачи данная стратегия не получила продолжения.

Пропаргилирование енолсиланов согласно Схеме 2 позволяет получать разнообразные 5-кетоалкины (например, соединения **6, 7, 13-17**, Таблицы 1 и 2), от которых к целевым енинам один шаг – присоединение винильного (для 1,6-) или аллильного (для 1,7-) реагентов Гриньяра (Схема 8).

Схема 8



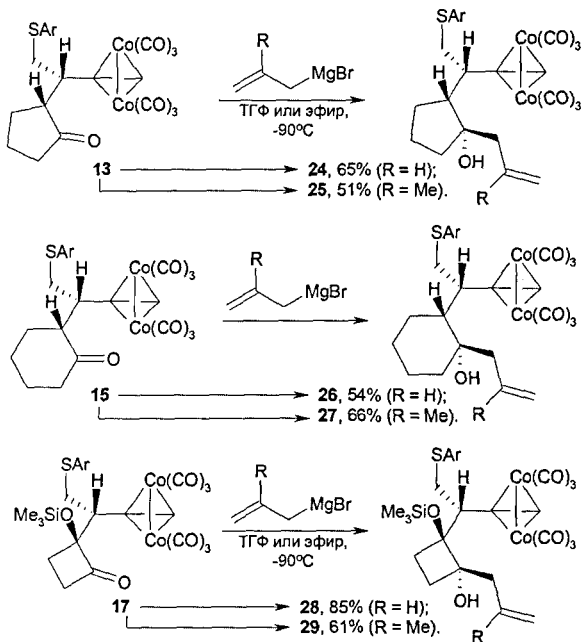
Проблема в том, что все предпринимавшиеся ранее попытки (собственные и описанные в литературе) присоединения каких-либо карбанионных реагентов к соединениям, содержащим ДКГК фрагмент, заканчивались провалом в силу очень высокой склонности последних к лигандному обмену с нуклеофилами.

Тем не менее, мы провели серию экспериментов с несколькими из упомянутых кетоалкинов, в которых проварьировали различные условия: температуру, растворитель, природу карбанионного реагента и т.д. Выяснилось, что провести прямое винилирование не удаётся – ни под действием магний-, литий- и цинкорганических реагентов, ни с добавками кислот Льюиса, ни с применением щадящих церийорганических производных. Во всех случаях наблюдалось осмоление реакционных смесей или возвращение исходных в неизменном виде. Тем удивительнее было обнаружить, что аллилирование соединений **13, 15 и 17**

непосредственно *аллилмагнибромидом* и *металлмагниихлоридом* происходило мгновенно уже при -90°C с образованием с хорошими (!) выходами соответствующих аддуктов **24-29** (Схема 9).

Данные кетоны были выбраны, поскольку они были получены в виде обогащённых диастереомерных смесей (на Схеме приведены лишь мажорные изомеры), а нам непременно требовалась высокая стереохимическая чистота исходных (по той же причине кетоны **14** и **16** не были взяты в работу).

Схема 9

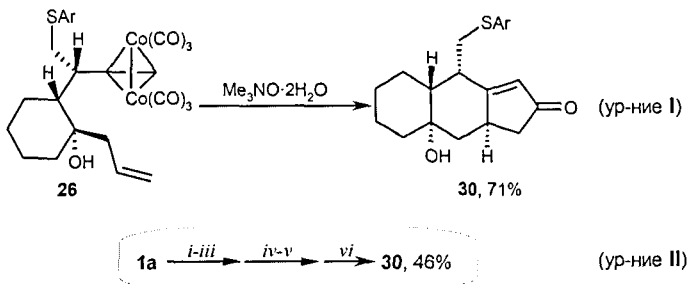


Мы установили, что во всех случаях присоединение протекает стереоспецифично, т.е. в реакционных смесях присутствуют только приведённые на Схеме продукты *транс*-присоединения к *syn*-изомеру, и никакие другие продукты не детектируются.

Из всех полученных 1,7-енинов относительно легко подвергался циклизации только один – **26**. Его обработка стандартным реагентом ($\text{Me}_3\text{NO}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$) привела к стереоспецифичному превращению в соответствующий трициклический продукт **30** (один диастереомер!) с выходом 71% (Схема 10, ур-ние I). Для этого

случая мы даже смогли предложить процедуру *one-pot* синтеза трицикла **30** непосредственно из **1a** с высоким общим выходом (Схема 10, ур-ние II).

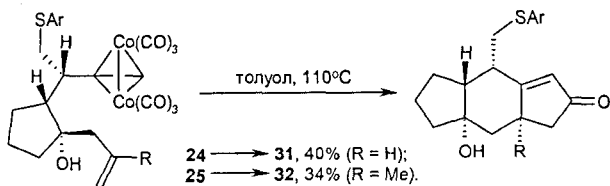
Схема 10



i: ArSCl; *ii*: ZnCl₂/Et₂O; *iii*: **5g**; *iv*: AlMgBr; *v*: H₂O; *vi*: Me₃NO·2H₂O.

Для циклизации остальных субстратов мы перебрали множество самых разнообразных методик³ и нашли, что в опробованных условиях енин **27**, а также циклобутановые производные **28** и **29** не циклизуются вовсе, а циклопентаны **24** и **25** образуют соответствующие трициклические продукты **31** и **32** только в условиях термоллиза в толуоле и с умеренными выходами (Схема 11).

Схема 11

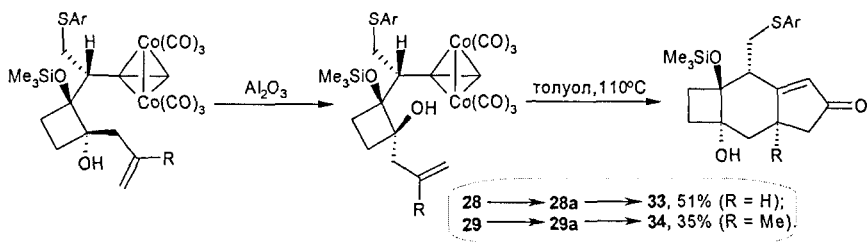


Обнаруженная низкая эффективность циклизации металильных производных выглядит неожиданной, поскольку обычно наоборот – наличие метильной группы именно в этом положении двойной связи эту циклизацию облегчает. Что касается циклобутанов **28** и **29**, то здесь причиной неудачи является, по-

³ К настоящему моменту в литературе насчитывается порядка двух десятков более или менее общих процедур (специфические не в счёт) для проведения циклизации по Кханду-Посону. Этот набор включает окислительную и восстановительную декомплексации, промотирование нуклеофильными лигандами, термоллиз и т.д. Универсальной рабочей методики до сих пор нет.

видимому, *транс*-конфигурация аллильного и пропаргильного заместителей. Рассмотрение молекулярных моделей показало, что в этом случае такая конфигурация может препятствовать образованию свёрнутой конформации, обеспечивающей возможность циклизации. Однако, тут неожиданно было обнаружено (и однозначно подтверждено), что карбинолы **28** и **29** при хроматографии на окиси алюминия претерпевают количественную эпимеризацию по третичному атому углерода, связанному с OH-группой, давая соответственно соединения **28a** и **29a** с *цис*-расположением углеродных заместителей (Схема 12). Термолиз последних позволил получить целевые 4/6/5-сочленённые карбоциклы **33** и **34** с четырьмя стереогенными центрами в виде индивидуальных стереоизомеров.

Схема 12



Для этой части работы, в которой обсуждается синтез и циклизация 1,7-енинов (Схемы 9-12), необходимо дать отдельное заключение.

Самым существенным результатом здесь является, по мнению автора, находка — что можно провести прямую реакцию Гриньяра с субстратами, чувствительными к действию нуклеофилов, каковыми (субстратами) являются ДКГК комплексы алкинов. Показанные реакции аллилирования протекали практически без осечек, и благодаря этому обстоятельству общая схема получения 1,7-енинов приобретала особую привлекательность: всего две стадии, вариативность, высокая стереоизбирательность и хороший выход.

Скромные результаты, полученные на стадии циклизации, свидетельствуют о том, что более или менее надёжно реакция Кханда-Посона работает лишь на простых моделях,⁴ а для более сложных случаев её применимость мало изучена.

⁴ Примером могут служить показанные на Рисунке 1 (с. 7) производные малоната.

Остаётся добавить, что задача получения 1,7-енинов (равно как и 1,6-енинов) всё равно стоит особняком и не теряет актуальности, поскольку в последнее десятилетие появилось внушительное число альтернативных циклизаций, в основе которых лежит метатезис 1,6- и 1,7-енинов с участием комплексов различных переходных металлов. Последнее соображение, а также ряд других, которые будут приведены ниже, заставили нас вновь (и по-новому) обратиться к задаче синтеза 1,6-енинов из 5-кетоалкинов.

Хотя решить эту задачу в одно действие согласно Схеме 8 не удавалось,⁵ можно было ожидать, что со временем такое решение будет найдено благодаря возникновению каких-нибудь нестандартных приёмов (новых реагентов, условий и т.п.). Тем временем следовало проверить обходные пути синтеза, чтобы решить всю задачу “синтез субстрата/циклизация” целиком и убедиться в целесообразности поиска более лаконичных подходов. Для этого мы адаптировали Схему 8, удлинив её на две стадии – снятия (А) и обратной постановки (В) ДКГК защиты тройной связи (Схема 13). При этом стадия А уже была отработана нами на предыдущем этапе работы (см. Схему 4), а стадию В вовсе не обязательно проводить как отдельную операцию – обычно её можно совместить с дальнейшей циклизацией (см. последующие Схемы).

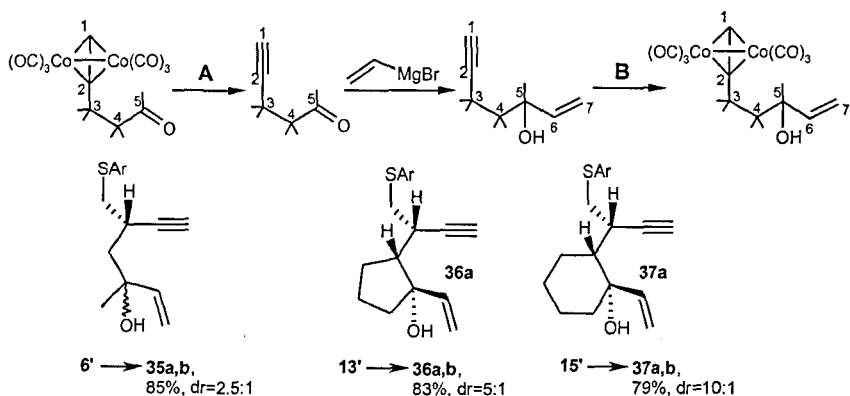
Таким образом, кетоны **6'**, **13'** и **15'**, полученные на стадии А соответственно из **6**, **13** и **15**, вводились в реакцию с избытком *винилмагнийбромида*, давая соответствующие аллильные спирты с высокими выходами в виде бинарных смесей диастереомеров⁶ **35a,b-37a,b** (Схема 13).

На Схеме 14 показано превращение смеси енинов **35a,b** в бициклические продукты по реакции Кханда-Посона. Мы установили, что в результате последовательной обработки **35a,b** *дикобальтоктакарбонил*ом (стадия В) и *N*-оксидом образуются аддукты **38a,b** с хорошим суммарным выходом.

⁵ См. комментарии к Схеме 8 на с. 9.

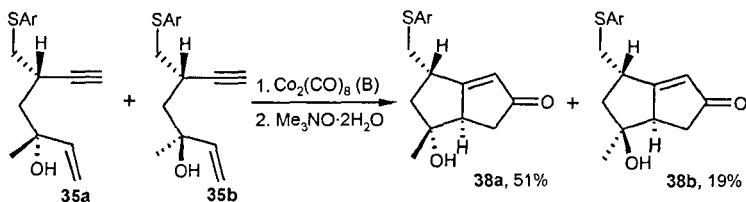
⁶ Разделить эти смеси хроматографически не удалось, поэтому стереохимический анализ изомеров был выполнен для продуктов последующей циклизации (а для **36** принят по аналогии). Для соединений **36** и **37** на Схеме представлены только мажорные стереоизомеры **36a** и **37a**.

Схема 13



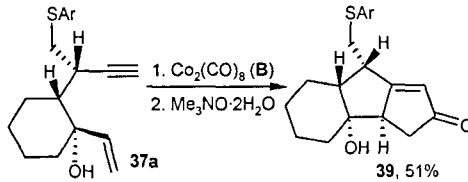
Соотношение **38a/38b** соответствует соотношению исходных эписмеров **35a/35b**, равно как соответствуют друг другу конфигурации стереогенных центров в парах **35a/38a** и **35b/38b**, из чего можно сделать вывод о стереоспецифичности циклизации каждого из эписмеров.

Схема 14



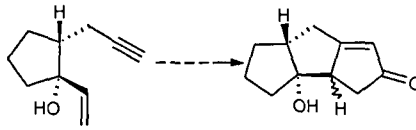
Для моноциклических субстратов **36a,b** и **37a,b** циклизацию проводили в аналогичных условиях. Из смеси **37a,b** был получен единственный стереоизомер **39**, то есть в целевую реакцию вступал только мажорный изомер **37a** (Схема 15), а обнаружить (и определить) продукты каких-либо превращений **37b** не удалось. Из циклопентанов **36a,b** трициклические производные не получались; в ряде случаев в продуктах окисления *N*-оксидом соответствующих ДКГК комплексов можно было зафиксировать исходные енины.

Схема 15



Неудача с циклизацией циклопентановых производных **36a,b**, должно быть, обусловлена *транс*-расположением винильного и пропаргильного заместителей. Как показано на Рисунке 2 для модельной структуры, циклизация субстрата с подобным расположением этих заместителей должна приводить к триквинану с *транс*-сочленением колец, что обычно трудно достижимо.

Рисунок 2



Дополнительным фактором, препятствующим циклизации, могло стать *цис*-расположение пропаргильной и гидроксильной групп, благодаря которому последняя способна эффективно участвовать в лигандном обмене при атоме кобальта, блокируя включение двойной связи. Результаты, изложенные в следующем разделе, свидетельствуют о правоте такого предположения.

В начале этого раздела мы заявляли о намерении разработать общие подходы к синтезу ениновых субстратов для циклизации Кханда-Посона, а впоследствии определили задачу шире – как вообще поиск общих путей синтеза 1,6- и 1,7-енинов. Полагаем, что с этой задачей справились, поскольку во всех рассмотренных схемах задействованы доступные, варьируемые по структуре реагенты, а сами реакции протекают с высокой стереоизбирательностью и хорошими выходами.

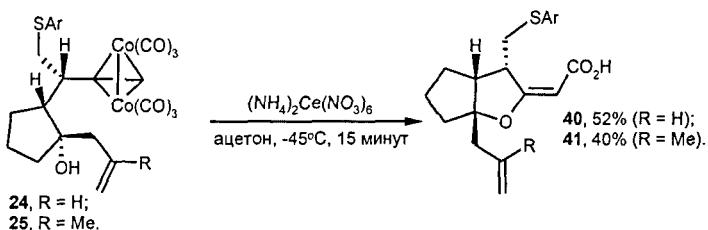
Подводя итоги по той части нашей работы, в которой изучалась возможность использования полученных нами енинов как субстратов для циклизации Кханда-Посона, следует признать, что далеко не во всех случаях удалось провести это превращение. Тем не менее, на ряде примеров мы показали, что

развиваемый нами подход вполне приложим для решения задач синтеза как диквинанов (Схемы 5 и 14), так и тривинанов, содержащих системы 6-6-5 (Схема 10), 5-6-5 (Схема 11), 4-6-5 (Схема 12) и 6-5-5 (Схема 15) линейно сочлененных циклов.

3. ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЕ АЛКОКСИКАРБОНИЛИРОВАНИЕ ТРОЙНОЙ СВЯЗИ.

В ходе работы с гомоаллильными спиртами, получаемыми с помощью аллильных реагентов Гриньяра согласно Схеме 9, мы обнаружили уникальное превращение – в стандартных условиях окислительной декомплексации *церийаммонийнитратом* ожидаемые алкины образовывались в следовых количествах; основными же компонентами реакционных смесей оказывались высокополярные вещества, в которых согласно данным ¹³C ЯМР присутствовала карбоксильная группа. Кроме того, во всех спектрах прослеживались схожие наборы сигналов независимо от структуры исходного спирта. В случае циклопентанолов **24** и **25** такие продукты были выделены с приемлемыми выходами и охарактеризованы методами РСА и ЯМР; установлено, что под действием цериевого окислителя соединения **24** и **25** превращаются в бициклические кислоты **40** и **41**, соответственно (Схема 16).

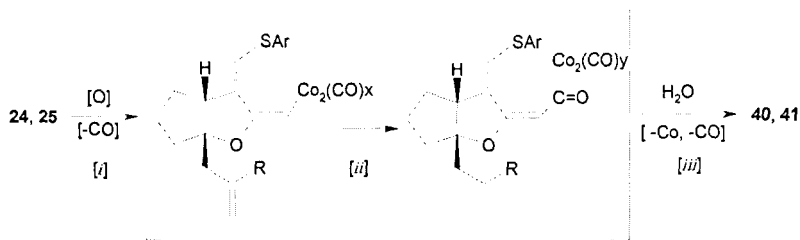
Схема 16



Внутримолекулярная циклизация γ -гидроксиалкинов, сопровождаемая карбонилированием с последующим окислением, в литературе описана, и притом как общий метод получения β -алкоксиакрилатов. Эта реакция проводится в условиях окисления метанольных растворов γ -гидроксиалкинов бензохиноном в атмосфере CO и катализируется комплексами палладия (II). Сведений о том, что субстратом и одновременно источником карбонила может быть ДКГК комплекс γ -гидроксиалкина, в литературе, насколько нам известно, не имеется.

Механизм реакции принят нами по аналогии с описанным в литературе. Он включает три ключевые стадии (Схема 17): (i) окислительное декарбонилирование ДКГК группы и внутримолекулярное нуклеофильное присоединение ОН-группы по тройной связи, (ii) внедрение СО по связи кобальт-углерод с образованием ацилкобальтового интермедиата и (iii) гидролитическое окислительное расщепление последнего с образованием продукта.

Схема 17



В рамках этой работы мы не изучали общность этого процесса для ДКГК комплексов других гидроксикальцинов, однако, считаем, что такая реакция может оказаться препаративно полезной.

ВЫВОДЫ

1. Предложена новая схема алкилирования кремнийорганических нуклеофилов по Николасу, в которой в качестве электрофильных компонентов использованы продукты присоединения арилсульфенхлоридов по двойной связи ДКГК комплексов 1,3-енинов.
2. Найдены условия для эффективного получения различных функционально замещённых алкинов по модифицированной реакции Николаса.
3. Предложен вариант получения ДКГК 1,6-енинов с помощью показанной реакции.
4. Обнаружена возможность прямого аллилирования ДКГК комплексов 5-кетоалкинов, позволяющая получать широкий набор функционально замещённых ДКГК комплексов 1,7-енинов.
5. Разработан общий путь постадийного превращения ДКГК комплексов 5-кетоалкинов в производные 1,6-енинов.
6. Изучена циклизация полученных ениновых субстратов по Кханду–Посону и показана принципиальная применимость предлагаемого подхода как для получения диквинанов, так и для синтеза линейно сочленённых триквинанов, содержащих варьируемые комбинации 4-, 5- и 6-членных циклов.
7. Обнаружено новое превращение ДКГК комплексов 5-гидроксиалкинов, которое протекает как внутримолекулярное алкоксикарбонилирование тройной связи.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ

Статьи

1. **В. В. Туманов**, Г. В. Затонский, В. А. Смит. “Новые подходы к синтезу 1,6-енинов – субстратов для циклизации по Посону–Кханду”. *Известия РАН, сер. хим.* **2003**, *11*, 2327.
2. А. О. Антипова, **В. В. Туманов**, W. A. Smit. “2,3-Bis[(trimethylsilyl)methyl]-1,3-butadiene as a versatile bis-nucleophilic reagent for the preparation of polyfunctional 1,3-diene derivatives”, *Mendeleev Communications* **2007**, *17*, 80.
3. I. K. Sagamanova, **V. V. Tumanov**, W. A. Smit, G. V. Zatonky. “A Concise Pathway toward the Preparation of the Linearly Fused 6-6-5 and 6-5-5 Carbocyclic Ring Systems Related to the Natural Polyquinanes”. *Mendeleev Communications* **2008**, *18*, 203.
4. I. K. Sagamanova, **V. V. Tumanov**, W. A. Smit. “An Unusual Pathway of the Oxidative Transformation of Dicobalthexacarbonyl Complexes of γ -Hydroxyalkynes”. *Mendeleev Communications* **2008**, *18*, 205.
5. **V. V. Tumanov**, G. V. Zatonky, W. A. Smit. “A Novel Approach towards the Preparation of Functionalized Alkyne Derivatives via ArS-Mediated A_{dE} Reaction of Cobaltcarbonyl Complexed Conjugated Enynes”, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2156.

Тезисы докладов на конференциях

1. **V. V. Tumanov**, W. A. Smit. “ArS-Mediated A_{dE} Reaction of Cobaltcarbonyl Complexed Conjugated Enynes”, 21st International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur, ISOCS XXI, Madrid, Spain, 4-9 July 2004. Book of Abstracts, p. 49.
2. А. О. Антипова, **В. В. Туманов**, В. А. Смит. “2,3-Бис-(триметилсилилметил)-бутадиен как бис-нуклеофил в реакциях электро-фильного присоединения”. IX Научная школа-конференция по органической химии: тезисы докл. : Москва, 11-15 декабря 2006 г. – М. : Информ-Знание, 2006, с. 201.

Заказ № 07-а/11/10 Подписано в печать 01.11.2010 Тираж 100 экз. Усл. п.л. 1



ООО "Цифровичок", тел. (495) 649-83-30
www.cfr.ru ; e-mail:info@cfr.ru