

На правах рукописи

ПЕТРОВ ДМИТРИЙ АНАТОЛЬЕВИЧ

**КАТАЛИТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ЦИКЛИЧЕСКИХ АЦЕТАЛЕЙ
С ДИАЗОКАРБОНИЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата химических наук

Уфа - 2002

Работа выполнена на кафедре «Общая и аналитическая химия» Уфимского государственного нефтяного технического университета и в лаборатории металлоорганического синтеза и катализа Института органической химии Уфимского научного центра Российской Академии наук

Научные руководители: доктор химических наук, профессор
Злотский Семен Соломонович,
кандидат химических наук,
старший научный сотрудник,
Султанова Римма Марсельевна

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
Проскурнина Марина Валентиновна
доктор химических наук,
Левашова Вера Ивановна

Ведущая организация Башкирский государственный
медицинский университет

Защита диссертации состоится 26 декабря 2002 года в 15⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 212.289.01 в Уфимском государственном нефтяном техническом университете по адресу: 450062, Уфа, ул. Космонавтов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского государственного нефтяного технического университета и в научной библиотеке Института органической химии УНЦ РАН

Автореферат разослан ноября 2002 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
профессор

А.М. СЫРКИН

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Циклические ацетали и их гетероаналоги широко применяются в органическом синтезе как реагенты, полупродукты, исходные вещества при получении биологически активных объектов и препаратов. Среди их реакций важное значение имеют превращения под действием карбенов различного строения. Особо следует выделить реакции циклических ацеталей с алкоксикарбонилкарбенами, генерируемыми из диазоуксусных эфиров. Известно, что они способны внедряться по связям углерод-кислород циклоацетального фрагмента с образованием ценных многофункциональных гетероциклических соединений. Поэтому изучение влияния структуры циклических ацеталей на регио- и стереоселективность их каталитического взаимодействия с диазокарбонильными соединениями является актуальной задачей.

Работа выполнена в соответствии с заданием Минобразования России по тематическому плану «Исследование взаимодействия гетероциклов с диазокарбонильными соединениями с целью получения аналитических реактивов и реагентов широкого спектра действия» на 2001-2005 гг. в рамках плана МНТП «Научные основы методов получения малотоннажных химических продуктов», федеральной целевой программы «Интеграция» (грант №10-1.5Д/2000) и специальной программы Российской академии наук по поддержке молодых ученых России (грант № 136).

Цель работы:

- изучение закономерности взаимодействия циклических ацеталей и их гетероаналогов с диазокарбонильными соединениями в присутствии кислотных и металлокомплексных катализаторов;
- определение условий реакции, обеспечивающих высокую регио- и стереоселективность образования продуктов.

Научная новизна. Впервые изучено влияние структуры ацеталей и кеталей на регио- и стереоселективность их взаимодействия с диазокарбонильными соединениями.

Установлено, что в ходе реакции селективно образуются продукты внедрения алкоксикарбонилкарбена по связи O(1)-C(2) несимметричных 1,3-диоксациклоалканов.

Показано, что несимметричные 1,3-диоксоланы образуют 2,3,5-тризамещённые 1,4-диоксаны с экваториальным расположением заместителей.

Предложен новый каталитический метод синтеза замещённых 1,4-диоксепанов, 1,4-оксатианов и 1,4-оксазинов путём внедрения метоксикарбонилкарбена, генерируемого из метилдиазоацетата, по связи C-O и C-S в присутствии медь- и родийсодержащих катализаторов.

Практическая ценность работы. Подобраны условия реакции диазоуксусного эфира с несимметричными 1,3-диоксациклоалканами, обеспечивающие высокую регио- и стереоселективность образования продуктов.

Найдены условия селективного внедрения алкоксикарбонилкарбена по связи углерод-гетероатом гетероаналогов циклических ацеталей.

Установлено влияние природы гетероатома на региоселективность взаимодействия алкоксикарбонилкарбенов с 1,3-оксагетероциклопентанами

Результаты работы использованы в рамках КНТП Реактив для разработки научно-технической документации синтеза реактивов.

Разработаны лабораторные методики 4-х новых веществ для использования в качестве реактивов: метилового эфира 2-фенил-1,4-оксатиан-3-карбоновой кислоты; метилового эфира 3-фенил-4-изобутил-1,4-оксазин-2-карбоновой кислоты; метилового эфира 3-фенил-5-метил-1,4-диоксан-2-карбоновой кислоты; этилового эфира 3-фенил-5-хлорметил-1,4-диоксан-2-карбоновой кислоты. Данные соединения включены в перечень заказных реактивов.

Апробация работы. Результаты работы доложены и обсуждены на Молодежной научной школе «Органическая химия в XX веке» (Москва, 2000), XIII и XIV Международных научно-технических конференциях «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» (Тула, 2000 и Уфа, 2001), Молодежных научных школах по органической химии (Екатеринбург, 2000 и 2002), Международной конференции «Modern Problems of Aliphatic Diazo Compounds Chemistry» (S.-Petersburg, 2000), I Всероссийской конференции по химии гетероциклов памяти А.Н.Коста (Суздаль, 2000), 9th Meeting on Stereochemistry (Prague, Czech Republic, 2002), Международной конференции «Органический синтез в новом столетии» (С. – Петербург, 2002).

Публикации. По теме диссертации опубликованы 5 научных статей, 9 тезисов докладов на конференциях.

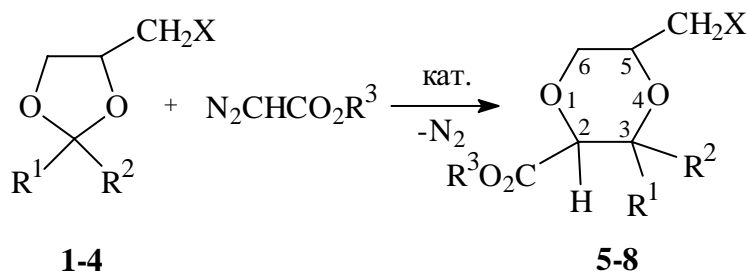
Структура и объём диссертации. Диссертационная работа изложена на 102 страницах машинописного текста и включает обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список литературы (112 наименований), 3 таблицы и 5 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Каталитические реакции пятичленных гетероциклов с алкилдиазоацетатами

Мы изучили взаимодействие полизамещённых 1,3-диоксоланов **1-4*** с алкилдиазоацетатами. В результате реакции получены 1,4-диоксаны **5-8** - продукты внедрения алкоксикарбонилкарбена по C(2)-O(1) связи (табл. 1). При этом возможные продукты внедрения алкоксикарбонилкарбена по связи C(2)-O(3) в реакционной массе не были обнаружены.

* - 1,3-диоксоланы **1** и **3** представляют собой смесь *цис*-, *транс*-изомеров (соотношение 45 : 55)



- 1, 5:** $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3=\text{CH}_3$, $\text{X}=\text{H}$;
2, 6: $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{CH}_3$, $\text{X}=\text{H}$;
3, 7: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3=\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{X}=\text{Cl}$;
4, 8: $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3$, $\text{R}^3=\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{X}=\text{Cl}$

Таблица 1

Влияние природы катализатора на выход продуктов реакции диазоуксусного
 эфира с несимметричными 1,3-диоксоланами **1-4**
 (Условия опытов: время реакции – 3 часа)

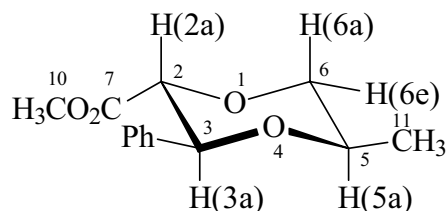
Катализатор	Темпе- ратура, °C	R ¹	R ²	R ³	X	Мольное соотношение реагентов кат : диазо- эфир : (1-4)	Продукты реакции (выход, %)
BF ₃ ·O(C ₂ H ₅) ₂	95	H	C ₆ H ₅	CH ₃	H	0,05 : 1 : 5	5 (99)
		CH ₃	CH ₃	CH ₃	H		6 (40)
		H	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	Cl		7 (55)
		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Cl		8 (17)
Cu(CF ₃ SO ₃) ₂	95	H	C ₆ H ₅	CH ₃	H	0,01 : 1 : 5	5 (91)
		CH ₃	CH ₃	CH ₃	H		6 (56)
		H	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	Cl		7 (70)
		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Cl		8 (20)
Rh ₂ (CH ₃ CO ₂) ₄	40	H	C ₆ H ₅	CH ₃	H	0,01 : 1 : 1,5	5 (61)
		CH ₃	CH ₃	CH ₃	H		6 (8)
		H	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	Cl		7 (15)
		CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Cl		8 (<1)

Установлено, что выход продуктов взаимодействия алкилдиазоацетата с замещёнными 1,3-диоксоланами **1-4** определяется природой центрального атома катализатора. Тот факт, что взаимодействие диазоуксусного эфира лучше протекает с производными бензальдегида **1** и **3**, хорошо согласуется с механизмом 1,2-анионной перегруппировки. В соответствии с этим механизмом мигри-

рующая группа в переходном состоянии представляет собой свободный радикал, и наличие заместителей, стабилизирующих его благодаря сопряжению, способствует протеканию процесса. По этой же причине введение атома хлора ведёт к снижению реакционной способности 1,3-диоксоланов, и, как следствие, уменьшению выхода соответствующих 1,4-диоксанов.

Структура и пространственное строение выделенных соединений **5-8** установлены на основании данных спектров ЯМР ^1H и ^{13}C с привлечением NOE-эксперимента.

В спектре ЯМР ^{13}C соединения *транс-5* наличие сигналов в области 65-80 м.д., принадлежащих атомам углерода, находящимся в α -положении к атомам кислорода, типично для 1,4-диоксанового фрагмента.

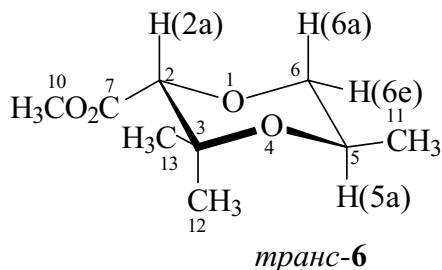


транс-5

В спектре ЯМР ^1H 1,4-диоксана *транс-5* дублетные сигналы 4.04 м.д. и 4.68 м.д., как следует из литературных данных, относятся к протонам при углеродных атомах C(2) и C(3), связанных с метоксикарбонильной и фенильной группами соответственно. При насыщении дублета 4.04 м.д., принадлежащего протону H(2a), наблюдается NOE - эффект ($\eta=4\%$) на аксиальном протоне H(6a), что доказывает аксиальное расположение протона H(2a). Величина вицинальной КССВ $^3J_{\text{H}(2\text{a})\text{H}(3\text{a})} = 9,1$ Гц также указывает на диаксиальную ориентацию протонов H(2a) и H(3a) и, соответственно, диэкваториальное расположение метоксикарбонильной и фенильной групп (из литературных данных известно, что *транс*-расположенным протонам соответствует вицинальная КССВ лежащая в области 7-12 Гц, а *цис*-расположенным – в области 2-6 Гц).

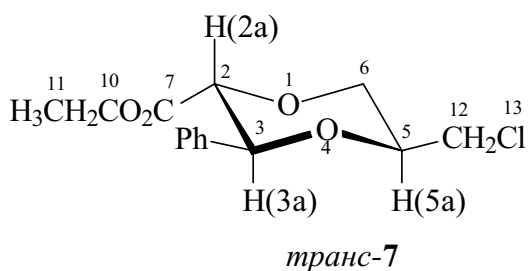
Аксиальную ориентацию протона H(5a) подтверждают величины вицинальных КССВ: $^3J_{\text{H}(5\text{a})\text{H}(6\text{a})} = 10,15$ Гц, $^3J_{\text{H}(5\text{a})\text{H}(6\text{e})} = 2,64$ Гц.

В спектре ЯМР ^1H соединения *транс-6* присутствует мультиплетный сигнал 3.97 м.д., отнесенный к аксиальному протону H(5a), при облучении которого наблюдается эффект Оверхаузера ($\eta=3,3\%$) на аксиальной метильной группе, при атоме C(3) (синглет 1.23 м.д.).



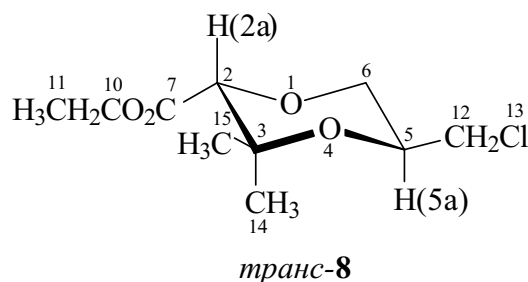
Доказательством аксиальной ориентации протона H(5a) является наличие двух вицинальных КССВ: $^3J_{\text{H}(5a)\text{H}(6a)} = 11,2$ Гц и $^3J_{\text{H}(5a)\text{H}(6e)} = 2,86$ Гц. Следовательно, метильная группа при атоме C(5) ориентирована экваториально. Величина прямой углерод-протонной КССВ $^1J_{\text{C}(2)\text{H}(2a)} = 146,4$ Гц (при аксиальной ориентации протона H(2), в соединении *транс-5*, прямая углерод-протонная КССВ $^1J_{\text{C}(2)\text{H}(2a)} = 147,6$ Гц) свидетельствует об аксиальной ориентации протона H(2a) и, следовательно, экваториальном расположении метоксикарбонильной группы.

В спектре ЯМР ^1H соединения *транс-7* дублетные сигналы 4.03 м.д. и 4.68 м.д., как следует из литературных данных, относятся к протонам при углеродных атомах C(2) и C(3), связанных с этоксикарбонильной и фенильной группами соответственно.



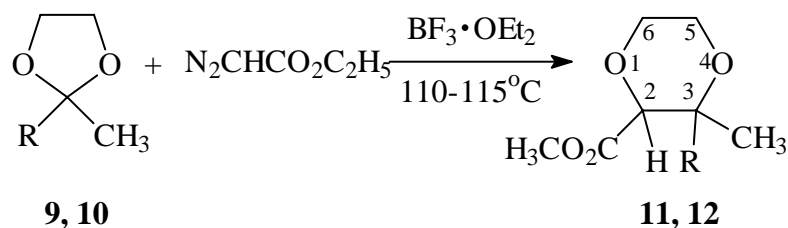
Величина вицинальной КССВ $^3J_{\text{H}(2a)\text{H}(3a)} = 9,11$ Гц, доказывает диаксиальную ориентацию протонов и, следовательно, диэкваториальное расположение этоксикарбонильной и фенильной групп. Аксиальную ориентацию протона H(5a) подтверждают величины вицинальных КССВ: $^3J_{\text{H}(5a)\text{H}(6a)} = 9,9$ Гц, $^3J_{\text{H}(5a)\text{H}(6e)} = 2,60$ Гц.

В спектре ЯМР ^1H соединения *транс-8* величины КССВ : $^2J_{\text{H}(6e)\text{H}(6a)} = -11.38$ Гц, $^3J_{\text{H}(5a)\text{H}(6a)} = 11.4$ Гц подтверждают аксиальную ориентацию протона H(5a) и, как следствие, экваториальное положение хлорметильной группы.



В двумерном спектре, снятом в режиме COLOC, наблюдается кросс-пик между углеродным атомом C(5) (69,1 м.д.) и протонами при углеродном атоме C(15) (26,3 м.д.), что доказывает внедрение этоксикарбонилметилена по связи O(1)-C(2) исходного 1,3-диоксолана **4**.

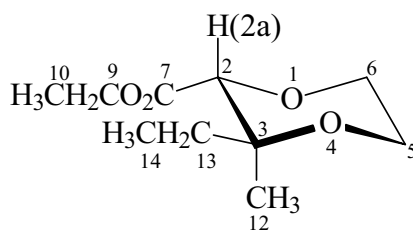
Взаимодействие 2-метил-2-этил-1,3-диоксолана **9** и 2-метил-2-бутил-1,3-диоксолана **10** с этилдиазоцетатом удаётся провести только в жёстких условиях в избытке субстрата, при температуре 110-115 $^{\circ}\text{C}$ и в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ с выходом 1,4-диоксанов **11**, **12** 34% и 29% соответственно, что также является подтверждением стабилизирующей роли фенильного заместителя во 2-ом положении 1,3-диоксолана в переходном состоянии. Полученные сложные эфиры **11**, **12** представляют собой смесь стереоизомеров с преимущественным (более 80%) содержанием *транс*-изомера.



9, 11: R=C₂H₅;

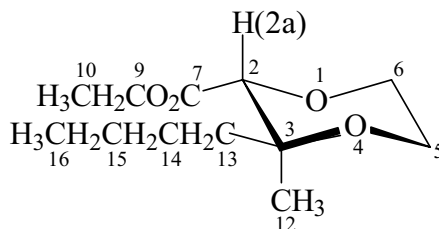
10, 12: R=C₄H₉

В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C выделенного соединения *транс-11* величина прямой углерод-протонной КССВ $^1J_{\text{C}(2)\text{H}(2a)} = 145,9$ Гц свидетельствует об аксиальной ориентации протона H(2a) и экваториальном расположении этоксикарбонильной группы.

*транс-11*

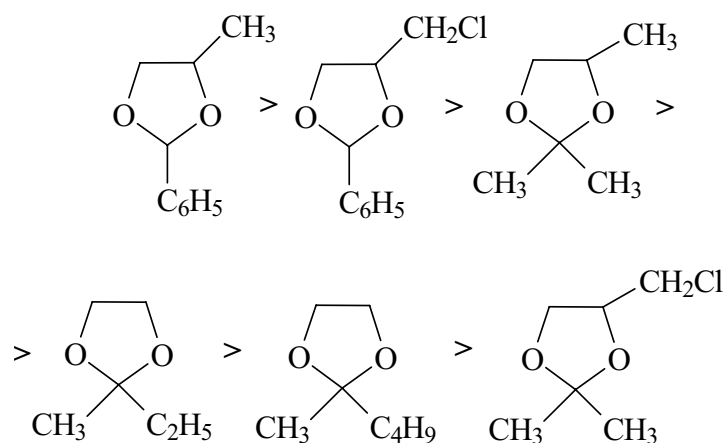
В спектрах NOESY наблюдается кросс-пик между протонами (1.2 м.д.) принадлежащими метиленовой группе при атоме С(3) и протоном Н(2) (3.5 м.д.), что указывает на их *цис*-ориентацию, соответственно, этоксикарбонильная и этильная группы ориентированы диэкваториально, то есть имеют *транс*-расположение.

В спектре ЯМР ^{13}C величины химических сдвигов сигналов С(2), С(3), С(12) атомов, равные 80.7, 73.7, 16.9 м.д., подобны химическим сдвигам сигналов аналогичных атомов соединения *транс-11* (79.9, 72.7, 15.7 м.д.) подтверждают аксиальную ориентацию метильной группы при атоме С(3) и экваториальную ориентацию этоксикарбонильной группы при атоме С(2) и, следовательно, *транс*-расположение этоксикарбонильной и бутильной групп *транс-12*.

*транс-12*

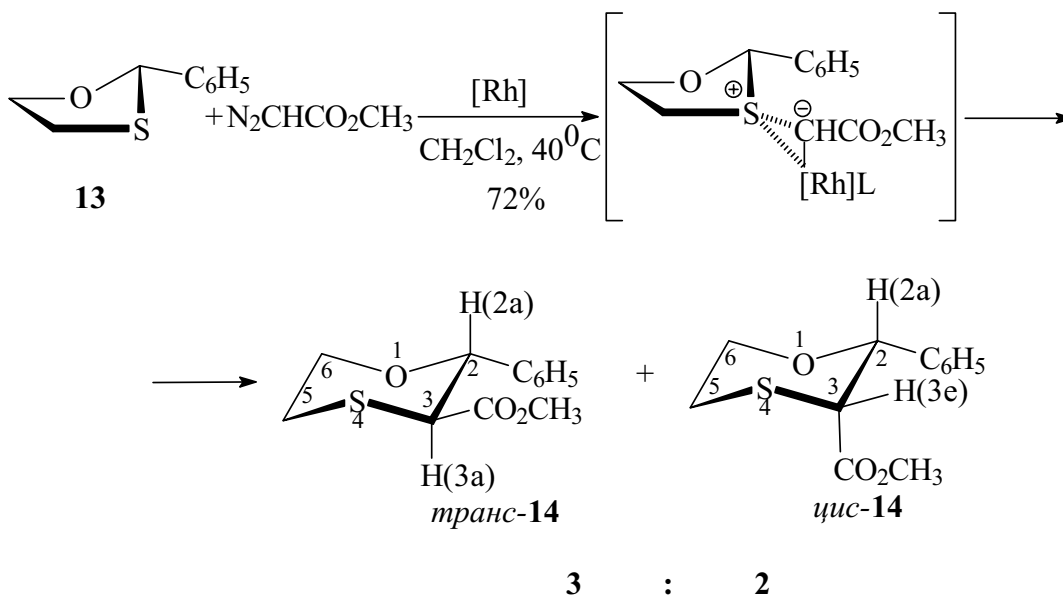
Таким образом, нами доказано, что алкилдиазоацетаты взаимодействуют с замещёнными 1,3-диоксоланами в присутствии $\text{Rh}_2(\text{CH}_3\text{CO}_2)_4$, $\text{Cu}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ с образованием соответствующих 1,4-диоксанов. Реакция протекает селективно по связи С(2)-О(1) гетероцикла, с преимущественным образованием *транс*-изомера.

Методом конкурентных реакций было показано, что изученные нами ацетаты можно расположить по своей реакционной способности в следующий ряд:



2. Реакции метилдиазоацетата с 1-окса-3-тио- и 1-окса-3-азациклопентанами **13,15**

Найдено, что 2-фенил-1,3-оксатиолан **13** реагирует с метилдиазоацетатом в присутствии $\text{Rh}_2(\text{CH}_3\text{CO}_2)_4$, образуя 2,3-дизамещённый 1,4-оксатиан **14** в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров.



Отсутствие в реакционной массе продуктов внедрения метоксикарбонил-карбена по связи С-О объясняется тем, что промежуточно образующиеся S-илиды значительно устойчивее O-илидов.

Увеличение температуры оказывает существенное влияние на общий выход *транс*- и *цис*-1,4-оксатианов **14** (табл.2).

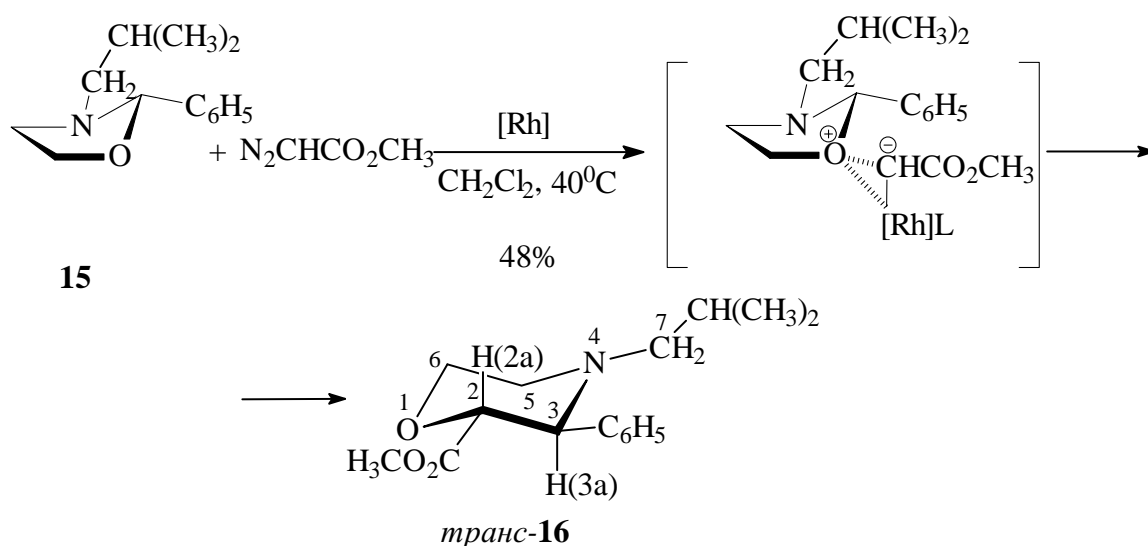
Влияние температуры на выход продуктов реакции метилдиазоацетата
с 2-фенил-1,3-оксатиолоном **13**

(Условия опытов: катализатор - $\text{Rh}_2(\text{CH}_3\text{CO}_2)_4$, время реакции – 2 часа)

Температура, °С	Растворитель	Мольное соотношение реагента кат : диазоэфир : 13	Общий выход продуктов 14 , %	Соотношение <i>транс</i> - : <i>цис</i> -
20	CH_2Cl_2	0,01 : 1 : 1,5	46	3 : 2
40	CH_2Cl_2	0,01 : 1 : 1,5	72	3 : 2
60	-	0,01 : 1 : 3	95	3 : 2

В реакционной массе стереоизомеры *цис*-**14** и *транс*-**14** идентифицированы на основании величин вицинальных КССВ ($^3J_{\text{HH}}^{\text{цис}}=2.8$ Гц; $^3J_{\text{HH}}^{\text{транс}}=9.5$ Гц) в спектре ЯМР ^1H . В спектре ЯМР ^{13}C смеси стереоизомеров *цис*-**14** и *транс*-**14** сигналы углеродных атомов С(2) и С(3) *транс*-изомера в результате влияния α - и β -эффектов экваториальных заместителей наблюдаются в более слабом поле по сравнению с сигналами аналогичных атомов *цис*-изомера (химические сдвиги атомов углерода С(2) и С(3) в *транс*-**14** и *цис*-**14** соответственно равны 82.1 м.д., 48.5 м.д. и 79.5 м.д., 42.0 м.д.). Присутствие фенильной и метоксикарбонильной групп во 2 и в 3 положениях цикла доказано на основании наличия NOE-эффектов между слабопольным сигналом протонов при атоме С(2) и ароматическими протонами. Так, в *цис*-изомере **14** при облучении атома Н(2) на протонах фенильного кольца наблюдается NOE-эффект, равный 6.2 %, который отсутствует при облучении протона Н(3).

При взаимодействии 2-фенил-3-изобутил-1,3-оксазолидина **15** с метиловым эфиром диазоуксусной кислоты в аналогичных условиях был выделен *транс*-изомер метилового эфира 4-изобутил-3-фенил-1,4-оксазин-2-карбоновой кислоты *транс*-**16** с выходом 48%.



Образование производного морфолина *транс-16* происходит в результате атаки карбена по атому кислорода оксазолидина **15** с образованием О-илида и его последующей перегруппировки.

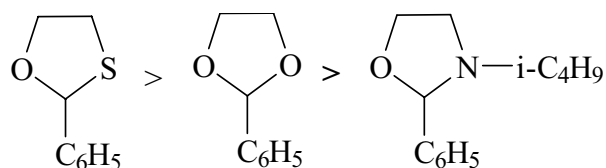
В спектрах ЯМР ^{13}C морфолина *транс-16* соединения сигналы 82.2 м.д., 69.4 м.д., 62.4 м.д. и 67.1 м.д. соответственно принадлежат атомам С(2), С(3), С(5) и С(6), которые находятся в α -положении к гетероатомам цикла, что указывает на присутствие 1,4-оксазинового структурного фрагмента.

В двумерных NOESY спектрах соединения *транс-16* наблюдается кросс-пик между протонами ароматического кольца и протонами при углеродном атоме С(7). Это указывает на расположение фенильной группы при углеродном атоме С(3), находящемся в α -положении к атому азота и подтверждает внедрение метоксикарбонилкарбена по связи О(1)-С(2) исходного 2-фенил-3-изобутил-1,3-оксазолидин **15**.

В спектре ЯМР ^1H соединения *транс-16* величина вицинальной КССВ ($^3J_{\text{H}(2\text{a})\text{H}(3\text{a})}=9,1$ Гц) доказывает диаксиальную ориентацию протонов Н(2а) и Н(3а), и, соответственно, диэкваториальное расположение метоксикарбонильной и фенильной групп.

Установление относительной реакционной способности в ряду 2-фенил-1,3-диоксолан **17**, 2-фенил-1,3-оксатиолан **13**, 2-фенил-3-изобутил-1,3-оксазолидина **15** было проведено методом конкурентных реакций.

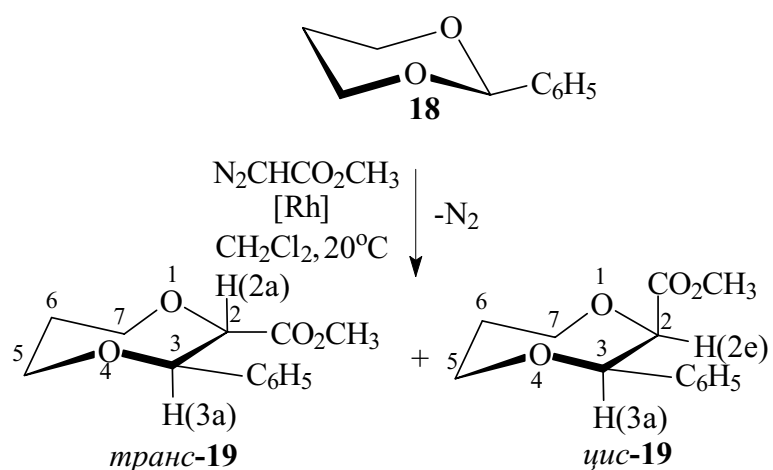
Определено, что активность изученных гетероциклов в реакции с метилдиазоацетатом изменяется в ряду:



Как видно, замена в 1,3-диоксолане **17** одного из атомов кислорода на атом серы приводит к увеличению реакционной способности, а на атом азота - к её снижению.

3. Взаимодействие замещённых 1,3-диоксациклоалканов с диазоуксусным эфиром

На примере реакции 2-фенил-1,3-диоксана **18** с метилдиазоацетатом было изучено влияние природы катализатора и условий реакции на выход и состав образующихся продуктов (табл. 3)



Полученные результаты показывают, что реакция 2-фенил-1,3-диоксана **18** с метилдиазоацетатом в присутствии $\text{Rh}_2(\text{CH}_3\text{CO}_2)_4$ приводит к образованию смеси изомерных 1,4-диоксепанов с преимущественным содержанием *цис*-формы **19**, тогда как проведение реакции в присутствии $\text{Cu}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ приводит к доминированию *транс*-изомера **19**. При увеличении температуры

реакции до 80⁰С стереоселективность уменьшается, и содержание стереоизомеров становится примерно равным.

Таблица 3

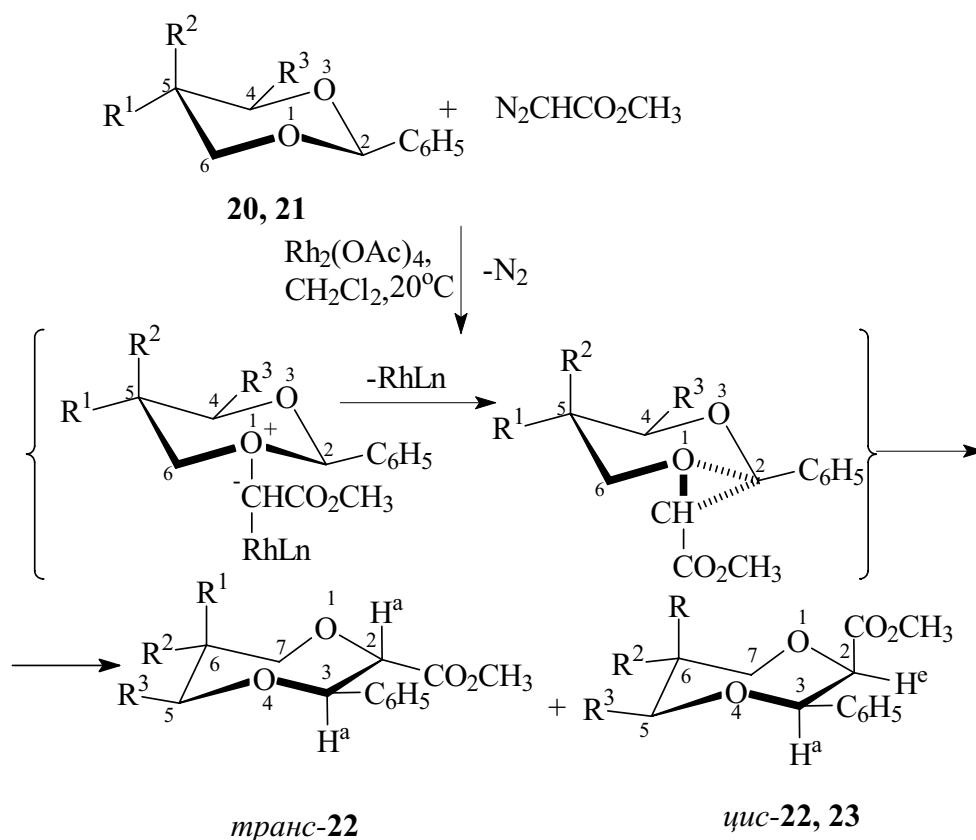
Влияние температуры и природы катализатора на состав продуктов реакции 2-фенил-1,3-диоксана **18** с метилдиазоацетатом
(Условия опытов: время реакции – 2 часа)

Температура, °С	Растворитель	Катализатор	Мольное соотношение реагента Кат : диазоэфир : 18	Общий выход продуктов 19 , %	Соотношение <i>транс</i> : <i>цис</i>
20	CH ₂ Cl ₂	Cu(CF ₃ SO ₃) ₂	0,02 : 2 : 1	23	7 : 3
		Rh ₂ (CH ₃ CO ₂) ₄	0,05 : 1 : 1,34	20	1 : 4
40	CH ₂ Cl ₂	Cu(CF ₃ SO ₃) ₂	0,02 : 2 : 1	41	3 : 2
		Rh ₂ (CH ₃ CO ₂) ₄	0,05 : 1 : 1,34	30	1 : 4
80	C ₂ H ₄ Cl ₂	Cu(CF ₃ SO ₃) ₂	0,02 : 2 : 1	40	3 : 2

В присутствии таких катализаторов, как Rh₂(CF₃CO₂)₄, Rh(P(C₆H₅)₃)₃Cl, CuCl реакция 2-фенил-1,3-диоксана **18** с метилдиазоацетатом проходит с образованием продуктов внедрения в следовых количествах.

Для оценки влияния заместителей в боковой цепи 1,3-диоксанов нами изучены реакции 2-фенил-4-метил-1,3-диоксана **20** и 2-фенил-5,5-диметил-1,3-диоксана **21** с метилдиазоацетатом.

Установлено, что при 20⁰С реакция метилдиазоацетата с 1,3-диоксанами **20**, **21** в CH₂Cl₂ в присутствии 0,5 мол.% Rh₂(CH₃CO₂)₄ приводит к образованию 1,4-диоксепанов **22**, **23** с выходами 40 и 46% соответственно. Необходимо отметить, что в реакционной массе продукт внедрения метоксикарбонилкарбена по C(2)-O(3)-связи 1,3-диоксана **20** не обнаружен. Образовавшиеся 1,4-диоксепаны **22** представляют собой смесь двух стереоизомеров*, с преимущественным содержанием (\approx 90%) *цис*-формы.



20, 22: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}; \text{R}^3 = \text{CH}_3;$

21, 23: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3; \text{R}^3 = \text{H}$

Интересно, что в случае 1,3-диоксана **21** в продуктах реакции *транс*-форм не обнаружено. Взаимодействие протекает с образованием *цис*-изомера 6,6-диметил-2-метоксикарбонил-3-фенил-1,4-диоксепана *цис-23* с выходом 46%.

Как и при карбенировании 1,3-диоксоланов механизм образования 1,4-диоксепанов **19, 22, 23** включает образование илида и последующую 1,2-перегруппировку (перегруппировка Стивенса). В выбранных нами условиях указанную реакцию удаётся осуществить только для производных бензальдегида. Так 1,3-диоксан, 1,5-диоксаспиро[5.5]ундекан, 4-метил-, 2,2,4-триметил-, 2-изопропил-4-метил-1,3-диоксаны в присутствии $\text{Rh}_2(\text{CH}_3\text{CO}_2)_4$ не вступают в реакцию с метилдиазоацетатом и в реакционной массе присутствуют лишь

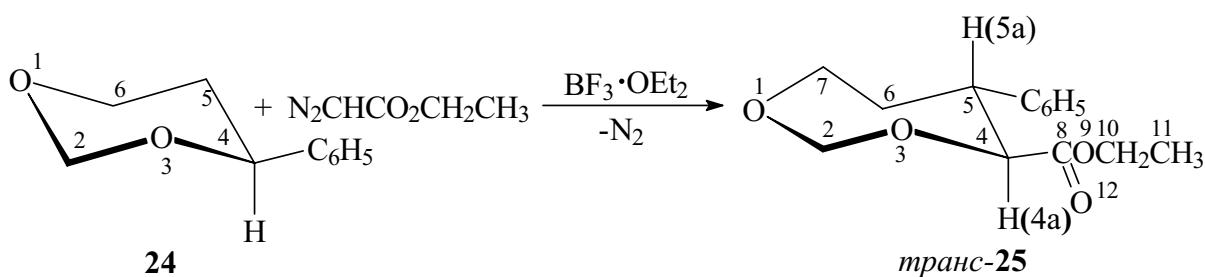
* - индивидуальные *цис*- и *транс*-изомеры были выделены из реакционной массы методом колоночной хроматографии

продукты рекомбинации метоксикарбонилкарбена – метиловые эфиры фумаровой и малеиновой кислот.

Стереохимия 1,4-диоксепанов установлена на основании анализа величин химических сдвигов и КССВ в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C и подтверждена с помощью эффектов Оверхаузера.

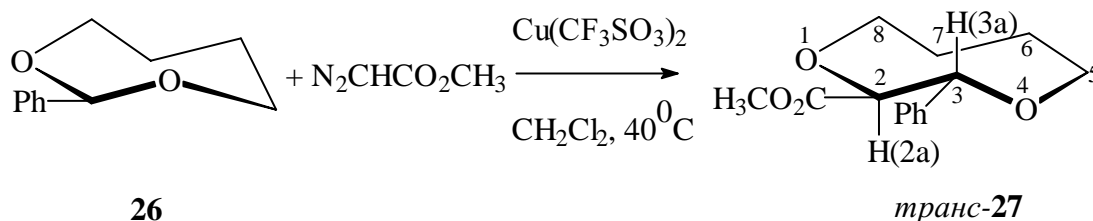
Так, в спектрах ЯМР ^1H изомерных 5-метил-2-метоксикарбонил-3-фенил-1,4-диоксепанов **22** протоны гетероцикла образуют слабо несвязанные спиновые системы: двухспиновую - (протоны H(2) и H(3)) с вицинальной константой КССВ $^3J_{2,3}$ равной 9.2 Гц (*транс*-изомер) и 4.8 Гц (*цис*-изомер) и восьмиспиновую, в которой три протона, находящиеся в α -положении к атомам кислорода, резонируют при $\delta = 3.5-5.0$ м.д.. Отнесение дублетного сигнала при 4.65 м.д. к протону H(3) в *транс*-**22** было также подтверждено NOE экспериментом. При облучении атома H(3) на протонах фенильного кольца наблюдается NOE-эффект, равный 2%, отсутствующий в случае облучения протона H(2). Вывод о расположении метильного и фенильного заместителей сделан на основании двумерного спектра, записанного в режиме HH COSY LR и позволившего зафиксировать дальнюю КССВ $^4J_{3,5}$ порядка 0.5-1 Гц. Наличие NOE-эффекта между протонами H(3) и H(5) (12%) свидетельствует об их *цис*-ориентации. Подобно 1,3-диоксанам в соединениях *транс*- и *цис*-**22** протоны H(6e) и H(6a), симметрично удаленные от обоих атомов кислорода на три σ -связи, испытывают влияние неподелённых пар атомов кислорода, и по этой причине экваториальный протон резонирует в более сильном поле, чем аксиальный. Повышенная сумма вицинальных констант - около 15 Гц ($^3J_{6a,7a} + ^3J_{6e,7e}$) характеризует конформацию искажённого кресла для семичленного цикла.

Интересно, что взаимодействие 4-фенил-1,3-диоксана **24** с этиловым эфиром diazoуксусной кислоты вместо ожидаемого продукта внедрения этоксикарбонилкарбена по связи O(1)-C(2) приводит к образованию *транс*-изомера этилового эфира 5-фенил-1,3-диоксепан-4-карбоновой кислоты *транс*-**25** с выходом 28 %.



В спектре ЯМР ^{13}C исходного соединения **24** углеродный атом С(2) резонирует в виде триплета при 93,7 м.д.. Присутствие этого сигнала в углеродном спектре соединения *транс-25* указывает на сохранение структурного фрагмента $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$. В спектре ЯМР ^{13}C продукта *транс-25* дублетный сигнал 77.9 м.д. относится к атому углерода С(4), связанному с этоксикарбонильной группой, а дублет 43.2 м.д. обусловлен углеродом С(5), связанным с фенильным заместителем. На это также указывает присутствие в спектре ЯМР ^1H соединения **25** дублетного сигнала 4.07 м.д. протона при атоме С(4), и мультиплетного сигнала протона 2.60 м.д. при атоме С(5). Величина вицинальной КССВ атомов Н(4) и Н(5) ($^3J_{\text{H}(4)\text{H}(5)} = 7,67$ Гц) лежит в области 7-12 Гц, что, согласно литературным данным, указывает на *транс*-ориентацию протонов Н(4) и Н(5), и, соответственно, *транс*-расположение фенильной и этоксикарбонильной групп. На образование 1,3-диоксепана указывают мультиплетные сигналы в области 3.72-4.00 м.д. для атома Н(7) и 1.60-1.90 м.д. для атома Н(6), которые типичны для таких структур.

В присутствии каталитического количества $\text{Cu}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ при 40°C 2-фенил-1,3-диоксепан **26** реагирует с метилдiazоацетатом с образованием только *транс*-изомер метилового эфира 3-фенил-1,4-диоксоциклооктан-2-карбоновой кислоты *транс-27* с выходом 23%.



В спектрах ЯМР ^1H соединения *транс-27* протоны гетероцикла Н(2) и Н(3) образуют двухспиновую систему с вицинальной КССВ $J=8.98$ Гц,

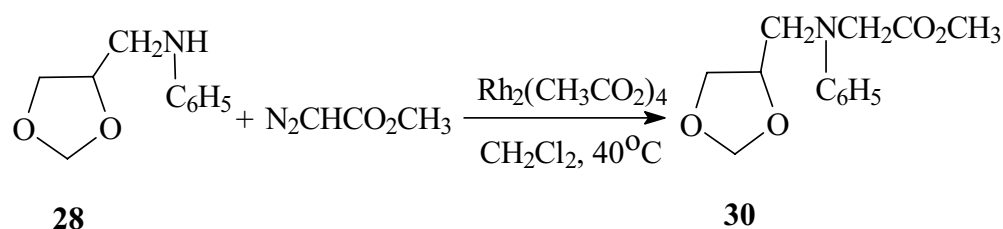
протоны Н(2) и Н(3) резонируют в области 4.05 м.д. и 4.52 м.д. соответственно. Два протона Н(5), находящиеся в α -положении к атому кислорода О(4) резонируют при 3.80-4.00 м.д.. Два протона Н(8), находящиеся в α -положении к атому кислорода О(1), резонируют в области 4.16-4.27 м.д.. Отнесение дублетного сигнала при 4.52 м.д. к протону Н(3) в *транс*-изомере было подтверждено NOE-экспериментом.

Определение влияния размера цикла на реакционную способность в ряду производных бензальдегида **17**, **18**, **26** проведено методом конкурентных реакций. Найдено, что пятизвенные ацетали активнее шестизвенных, которые, в свою очередь, реакционноспособнее 1,3-диоксепанов.

4. Реакции алкилдиазоацетата с циклическими ацеталами, содержащими функциональные группы

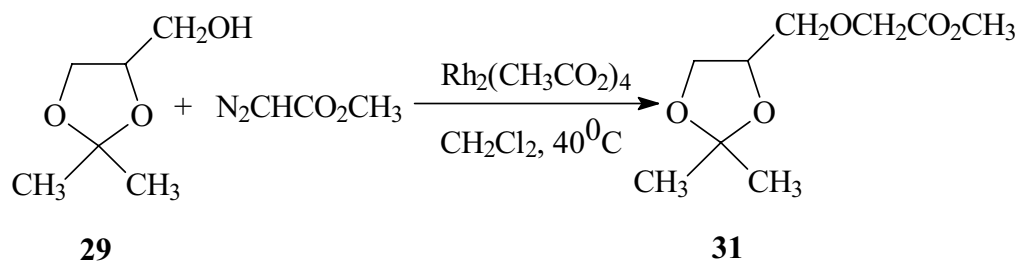
В присутствии $\text{Rh}_2(\text{CH}_3\text{CO}_2)_4$ были проведены реакции метилдиазоацетата с функциональнозамещёнными 1,3-диоксоланами фенил-(4-метилен-1,3-диоксоланил)амином **28** и 2,2-диметил-4-гидроксиметил-1,3-диоксоланом **29**.

Установлено, что реакция соединения **28** с метилдиазоацетатом в присутствии родиевого катализатора протекает исключительно как внедрение метоксикарбонилкарбена по связи N-H, с образованием единственного продукта - метилового эфира N-фенил-N-(4-метилен-1,3-диоксоланил)аминоуксусной кислоты **30** с выходом 82%.



В спектрах ЯМР ^1H соединения **30** присутствует сигнал 4.23 м.д., принадлежащий протонам метиленовой группы, находящейся при атоме азота.

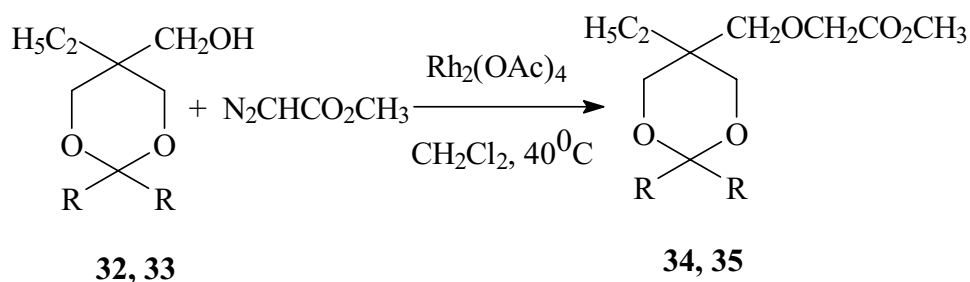
Аналогично протекает реакция спирта **29** с метилдиазоацетатом в присутствии $\text{Rh}_2(\text{CH}_3\text{CO}_2)_4$. Продуктов внедрения метоксикарбонилкарбена по связям С-О гетероцикла в реакционной массе не наблюдается.



В спектре ЯМР ^1H соединения **31** присутствуют сигнал 3.62 м.д., принадлежащий протонам метокси-группы и сигнал 4.01 м.д., принадлежащий протонам метиленовой группы. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **31** сигнал в области 51.38 м.д. обусловлен присутствием метокси-группы, а сигнал 68.24 м.д. отнесен к метиленовой группе, связанной с карбонильным углеродным атомом.

Методом конкурентных реакций была определена относительная реакционная способность 1,3-диоксоланов **28** и **29**. Найдено, что внедрение метоксикарбонилкарбена по связи О-Н, протекает в 2 раз быстрее, чем по связи N-Н.

Нами установлено, что, как и в случае с гидроксилсодержащим 1,3-диоксоланом **29**, 5-этил-5-гидроксиметил-1,3-диоксан **32** реагирует с метилдиазоацетатом в присутствии тетраацетата родия, образуя только продукт метиленирования - 5-этил-5-(2-окси-4-карбонилокси)гексил-1,3-диоксан **34** с выходом 85%.



32, 34: R=H;
33, 35: R=CH₃

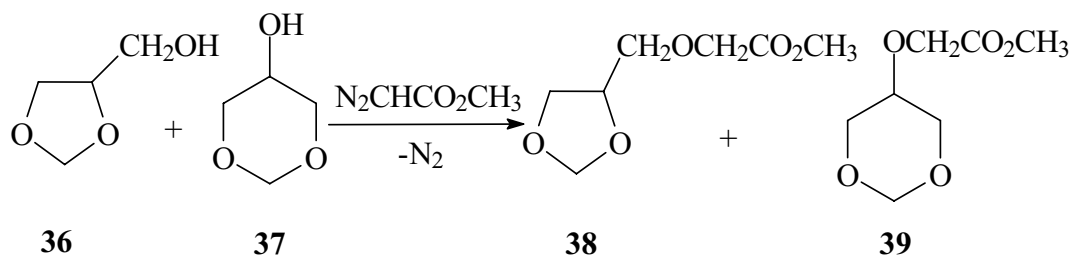
В спектре ЯМР ^1H соединения **34** присутствует сигнал 3.68 м.д., принадлежащий протонам метокси-группы и сигнал 4.06 м.д., принадлежащий протонам метиленовой группы, связанной с карбонильным углеродным атомом. В

спектре ЯМР ^{13}C соединения **34** сигнал в области 51.6 м.д. подтверждает присутствие метокси-группы, сигнал 71.4 м.д. отнесён к метиленовой группе при карбонильном углеродном атоме.

Гидроксилсодержащий кеталь - 2,2-диметил-5-этил-5-гидроксиметил-1,3-диоксан **33** в присутствии тетраацетата родия реагирует с метилдиазоацетатом образуя 2,2-диметил-5(2-окси-4-карбонилокси)гексил-1,3-диоксан **35** с выходом 75%.

В спектре ЯМР ^1H соединения **35** присутствует сигнал 3.62 м.д. принадлежащий протонам метокси-группы и сигнал 4.06 м.д. принадлежащий протонам метиленовой группы. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **35** сигнал в области 51.63 м.д. - подтверждает присутствие метокси-группы, сигнал 71.39 м.д. отнесён к метиленовой группе.

Установлено, что при действии метоксикарбонилкарбена на эквимольную смесь 4-гидроксиметил-1,3-диоксалана **36** и 5-гидрокси-1,3-диоксана **37**



(продукты конденсации глицерина с формальдегидом) в присутствии тетраацетата родия образуются в равных количествах соответствующие пяти- и шестизвенные эфиры **38** и **39** (общий выход 90 %). Видимо различия в активности соединений **36** и **37** настолько малы, что обогатить одним из изомеров продукты реакции не удалось.

Полученные результаты хорошо согласуются с приведенными в ранее опубликованных работах данными о том, что алкоксикарбонилкарбены на порядок активнее внедряются по О-Н связям первичных спиртов, чем по С-О связям циклических ацеталей.

Выводы

1. Установлено, что взаимодействие этилового эфира diazoуксусной кислоты с 2-метил-2-алкил-1,3-диоксоланами приводит к соответствующим этиловым эфирам 3-метил-3-алкил-1,4-диоксан-2-карбоновой кислоты с преимущественным образованием стереоизомеров, содержащих алкильную группу в экваториальном положении.

В реакциях с несимметричными 4-монозамещёнными 1,3-диоксоланами алкоксикарбонилкарбены селективно внедряются по наименее пространственно затруднённой C(2)-O(1) связи, и в продуктах реакции доминируют соответствующие 1,4-диоксаны с экваториальной ориентацией заместителей.

2. В присутствии $\text{Rh}_2(\text{CH}_3\text{CO}_2)_4$ метилдiazоацетат реагирует с 2-фенил-1,3-оксатиоланом и 2-фенил-3-изобутил-1,3-оксазолидином с внедрением карбена по C(2)-S и C(2)-O связям соответственно. При этом образуется 1,4-оксатиан в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров, а в 1,4-оксазине фенильная и метоксикарбонильная группы расположены диэкваториально. Определено, что 1,3-оксатиолан более чем на порядок активнее аналогичного 1,3-диоксолана и 1,3-оксазолидина.

3. Найдено, что 2-фенил-1,3-диоксаны реагируют с метилдiazоацетатом в присутствии металлокомплексных катализаторов с образованием соответствующих 1,4-диоксепанов. Под действием тетраацетата родия образуются преимущественно *цис*-изомеры, тогда как трифлат меди вызывает образование преимущественно *транс*-формы. В этих условиях 2-фенил-1,3-диоксепан реагирует с метилдiazоацетатом с образованием *транс*-формы соответствующего 1,4-диоксациклооктана. При этом пятизвенные ацетали активнее шестизвенных, которые, в свою очередь, более реакционноспособнее 1,4-диоксепанов.

4. Циклические ацетали, содержащие гидроксил- и аминогруппы реагируют с метилдiazоацетатом селективно с внедрением карбенов по O-H и N-H

связям соответственно. Показано, что диоксолановые спирты в 2 раза активнее соответствующих вторичных аминов.

5. Доказано, что в присутствии $\text{VF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 4-фенил-1,3-диоксан реагирует с метилдiazоацетатом с внедрением карбена по O(3)-C(4) связи, что приводит к образованию 1,3-диоксепанового фрагмента. Установлено, что 4-этоксикарбонил-5-фенил-1,3-диоксан имеет преимущественно *транс*-конфигурацию.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Султанова Р.М., Каташова В.Р., Петров Д.А., Фатыхов А.А., Злотский С.С., Докичев В.А. Катализируемое $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ взаимодействие 1,3-диоксанов с метилдiazоацетатом // Изв. АН. Сер. хим. – 2001. - №5. - С. 828-831.
2. Петров Д.А., Султанова Р.М., Злотский С.С., Фатыхов А.А., Докичев В.А. Реакция 2-фенил-1,3-оксатиолана с метилдiazоацетатом // Изв. ВУЗов. Химия и хим. технол. – 2001. – Т. 44, вып. 3. - С. 142.
3. Петров Д.А., Злотский С.С., Султанова Р.М., Докичев В.А. Реакции циклических ацеталей, содержащих гидроксильную группу с diaзосоединениями // Изв. ВУЗов. Химия и хим. технол. – 2001. – Т. 44, вып. 5. – С. 130-133.
4. Петров Д.А., Султанова Р.М., Злотский С.С., Фатыхов А.А. Взаимодействие несимметричных 1,3-диоксоланов с метилдiazоацетатом // Докл. АН. – 2002. – Т. 385, №4. – С. 507-508.
5. Петров Д.А., Султанова Р.М., Докичев В.А., Злотский С.С. Реакции циклических ацеталей с карбенами различного строения // Сб. «Панорама современной химии. Новые направления в химии циклических ацеталей». – Изд. «Реактив», Уфа. – 2002. – С. 66-78.
6. Петров Д.А., Султанова Р.М. Каталитическое взаимодействие метилдiazоацетата с 1,3-диоксацикланами // Тезисы докладов Молодежной научной школы «Органическая химия в XX веке». - Москва. – 2000. - С.89.
7. Каташова В.Р., Петров Д.А., Султанова Р.М., Докичев В.А., Злотский С.С. Катализируемое $\text{Rh}_2(\text{CH}_3\text{CO}_2)_4$ взаимодействие замещённых 1,3-диоксанов с метилдiazоацетатом // Тезисы докладов XIII Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии». - Тула. – 2000. – С.30.
8. Петров Д.А., Султанова Р.М. Синтез производных 1,4-диоксациклогептана // Тезисы пленарных и стендовых докладов участников молодежной научной школы по органической химии. - Екатеринбург. – 2000. – С.113.

9. Zlotsky S.S., Sultanova R.M., Dokichev V.A., Petrov D.A., Rovito R., Pellicciari R. // Abstracts of Papers, «Modern Problems of Aliphatic Diazo Compounds Chemistry». S.-Petersburg. - 2000, - P.25.
10. Петров Д.А., Султанова Р.М., Злотский С.С., Докичев В.А., Юнусов М.С. Каталитическое взаимодействие насыщенных пятичленных гетероциклических соединений с метилдиазоацетатом // Тезисы докладов. I Всероссийская конференция по химии гетероциклов памяти А.Н.Коста. - Суздаль. - 2000, С.491.
11. Петров Д.А., Султанова Р.М., Докичев В.А., Злотский С.С. Взаимодействие гидроксилсодержащих 1,3-диоксациклоалканов с метилдиазоацетатом // Тезисы докладов XIV Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии». - Уфа. – 2001. – С. 71-72.
12. Fatykhov A.A., Petrov D.A., Souldanova R.M., Dokichev V.A., Zlotsky S.S.. Conformational Analysis of 1,4-Dioxepane Derivatives in Solution // Book of Abstracts, 9th Meeting on Stereochemistry. - Prague, Czech Republic. 2002. - P.111.
13. Петров Д.А., Султанова Р.М. Взаимодействие несимметричных 1,3-диоксоланов с метилдиазоацетатом // Тезисы пленарных и стендовых докладов V молодежной научной школы по органической химии. - Екатеринбург. 2002. – С.346.
14. Петров Д.А., Султанова Р.М. Каталитическое взаимодействие алкилдиазоацетатов с циклическими ацетальями и их гетероаналогами // Тезисы докладов международной конференции «Органический синтез в новом столетии». - С.–Петербург. – 2002. – С. 148-149.