

0716661-1



на правах рукописи

ЛАЗАРЕВ СЕРГЕЙ НИКОЛАЕВИЧ

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГЛИЦИДОЛА С АКТИВНЫМИ  
ГЕМИНАЛЬНЫМИ ДИХЛОРИДАМИ - НОВЫЙ ПУТЬ К  
1,3,2-ДИОКСАКАРБО- И ГЕТЕРОЦИКЛАНАМ**

02.00.03 - органическая химия

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Казань - 2000

Работа выполнена в Институте органической и физической химии имени А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук.

Научные руководители: доктор химических наук,  
заведующий лабораторией  
Бредихин А.А.  
кандидат химических наук,  
старший научный сотрудник  
Бредихина З.А.

Официальные оппоненты: доктор химических наук,  
заведующий лабораторией  
Катаев В.Е.  
кандидат химических наук,  
доцент Мовчан А.И.

НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА  
КФУ



0000947866

Всудущая организация: Казанский государственный технологический университет

Защита диссертации состоится "8" июня 2000 года в "14" часов на заседании специализированного диссертационного совета К 053.29.02 по химическим наукам Казанского государственного университета по адресу: г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18, НИХИ им. А.М. Бутлерова, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Казанского государственного университета.

Отзыв на автореферат просим присылать по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18, КГУ, Научная часть.

Автореферат разослан "24" апреля 2000 года.

Ученый секретарь диссертационного Совета,  
кандидат химических наук

Федотова Н.Р.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Эпоксиды вообще, и эпокси спирты в частности, являются одними из наиболее популярных реагентов в органическом синтезе. В последние 15 лет, благодаря работам К.Б. Шарплесса и Э.Н. Якобсена, многие эпоксиды стали доступны органикам в скалемической форме (т.е. в виде вещества, среди молекул которого одна энантиомерная форма преобладает над противоположной, вплоть до энантиомерного избытка  $ee = 100\%$ , в таком случае соединение является энантиоочистым). В частности, (*R*)- и (*S*)-глицидолы на сегодняшний день являются одними из самых дешевых и широко доступных  $C_3$ -хиранов, что обуславливает рост их популярности в химии энантиоочищенных соединений. Как правило, объединенные в одной молекуле оксиранметанолов гидроксильная и эпоксидная функции вводятся во взаимодействие с различными реагентами раздельно. По нашим сведениям, в литературе существуют единичные примеры синтетического использования глицидола, в котором обе выше названные функции глицидола вводятся в реакционный процесс совместно. Между тем, подобное направление в организации многостадийных синтезов - использование нескольких реакционных центров реагента в едином процессе - становится все более популярным. Поэтому поиск новых методов совместного вовлечения спиртовой и оксирановой функции глицидолов в органическую реакцию является, по нашему мнению, актуальной задачей.

**Целью работы** является исследование взаимодействия глицидола с реагентами, содержащими в своем составе две активные геминальные связи X-Cl ( $X = C, P, S$ ), что дает потенциальную возможность одновременного (одновременность понимается как востребованность в рамках общего процесса) использования двух классических нуклеофилов - гидроксильной и эпоксидной функции, объединенных в одной молекуле исходного оксиранметанола. Особое внимание, наряду с другими аспектами данной проблемы, уделяется регио- и диастереоселективности таких реакций.

**Научная новизна.** В работе систематически исследовано взаимодействие глицидола с разнообразными хлорагидридами кислот фосфора P (III) и P (IV), алкилдихлорметилловыми эфирами, тионил- и сульфурилхлоридом, приводящее к циклическим структурам - фосфитам, фосфонитам, фосфонатам, фосфатам и фосфоранам, ортоэфирам, сульфитам и сульфатам - которые ранее подобными методами не были получены. Ранее не описанные реакции и специфические

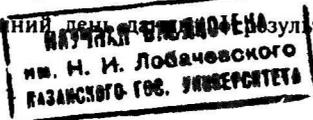
свойства обнаружены и для некоторых из вновь полученных соединений (например, регенерация циклических хлорфосфитов из фосфоранов под действием  $PCl_3$ , диастереотопность глицидильных остатков в хиральных диглицидилсульфитах и т.д.).

**Практическая значимость работы.** На основе изученных нами реакций глицидола с активными гем-дихлоридами разработаны и стали доступными в органическом синтезе удобные способы получения различных специфически замещенных 1,3-диоксоланов, 1,3,2-диоксафосфоланов, спирофосфоранов с P-H связью и 2-оксо- и 2,2-диоксо-1,3,2-диоксатиоланов. Также предложены способы синтеза алкилдиглицидилортоэфиров и диглицидилсульфитов. Использование скалемического глицидола дало возможность получения большинства описанных соединений в скалемическом виде с предсказуемыми энантиомерной чистотой и конфигурацией.

**Апробация работы.** Материалы диссертации были представлены на итоговых конференциях Казанского научного центра РАН (Казань, 1996-1998 г.г.), IV Всероссийской конференции "Структура и динамика молекулярных систем" (Яльчик, 1997 г.), V Всероссийском семинаре по спектроскопии ЯМР памяти В. Ф. Быстрова (Москва, 1997), XVI Международной конференции по химии фосфора (Цинциннати, 1998).

**Публикации.** По материалам диссертации имеется 7 публикаций, в том числе 4 статьи в международных и российских научных журналах, 1 статья в сборнике и 2 тезисов докладов на российской и международной конференциях.

**Объем и структура диссертации.** Работа оформлена на 129 страницах, содержит 6 таблиц, около 100 иллюстраций в виде схем. Она состоит из введения, 3-х глав, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 220 наименований. Глава 1 состоит из 6-ти разделов и представляет собой литературный обзор методов синтеза рацемических и скалемических 2,3-эпоксиспиртов и анализ имеющихся в литературе данных о реакционной способности последних по отношению к различным нуклеофильным и электрофильным реагентам, с обращением особого внимания на селективность этих процессов. В главе 2, состоящей из 3-х разделов, обсуждаются результаты собственных исследований взаимодействия глицидола с активными геминальными дихлоридами. Соответствующие разделы этой главы начинаются краткими литературными справками, отражающими имеющиеся на сегодняшний день сведения о результатах взаимодействия



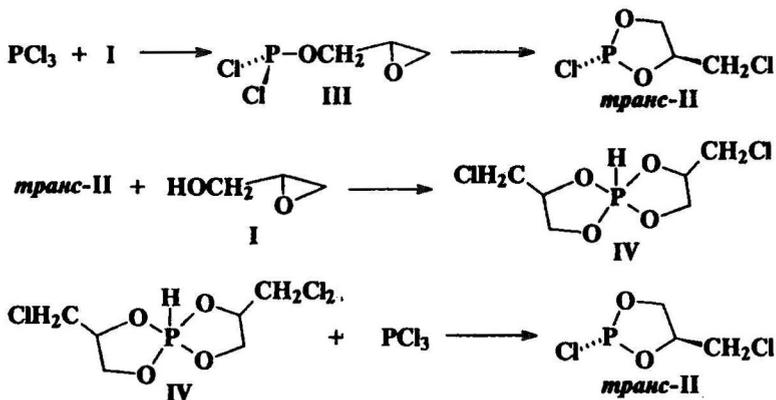
соответствующих хлоридов с 2,3-оксиранметанолами и функционально близкими соединениями. Глава 3 представляет собой описание проделанного эксперимента. Приложение к диссертации содержит избранные спектры ядерного магнитного резонанса некоторых полученных в данной работе соединений.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Взаимодействие глицидола с хлорангидридами кислот фосфора.

#### 1.1 Взаимодействие глицидола с треххлористым фосфором.

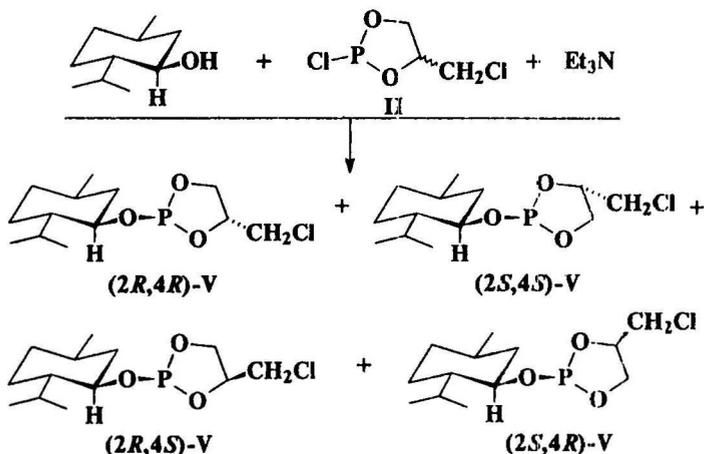
Перегранный продукт взаимодействия при  $-70^{\circ}\text{C}$  эквимолекулярных количеств глицидола (I) и треххлористого фосфора представляет собой смесь диастереомеров 2-хлор-4-хлорметил-1,3,2-диоксафосфолана (II) с *транс*- и *цис*- расположением хлорного и хлорметильного заместителей в диоксафосфолановом кольце в соотношении от 1 : 0.3 до 1 : 0.5. Однако, непосредственно в ходе реакции рацемического I с  $\text{PCl}_3$  без основания образуется только *транс*-изомер. Второй диастереомер появляется только после часа стояния при комнатной температуре, и только через три дня изомерный состав смеси становится идентичным составу перегнанного продукта. Данные исследований этой реакции методом низкотемпературной ЯМР  $^{31}\text{P}$  спектроскопии согласуются со следующей схемой химических превращений.



После замещения одного из гомотопных атомов хлора хиральной молекулой глицидола  $\text{PCl}_3$  превращается в моноглицидилдихлорфосфит (III). Затем кислородный атом оксиранового кольца внутримолекулярно замещает один из теперь уже диастереотопных атомов хлора, диастереоселективно образуя цикл *транс*-II.

Монохлорфосфит *транс*-II далее реагирует с оставшимся I с образованием *спиро*-гидрофосфорана IV. С повышением температуры этот фосфоран взаимодействует с оставшимся  $\text{PCl}_3$ , стереоселективно регенерируя *транс*-II. Все описанные процессы (включая изомеризацию *транс*-II) протекают одновременно с разными скоростями по мере того, как появляются и/или расходуется их участники. Эту схему мы подтвердили серией независимых экспериментов. Так, гидрофосфоран IV получался нами в больших количествах и в достаточно чистом виде по реакции I как с двойным избытком  $\text{PCl}_3$ , так и с эквимольным количеством II. Наконец, взаимодействием эквимольных количеств  $\text{PCl}_3$  и IV мы получали диастереомерную смесь диоксафосфоланов II.

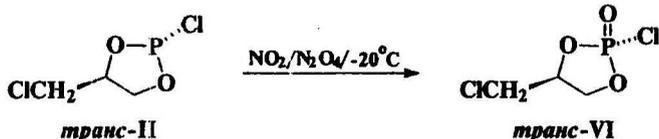
Циклические фосфиты II получают в реакции  $\text{PCl}_3$  с рацемическим I в виде четырех попарно вырожденных стереоизомеров. При замещении ахирального атома хлора хиральной молекулой спирта (-)-ментола все четыре диастереомера 2-ментилокси-4-хлорметил-1,3,2-диоксафосфолана (V) с различными конфигурациями P-2 и C-4 атомов, изображенные на следующей схеме



самостоятельно проявляются в фосфорном спектре ЯМР в виде двух пар сигналов ( $\delta_{\text{P}} = 140.5, 140.8$  и  $144.5, 144.6$  м.д.). Когда хлорфосфиты II получались из скалемического (*S*)-I ( $e_e = 91.5\%$ ) в описанных выше условиях, то полученные после их обработки (-)-менолом в присутствии органического основания фосфиты V были представлены в спектре ЯМР  $^{31}\text{P}$ - $\{^1\text{H}\}$  двумя сигналами с  $\delta = 140.7$  и  $144.6$  м.д. ((2*S*,4*S*)- и (2*R*,4*S*)-V). Этот факт говорит о том, что раскрытие эпоксидного кольца протекает стереоселективно с сохранением конфигурации C-2

атома исходного глицидола у С-4 атома образующихся 1,3,2-диоксафосфоланов (полное обращение конфигурации в условиях реакции кажется нам мало вероятным).

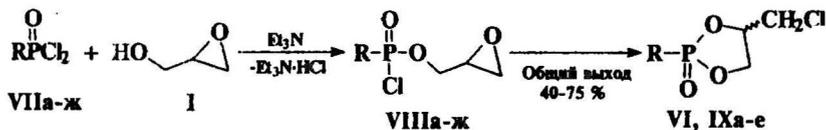
Высокая диастереоселективность, сопряженная с сохранением энантиомерной чистоты углеродной части молекулы, делает реакцию глицидола с  $\text{PCl}_2$  интересной и перспективной для последующих синтетических разработок. Основной проблемой при этом является сохранение единственной конфигурации фосфорного центра. Эту задачу можно решить путем трансформации соединений  $\text{P(III)}$  в соединения  $\text{P(IV)}$ . Фосфиты II при комнатной температуре элементарную серу не присоединяли (нагревание не приемлемо). Зато окисление смеси диастереомерных диоксафосфоланов II газообразными окислами азота в ампуле при пониженной температуре привело к смеси *цис*- и *транс*-изомеров 2-оксо-2-хлор-4-хлорметил-1,3,2-диоксафосфолана (VI) ( $\delta_{\text{P}} = 19.9$  и  $20.0$  м.д.). Аналогичное окисление чистого *транс*-II привело к единственному *транс*-VI ( $\delta_{\text{P}} = 19.9$ ):



К сожалению, при попытке воспроизвести эту реакцию в мультиграммовых количествах мы всегда получали смесь *цис*- и *транс*-изомеров VI. К тому же, хлорфосфаты VI являются неудобными соединениями для последующих разработок, так как они недостаточно стабильны при хранении и не могут быть очищены перегонкой из-за больших потерь в результате полимеризации.

## 1.2 Взаимодействие глицидола с дихлорангидридами кислот фосфора $\text{P(IV)}$ .

Взаимодействие эквимолекулярных количеств I, триэтиламина и дихлорангидридов кислот фосфора  $\text{RP(O)Cl}_2$  (VIIa-ж) протекает по единой схеме.



$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$  (а),  $\text{CH}_2\text{Cl}$  (б),  $\text{C}_6\text{H}_5$  (в),  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$  (г),  (д),  $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$  (е),  $\text{Cl}$  (ж)

На первой стадии образуются моноглицидиловые эфиры соответствующих кислот фосфора (VIIIа-ж). На второй стадии осуществляется внутримолекулярное присоединение фрагмента P-Cl к эпоксидному циклу, приводящее исключительно к 2-R-2-оксо-4-хлорметил-1,3,2-диоксафосфолам (VI, IXа-е) (в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров). В спектрах ЯМР  $^{31}\text{P}$  соотношение интенсивностей слабopольного и сильнопольного сигналов диастереомерных диоксафосфоламов составляет около 2.2 : 1 для IXб, около 1.3 : 1 для IXа,в и около 1 : 1.1 для IXг,е. Оценку диастереомерного состава диоксафосфоламов VI затруднительно осуществить из-за очень малой разницы в химических сдвигах ( $\Delta\delta \approx 0.04$  м.д.) сигналов ядер фосфора. Соотношение интенсивностей сигналов может быть связано как с диастереоселективностью каждой стадии реакции, так и со стабильностью конечных продуктов. Однако слишком малое различие  $\Delta\delta$  ядер фосфора в изомерах, типичное для гетероциклических производных P(IV), не позволяет положить эту величину в основу стереохимических отнесений.

Наиболее легко реакция протекает в случае дихлорфосфонатов VIIа-ж. Их взаимодействие с I протекает при  $-30^\circ\text{C}$  с большим экзотермическим эффектом. Несколько менее реакционноспособны дихлорфосфаты VIIг,д. Они требуют несколько часов кипячения в эфире или несколько дней перемешивания при комнатной температуре. Взаимодействие амидодихлорфосфата VIIе с I протекает только при кипячении в бензоле. Устойчивость промежуточных глицидиловых эфиров VIII также закономерно изменяется. Эфиры хлорфосфоновых кислот VIIа-в нестабильны и превращаются в соответствующие диоксафосфоламы IXа-в уже в процессе разработки. Более стабильны этил- и метилхлорфосфаты VIIг,д. Их удастся выделить в достаточно чистом виде просто удалением растворителя из реакционной массы. В ПМР спектрах этих соединений наблюдаются характерные мультиплеты оксиранового фрагмента в области 2.5 - 2.9 м.д. (2H) и 3.0 - 3.4 м.д. (1H). Эфиры VIIг,д полностью превращаются в диоксафосфоламы IXг,д либо в процессе перегонки, либо через несколько дней стояния в органическом растворителе при комнатной температуре. Поскольку реакция для амидодихлорфосфата VIIе проводилась при повышенной температуре, промежуточный глицидиловый эфир VIIе успевал полностью превратиться в конечный диоксафосфолан IXе.

Взаимодействие I с VIIж при пониженной температуре ( $-30^\circ\text{C}$ ) протекает стандартно. В сырой реакционной смеси содержится 2-хлор-1,3,2-диоксафосфо-

лан VI и моноглицидиловый эфир VIIIж. Последний полностью превращается в VI через несколько суток стояния при комнатной температуре.

Реакция рацемического I с энантиочистым VIIд приводит к четырем диастереомерам IXд ( $\delta_P = 14.97, 14.90, 14.80, 14.77$ ). В случае (S)-I получают лишь два диастереомера ( $\delta_P = 14.47$  и  $14.42$  м.д.). Это означает, что раскрытие эпоксидного кольца протекает без рацемизации хирального С-2 центра молекулы глицидола. Региоспецифичность реакции и отсутствие рацемизации углеродного фрагмента позволяют предположить, что стадия замыкания диоксафосфоланового кольца протекает стереоспецифично. Диастереомерный состав образующихся диоксафосфоланов IX определяется диастереомерным составом предшествующих глицидиловых эфиров VIII. Непосредственно оценить степень диастереоселективности стадии образования VIII невозможно из-за малой анизохронности ядер фосфора в этих соединениях.

### 1.3 Взаимодействие глицидола с метил- и фенилди-хлорфосфинами.

Таблица 1. Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  сырой смеси реакции I с Xа в присутствии  $\text{Et}_3\text{N}$ .

$\delta_P$ , м.д. ( $^1J_{\text{PH}}$ , Гц)	соединение
47.56 и 47.47	IXа
35.80 и 36.73, ( $\approx 500$ )	$\text{MeP}(\text{O})(\text{H})\text{OC}_3\text{H}_5\text{Cl}_2$ (XIа)
от 30.64 до 31.89	$\text{MeP}(\text{O})(\text{OC}_3\text{H}_5\text{Cl}_2)_2$ (XIIа)
от - 5.76 до -6.15	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{C} \quad \text{Me} \quad \text{CH}_2\text{Cl} \\ \quad \quad \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \quad \quad \text{O} \quad \text{P} \quad \text{O} \\ \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \text{O} \quad \text{O} \end{array}$
-164.76, (187)	$\text{MePH}_2$

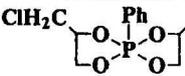
Среди продуктов реакции I с метилдихлорфосфином (Xа) как в присутствии  $\text{Et}_3\text{N}$ , так и без него, эфиры кислот трехкоординированного фосфора вообще не обнаруживаются. Во всех случаях среди летучих продуктов реакции оказывается значительное количество

метилфосфина ( $\delta_P = -164.76$  м.д.,  $^1J_{\text{PH}} = 187$  Гц, до 14%, считая на взятый в реакцию Xа). Кроме того, в присутствии основания (1+2 экв.  $\text{Et}_3\text{N}$ ) сырая смесь содержит продукты, представленные в таблице 1. Если реакцию проводилась в отсутствие основания, то продуктами являлись фосфонаты IXа и XIIа, фосфинаты XIа, а также 1,3-дихлорпропан-2-ол (XIII) (до 20%, считая на количество взятого I). Образование в этих реакциях диоксафосфолана IXа предполагает первоначальное образование 2-метил-4-хлорметил-1,3,2-диоксафосфолана (XIVа).

Взаимодействием эквимольных количеств фенилди-хлорфосфина (Xб) с I в присутствии 2.5 эквивалентов  $\text{Et}_3\text{N}$  удастся получить небольшие количества 2-

фенил-4-хлорметил-1,3,2-диоксафосфолана (XIVб) в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров с соотношением 1 : 5. Снижение относительного количества основания вплоть до полного его отсутствия приводит к образованию фосфорсодержащих продуктов, представленных в таблице 2. Кроме того, образуется небольшое количество спирта XIII.

Таблица 2. Спектры ЯМР  $^{31}\text{P}$  сырых смесей реакций I с Xб в присутствии эквивалента триэтиламина и без такового.

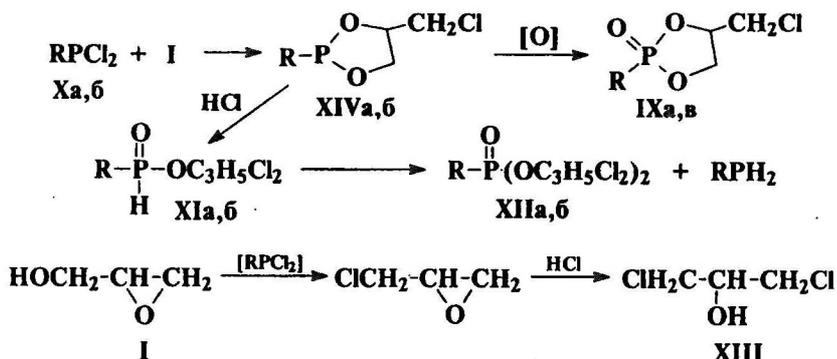
$\delta_{\text{р}}$ , м.д. ( $^1\text{J}_{\text{PH}}$ , Гц)	соединение	содержание по интегралу, %	
		1 экв. $\text{Et}_3\text{N}$	без $\text{Et}_3\text{N}$
171.91 и 168.84	XIVб	55	-
151.76 и 144.55	димеры XIVб	3	-
33.61 и 33.10	IXв	10	20
24.97 и 23.85 ( $\approx 580$ )	$\text{PhP}(\text{O})(\text{H})\text{OC}_3\text{H}_5\text{Cl}_2$ (XIб)	11	4
18.02 - 17.63	$\text{PhP}(\text{O})(\text{OC}_3\text{H}_5\text{Cl}_2)_2$ (XIIб)	4	61
от -18.80 до -20.40		15	-
-126.43, (197)	$\text{PhPH}_2$	2	15

Нам кажется, что ключевую роль в сложной последовательности процессов, сопровождающих реакцию Xа,б с глицидолом играют гидрофосфорильные соединения XIа,б, которые могут образоваться путем раскрытия фосфонитов XIVа,б хлористым водородом. Такая реакция описана в литературе на примере этиленфенилфосфонита (XV). При этом единственным ее продуктом назван  $\beta$ -хлорэтилфенилфосфинат. Мы провели ацидолиз XV в бензольном растворе сухим газообразным HCl. По интегральным интенсивностям сигналов ЯМР  $^{31}\text{P}$  в состав образующейся смеси входило около 5% этиленфенилфосфоната ( $\delta_{\text{р}} = 36.70$  м.д.), около 30%  $\beta$ -хлорэтилфенилфосфината ( $\delta_{\text{р}} = 27.30$  м.д.,  $^1\text{J}_{\text{PH}} = 582$  Гц), приблизительно 45% бис( $\beta$ -хлорэтил)фенилфосфоната ( $\delta_{\text{р}} = 19.20$  м.д.) и около 20% фенилфосфина. Аналогичный эксперимент был проделан нами с чистым образцом диоксафосфолана XIVб. После пропускания сухого HCl реакционная смесь содержала 39% IXв, 30% ациклических фосфонатов XIIб, 13% фенилфосфина и 18% гидрофосфорильных соединений XIб с  $\delta_{\text{р}} \approx 25$  м.д.

Таким образом, схема взаимодействия дихлорфосфинов с глицидолом включает в себя, по-нашему мнению, процессы, изображенные на нижеприведенной схеме. При этом образование симметричного дихлорпропанола XIII, ско-

рее всего, протекает параллельно и не изменяет течения основных процессов. Это подтверждается экспериментами с чистыми циклическими фосфонитами.

Схема:

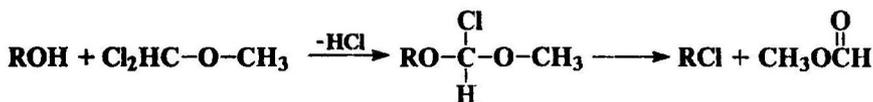


Образование в реакционной среде циклических и ациклических фосфонатов IX и XII несомненно связано с трансформациями образующихся на первом этапе циклических фосфонитов XIV. Маловероятно, что процесс окисления кислородом воздуха является основным в этом случае. Если бы это было так, то естественно было бы ожидать накопления окисленного продукта тогда, когда исключен дополнительный канал расхода (ацидолиз) исходного XIVб. В нашем случае относительное количество окисленного циклического продукта IXв возрастает по мере снижения количества основания в реакционной смеси. К тому же, продувание сухого воздуха в раствор индивидуального XIVб не приводило к существенным изменениям в фосфорном спектре.

Возможно, что с присутствием в реакционной смеси фосфонита XIV в качестве окисляемой компоненты связана и легкость формального диспропорционирования фосфинатов XI на соответствующие фосфонаты XII и фосфины.

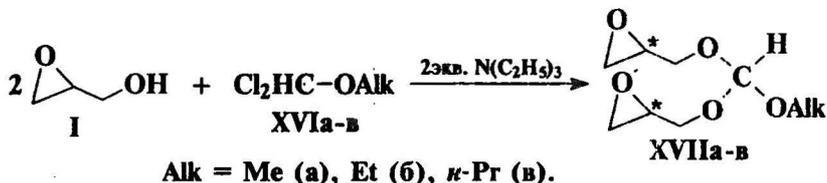
## 2. Взаимодействие глицидола с алкилдихлорметилловыми эфирами.

Единственными выделенными продуктами реакции I с дихлорметилметилловым эфиром (XVIa) в соотношении 1 : 1 в отсутствие основания являлись метилформиат и спирт XIII. Из литературы известно, что взаимодействие дихлорэфиров с алифатическими спиртами в отсутствие основания протекает с образованием алкилформиатов и алкилхлоридов.



Наши результаты согласуются с этой схемой, если предположить, что образующийся в качестве RCl эпихлоргидрин в дальнейшем присоединяет выделившийся HCl с раскрытием эпоксидного кольца и образованием дихлорпропанола XIII.

При взаимодействии эпокси спирта I с метил-, этил- и *n*-пропил- $\alpha,\alpha$ -дихлорметилвыми эфирами (XVIa-в соответственно) в соотношении 2 : 1 в присутствии 2.1 эквивалента триэтиламина в эфире при температуре  $-30^\circ\text{C}$  были получены метилдиглицидилортоформиат (XVIIa) с выходом 45%, этилдиглицидилортоформиат (XVIIб) с выходом 49% и *n*-пропидиглицидилортоформиат (XVIIв) с выходом 72%.



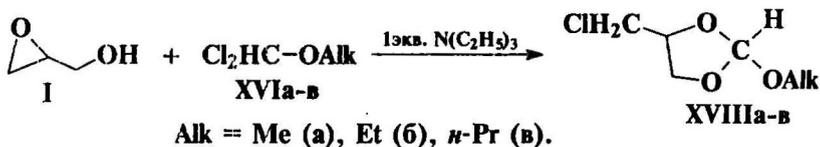
Эти соединения представляют собой бесцветные прозрачные подвижные жидкости с высокими температурами кипения.

В данном процессе наиболее реакционноспособным оказывается эфир XVIв. Когда реакция проводится с его участием, то после окончания смешения реагентов и достижения реакционной смесью комнатной температуры можно приступать к выделению продукта. В случае дихлорэфира XVIб реакционная смесь требовала кратковременного нагревания до температуры кипения эфира. Наименее реакционноспособным оказался дихлорэфир XVIа. В этом случае реакционная смесь кипятилась в течение двух часов и выдерживалась в покое при комнатной температуре еще около суток.

Ортоэфиры XVIIa-в получают в случае рацемического I в виде смеси диастереомеров. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$  сигналы некоторых атомов углеродов состоят из трех пиков с соотношением интенсивностей 1 : 1 : 2. Это согласуется с одновременным присутствием в смеси ( $R^*,R^*$ )-диастереомера (сигнал двойной интенсивности) и двух ахиральных мезо-форм с (*r*)- и (*s*)-конфигурациями центрального ортоэфирного атома углерода.

Обычным методом получения линейных ортоэфиров из  $\alpha, \alpha$ -дихлорэфиров является реакция последних с алкоголями щелочных металлов. Мы предлагаем более простую, одностадийную процедуру получения таких соединений.

Другой путь реакции доминировал в том случае, когда рацемический I и дихлорэфиры XVI (в соотношении 1 : 1) и 1 эквивалент  $\text{Et}_3\text{N}$  смешивались в бензоле при 5-10°C, а затем полученная реакционная смесь кипятилась в течение нескольких часов. При этом были получены 2-метокси-4-хлорметил-1,3-диоксолан (XVIIIa), 2-этокси-4-хлорметил-1,3-диоксолан (XVIIIб) и 2-*n*-пропокси-4-хлорметил-1,3-диоксолан (XVIIIв) с выходами 54%, 68% и 69% соответственно. Соотношение *цис/транс*-изомеров составляло примерно 1 : 1 для XVIIIa, 1.4 : 1 для XVIIIб и 1.5 : 1 для XVIIIв.

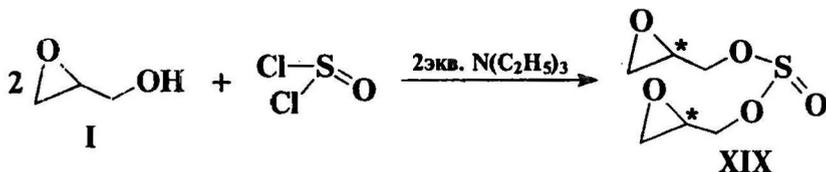


Наиболее легко циклизация протекала в случае дихлорэфиров XVIa и XVIб. После двух часов кипячения соответствующие смеси разгонялась в вакууме, давая XVIIIa и XVIIIб. В случае XVIa реакционную массу приходилось кипятить не менее четырех часов.

Обычными методами получения циклических ортоэфиров являются переэтерификация линейных ортоэфиров соответствующими диолами и реакции 1,3-диоксациклоалканневых солей с алкоголями щелочных металлов. Предлагаемый нами метод является новым подходом к синтезу циклических ортоэфиров.

### 3. Взаимодействие глицидола с тионил- и сульфурилхлоридом.

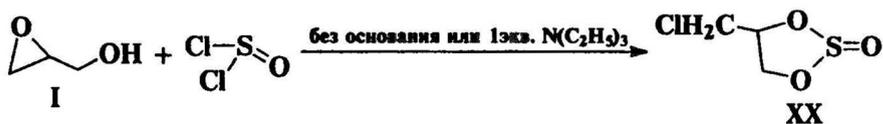
Взаимодействие *гас*-I с хлористым тионилем в соотношении 1 : 2 в присутствии двух эквивалентов триэтиламина при -70°C привело к образованию диглицидилсульфитов (XX) с ~30%-ным выходом.



Хиральность глицидола и тетраэдрическая конфигурация  $-\text{OS}(\text{O})\text{O}-$  фрагмента предполагает существование линейного сульфита XIX в трех диастереомерных формах, а именно, пары энантиомеров с  $(S,S)$ - и  $(R,R)$ -конфигурациями глицидильных радикалов и двух  $(R,S)$ - и  $(S,R)$ -*мезо*-форм. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  сигналы, соответствующие  $\text{SOCH}_2$ -группе и группе  $\text{CH}$  эпоксидного кольца, состоят в углеродном спектре из четырех пиков примерно равной интенсивности. В каждой четверке два сигнала принадлежат двум ахиральным *мезо*-формам. Хиральной паре сульфитов принадлежат два оставшихся сигнала. Это явление обусловлено отсутствием в хиральных сульфитах XIX элементов симметрии. Как следствие, структурно идентичные глицидильные остатки в молекуле  $(R,R)$ -XIX или  $(S,S)$ -XIX оказываются в диастереотопных отношениях и в спектрах магнитного резонанса проявляются отдельными сигналами. Это утверждение в равной степени справедливо и для рассмотренных выше хиральных алкилглицидиловых ортоэфиров  $(R,R)$ -XVII и  $(S,S)$ -XVII. Однако, их глицидильные остатки не различаются в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$ , регистрируемых в наших условиях, вероятно, по причине очень малой анизохронности атомов углерода в диастереотопных фрагментах.

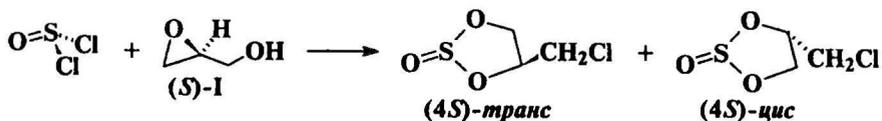
Реакция тионилхлорида со скалемическим  $(S)$ -I (ее 90.0%) в аналогичных условиях позволила получить оптически активную смесь диглицидилсульфитов с удельным вращением  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -25.6$  (с 3.8,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Естественно, в данной смеси преобладает  $(R,R)$ -изомер.

Взаимодействием эквимолекулярных количеств хлористого тионила и I в бензоле с высоким выходом синтезирован 2-оксо-4-хлорметил-1,3,2-диоксатиолан (XX).

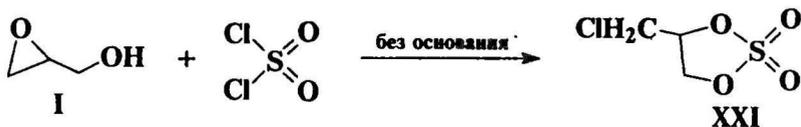


В случае рацемического I сульфит XX получается в виде двух пар диастереомеров, различающихся *цис*- и *транс*-ориентацией хлорметильного заместителя и оксо-группы. Соотношение *цис*- : *транс*- составляло 1 : 1.4, если взаимодействие исходных реагентов проводилось в присутствии триэтиламина, и 1 : 1.9, когда реакция проводилась без основания.

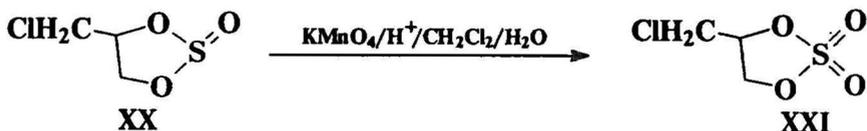
Когда для синтеза **XX** в присутствии триэтиламина использовался скалемический (*S*)-**I**, получался оптически активный продукт. Это позволяет надеяться, что процесс не затрагивает конфигурацию хирального С-2 атома исходного глицидола. Удельное вращение полученной смеси диастереомерных *цис*- и *транс*-(4*S*)-**XX**  $[\alpha]_D^{22}$  равнялось +24.8 (2.38, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).



В результате взаимодействия при -90°C рацемического **I** с хлористым сульфурилом получен 2,2-диоксо-4-хлорметил-1,3,2-диоксатиолан (**XXI**).



Это же соединение получено при окислении KMnO<sub>4</sub> в двухфазной среде диастереомерной смеси сульфитов **XX**.



Выход целевого сульфата **XXI**, полученный прямым сульфированием **I** хлористым сульфурилом сравним с общим выходом **XXI**, полученным из двухстадийной процедуры, исходящей из SOCl<sub>2</sub>. Однако, второй метод позволяет получать более чистый продукт. Окисление диастереомерной смеси (4*S*)-**XX** по указанной выше методике дало индивидуальные (4*S*)-**XXI** с  $[\alpha]_D^{20}$  -2.04 (3.43, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

В последнее время было показано что циклические сульфаты являются более реакционноспособными аналогами эпоксидов. Поэтому, предлагаемый нами способ получения циклических сульфитов и сульфатов может иметь большое практическое значение, особенно в случае скалемического глицидола.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Взаимодействие глицидола с активными геминальными дихлоридами протекает в зависимости от условий реакции и соотношения реагентов либо с участием двух гидроксильных групп, принадлежащих двум различным молекулам глицидола, либо с участием одной ОН-группы с последующим внутримолекулярным раскрытием эпоксидного кольца.

2. Внутримолекулярное раскрытие оксиранового цикла протекает с высокой региоселективностью по терминальному атому углерода, приводя к образованию смеси *цис*- и *транс*-изомеров пятичленных 2-R-4-хлорметил-1,3,2-диоксакарбо- и гетероцикланов, в которых место второго эндоциклического атома занимает атом исходного дихлорида, который был связан с двумя атомами хлора.

3. Образование диоксоланового кольца протекает без рацемизации хирального С-2 атома исходной молекулы глицидола, что в случае треххлористого фосфора и хлоридов фосфора (IV) показано нами непосредственно, а для остальных дихлоридов выглядит весьма вероятным. При этом образующийся в конечном диоксолановом цикле С-4 хиральный центр скорее всего имеет ту же конфигурацию, что и в исходной молекуле оксиранметанола.

4. Благодаря проведенным исследованиям найден новый универсальный способ синтетического применения глицидола. Разработаны новые методы синтеза замещенных пятичленных гетероциклов:

- 2-R-4-хлорметил-1,3,2-диоксафосфоланов;
- 2-алкил-4-хлорметил-1,3-диоксоланов;
- 2-оксо-4-хлорметил-1,3,2-диоксатиоланов;
- 2,2-диоксо-4-хлорметил-1,3,2-диоксатиолана.

Предложен новый способ синтеза тетраокса-*спиро*-фосфоранов с Р-Н связью.

Разработаны методы получения линейных диглицидиловых эфиров:

- алкилдиглицидилортоэфиров
- диглицидилсульфита

5. Поведение циклических продуктов трехкоординированного фосфора зависит от природы заместителя у атома фосфора.

Метил- и фенилфосфониты легко раскрываются хлористым водородом с образованием гидрофосфорильных соединений, образование которых вероятнее всего и влечет за собой дальнейшие окислительно-восстановительные процессы,

приводящие к образованию циклических и ациклических фосфонатов и соответствующих первичных фосфинов.

2-Хлор-1,3,2-диоксафосфоланы способны взаимодействовать с еще одной молекулой глицидола с образованием тетраокса-*спиро*-фосфоранов с Р-Н связью. В свою очередь, последние реагируют с эквимолекулярным количеством  $\text{PCl}_3$ , регенерируя исходный диоксафосфолановый цикл, причем при низких температурах - стереоселективно.

**Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:**

1. Бредихин А. А., Лазарев С. Н., Бредихина З. А. Новый аспект фосфорилирования глицидола дихлоридами Р (IV). Тандемное образование 2-*R*-2-оксо-4-хлорметил-1,3,2-диоксафосфоланов. // *ЖОХ*. - 1997. - Т. 67, Вып. 11. - С. 1806-1811.
2. Bredikhin A. A., Lazarev S. N., Bredikhina Z. A., Al'fonsov V. A. Some new aspects of glycidol phosphorylation by  $PCl_3$ . // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*. - 1997. - V. 131. - P. 173-182.
3. Зябликова Т. А., Лазарев С. Н., Азанчеев Н. М., Ильясов А. В., Бредихина З. А., Бредихин А. А. Спектры ЯМР и структура 2-*R*-2-оксо-4-хлорметил-1,3,2-диоксафосфоланов. // *Структура и динамика молекулярных систем: Сборн. статей: В 2 ч. Мар. гос. технич. университет, 1997. Ч. 2. С. 182-186.*
4. Лазарев С. Н., Зябликова Т. А., Азанчеев Н. М., Ильясов А. В., Бредихин А. А. Спектры ЯМР и структура 2-*R*-4-хлорметил-1,3-диоксоланов. // *V Всероссийский семинар по спектроскопии ЯМР памяти В. Ф. Быстрова: Тез. докл. - М., 1997. С. 70.*
5. Bredikhin A. A., Lazarev S. N. Reaction of glycidol with dichloroethers: cyclic and acyclic ortho ester formation. // *Mendeleev Commun.* - 1998. - V.8, N. 1. - P. 81-82.
6. Bredikhin A. A., Lazarev S. N., Bredikhina Z. A., Al'fonsov V. A. Some new aspects of glycidol phosphorylation. // *XVI International Conference on Phosphorus Chemistry (ICPC-XVI): Abstracts. - Cincinnati, Ohio USA, 1998. P. 26.*
7. Bredikhin A. A., Lazarev S. N., Pashagin A. V., Bredikhina Z. A. Cyclic (4*S*)-chloromethyl sulfite and sulfate derivatives of (S)-glycidol as valuable synthetic equivalents of scalemic epichlorohydrin. // *Mendeleev Commun.* - 1999. - V. 9, N. 6. - P. 236-238.





2-00

---

Отпечатано с готового оригинал-макета. Печать RISO.

Бумага офсет №1. Формат 60\*84 1/16.

Объем 1.4 п.л. Тираж 100 экз. Заказ 24.

---

Отпечатано на полиграфическом участке издательства «Экоцентр»,  
г. Казань, ул. Кремлевская, 13.