

0722650-1

КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ



На правах рукописи

Федоренко Виталий Юрьевич

**РОЛЬ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ СТРУКТУРЫ СЕМИЧЛЕННЫХ
НЕНАСЫЩЕННЫХ АЦЕТАЛЕЙ В КИНЕТИКЕ И ТЕРМОДИНАМИКЕ
НЕКОТОРЫХ РЕАКЦИЙ**

02.00.03– органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

КАЗАНЬ – 2001

Работа выполнена в научно-исследовательском химическом институте им. А. М. Бутлерова Казанского государственного университета.

Научные руководители: доктор химических наук,
заведующий отделом
Климовицкий Е. Н.
кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
Штырлин Ю. Г.

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор Ишмаева Э. А.
доктор химических наук,
профессор Левин Я. А.

Ведущая организация: Казанский государственный
технологический университет

Защита состоится «28» июня 2001 г. в 14⁰⁰ ч. на заседании специализированного диссертационного Совета К 212.081.04 по химическим наукам Казанского государственного университета по адресу: ул. Кремлевская, 18, КГУ, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И. Лобачевского Казанского государственного университета.

Отзывы на автореферат просим направлять по адресу: 420008, г.Казань, ул. Кремлевская, 18, КГУ, Научная часть.

Автореферат разослан «26» мая 2001 г.

НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА
КФУ



0000977380

Ученый секретарь Совета,
кандидат химических наук

Зазыбин А. Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Установление взаимосвязи реакционной способности со структурой соединений является важнейшей задачей химии. К настоящему времени в этой области накоплен обширный экспериментальный материал и сформулированы базовые представления. В тоже время удельный вес исследований по выявлению взаимосвязи пространственной структуры соединений с их химическим поведением значительно меньше, хотя решение этой задачи имеет принципиальное значение для управления диастereo- и энантиоселективностью реакций. Проведенные ранее исследования на примере модельных семичленных ненасыщенных ацеталей позволили установить факторы, ответственные за реакционную способность реагентов при атаке на диастереотопные стороны субстратов с различной пространственной архитектурой, и создали объективную базу для постановки актуальной и перспективной задачи. Суть ее заключается в следующем. Поскольку химический процесс с участием конформеров, по-существу, представляет собой разновидность реакций конкурентного типа, возможно ли, варьируя стереохимию периферии реакционного центра субстрата при замене заместителей в серии конформационно неоднородных соединений, «зондировать» пути реакций и природу переходных состояний?

Целью настоящей работы является разработка метода конформационного «зондирования» на основе изучения стереохимии модельных процессов с участием семичленных ненасыщенных ацеталей.

Научная новизна. Впервые исследовано влияние пространственного строения конформеров кресло и твист и эффектов заместителей у ацетального атома углерода 2-R-1,3-диоксациклогепт-5-енов на диастереоселективность реакций с ранним и поздним переходными состояниями. Сопоставительный анализ влияния среды на заселенность эндо- и экзо-конформеров аддукта гексахлорциклопентадиена с 1,3-диоксациклогепт-5-еном и диастереомерных цис- и транс-2-изопропил-5-метокси-1,3-диоксанов позволил установить бифильность ацетальных фрагментов при образовании H-комплексов. В зависимости от индуктивных эффектов периферийного фрагмента в образовании водородных связей с молекулами растворителей участвуют либо связи C-H, либо неподеленные электронные пары гетероатомов.

Практическая значимость. Установление количественных закономерностей реакционной способности конформеров позволяет приблизиться к решению вопросов по селективному синтезу практически полезных соединений с участием конформационно неоднородных субстратов. Количественные данные по стереоселективности реакций в разных условиях могут быть использованы в справочной литературе.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 134 страницах, содержит 33 таблицы, 7 рисунков и состоит из введения, трех глав, выводов, списка цитируемой литературы из 122 наименований и приложения на 13 страницах.

В обзоре литературы, приведенном в первой главе, кратко рассмотрены сведения о кресловидных циклогексанах и 1,3-диоксанах, а также стереохимия

конформационно неоднородных семичленных ацеталей с планарным фрагментом. Здесь же изложены современные представления о влиянии среды на термодинамику конформационных равновесий и реакционной способности равновесных систем.

Вторая глава представляет собой обсуждение полученных результатов. Представлены и проанализированы данные по стереохимии реакций дигалогциклопропанирования модельных семичленных ненасыщенных ацеталей с использованием различных методов генерирования карбенов. Изучена стереохимия реакции [4+2]-циклоприсоединения гексахлорциклопентадиена с серией конформационно неоднородных 2-R-1,3-диоксациклогепт-5-енов в условиях термодинамического и кинетического контроля. Методом ЯМР ^1H спектроскопии определены термодинамические параметры (ΔG^0 , ΔH^0 , ΔS^0) конформационного равновесия 1,9,10,11,12,12-гексахлор-4,6-диоксатрицикло [7.2.1.0 2,8]додека-10-ена в широком круге растворителей. В рамках полумпирического метода AM1 изучен процесс образования H-комплексов конформеров кресло и твист 2-R-1,3-диоксациклогепт-5-енов с хлороформом и метанолом. Проведен синтез и установлена структура модельных семичленных ацеталей на основе фурана и витамина B₆. Проведено теоретическое изучение бициклических гетероатомных дитиоацетальных, аминальных, ацетальных структур фуранового, пиррольного и тиофенового рядов.

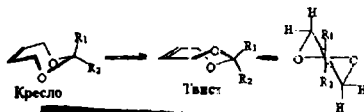
Третья глава содержит описание экспериментальной части работы.

В приложение вынесены вспомогательные данные PCA и принципиальная схема лабораторной установки повышенного давления

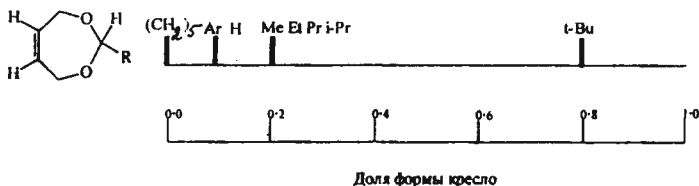
Публикации и апробация работы. По материалам диссертации опубликованы 3 статьи, тезисы пяти докладов, 2 статьи находятся в печати. Основные результаты диссертации были доложены и обсуждены: на VII международной конференции «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах» (Иваново, 1998 г.), итоговой конференции Казанского государственного университета (Казань, 1999 г.), Поволжской региональной конференции «Физико-химические методы в координационной и аналитической химии» (Казань, 1999 г.), X симпозиуме по межмолекулярным взаимодействиям и конформациям молекул (Казань, 1999 г.), I-ой Всероссийской конференции по химии гетероциклов памяти А.Н.Коста (Суздаль, 2000 г.), IX-ой Всероссийской конференции «Новые достижения в химии карбонильных и гетероциклических соединений» (Саратов, 2000 г.).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

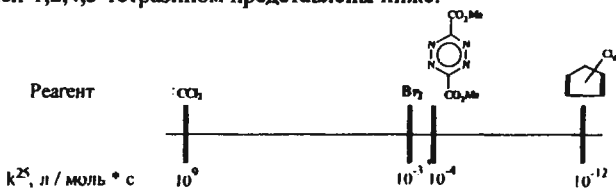
В качестве модельных субстратов использованы 2-R-1,3-диоксациклогепт-5-ены, представленные в растворах формами кресло и твист.



НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА
им. Н. И. ЛОБАЧЕВСКОГО
КАЗАНСКОГО ГОС УНИВЕРСИТЕТА



В качестве модельных процессов выбраны реакции с максимально широким диапазоном констант скорости - от близкого к диффузионному процесса дигалоциклопропанирования серии конформационно неоднородных 2-R-1,3-диоксациклогепт-5-енов до крайне медленной реакции [4+2] циклоприсоединения этих субстратов с таким стерически загруженным аддендом, как гексахлорциклопентадиен. Данные по скоростям этих реакций, а также ранее изученных реакций бромирования и циклоприсоединения с 3,6-дикарбонметокси-1,2,4,5-тетразином представлены ниже.



1. Теоретическое исследование стереохимии Н-комплексов конформационно неоднородных 2-R-1,3-диоксациклогепт-5-енов с некоторыми донорами водородной связи

При конформационном зондировании природы переходных состояний реакций целесообразно сопоставлять эффекты периферии, с одной стороны, в моделирующих газовую фазу средах, где доминируют стереоэлектронные и стерические эффекты периферийной части, а с другой - в растворителях, способных к специфическим взаимодействиям с субстратом. В последнем случае под понятие периферии будут подпадать и молекулы протонодоноров, координированных с конформерами.

В таблице 1 представлены значения теплот образования (ΔH^0) Н-комплексов форм кресло и твист (состава 1:1) 2-R-1,3-диоксациклогепт-5-енов с метанолом и хлороформом.

Для комплексов конформации кресло установлено наличие двух локальных минимумов, соответствующих двум структурам с различным пространственным расположением молекулы метанола. Одна из них, транс-типа, образуется посредством взаимодействия молекулы протонодонора с одним из атомов кислорода семичленного цикла. Однако, более стабильным на 3 кДж/моль является комплекс цис-строения, в котором молекула ацетата предоставляет оба донорных центра протонодонору и образуется двухцентровая водородная связь. Форма твист ацеталей образует Н-комплекс состава 1:2 с близкими ступенчатями энгальпиями образования. Аналогичная стереохимическая картина имеет место и для комплексов этих субстратов с

молекулами хлороформа (рис. 1). При этом различия в теплотах образования комплексов формы кресло и твист становятся более существенными и достигают 5 кДж/моль.

Таблица 1.

Величины теплот образования (ΔH^0 , кДж/моль) комплексов метанола и хлороформа с конформерами кресло и твист 2-R-1,3-диоксациклогепт-5-енов по данным метода AM1.

R	- ΔH^0			
	Метанол		Хлороформ	
	Кресло	Твист	Кресло	Твист
H	14.4	15.3	14.4	9.8
Ph	16.4	15.3	-	-
Me	16.2	15.6	15.5	10.3
i-Pr	16.2	15.3	-	-
t-Bu	16.1	15.1	13.7	10.8
Me ^a	-	14.3	-	-
t-Bu ^a	-	13.1	-	-

Примечание. а) Цис-комплексы формы твист (молекула метанола ориентирована со стороны заместителя при ацетальном атоме углерода).

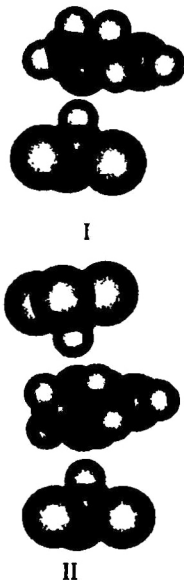


Рис. 1. Пространственная структура комплексов конформеров кресло (I) и твист (II) 1,3-диоксациклогепт-5-ена с хлороформом.

Таким образом, из проведенных теоретических исследований следует

важный стереохимический вывод. При атаке реагента на реакционный центр (двойную связь) конформеров следует ожидать, что фациальная селективность альтернативных форм будет существенно различаться, поскольку диастереотопные стороны двойной связи формы твист блокируются молекулами растворителя в равной мере с обеих сторон, в то время как в форме кресло значительно более доступной является экзо-сторона двойной связи.

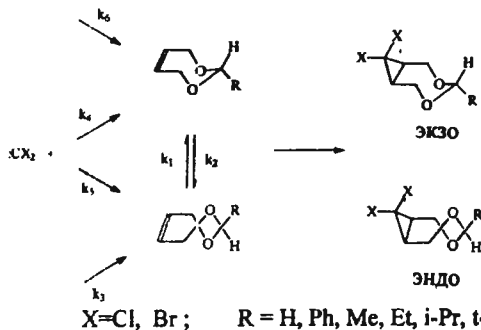
Сделанный вывод подтверждают литературные данные по реакции бромирования и циклоприсоединения 3,6-дикарбонметокси-1,2,4,5-тетразина с теми же субстратами.

При бромировании в диоксане влияние заместителей у ацетального атома углерода сказывается только на нуклеофильности двойной связи и не приводит к дифференциации реакционной способности структур с различной пространственной архитектурой. В протонодонорном хлороформе ситуация становится совершенно отличной - кресло реагирует почти в 30 раз быстрее формы твист.

Близкая картина наблюдается и для реакции [4+2]- циклоприсоединения. В апротонном растворителе, ацетоне, реакция протекает с низкой селективностью ($\approx 10\%$), которая не зависит от объема заместителя и конформационного состояния субстратов. В тоже время, в хлороформе наблюдается отчетливая зависимость от пространственной архитектуры ацеталей - в ряду Ph, Me, *i*-Pr экзо-селективность практически одинакова и составляет $\approx 30\%$, а при переходе к трет.-бутильному производному достигает 70%.

2. Стереохимия дигалогциклопропанирования конформационно неоднородных 2-R-1,3-диоксациклогепт-5-енов

Общая схема реакции, относящейся к процессам перекрестного типа, представлена ниже. Фациальная селективность формируется четырьмя парциальными константами скорости при атаке реагентом диастереотопных сторон форм кресло и твист.



В работе были использованы различные методы генерации карбена. Выходы целевых продуктов на примере этилзамещенного 1,3-диоксациклогепт-5-ена приведены в таблице 2.

Таблица 2.

Общие выходы (%) 8,8-дихлор-4-этил-3,5-диоксабицикло[5.1.0]октанов при генерировании дихлоркарбена разными методами.

Метод генерации	А	Б	В	Г	В
Общий выход	60	10	21	16	25 ^а

А- Метод Макоши (CHCl_3 / 50% NaOH / ТЭБА), $T=298$ К; Б- Метод Вагнера (пиролиз $\text{CCl}_3\text{C(O)ONa}$ в хлороформе), $T=353$ К; В- Метод Пархама ($\text{CCl}_3\text{C(O)OEt}$ / MeONa / пентан), $T=288$ К; Г- Метод Пархама (хлороформ), $T=280$ К.

Примечание. а) 4-трет.-бутилпроизводное.

Наиболее пригодным методом синтеза целевых продуктов является процедура Макоши. При этом использование ультразвука делает его еще более привлекательным, поскольку позволяет сократить время реакции практически в 10 раз (до 4 часов).

Структура бициклооктанов с различными заместителями у ацетального атома углерода доказана методами элементного анализа и ЯМР ^{13}C - спектроскопии с подключением данных рентгеноструктурного анализа. Соотношения продуктов экзо- и эндо-присоединения определены методом ЯМР ^{13}C по спектрам реакционных смесей (рис. 2).

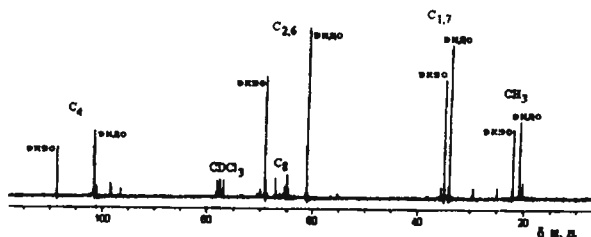


Рис.2. Спектр ЯМР ^{13}C реакционной смеси 8,8-дихлор-4-метил-3,5-диоксабицикло [5.1.0] октана в дейтерохлороформе.

Данные по селективности реакции ацеталей с дихлор- и дибромкарбенами приведены в таблице 3. Видно, что процесс характеризуется низкой селективностью и соотношение продуктов дигалогциклопропанирования субстратов с различными заместителями у ацетального атома углерода не различается в пределах экспериментальной ошибки определения. Однако, надежно можно заключить, что во всех случаях доминирует продукт присоединения со стороны заместителя.

Отдельными экспериментами показано, что селективность дихлорциклопропанирования не зависит ни от метода генерирования, ни от площади поверхности раздела фаз (при механическом перемешивании и при воздействии ультразвуком).

Таблица 3.

Эндо-селективность (% эндо-изомера - % экзо-изомера) реакций присоединения дихлоркарбена (А) и дибромкарбена (Б) к 2-R-1,3- диоксациклогепт-5-енам в условиях реакции Макоши (CHX_3 / 50% NaOH / ТЭБА / ультразвук). $T = 298 \text{ K}$.

R	Селективность	
	А	Б
Me	8±4	10±4
Et	6±4	12±4
i-Pr	8±4	10±4
t-Bu	14±8	16±8
T=333 K		
Me	10	-
i-Pr	6	-

Таким образом, отсутствие ярко выраженных эффектов периферии субстрата является убедительным свидетельством реализации раннего переходного состояния этой реакции и даже образование Н-комплексов с такими объемными молекулами, как хлороформ и бромформ, не приводит к смещению по координате реакции.

Что касается однозначно установленной эндо-селективности реакции, то это, на наш взгляд, обусловлено сольватационными эффектами, которые особенно следует учитывать в процессах такого типа. При достижении переходного состояния затраты энергии на десольватацию диастереотопной двойной связи будут меньше с той стороны, которая испытывает наибольшее стерическое влияние заместителя у ацетального атома углерода.

На основе сопоставления α - и γ -эффектов заместителей у C^4 с известными в литературе данными по родственным ацеталам бензоряда (табл.4), установленных закономерностей влияния объема заместителей на свободную энергию эпимеризационного равновесия (табл.5), а также результатов теоретического исследования (табл.6) сделан вывод, что термодинамически более устойчивым является экзо-диастереомер и в растворах имеет место следующее равновесие:

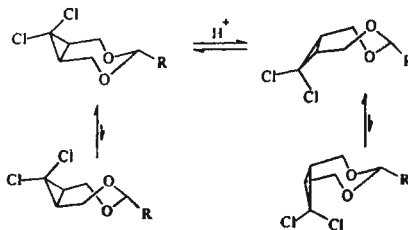


Таблица 4.

Химические сдвиги ЯМР ^{13}C ацетального (А, м.д.) и метиленовых (Б, м.д.) атомов углерода экзо-8,8-дихлор-4-*R*-3,5-диоксабицикло[5.1.0]октанов (III), экзо-8,8-дибром-4-*R*-3,5-диоксабицикло[5.1.0]октанов (IV) и конформеров кресло 2-*R*-1,3-диокса-5,6-бензциклогептенов (V).

R	А			Б		
	III	IV	V ^a	III	IV	V ^a
H	102.3	102.1	103.1	70.6	72.6	76.3
Ph	110.3	110.0	111.8	69.5	71.2	75.5
Me	109.1	109.2	109.3	69.6	71.9	74.7
t-Bu	118.6	118.5	118.6	70.3	72.5	75.4

Примечание. а) Литературные данные.

Таблица 5.

Свободные энергии (ΔG^0 , кДж/моль) эпимеризационного равновесия эндо \rightleftharpoons экзо продуктов присоединения дихлор - (А) и дибромкарбена (Б) к 2-*R*-1,3-диоксациклогепт-5-енам в четыреххлористом углеороде.

R	$-\Delta G^0$	
	А	Б
Ph	3.0	-
Me	6.1	4.9
i-Pr	5.7	5.4
t-Bu	*	*

Примечание. * Эндо-диастереомер методом ЯМР ^{13}C не зафиксирован.

Таблица 6.

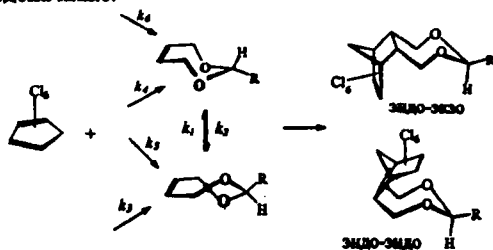
Энтальпии образования (ΔH^0 , кДж/моль) конформеров кресло и твист (ацетальной части) эндо- и экзо- 8,8-дихлор-3,5-диоксабицикло-[5.1.0]октана (VI) и 8,8-дихлор-4-метил-3,5-диоксабицикло-[5.1.0]октана (VII) по данным расчетного метода AM1.

конформер	$-\Delta H^0$			
	экзо-VI	эндо-VI	экзо-VI ¹	эндо-VII
кресло	329.7	318.4	339.7	328.9
твист	324.7		337.2	337.6

3. Роль периферии 2-*R*-1,3-диоксациклогепт-5-енов в кинетике и термодинамике реакции Дильса-Альдера с гексахлорциклопентадиеном

В настоящей работе для решения этой задачи был использован метод повышенного внешнего давления, который, в отличие от обычных условий, позволяет получать целевые аддукты с хорошими выходами ($\approx 80\%$, 5000 атм., 80° С, 8 ч.) и исследовать стереохимию реакции в условиях кинетического контроля.

Общая схема реакции гексахлорциклопентадиена с модельными ацетальми приведена ниже.



R = H, Ph, Me, Et, Pr, i-Pr, t-Bu.

Методом РСА установлена эндо-эндо-конфигурация изомерно чистого фенолзамещенного ацетала, а для метилзамещенного аддукта наблюдается довольно редкая картина - в одной элементарной ячейке одновременно сосуществуют оба диастереомерных продукта как с эндо-эндо-, так и с эндо-экзо-конфигурацией (рис.3).

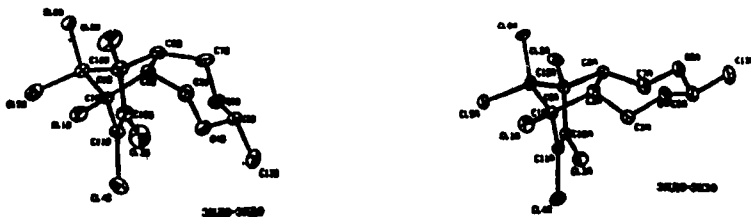


Рис.3. Структура диастереомеров с эндо-эндо- и эндо-экзо-конфигурацией.

Полученные данные по РСА изомеров были использованы для проведения спектроструктурной корреляции и установления стереохимического состава аддуктов в жидкой фазе (рис.4).

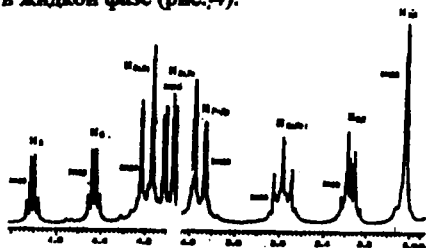


Рис.4. Спектр ЯМР ^1F диастереомерных продуктов реакции гексахлорциклопентадиена с 2-метил-1,3-диоксациклопентан-5-оном в дейтероацетоне (сигналы метильных групп опущены).

В таблице 7 представлены данные по диастереоселективности реакции в условиях кинетического контроля.

Таблица 7.

Эндо-эндо-селективность реакции Дильса-Альдера гексахлорциклопентадиена с 2-R-1,3-диоксациклопент-5-енами в толуоле и хлороформе (5300 атм., 80 °С).

R	Селективность	
	толуол ^а	хлороформ
Me	30	30 ^б
Et	40	-
n-Pr	46	-
i-Pr	64	64 ^в
t-Bu	88	76 ^г

Примечание. а) Установлена методом ЯМР ¹H спектроскопии реакционных смесей из воспроизводимых соотношений во временном интервале 1-3 часа. б) Время реакции 1-2 ч. в) Время реакции 1.5 ч. г) Время реакции 1.5 ч., при реакционном времени 3 ч. селективность составляет 54.

В изученной реакции кинетически более предпочтительным является продукт присоединения со стороны заместителя. Более того, с ростом объема заместителя при ацетальном атоме углерода селективность реакции отчетливо возрастает. Корреляционный анализ в рамках однопараметрового уравнения Тафта показал наличие корреляции отличного качества логарифма отношения диастереомеров со стерическими константами заместителей Тафта E_s^0 :

$$\ln \text{эндо/экзо} = (0.57 \pm 0.06) - (1.02 \pm 0.02)E_s^0 + 0.995, S 0.09, n 5.$$

С формальных позиций возможны два варианта для реализации наблюдаемого соотношения. Во-первых, при описании селективности реакции серии конформационно жестких соединений и, во-вторых, в случае серии конформационно неоднородных соединений при определенных соотношениях парциальных констант скорости реакции при атаке реагента на диастереотопные стороны двойной связи форм с различной пространственной архитектурой.

В отношении первого случая следует отметить, что в выбранной реакционной серии положение конформационного равновесия в ряду изменяется в широких пределах. При этом свободная энергия конформационного кресла \rightleftharpoons твист равновесия не является линейной функцией объема заместителя R при ацетальном атоме углерода и слабо зависит от внешнего давления в силу незначительных различий в объемах конформеров (не более 5 см³/моль). Следовательно, предпочтительность эндо-атаки диена на диенофил не может быть интерпретирована с привлечением представлений о вторичных орбитальных взаимодействиях с участием граничных орбиталей кресловидной конформации.

Таким образом, можно заключить, что представленная серия относится ко второму случаю и, как следует из уравнений формальной кинетики для реакций перекрестного типа, отсутствие зависимости соотношения диастереомерных продуктов от константы конформационного равновесия может наблюдаться при наличии следующего соотношения: $k_5/k_3 = k_4/k_6$. При этом очевидно, что все четыре реакционные серии, формирующиеся при атаке реагента на две

диастереоопные стороны двух конформеров с переменными заместителями, должны подчиняться принципу ЛСЭ.

Таким образом, в этой реакции с более поздним переходным состоянием селективность в условиях кинетического контроля формируется удаленным от реакционного центра заместителем.

В таблицах 8, 9 представлены величины свободных энергий эпимеризационного равновесия серии 5-алкилзамещенных аддуктов при атмосферном давлении и в условиях повышенного внешнего давления.

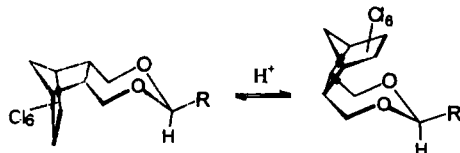


Таблица 8.

Свободные энергии (ΔG , кДж/моль) кислотокатализируемого эпимеризационного эндо-экзо \rightleftharpoons эндо-эндо равновесия в толуоле при 353 К и хлороформе при 323 К.

R	ΔG	
	толуол	хлороформ
Me	1.9	2.3
Et	-	2.4
i-Pr	1.9	2.1
t-Bu	1.8	2.3

Таблица 9.

Влияние внешнего давления (P, атм.) на свободную энергию (ΔG^{353} , кДж/моль) кислотокатализируемого эпимеризационного эндо-экзо \rightleftharpoons эндо-эндо равновесия метилзамещенного и трет.-бутилзамещенного аддуктов в толуоле.

P	ΔG^{353}	
	Me	t-Bu
1	1.9	1.8
1400	-	1.3
2400	1.2	-
2850	-	0.8
3600	1.1	-
4400	0.8	-
4700	-	0.4

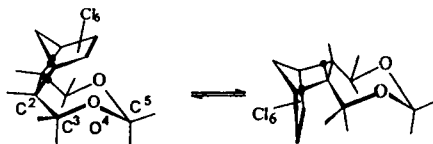
Положение эпимеризационного равновесия в представленном ряду не зависит от стерических и электронных эффектов заместителей при ацетальном атоме углерода. Во всех случаях доминирует менее напряженная эндо-экзо-структура.

С использованием данных таблицы 9 установлено, что различия в парциальных объемах диастереомеров для метил- и трет.-бутилзамещенных

соединений составляют соответственно 2.8 и 3.5 см³/моль в пользу эндо-экзо-диастереомера.

4. Роль пространственной структуры замещенных ацеталей в сольватационных процессах

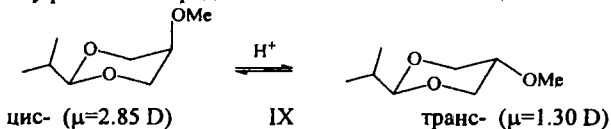
Проведенные выше исследования создали базу для постановки задачи по установлению взаимосвязи сольватации с пространственной структурой растворенного вещества на примере незамещенного аддукта диенового синтеза гексахлорциклопентадиена с формалем.



эндо ($\mu = 3.04$ D) VIII экзо ($\mu = 2.37$ D)

Методами РСА, ЯМР ¹H, КР- и ИК - спектроскопии показано, что в растворах соединение (VIII) представлено эндо- и экзо- конформерами.

Одним из основных преимуществ этого соединения является высокий барьер активации конформационного перехода (≈ 20 ккал/моль), что позволяет методом спектроскопии ЯМР по интегральной интенсивности сигналов форм строго определять положение конформационного равновесия в любых растворителях. Для сопоставления были привлечены литературные данные по эпимеризационному равновесию родственных шестичленных ацеталей.



цис- ($\mu = 2.85$ D)

IX

транс- ($\mu = 1.30$ D)

В таблице 10 представлены величины свободной энергии конформационного и эпимеризационного равновесий (ΔG^0) в широком круге растворителей.

Полученные данные были обработаны с использованием регрессионного анализа в рамках одно-, двух-, трех- и четырехпараметровых подходов Онзагера, Димрота-Райхардта (E_T^{30}), Гутмана-Майера (AN, DN), Кригговского-Фоссета (E_T^{30} , DN), Камлета-Тафта (π^* , α , β) и Коппеля-Пальма (Y, P, E, B). Установлено, что удовлетворительное описание полученных результатов достигается только при использовании модели Камлета-Тафта. Конформационное эндо-экзо равновесие трициклической модели контролируется полярностью-поляризуемостью (π^*) и протонноакцепторной способностью растворителей (β). Аналогичная ситуация реализуется и для дизамещенных диоксанов с той разницей, что вместо протонноакцепторных свойств растворителей требуется учет их протондонорной способности.

Таблица 10.

Стандартные свободные энергии (ΔG^0 , кДж/моль) конформационного равновесия эндо \rightleftharpoons экзо соединения (VIII) и цис \rightleftharpoons транс изомеризации ацетала (IX) в различных растворителях.

Растворитель	$-\Delta G^0$		π^*	β	α
	VIII ^a	IX ^b			
гексан	-	4.44	-0.08	0	0
циклогексан	-	4.31	0	0	0
тетрахлорметан	4.07	3.77	0.28	0	0
сероуглерод	4.03	-	-	-	-
мезитилен	-	3.64	-	-	-
трет-бутилбензол	-	3.47	-	-	-
этилбензол	1.93	-	-	-	-
толуол	2.12	2.97	0.54	0.11	0
бензол	1.77	2.47	0.59	0.10	0
диэтиловый эфир	-	3.47	0.27	0.47	0
1,1,1-трихлорэтан	-	2.43	-	-	-
тетрагидрофуран	0.82	2.72	0.58	0.55	0
хлороформ	3.16	0.67	0.58	0	0.44
дихлорметан	2.08	0.42	0.82	0	0.30
нитробензол	-	0.84	1.01	0.39	0
ацетон	0.06	1.42	0.71	0.48	0.08
ацетонитрил	0.13	-0.04	0.75	0.31	0.19
диметилформамид	-0.51	-	0.88	0.69	0
диметилсульфоксид	-0.85	-	1.00	0.76	0
метанол	0.48	0.13	0.60	0.62	0.93

Примечание. а) Величины свободной энергии конформационного равновесия в дейтерированных растворителях. б) Литературные данные.

$$\Delta G^0_{\text{VIII}} = (3.28 \pm 1.01)\pi^* + (3.30 \pm 0.66)\beta - (4.45 \pm 0.59) \quad R \ 0.95, S \ 0.91, N \ 12$$

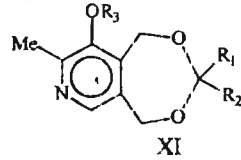
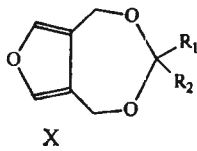
$$\Delta G^0_{\text{IX}} = (3.76 \pm 0.48)\pi^* + (2.74 \pm 0.56)\alpha - (4.46 \pm 0.28) \quad R \ 0.96, S \ 0.92, N \ 13$$

Таким образом, из сопоставления с данными по влиянию растворителей на эписмеризационное цис-транс равновесие 2-изопропил-5-метокси-1,3-диоксана можно сделать вывод о бифильности ацетального фрагмента - в зависимости от индуктивных эффектов заместителей образование Н-комплексов происходит с участием С-Н связей и(или) НЭП гетероатомов.

5. Бициклические семичленные ацетали на основе фурана и витамина В₆, как новые модельные субстраты

Заключительная часть работы была посвящена поиску новых конформационно неоднородных модельных субстратов, которые могли бы расширить спектр реакций вплоть до постановки новых для современной химии задач - исследование стереохимии сольватации и формирование конформационного индуктора для стереоселективных процессов.

Мы посчитали, что к числу таких соединений, в первую очередь, следует отнести семичленные ацетали с гетероатомными ароматическими фрагментами - ацетали на основе фурана (X) и витамина B₆ (XI).

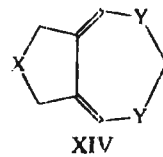
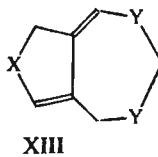
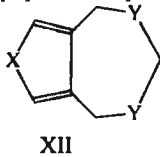


X, R₁ = H, R₂ = Ph (а); R₁ = H, R₂ = Me (б).

XI, R₁ = H, R₂ = Me, R₃ = H (а); R₁ = H, R₂ = Me, R₃ = PhC(O) (б); R₁ = H, R₂ = Me, R₃ = p-NO₂C₆H₄C(O) (в).

Неописанные ранее соединения (Xа,б) получены шестистадийным синтезом. Выход кристаллического (т. пл. 101⁰ С) целевого продукта (Xа) с последней стадии конденсации бис-(оксиметил)фурана с бензальдегидом составил 53%. Структура соединения доказана методом ЯМР ¹Н спектроскопии и данными РСА.

Поскольку в бициклических гетеродиенах возможна миграция двойных связей из ароматического цикла в семичленный, в рамках полуэмпирического метода РМЗ проведено теоретическое исследование этого процесса. В таблице 11 представлены рассчитанные энтальпии образования таутомеров XII-XIV в зависимости от природы гетероатомов.



XII, XIII, XIV (X = O, Y = O (а); X = N-H, Y = O (б); X = S, Y = O (в); X = O, Y = S (г); X = N-H, Y = S (д); X = S, Y = S (е); X = O, Y = N-H (ж); X = N-H, Y = N-H (з); X = S, Y = N-H (и).)

Соединения (XIIа) и (XIVа) сопоставимы по теплотам образования. В ряду ацеталей (XIIа,б,в-XIVа,б,в) структура с транс-расположенными двойными связями энергетически менее выгодна, а при переходе от фурана к пирролу и, далее, к тиюфену устойчивость дегидродиксепиновой структуры (XIV) понижается. В ряду дитиоацеталей (XII-XIVг,д,е) тенденции изменения теплот образования на качественном уровне аналогичны таковым в ряду ацеталей. При переходе к диазоацеталам (XII-XIVж,з,и) картина существенно изменяется: устойчивость структуры (XIV) по сравнению с (XII) возрастает. Более того, в ряду соединений (XII-XIVж) изменяется и порядок устойчивости таутомерных форм.

Таблица 11.

Энтальпии образования (ΔH^0 , кДж/моль) таутомерных форм соединений XII-XIV(а-и) по данным метода РМЗ.

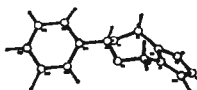
Соединение	ΔH^0		
	XII (кресло)	XIII	XIV
а	-352.6	-335.5	-350.0
б	-225.4	-182.4	-191.5
в	-206.3	-176.5	-183.3
г	5.6	25.4	6.7
д	130.7	180.6	166.8
е	153.6	193.3	185.6
ж	13.5	7.2	-17.7
з	143.6	173.1	142.5
и	158.7	169.2	152.0

Поскольку относительная стабильность соединений (XII-XIV) определяется делокализацией π -электронной плотности в системе и энергиями деформации циклов в таутомерных структурах, варьируя гетероатом в пятичленном цикле и сопоставляя теплоты образования (XII) и (XIV), стало возможным дать оценку ароматичности соответствующих бициклов. По данным настоящего исследования порядок ароматичности производных гетеродиенов следующий: фуран <тиофен<пиррол.

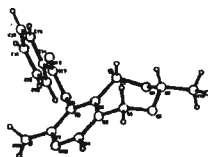
В качестве следующей модели выбраны бициклические ароматические гетероциклы - производные витамина В₆.

Полученные соединения представляют собой кристаллические вещества белого цвета. Структура подтверждена данными РСА и спектроскопии ЯМР ¹H.

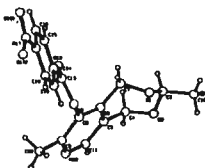
Установлено, что ацетальный фрагмент соединений (Ха) и (Х16,в) в твердой фазе имеет форму кресло.



Ха



X16



XIв

Сопоставление данных РСА соединений (Ха, XIб,в) с ацетальми бензоряда показало, что, независимо от природы планарного фрагмента и заместителей в циклах, семичленные кресловидные фрагменты характеризуются близкими геометрическими параметрами.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Впервые на примерах электрофильных реакций и диенового синтеза с участием конформационно неоднородных субстратов предложено использовать метод конформационного «зондирования» положения переходного состояния на координате реакции. Данные по стереохимии этих реакций подтверждают справедливость известного соотношения активность-селективность.
2. По данным полуэмпирического метода AM1 форма твист образует с хлороформом и метанолом диастереомерные Н-комплексы цис – и транс – строения с одноцентровой водородной связью, в то время как для конформации кресло энергетически выгодными являются комплексы с двухцентровой водородной связью. На основе теоретических данных (ν_{OH} , ΔH , геометрия комплексов) выявлены особенности Н-комплексов конформеров в изученных ранее реакциях бромирования семичленных ацеталей и циклоприсоединения с 3,6-дикарбонметокси-1,2,4,5-тетразином.
3. В реакциях высокоактивных дихлор(дибром)карбенов с серией конформационно неоднородных 2-алкил-1,3-диоксациклогепт-5-енов в условиях кинетического контроля доминирует продукт эндо-присоединения. Процесс характеризуется низкой селективностью, на которую не оказывает влияние объем заместителя при ацетальном атоме углерода, конформационный состав субстрата и метод генерирования дихлоркарбена. Преимущественная эндо-фациальная селективность интерпретирована более выгодной десольватацией эндо-диастереотопной стороны кратной связи семичленных ацеталей при атаке реагента.
4. Реакция [4+2]-циклоприсоединения малоактивного гексахлорциклопентадиена с серией конформационно неоднородных 2-алкил-1,3-диоксациклогепт-5-енов в условиях повышенного внешнего давления приводит к образованию диастереомерных эндо-аддуктов с количественными выходами. Термодинамически более устойчивым является эндо-экзо-изомер, а в условиях кинетического контроля доминирует продукт эндо-эндо-присоединения. Величина константы эпимеризационного равновесия не зависит от природы заместителя у ацетального атома углерода, в то время как для величин логарифмов кинетического соотношения изомеров установлена

корреляция со стерическими константами заместителей Тафта. Сделан вывод, что пространственная архитектура периферийного ацетального фрагмента не влияет на фаціальную селективность.

5. Методом спектроскопии ЯМР ^1H изучено влияние широкого круга растворителей на термодинамические параметры (ΔG^0 , ΔH^0 , ΔS^0) конформационного равновесия эндо \rightleftharpoons экзо форм 1,9,10,11,12,12-гексахлор-4,6-диоксатрицикло [7,2,1,0^{2,8}] додека-10-ена. В рамках корреляционного анализа установлено, что свободная энергия сольватации конформеров с неидентичной ориентацией гексахлорнорборненового фрагмента относительно кресловидной ацетальной части определяется полярными и протоноакцепторными свойствами среды. В тоже время корреляции составляющих свободной энергии конформационного равновесия с теми же параметрами растворителей не обнаружено. Из сопоставления с данными по влиянию растворителей на родственное цис-транс равновесие 2-изопропил-5-метоксн-1,3-диоксана сделан вывод о бифильности ацетального фрагмента - в зависимости от индуктивных эффектов заместителей образование Н-комплексов происходит с участием С-Н связей и(или) ПЭП гетероатомов.
6. Методом РСА изучены семичленные ацетали на основе витамина В₆, фурана и аддукт последнего с малеиновым ангидридом. Все продукты имеют кресловидную конформацию ацетального цикла с экваториальной позицией заместителей. Рассчитаны теплоты образования таутомерных форм бициклических гетероатомных дитиоацетальных, аминальных, ацетальных структур фуранового, пиррольного и тиофенового рядов.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Shaikhutdinova G.R., Fedorenko V.Yu., Vaphina R.M., Kashaeva E.A., Shtyrilin Yu.G., Klimovitskii E.N. The Solvent effect in Kinetics and Selectivity of Diels-Alder Reaction conformationally unhomogeneous 2-R-1,3-Dioxacyclohept-5-enes // Abstracts VII International conference on the problems of solvation and complex formation in solutions.-Ivanovo.-1998.-P.51.
2. Федоренко В.Ю., Штырлин Ю.Г., Климовицкий Е.Н. ЯМР-спектроскопическое исследование влияния среды на термодинамику конформационного равновесия 1,9,10,11,12,12-гексахлор-4,6-диоксатрицикло[7,2,1,0^{2,8}]додека-10-ена // Тез. Поволжской региональной конференции «Физико-химические методы в координационной и аналитической химии». -Казань.-1999.-С.79-82.
3. Климовицкий Е.Н., Штырлин Ю.Г., Федоренко В.Ю., Шайхутдинова Г.Р., Вафина Р.М., Барышников Р.Н. К проблеме реакционной способности конформеров в реакциях перекрестного типа // Тез. I-ой Всероссийской конференции по химии гетероциклов.-Суздаль.-2000.-С.212.
4. Штырлин Ю.Г. Федоренко В.Ю., Кикило П.А., Шайхутдинова Г.Р., Петухов А.С., Климовицкий Е.Н. Конформационные равновесия семи-, восьмичленных гетероциклических соединений и эффекты среды // Тез. I-ой Всероссийской конференции по химии гетероциклов.-Суздаль.-2000.-С.424.

2

5. Федоренко В.Ю., Петухов А.С., Штырлин Ю.Г., Климовицкий А.Е., Климовицкий Е.Н. Синтез и конформационный анализ семичленных ацеталей на основе витамина В₆ // Тез. IX-ой Всероссийской конференции «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов». - Саратов.-2000.-С.226-228.
6. Штырлин Ю.Г., Федоренко В.Ю., Петухов А.С., Климовицкий Е.Н. Стереохимия сольватации. Электронные спектры поглощения растворов конформационно неоднородных семичленных ацеталей на основе витамина В₆ // Сборник научных трудов.-Казань.-КГУ.-2000.-С.351-354.
7. Климовицкий А.Е., Ремизов А.Б., Скорцов А.И., Федоренко В.Ю., Фишман А.И. Исследование конформаций молекул с относительно большим барьером внутреннего вращения методом ИК спектроскопии // ЖОХ.-1998.-Т.68, N11.-С.1860-1863.
8. Штырлин Ю.Г., Федоренко В.Ю., Катаева О.Н., Лигвинов И.А., Губайдуллин А.Т., Криволапов Д.Б., Климовицкий Е.Н. Стереохимия семичленных гетероциклов. XXXIX. Синтез и пространственная структура диастереомерных 5-R-1,9,10,11,12,12-гексахлор-4,6-диоксатрицикло [7.2.1.0^{2,6}] додека-10-енов // ЖОХ.-1998.-Т.68, N11.-С.1872-1876.
9. Штырлин Ю.Г., Федоренко В.Ю., Климовицкий Е.Н. Аномальный стерический эффект удаленного заместителя в реакции под высоким давлением // ЖОХ.-2001. (рег. № 0055).
10. Федоренко В.Ю., Зверев В.В., Штырлин Ю.Г., Шайхутдинова Г.Р., Климовицкий Е.Н. Стереохимия семичленных гетероциклов. XLII. Теоретическое исследование стереохимии Н-комплексов конформационно неоднородных 2-R-1,3-диоксациклопент-5-енов с некоторыми протондонорами // ЖОХ.-2001. (рег. № 0387).

Издательство «Экоцентр»
Без объявл. – 2001
Лицензия № 0307 от 8.06.2000

Отпечатано с готового оригинал-макета. Печать RISO.
Бумага офсет № 1. Формат 60*84 1/16
Объем 1,0 п.л. Тираж 100 экз. Заказ АР-5

Отпечатано на полиграфическом участке издательства «Экоцентр».
г. Казань, ул. К. Маркса, 70.