

С- 768580

На правах рукописи

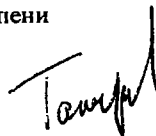
ТАНЦЫРЕВ
Анатолий Петрович

**ВИНИЛИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ГЛЮКОЗЫ И ЦЕЛЛЮЛОЗЫ
АЦЕТИЛЕНОМ**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук



Иркутск – 2008

**Работа выполнена в Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского
Сибирского отделения Российской академии наук**

Научный руководитель

**доктор химических наук
Паршина Лидия Никифоровна**

Официальные оппоненты:

**доктор химических наук, профессор
Кейко Наталья Афанасьевна**

**доктор химических наук
Гоготов Алексей Федорович**

Ведущая организация

**Алтайский государственный технический
университет им. И. И. Ползунова**

Защита состоится 19 февраля 2008 года в 12 часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 003.052.01 при Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского СО РАН по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН.

Автореферат разослан 10 января 2008 г.

**Ученый секретарь
совета д.х.н.**



Тимохина Л. В.

НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА КГУ



0000350462

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Среди многочисленных представителей виниловых эфиров особое значение имеют виниловые эфиры углеводов. Сочетание высокой реакционной способности винилоксигруппы с оптической активностью фрагмента природного материала делает эти соединения ценными хиральными интермедиатами, перспективными для использования в тонком органическом синтезе, для получения лигандов металлокомплексных катализаторов, биополимеров (олигосахариды и др.) или гибридных природно-синтетических полимеров.

Кроме того, виниловые эфиры углеводов представляют огромный теоретический интерес, так как они являются удобными моделями для исследований в области стереохимии, изомерии, механизмов реакций присоединения.

Исходные углеводы рассматривают в свою очередь как перспективное возобновляемое сырье, которое в будущем может широко использоваться в промышленном органическом синтезе, прежде всего, в синтезе сложных природных соединений и биоразлагаемых полимеров.

В связи с этим разработка на основе ацетилена новых общих подходов к синтезу виниловых эфиров углеводов, изучение их реакционной способности и использование в качестве исходных веществ для направленного синтеза новых оптически активных соединений остается актуальной задачей современной органической химии.

Данная работа выполнялась в соответствии с планом НИР ИриХ СО РАН по теме: “Новые методы, реакции и интермедиаты для тонкого органического синтеза на базе ацетилена и его производных” (№ государственной регистрации 01200406373), в рамках проекта СО РАН № 8: “Прямые реакции ацетилена, его замещенных, производных, а также других электрофилов с элементарным фосфором и РII-кислотами в присутствии сверхосновных и металлокомплексных катализаторов: дизайн полиидентных хиральных лигандов, фоторецепторов, люминофоров, нелинейно-оптических материалов, экстрагентов, флотореагентов, антипиренов”, а также при государственной поддержке ведущих научных школ (гранты НШ-2241.2003.3 и НШ-5444.2006.3).

Цель работы. Разработка эффективных технологически реальных подходов к винилированию производных глюкозы и целлюлозы ацетиленом; изучение свойств полученных виниловых эфиров.

В рамках этой цели автор ставил перед собой следующие задачи:

– разработка методов получения виниловых эфиров ацетальных производных глюкозы, содержащих от одной до четырех свободных гидроксильных групп, на основе ацетилена при повышенном и атмосферном давлении в присутствии сверхосновных каталитических систем: гидроксид или алкоголят щелочного металла (K, Na) – полярный негидроксильный растворитель (ДМСО, ТГФ);

– разработка технологичных методов винилирования ацетиленом щелочной целлюлозы в воде, а также в органической и водно-органической средах;

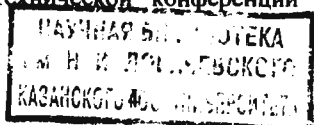
– изучение спектральных свойств полученных виниловых эфиров и синтез на их основе хиральных органофосфорных соединений – потенциальных лигандов металлокомплексных катализаторов.

Научная новизна и практическая значимость работы. На примере доступных производных глюкозы, содержащих от одной до четырех гидроксильных групп (диацетон-D-глюкоза, метил-4,6-O-бензилиден- α -D-глюкопиранозид, моноциклогексиден-D-глюкоза и метил- α -D-глюкопиранозид), получены новые данные о закономерностях нуклеофильного присоединения гидроксилсодержащих соединений к ацетилену в сверхосновных каталитических средах. Показана зависимость скорости реакции винилирования от природы катиона щелочного металла и растворителя, образующих сверхосновную каталитическую систему. Это послужило основой для разработки высокоэффективных в препаративном отношении методов синтеза ранее труднодоступных виниловых эфиров природных спиртов и полиолов, таких как распространенный природный полигидроксилсодержащий полимер целлюлоза и алкалоид лупинин. Проведено систематическое исследование винилирования щелочной целлюлозы ацетиленом в различных средах (ДМСО, ТГФ, вода, а также вода в присутствии органической фазы), в результате которого предложены технологически реальные подходы к синтезу винилцеллюлозы.

Показано, что электрононасыщенные двойные связи виниловых эфиров диацетон-D-глюкозы и лупинина способны присоединять вторичные фосфины в условиях радикального инициирования. Реакцией с кислородом, серой или селеном полученные фосфины легко окисляются в соответствующие фосфиноксиды, -сульфиды и -селениды. В результате разработаны удобные, технологичные, атом-экономные и экологически безопасные методы синтеза новых хиральных третичных фосфинов и фосфинхалькогенидов – потенциальных органофосфорных лигандов металлокомплексных катализаторов.

Методами рентгеноструктурного анализа, ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК спектроскопии и масс-спектрометрии изучено строение метил-2,3,4,6-тетра-O-винил- α -D-глюкопиранозид. Показана преимущественно *s-транс*-конформация для винилоксигрупп при C-2, C-3 и C-4 атомах пиранового цикла и *s-цис*-конформация для винилоксигруппы при C-6 атоме как в кристаллической фазе, так и в растворе. Определены пути фрагментации исследуемого винилового эфира под действием электронного удара.

Апробация работы и публикации. Основные результаты работы представлялись на VII молодежной научной школе-конференции по органической химии (Екатеринбург, 2004), конференции молодых ученых СО РАН, посвященной М.А. Лаврентьеву (Новосибирск, 2004), XVII Международной научно-технической конференции “Химические реактивы,



реагенты и процессы малотоннажной химии. Реактив – 2004” (Уфа, 2004), VII молодежной научной школе-конференции по органической химии (Казань, 2005).

По материалам диссертации опубликованы 4 статьи в отечественных и зарубежных изданиях и тезисы 4 докладов.

Объем и структура работы. Работа изложена на 172 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, выводов и списка цитируемой литературы. Первая глава (литературный обзор) посвящена анализу известных данных о методах получения виниловых эфиров углеводов; вторая глава – изложению и обсуждению результатов собственных исследований; необходимые экспериментальные подробности приведены в третьей главе. Завершается рукопись выводами и списком литературы (188 ссылок).

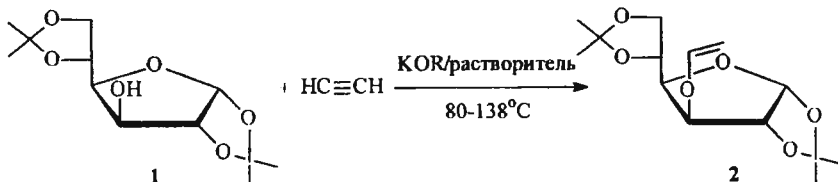
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Винилирование углеводов ацетиленом

1.1. Винилирование 1,2:5,6-ди-*O*-изопропилиден- α -D-глюкофуранозы

До наших исследований винилированием ацетиленом под давлением 25 атм (рабочее давление ацетилена 90 атм) в диоксане при температуре 150°C виниловый эфир 1,2:5,6-ди-*O*-изопропилиден- α -D-глюкофуранозы (диацетон-D-глюкозы) получали с выходом около 55%.

Использование сверхосновной каталитической системы КОН-ДМСО позволило провести взаимодействие 1,2:5,6-ди-*O*-изопропилиден- α -D-глюкофуранозы (диацетон-D-глюкозы) (1) с ацетиленом при повышенном давлении (начальное давление ацетилена 12-14 атм) в сравнительно мягких условиях: 80-89°C, 3 ч (мольное соотношение диацетон-D-глюкоза : КОН : ДМСО = 1 : 0,35 : 35) и получить 1,2:5,6-ди-*O*-изопропилиден-3-*O*-винил- α -D-глюкофуранозу (2) с выходом 80%.



R = H, *t*-Bu; растворитель - ДМСО, ТГФ

В аналогичных условиях при замене высокополярного ДМСО на ТГФ винилирования диацетон-D-глюкозы с заметной скоростью не происходит. При повышении температуры реакции до 125-138°C (4 ч) выход винилового эфира 2 в системе КОН-ТГФ составляет 42%.

Нами впервые осуществлено винилирование диацетонглюкозы ацетиленом при атмосферном давлении. Процесс реализуется при пропускании

ацетилена в течение 4-9 ч через раствор диацетонглюкозы в ДМСО при температуре 107-118°C в присутствии КОН или *t*-BuOK (мольное соотношение диацетон-Д-глюкоза : основание : ДМСО = 1 : 0.35 : 56) с образованием винилового эфира 2 с выходом 68-70%.

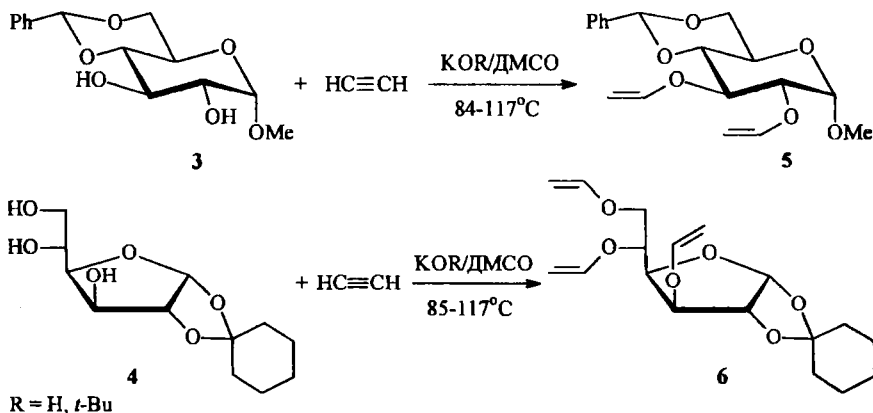
1,2:5,6-Ди-*O*-изопропилиден-3-*O*-винил- α -Д-глюкофураноза 2 является левовращающим продуктом, $[\alpha]_D^{22}$ -26.7 (с 2.0, CCl₄).

1.2. Винилирование метил-4,6-*O*-бензилиден- α -Д-глюкопиранозиды и 1,2-*O*-циклогексиден- α -Д-глюкофуранозы

Производные углеводов с несколькими свободными гидроксильными группами обычно винилируются сложнее и менее селективно, чем диацетонглюкоза, что обусловлено побочными превращениями (циклоацетализация и др.) промежуточно образующихся продуктов неполного винилирования. О винилировании таких сахаров ацетиленом при атмосферном давлении ранее не сообщалось.

Нами было проведено прямое винилирование метил-4,6-*O*-бензилиден- α -Д-глюкопиранозиды (3) и 1,2-*O*-циклогексиден- α -Д-глюкофуранозы (4) – легко доступных ацетальных производных глюкозы с двумя и тремя гидроксильными группами. Оказалось, что условия, разработанные для винилирования диацетонглюкозы 1, в основном приемлемы и для сахаров 3 и 4. Используя сверхосновную систему *t*-BuOK-ДМСО, впервые удалось осуществить их исчерпывающее винилирование при атмосферном давлении ацетилена и сравнительно низкой температуре: 113-117°C, 10-15 ч (проточная система, мольное отношение производных углеводов : *t*-BuOK : ДМСО $\approx$ 1 : 0.75 : 50-70). Дивиниловый 5 и тривиниловый 6 эфиры получены с выходом 90 и 79%, соответственно.

При замене *t*-BuOK на гидроксид калия даже при более мягких условиях (110-115°C, 5 ч) образуются, в основном, продукты осмоления, содержащие следы винилоксигрупп (ИК и ЯМР).



В то же время ацетиленом под давлением производные глюкозы 3 и 4 эффективно винилируются и в системе КОН-ДМСО (начальное давление ацетилена 11-12 атм, мольное отношение производных углеводов : КОН : ДМСО $\approx$ 1 : 0.8-1.0 : 50-70, 84-90°C, 2 ч). Выход ди- и тривинилового эфиров 5 и 6 – 60 и 83%, соответственно.

В аналогичных условиях, но при замене ДМСО на ТГФ производные глюкозы 3 и 4 не винилируются.

Полученные ди- и тривиниловые эфиры 5 и 6 являются хиральными соединениями, характеризующимися величинами удельного вращения $[\alpha]_D^{22} +68.3$ (с 1.5, CCl_4) и $[\alpha]_D^{22} -10.7$ (с 2.3, CHCl_3), соответственно.

1.3. Винилирование метил- α -D-глюкопиранозида

Исчерпывающее винилирование метил- α -D-глюкопиранозида (7) – сложный процесс, включающий ряд последовательных и параллельных стадий, в ходе которого могут образоваться 14 различных виниловых эфиров (без учета возможности их изомеризации в циклические ацетали). Винилирование осложняется также низкой растворимостью глюкозида 7 в большинстве органических растворителей, включая диоксан, ранее использованный для проведения этой реакции. В то же время тетравиниловый эфир метил- α -D-глюкозида – перспективный мономер, сшивающий агент и синтон в синтезе полиглюкозидов, в том числе разветвленных. Нами детально изучено взаимодействие метил- α -D-глюкозида с ацетиленом в системах КОН (или *t*-BuOK)-ДМСО и КОН (или *t*-BuOK)-ТГФ. Следует заметить, что ДМСО не только способствует повышению основности реакционной среды и растворению ацетилена, но также хорошо растворяет глюкозид 7.

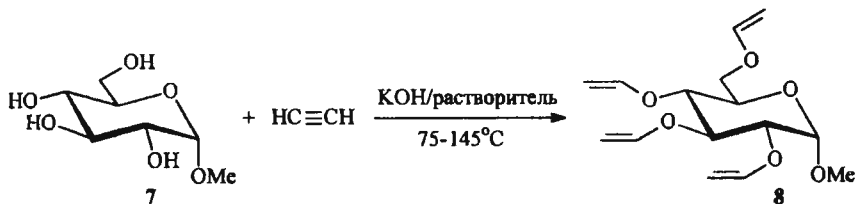
1.3.1. Винилирование метил- α -D-глюкопиранозида ацетиленом при повышенном давлении

Взаимодействие метил- α -D-глюкопиранозида (7) с ацетиленом под давлением в системе КОН-ДМСО при 100-105°C (2 ч, мольное соотношение метилглюкозид 7 : КОН : ДМСО = 1 : 1.7 : 40, начальное давление ацетилена 18 атм, 7-кратный избыток ацетилена), несмотря на полную конверсию глюкозида 7 приводит к относительно невысоким выходам продуктов винилирования, содержание метил-2,3,4,6-тетра-*O*-винил- α -D-глюкопиранозида (8) среди которых составляет 70% (выход тетравинилового эфира 8 около 25%). В ЯМР спектрах сырого продукта наблюдаются слабые сигналы CH_2CH -групп циклических ацеталей – продуктов циклизации неполных виниловых эфиров. Кроме того, винилирование в этих условиях сопровождается образованием большого количества смолообразных продуктов, вероятно, за счет полимеризации ацетилена и его сополимеризации с образующимися виниловыми эфирами.

Снижением основности среды, температуры и времени процесса удалось повысить селективность реакции винилирования и выход тетравинилового

эфира 8. Установлено, что метил- α -D-глюкозид 7 гладко взаимодействует с ацетиленом при повышенном давлении в присутствии небольшого мольного избытка КОН (глюкозид 7 : КОН = 1 : 1.3) в ДМСО с добавлением метанола (3 объемн.%) при 85-87°C в течение 45 мин, давая тетравиниловый эфир 8 с выходом 75%.

Дальнейшее снижение температуры процесса и/или использование катализатора в менее чем эквимольных количествах по отношению к глюкозиду 7 приводит к существенному снижению общего выхода продуктов реакции, причем преобладающими становятся продукты неполного винилирования.



растворитель – ДМСО, ТГФ, ДМСО + МеОН (3 объемн.%), ТГФ + МеОН (5-20 объемн.%)

Взаимодействие метил- α -D-глюкозида 7 с ацетиленом при повышенной давлении в системе КОН-ТГФ (мольное соотношение глюкозид 7 : КОН = 1 : 1) протекает в более жестких по сравнению с системой КОН-ДМСО условиях (120-145°C, 4.5-6 ч) с образованием смеси тетравинилового эфира 8 и этилиденных производных с суммарным выходом 75-94%.

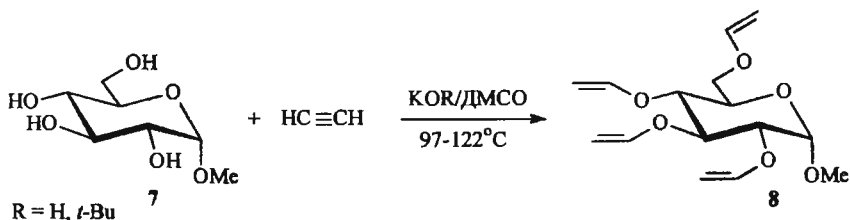
Как и при винилировании в ДМСО, добавка к ТГФ 5-20 объемн.% метанола благоприятствует винилированию глюкозида 7, видимо, вследствие повышения растворимости в ТГФ как метил- α -D-глюкозида 7, так и катализатора. Выход продуктов винилирования при этом (125-145°C, 4.5-6 ч) составляет 85-95%. Показана также возможность замены МеОН на *t*-BuОН.

1.3.2. Винилирование метил- α -D-глюкопиранозида ацетиленом при атмосферном давлении

Попыток провинилировать метил- α -D-глюкопиранозид, как и другие производные глюкозы, ацетиленом при атмосферном давлении до сих пор не было, хотя по соображениям безопасности и технологичности такой процесс предпочтительнее винилирования под давлением.

Винилирование метил- α -D-глюкозида 7 ацетиленом при атмосферном давлении проводилось при температурах 97-122°C в ДМСО в присутствии КОН или *t*-BuОК аналогично тому, как описано выше для ацетальных производных глюкозы. Лучшие результаты получены при 110-116°C и времени реакции 8 ч. Выход тетравинилового эфира 8 в этих условиях составляет 43-52%. Повышение температуры сопровождается осмолением, затрудняющим выделение образующихся виниловых эфиров. Даже относительно небольшое

снижение температуры и/или времени реакции приводит к резкому падению выхода продуктов винилирования.



t-BuOK в рассматриваемой реакции по своим каталитическим свойствам немного превосходит КОН. Наряду с основностью это, вероятно, объясняется разной растворимостью алкоголятов и КОН в ДМСО: КОН в отличие от алкоголятов в ДМСО практически не растворяется.

Метил-2,3,4,6-тетра-*O*-винил- α -D-глюкопиранозид (8) является оптически активным соединением: $[\alpha]_D^{22} +142.4$ (с 2.4, CCl_4).

Таким образом, прямое винилирование ацетиленом производных глюкозы, содержащих от одной до четырех гидроксильных групп, в сверхосновных системах КОН-ДМСО (ТГФ) или *t*-BuOK-ДМСО позволяет получать с высоким выходом их полные виниловые эфиры и подтверждает общую стратегию успешного использования сверхосновных сред для активации процессов нуклеофильного присоединения гидроксилсодержащих соединений, в том числе природных, к ацетилену.

1.3.3. Исследование структуры метил-2,3,4,6-тетра-*O*-винил- α -D-глюкопиранозид*

Строение метил-2,3,4,6-тетра-*O*-винил- α -D-глюкопиранозид (8) было изучено спектральными и рентгеноструктурными методами.

Анализ спектров ЯМР ^1H и ^{13}C позволяет провести однозначную идентификацию структуры продукта 8 как тетравинилового эфира метил- α -D-глюкопиранозид. В частности, в спектрах ЯМР содержатся сигналы, соответствующие четырем винилоксифрагментам, отнесение которых в спектрах ЯМР ^1H было выполнено на основе двумерных корреляционных методик HSQC, HMBC, а также COSY и NOESY. Измерение КССВ ^{13}C - ^{13}C во всех четырех винилоксигруппах, проведенное методом INADEQUATE, позволило сделать вывод о предпочтительной *s*-*транс*-конформации трех винильных групп при атомах углерода C-2, C-3 и C-4 и, с другой стороны, о предпочтительной *s*-*цис*-конформации винильной группы при атоме C-6.

*Совместно с сотрудниками лаб. структурной химии Кривдиным Л. Б., Чернышевым К. А., лаб. физической химии Клыба Л. В., Синеговской Л. М., Института проблем химической физики РАН Кажевой О. Н., Дьяченко О. А., Института общей и неорганической химии им. Н. С. Курнакова РАН Александровым Г. Г.

Анализ относительных интенсивностей полос поглощения винилоксигрупп в ИК спектре тетравинилового эфира **8** также свидетельствует о конформационной неоднородности этих фрагментов.

В масс-спектре тетравинилового эфира метил- α -D-глюкозида **8** отсутствует пик молекулярного иона, что вообще характерно для углеводов. Изучены особенности фрагментации тетравинилового эфира **8** при ионизации ЭУ.

Строение тетравинилового эфира метил- α -D-глюкозида **8** в кристаллическом состоянии установлено методом РСА. Конформация гетероцикла – кресло. Проведенное структурное исследование позволило установить, что для винильных групп при атомах С-2, С-3 и С-4 предпочтительна *транс*-конформация, а при атоме С-6 – *цис*-конформация. Отсюда из сопоставления с данными ЯМР следует, что исследуемый тетравиниловый эфир **8** имеет одинаковое стереохимическое строение как в кристаллической фазе, так и в растворе. В кристалле молекулы связаны слабыми водородными связями в цепочки вдоль оси *a*. Длины водородных связей близки к сумме Ван-дер-Ваальсовых радиусов (2.45 Å).

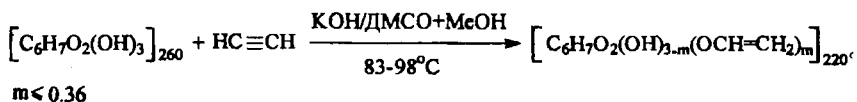
1.4. Винилирование целлюлозы

На реакцию способность целлюлозы оказывают влияние различные факторы: степень полимеризации, надмолекулярная структура, источник получения целлюлозы и условия ее выделения. Поэтому в качестве исходного материала в настоящем исследовании были использованы различные по происхождению целлюлозы, имеющие также различную степень полимеризации (СП): микрокристаллическая (СП $\approx$ 260), порошковая (СП $\approx$ 350), сульфатная Байкальского (СП $\approx$ 830), и Котласского (СП $\approx$ 1050) целлюлозно-бумажных комбинатов.

Эффективность винилирования целлюлозы выражалась как степень ее замещения (СЗ), т.е. число прореагировавших гидроксильных групп, приходящихся в среднем на один глюкозный фрагмент.

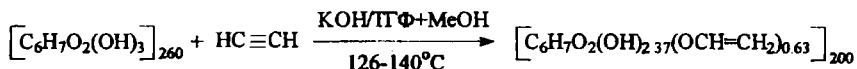
1.4.1. Винилирование микрокристаллической целлюлозы

При винилировании микрокристаллической целлюлозы ацетиленом под давлением в системе КОН-ДМСО (90-96°C, 12 ч, эквимолярное соотношение целлюлоза : КОН) образуется винилцеллюлоза, содержащая 1 винилоксигруппу на $\sim$ 9 глюкозных фрагментов (СЗ = 0.11). В тех же условиях при добавке к ДМСО 10 объемн.% MeOH удалось достичь СЗ, равной 0.36.



Замена КОН на систему CsF-LiOH, образующую *in situ* CsOH – более основной и активный катализатор процесса винилирования, при прочих равных условиях оказалась неэффективной: содержание винилоксигрупп в продукте реакции резко снизилось (СЗ = 0.04).

Наиболее успешно винилирование микрокристаллической целлюлозы протекает в системе КОН-ТГФ-МеОН (10 объемн.%) при температуре 126-140°C. В этих условиях за 10 ч была получена винилцеллюлоза со СЗ=0.63.

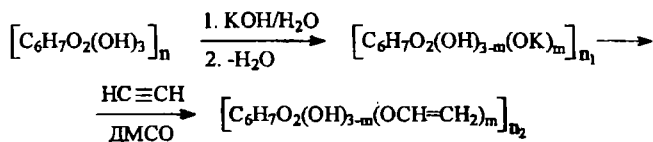


Степень полимеризации винилированной целлюлозы, определенная вискозиметрическим методом, составила 200-240, что указывает на незначительную деструкцию целлюлозной молекулы в условиях винилирования.

Таким образом, показана принципиальная возможность винилирования микрокристаллической целлюлозы (без предварительной активации) ацетиленом в сильноосновных системах КОН-ДМСО и КОН-ТГФ.

1.4.2. Винилирование щелочной целлюлозы в ДМСО

Обработка целлюлозы водными растворами щелочей (мерсеризация) приводит к ее набуханию с увеличением активной поверхности и доступности для химических воздействий. Винилирование щелочной целлюлозы, полученной мерсеризацией целлюлозы различных марок 15-40% водными растворами КОН с последующим удалением воды в вакууме или вытеснением ДМСО, проводилось ацетиленом под давлением при температуре 83-98°C в ДМСО или в ДМСО с добавкой 7-14 объемн.% метанола (мольное соотношение целлюлоза : КОН : ацетилен = 1 : 0.8-3.5 : 4-6, начальное давление ацетилена 12-17 атм, время реакции 3.5-12 ч). В этих условиях получена винилированная целлюлоза со СЗ = 0.11-1.04 (выход 50-74%), причем использование сверхэквивалентных количеств КОН, а также добавок к ДМСО 7-10 объемн.% метанола способствует винилированию (СЗ = 0.61-1.04).



$$m = 0.11-1.04, n = 260-1050, n_1 < n, n_2 = 210-510$$

Целлюлозная молекула в процессе мерсеризации и винилирования в системе КОН-ДМСО претерпевает разрушение: степень полимеризации целлюлозы уменьшается в 1.5-2 раза.

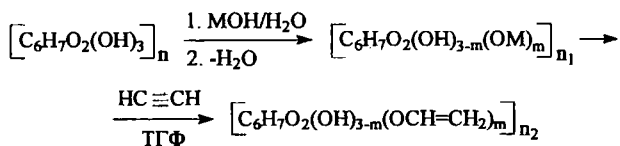
В системе CsF-МОН-ДМСО-МеОН (M=Li, Na, K, МеОН = 5-10 объемн.%) винилирование щелочной целлюлозы осуществлялось при 83-98°C в

течение 6.0-7.5 ч) ацетиленом под давлением (начальное давление ацетилена 12-16 атм) при его 5-7-кратном мольном избытке. В этих условиях получена винилцеллюлоза с выходом 48-70% и СЗ 0.54-0.85.

Таким образом, эффективность системы CsF-МОН-ДМСО сравнима с эффективностью системы без добавки CsF и использование последней для получения винилцеллюлозы предпочтительно.

1.4.3. Винилирование щелочной целлюлозы в ТГФ и ТГФ-Н₂O

При взаимодействии щелочной калиевой целлюлозы различных марок с ацетиленом под давлением (рабочее давление 30-34 атм) при температуре 126-140°C (7 ч) в ТГФ или в ТГФ с добавкой метанола была получена винилированная целлюлоза с выходом 52-55% и СЗ = 0.62-1.22.



$$M = K, Na; m = 0.53-1.22, n = 260-1050, n_1 < n, n_2 < n$$

Повышение количества введенной при мерсеризации щелочи от эквимольного до 1.6 : 1 по отношению к целлюлозе способствует винилированию последней (СЗ повышается от 0.63 до 1.22), также как и обезвоживание, проводимое поэтапным вытеснением воды ДМСО и ТГФ.

При достаточно высоком содержании щелочи винилирование (121-140°C, 6 ч) мерсеризованной целлюлозы в ТГФ протекает вполне удовлетворительно и без вытеснения инклюдированной в волокна целлюлозы воды (мольное соотношение целлюлоза : КОН : Н₂O = 1 : 1.4-2.1 : 19-30) и приводит к винилцеллюлозе, содержащей в среднем 1 винилокси группу на 2 элементарных звена макромолекулы (СЗ = 0.53, выход 58%). Исключение стадии вытеснения воды из мерсеризованной целлюлозы существенно упрощает весь процесс ее винилирования и повышает возможность его промышленной реализации.

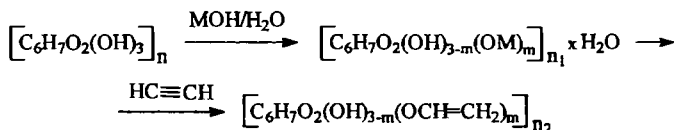
Удалось также при винилировании в системе ТГФ-Н₂O (121-140°C) добиться снижения общего давления в системе до 16-19 атм, понизив начальное давление ацетилена до 8-12 атм и, как следствие, мольный избыток ацетилена по отношению к исходной целлюлозе до 8-10-кратного вместо ранее используемого 15-20-кратного. Степень замещения при этом снизилась от 0.53 до 0.12-0.24 (5.5-6.5 ч, целлюлоза : КОН = 1 : 1.4-2.1 или целлюлоза : NaOH = 1 : 3.1). При увеличении продолжительности винилирования до 14.5 ч степень замещения возрастает до 0.35, но выход винилированной целлюлозы при этом уменьшается с 85 до 41%.

1.4.4. Винилирование щелочной целлюлозы в системе $\text{МОН-H}_2\text{O}$ ($\text{M} = \text{Na, K}$)

Следующим этапом при поиске промышленно приемлемых путей винилирования целлюлозы различных марок был отказ от использования органического растворителя. Методика включала первичную стадию мерсеризации целлюлозы водными растворами МОН ($\text{M} = \text{Na, K}$) и последующее винилирование ацетиленом под давлением, причем максимальное рабочее давление в системе не превышало 22 атм.

Щелочная целлюлоза, мерсеризованная водными растворами KOH (мольное отношение целлюлоза : $\text{KOH} : \text{H}_2\text{O} = 1 : 1.8-2.4 : 17-49$), реагирует с ацетиленом (начальное давление 10-12 атм) при температуре 102-144°C, давая винилированную целлюлозу с выходом 49-75% и CZ 0.17-0.53, причем чем выше степень замещения, тем ниже выход и молекулярная масса полученной целлюлозы.

Дальнейшее повышение температуры винилирования (160-182°C) нецелесообразно вследствие возрастания деструктивных процессов.



$$\text{M} = \text{K, Na}; m = 0.09-0.53, n = 350-850, n_1 < n, n_2 = 130-610$$

Аналогично, щелочная натриевая целлюлоза состава целлюлоза : $\text{NaOH} : \text{H}_2\text{O} = 1 : 2.0-4.2 : 17-102$ реагирует с ацетиленом под давлением при температуре 102-142°C (5.5-7 ч), образуя винилированную целлюлозу с выходом 24-60% и CZ 0.12-0.73. Увеличение количества введенной в целлюлозу щелочи и уменьшение количества инклюдированной воды способствуют винилированию. Степень замещения достигает 0.73 при винилировании ацетиленом с начальным давлением 12 атм при температуре 123-142°C в течение 5.5 ч щелочной целлюлозы, представляющей собой комплекс с мольным соотношением компонентов целлюлоза : $\text{NaOH} : \text{H}_2\text{O} = 1 : 2.2 : 27$.

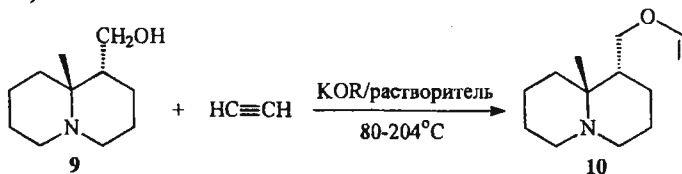
Таким образом, синтез винилцеллюлозы в системе $\text{МОН-H}_2\text{O}$ ($\text{M} = \text{K, Na}$) может протекать так же успешно, как и в присутствии органического растворителя.

1.5. Винилирование (1*R*,9*aR*)-1-(гидроксиметил)октагидрохинолизина

На примере алкалоида (1*R*,9*aR*)-1-(гидроксиметил)октагидрохинолизина (лупинина) нами установлено, что условия винилирования ацетиленом производных глюкозы в присутствии сверхоснований KOH-DMCO или *t*-BuOK-DMCO в основном приемлемы и для других природных гидроксилсодержащих соединений.

Винилирование лупинина **9** осуществлено нами впервые. В сверхосновной системе КОН-ДМСО виниловый эфир лупинина – (1*R*,9*aR*)-1-(винилоксиметил)октагидрохинолизин (**10**) – можно получать с высоким выходом (84%) в сравнительно мягких условиях: температура реакции 80-90°C, начальное давление ацетилена 12-14 атм, двукратный мольный избыток КОН по отношению к лупинину, продолжительность синтеза 2 ч.

Замена гидроксида калия на более сильное и лучше растворимое в ДМСО основание *t*-BuOK позволяет успешно осуществлять винилирование лупинина в ДМСО при атмосферном давлении ацетилена (температура 105-110°C, 2.5-3 ч, выход 88%).



R = H, *t*-Bu; растворитель - ДМСО, диоксан

Для сравнения активности сверхосновных и традиционных условий найдены оптимальные условия винилирования лупинина **9** в системе КОН-диоксан: десятикратный мольный избыток ацетилена (начальное давление ацетилена 12-14 атм), 61 мольн.% катализатора, температура 196-204°C, время реакции 1 ч. В этих условиях выход винилового эфира **10** составляет 68%. Понижение температуры реакции до 176-184°C приводит к существенному снижению выхода винилового эфира **10**, а при более низкой температуре реакция практически не реализуется.

1-(Винилоксиметил)октагидрохинолизин (**10**) является левовращающим продуктом, величина удельного вращения которого $[\alpha]_D^{22} -17.7$ (с 1.0, EtOH).

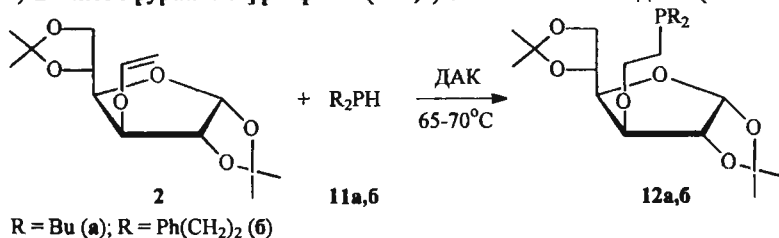
2. Гидрофосфинирование оптически активных виниловых эфиров 1,2:5,6-ди-*O*-изопропилиден- α -D-глюкофуранозы и (1*R*,9*aR*)-1-(гидроксиметил)октагидрохинолизина как новый подход к синтезу хиральных полидентных фосфинов

В последнее время большое внимание уделяется поиску методов синтеза хиральных органофосфорных лигандов, которые широко используются для дизайна металлокомплексных катализаторов нового поколения, отличающихся высокой каталитической активностью и селективностью. Одним из возможных путей решения этой задачи является использование оптически активных исходных материалов на основе легко доступных энантиомерно чистых природных соединений.

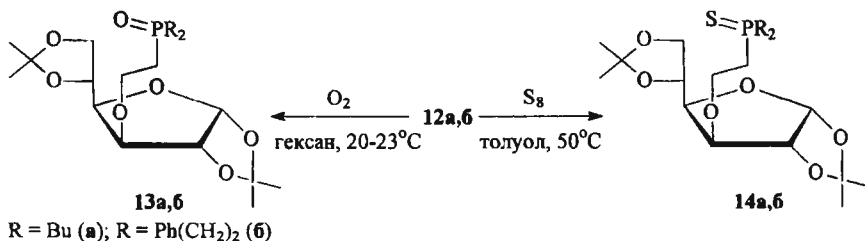
2.1. Присоединение вторичных фосфинов к виниловому эфиру 1,2:5,6-ди-*O*-изопропилиден- α -D-глюкофуранозы и свойства полученных третичных фосфинов

Нами впервые реализован подход к синтезу хиральных *P,O*- лигандов, заключающийся в стереоспецифичном свободнорадикальном гидрофосфинировании хирального винилового эфира диацетон-D-глюкозы **2** вторичными органилфосфинами **11a,б**.

Эти фосфины региоспецифично присоединяются к виниловому эфиру **2** в присутствии ДАК в атмосфере аргона при 65-70°C, образуя соответствующие оптически активные третичные диорганилэтокси[3-*O*-(1,2:5,6-ди-*O*-изопропилиден)-D-глюкофуранозил]фосфины (**12a,б**) с высокими выходами (74-90%).



Кислородом воздуха или элементарной серой третичные фосфины **12a,б** количественно окисляются до оптически активных фосфиноксидов **13a,б** или фосфинсульфидов **14a,б**, соответственно.

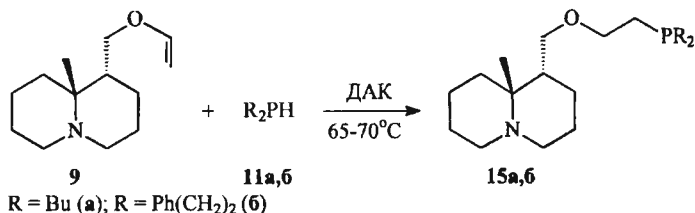


Полученные фосфины и фосфинхалькогениды на основе диацетон-D-глюкозы **12a,б-14a,б** являются левовращающими оптически активными продуктами {**12a**: [α]_D²⁶ -15.6 (*c* 1.5, EtOH); **12б**: [α]_D²⁶ -7.1 (*c* 1.0, EtOH), **13a**: [α]_D²⁶ -12.2 (*c* 0.5, CCl₄); **13б**: [α]_D²⁶ -1.9 (*c* 4.0, CCl₄), **14a**: [α]_D²⁶ -7.1 (*c* 1.0, EtOH); **14б**: [α]_D²⁶ -25.7 (*c* 1.0, CCl₄)}.

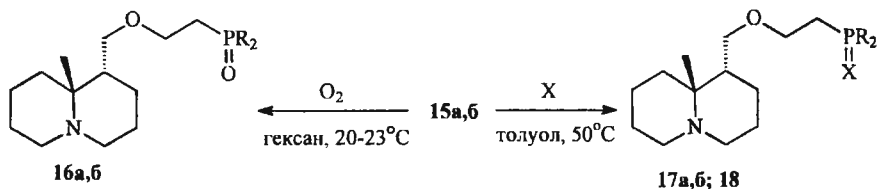
Таким образом, на примере присоединения вторичных фосфинов к виниловому эфиру диацетон-D-глюкозы **2** разработан прямой атом-экономный метод получения оптически активных третичных фосфинов и фосфинхалькогенидов на основе сахаров. Полученные соединения, содержащие тетрагидрофурановые и диоксолановые структуры, являются перспективными в качестве хелатирующих лигандов металлокомплексных катализаторов асимметрического синтеза.

2.2. Присоединение вторичных фосфинов к винилому эфиру лупинина и свойства полученных третичных фосфинов

Реакцией доступных вторичных фосфинов **11a,б** с виниловым эфиром лупинина **9** при эквимольном соотношении реагентов в присутствии ДАК (0.5 масс.%) при 65-70°C были получены с высокими выходами (89-93%) соответствующие оптически активные триорганилфосфины **15a,б** {**15a**: $[\alpha]_D^{22} -12.0$ (с 2.0, EtOH); **15б**: $[\alpha]_D^{22} -9.0$ (с 1.0, EtOH)}, содержащие в своей структуре фрагмент молекулы лупинина.



Полученные третичные фосфины **15a,б** гладко реагируют с кислородом, элементарной серой и селеном в органических растворителях, образуя соответствующие оптически активные левовращающие фосфиноксиды **16a,б** {**16a**: $[\alpha]_D^{24} -5.9$ (с 0.5, EtOH); **16б**: $[\alpha]_D^{20} -1.6$ (с 1.5, CHCl₃)}, фосфинсульфиды **17a,б** {**17a**: $[\alpha]_D^{22} -6.6$ (с 1.5, EtOH); **17б**: $[\alpha]_D^{23} -6.2$ (с 2.0, EtOH)} и фосфинселенид **18** { $[\alpha]_D^{22} -8.9$ (с 2.0, CHCl₃)}.

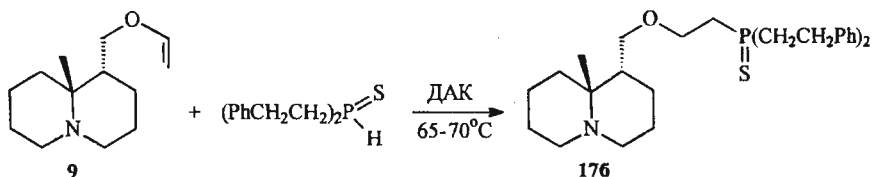


16a: R = Bu; **16б**: R = Ph(CH₂)₂

17a: R = Bu, X = S; **17б**: R = Ph(CH₂)₂, X = S

18: R = Ph(CH₂)₂, X = Se

Оптически активный третичный фосфинсульфид **17б** также был получен с 96% выходом встречным синтезом из винилового эфира **9** и доступного ди(2-фенилэтил)фосфинсульфида в присутствии ДАК.



Таким образом, успешно развит прямой атом-экономный метод получения ранее неизвестных оптически активных функциональных третичных фосфинов и их производных с использованием энантиомерно чистого природного алкалоида лупинина в качестве исходного вещества. Эти фосфины и фосфинхалькогениды могут найти широкое применение как легко доступные энантиомерно чистые хелатирующие лиганды металлокомплексных катализаторов асимметрического синтеза.

ВЫВОДЫ

1. На примере мономерных и полимерных производных глюкозы разработаны новые эффективные технологически реальные методы винилирования ацетиленом природных спиртов с использованием высокоосновных каталитических систем типа гидроксид или алкоксид щелочного металла – полярный негидроксильный растворитель (ДМСО, ТГФ).
2. Установлено, что производные глюкозы с защищенной гидроксильной группой при аномерном атоме углерода (1,2:5,6-ди-*O*-изопропилиден- α -D-глюкофураноза, метил-4,6-*O*-бензилиден- α -D-глюкопиранозид, 1,2-*O*-циклогексилиден- α -D-глюкофураноза, метил- α -D-глюкопиранозид) в сверхосновных системах КОН-ДМСО или *t*-BuOK-ДМСО взаимодействуют с ацетиленом как при повышенном, так и при атмосферном давлении, образуя продукты исчерпывающего винилирования с высокими препаративными выходами.
3. Найдены условия эффективного винилирования 1,2:5,6-ди-*O*-изопропилиден- α -D-глюкофуранозы и метил- α -D-глюкопиранозиды ацетиленом в системе КОН-ТГФ (125-140°C, 4-6 ч, повышенное давление).
4. Показано, что винилирование микрокристаллической целлюлозы ацетиленом при повышенном давлении успешно протекает в системах КОН-ДМСО и КОН-ТГФ с образованием винилцеллюлозы, содержащей 1 винилоксигруппу на ~9 мономерных звеньев. Добавка метанола облегчает винилирование целлюлозы, позволяя вводить до 1 винилоксигруппы в каждое 2-3-е глюкопиранозное звено.
5. Предварительная обработка целлюлозы водными растворами щелочей повышает ее реакционную способность по отношению к ацетилену:
 - винилирование активированной таким образом целлюлозы в воде, а также в водно-органической (ТГФ) системе позволяет вводить 1 винилоксигруппу на 1-2 звена макромолекулы.
 - дегидратированная активированная целлюлоза в безводных условиях (NaOH-ДМСО, КОН-ДМСО, КОН-ТГФ) винилируется с образованием винилцеллюлозы, содержащей более 1 винилоксигруппы на каждое звено макромолекулы (степень винилирования до 1.2).
6. На примере реакции свободнорадикального присоединения вторичных фосфинов к виниловому эфиру 1,2:5,6-ди-*O*-изопропилиден- α -D-глюкофуранозы проиллюстрирована принципиальная возможность

использования синтезированных виниловых эфиров для дизайна хиральных лигандов металлокомплексных катализаторов асимметрического синтеза.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Опарина Л. А., Тлегенов Р. Т., Ермакова Т. Г., Кузнецова Н. П., Каницкая Л. В., Танцырев А. П., Трофимов Б. А. Нуклеофильное присоединение к ацетиленам в сверхосновных каталитических системах. XII. Винилирование лупинина // Изв. АН. Сер. хим. – 2004. – № 1. – С. 232-234.
2. Trofimov B. A., Sukhov B. G., Malysheva S. F., Belogorlova N. A., Tantsyrev A. P., Parshina L. N., Oparina L. A., Tunik S. P., Gusarova N. K. Addition of secondary phosphines to a vinyl ether of diacetone-D-glucose: a new approach to optically active phosphines and their derivatives // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – Vol. 45, no. 49. – P. 9143-9145.
3. Trofimov B. A., Oparina L. A., Krivdin L. B., Gusarova N. K., Chernyshev K. A., Sinogovskaya L. M., Klyba L. V., Parshina L. N., Tantsyrev A. P., Kazheva O. N., Alexandrov G. G., D'yachenko O. A. Structural study of 2,3,4,6-tetra(*O*-vinyl)methyl- α -D-glucopyranoside // *J. Mol. Struct.* – 2006. – Vol. 791, no. 1-3. – P. 1-9.
4. Trofimov B. A., Parshina L. N., Oparina L. A., Tantsyrev A. P., Khil'ko M. Ya., Vysotskaya O. V., Stepanov A. V., Gusarova N. K., Henkelmann J. Direct vinylation of glucose derivatives with acetylene // *Tetrahedron.* – 2007. – Vol. 63, no. 47. – P. 11661-11665.
5. Танцырев А. П., Опарина Л. А., Паршина Л. Н., Сухов Б. Г., Трофимов Б. А. Оптически активный виниловый эфир диацетон-*D*-глюкозы // Тезисы докл. XVII Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии. Реактив – 2004». – Уфа, 2004. – С. 16-17.
6. Танцырев А. П., Сухов Б. Г., Опарина Л. А., Паршина Л. Н., Малышева С. Ф. Хиральные полулабильные гибридные лиганды на основе природных спиртов, ацетилена и элементарного фосфора // Тезисы докл. VII Молодежной научной школы-конференции по органической химии. – Екатеринбург, 2004. – С. 133.
7. Арбузова С. Н., Куимов В. А., Коновалова Н. А., Богданова М. В., Танцырев А. П., Сухов Б. Г. Закономерности прямого фосфорилирования элементарным фосфором и РН-кислотами соединений sp^2 - и sp^3 -гибридизованного атома углерода // Тезисы докл. конференции молодых ученых СО РАН, посвященной М.А. Лаврентьеву. – Новосибирск, 2004. – С. 140-144.
8. Куимов В. А., Богданова М. В., Танцырев А. П., Арбузова С. Н. Прямое фосфорилирование элементарным фосфором и РН-кислотами алкенов, органигалогенидов и ацетиленов // Тезисы докл. VIII Молодежной научной школы-конференции по органической химии. – Казань, 2005. – С. 105.

Подписано в печать 21.12.07. Формат 210х147 1/16.
Бумага писчая белая. Печать RIZO .Усл.печ.л.1.6.
Отпечатано в типографии «Академкопия», ИП Овсянников А.А.
Тираж 130 экз.
Заказ № 37

1012