

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Уфимский
федеральный исследовательский центр Российской академии наук
(УФИЦ РАН)

Институт нефтехимии и катализа - обособленное структурное подразделение
Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского
федерального исследовательского центра Российской академии наук
(Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН)

На правах рукописи

ВЯТКИН АЛЕКСЕЙ ВИКТОРОВИЧ

**Zr-КАТАЛИЗИРУЕМОЕ КАРБО- И ЦИКЛОАЛЮМИНИРОВАНИЕ S- И Se-
СОДЕРЖАЩИХ АЦЕТИЛЕНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

02.00.03 – органическая химия

НАУЧНЫЙ ДОКЛАД

Уфа 2019

Работа выполнена в Институте нефтехимии и катализа – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

Научный руководитель: – Рамазанов Ильфир Рифович, доктор химических наук, профессор РАН

Рецензенты:

- Куковинец Ольга Сергеевна, доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО "Башкирский Государственный Университет"
- Ахметова Внира Рахимовна, доктор химических наук, профессор, Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Реакция карбометаллирования ацетиленовых соединений является одним из эффективных методов синтеза широкого спектра различных классов органических соединений. Stereo- и региоселективное одностадийное присоединение металлоорганических соединений к ацетиленам является весьма ценной в синтетическом плане реакцией, поскольку приводит к одновременному образованию металл-углеродной и углерод-углеродной связей. Особое синтетическое значение имеет Zr-катализируемая реакция метилалюминирования ацетиленов по Негиши, которая в комбинации с Pd- и Ni-катализируемыми реакциями кросс-сочетания является ценным инструментом получения важнейших мономеров, построения изопреноидных фрагментов, входящих в состав многочисленных природных соединений. На сегодняшний день метилалюминирование является одним из немногих подробно изученных и селективных методов карбоалюминирования ацетиленов. Однако круг вовлеченных в нее ацетиленовых соединений ограничивается терминальными ацетиленами, гетерозамещенными арилацетиленами, содержащими атомы O, S, Cl, и Si и гомопропаргиловыми спиртами. Реакция Джемилаева является уникальным примером регио- и стереоселективного получения алюмино- и магнезациклопентенов с двумя высокоактивными металл-углеродными связями в металлацикле. На сегодняшний день, Zr-катализируемое циклоалюминирование ацетиленовых производных по Джемилаеву представлено 1,2-дизамещенными ацетиленами, замещенными ацетиленовыми спиртами, аминами и фосфинами. Таким образом, в литературе не известно не одного примера карбоалюминирования алкинилсульфидов и селенидов. Несмотря на множество существующих, на сегодняшний день подходов к получению алкенильных производных сульфидов и селенидов, селективный синтез стереоизомеров до сих пор является актуальной проблемой. Алкенилсульфиды и селениды играют важную роль в синтезе биологически активных природных и синтетических органических соединений. Простота и легкость химических превращений S- и Se-содержащих соединений, обусловило их широкое распространение в качестве универсальных строительных блоков для синтеза функционализированных молекул различного строения.

Необходимо подчеркнуть, что карбоалюминирование алкинов является эффективным способом регио- и стереоселективного конструирования полизамещенных олефиновых соединений различного строения. Осуществление Zr-катализируемых реакций карбо- и циклоалюминирования S- и Se-содержащих ацетиленовых соединений позволит разработать селективные одnoreакторные методы получения алкенилсульфидов и селенидов. Расширение круга вовлекаемых в реакцию карбоалюминирования функционально замещенных алкинов является одним из многих ключевых факторов синтетической востребованности любой реакции. В приложении к планируемым к синтезу S- и Se-замещенных алюминийорганических интермедиатов ациклического и циклического строения, содержащих высокоактивные металл-углеродные связи, следует добавить такие важные преимущества как широкий спектр и многообразие полифункциональных олефинов, которые могут быть получены в конечном итоге. Таким образом, изучение Zr-катализируемых реакций карбо- и циклоалюминирования алкенилсульфидов и алкенилселенидов является важной и актуальной задачей.

Цель исследования. Разработка эффективных методов получения серо- и селеносодержащих олефинов на основе создания новой углерод-углеродной и углерод-гетероатомной связей в условиях алюминийорганического синтеза.

В рамках диссертационного исследования определены следующие важные задачи:

- изучить Zr-катализируемые реакции замещенных 1-алкенилсульфонон, сульфидов, сульфоксидов и селенидов с Et_3Al ;
- осуществить Zr-катализируемое метилалюминирование замещенных 1-алкенилсульфонон, сульфидов, сульфоксидов и селенидов;
- разработка новых реагентов для функционализации алкенилаланов, позволяющих вводить в молекулу ацетиленового соединения серо- и селеносодержащие гетероатомные функции, в результате будут разработаны эффективные одnoreакторные методы получения замещенных 1-алкенилсульфидов, сульфоксидов, сульфонов и селенидов различного строения.

Научная новизна. Разработанные в рамках диссертационной работы регио- и стереоселективные методы синтеза серо- и селеносодержащих олефиновых

соединений на основе однореакторного превращения ацетиленов в условиях алюминийорганического синтеза основаны на оригинальных реакциях, впервые реализованных на базе лаборатории каталитического синтеза Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН. Проведенное исследование в рамках реализации диссертационной работы свидетельствует, что наличие сульфидной, сульфоксидной, сульфоновой и селенидной групп, непосредственно связанных с тройной связью, не препятствует карбоалюминированию тройной связи в условиях циркониевого катализа, а также что атом алюминия в 1-алкенилаланах легко переметаллируется на атомы серы и селена с помощью реакций кросс-сочетания с S-метилметантиосульфидом и органическими диселенидами. Впервые разработан регио- и стереоселективный метод синтеза замещенных 1-алкенилсульфонов на основе Cp_2ZrCl_2 катализируемой реакции метилалюминирования замещенных 1-алкинилсульфонов с Me_3Al . Впервые разработаны новые эффективные методы получения замещенных 1-алкенилсульфидов, основанные на Cp_2ZrCl_2 катализируемой реакции метилалюминирования 1-алкинилсульфидов и 1-алкинилсульфоксидов с помощью Me_3Al . Предложена схема реакции, согласно которой осуществляется восстановление 1-алкинилсульфоксидов до 1-алкинилсульфидов в условиях реакции метилалюминирования. Впервые разработаны селективные однореакторные методы превращения терминальных и дизамещенных ацетиленов различного строения в замещенные 1-алкенилсульфиды, основанные на реакциях Zr-катализируемого цикло-, метилалюминирования ацетиленов и реакции кросс-сочетания с функционализирующим агентом – S-метилметантиосульфидом. Впервые осуществлена Cp_2ZrCl_2 катализируемая реакция циклоалюминирования замещенных 1-алкинилселенидов с помощью Et_3Al . В результате разработан регио- и стереоселективный метод получения 1-алкенилселенидов. Предложена схема реакции, согласно которой молекула Et_2AlCl (образующиеся *in situ* при взаимодействии Et_3Al и Cp_2ZrCl_2), находящаяся в координационной сфере цирконоциклопропенового интермедиата, является одним из основных факторов, лежащим в основе определения региоселективности реакции циклоалюминирования. Впервые разработан регио- и стереоселективный метод синтеза замещенных 1-алкенилселенидов на основе Cp_2ZrCl_2 катализируемой

реакции метилалюминирования замещенных 1-алкинилселенидов с Me_3Al , а также разработаны новые селективные одnoreакторные методы превращения ацетиленовых соединений в замещенные 1-алкенилселениды, основанные на реакции 1-алкенилаланов, образующихся *in situ* реакцией Zr-катализируемого метилалюминирования ацетиленов, с органическими диселенидами.

Практическая ценность работы. Практическая ценность проведенных научных исследований заключается в разработке новой эффективной методологии синтеза ранее неописанных и труднодоступных серо- и селенсодержащих линейных и циклических алюминийорганических соединений, а также новых селективных методов получения 1-алкенилсульфидов, сульфонов и 1-алкенилселенидов на основе одnoreакторного превращения ацетиленов в условиях циркониевого катализа. Разработанные в диссертационной работе эффективные методы синтеза функционально замещенных олефиновых соединений различного строения перспективны не только в лабораторной практике, но и для создания на их основе новых химических технологий получения серо- и селенсодержащих олефинов, биологически активных соединений и различных материалов.

Апробация работы и публикации. Материалы диссертации представлены на XX Молодежной школе-конференции по органической химии (2017 г., Казань), на X Международной конференции молодых учёных по химии «МЕНДЕЛЕЕВ-2017» (II школа-конференция «Направленный дизайн веществ и материалов с заданными свойствами», 2017 г., Санкт-Петербург), на VII Молодежной Конференции ИОХ РАН (2017 г., Москва), на XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (V т. Т. 1. Фундаментальные проблемы химической науки, г. Екатеринбург, 2016г), на Кластере конференций по органической химии «ОргХим-2016» (Санкт-Петербург (пос. Репино), 2016 г.) и на Байкальской школе-конференции по химии: Сборник тезисов докладов II Всероссийской школы-конференции, посвященной 100-летию Иркутского государственного университета и 85-летию химического факультета ИГУ БШКХ-2018.

По проделанной диссертационной работе опубликованы 3 статьи в зарубежных журналах и материалы 8 тезисов докладов на конференциях.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из следующих частей: введения, литературного обзора на тему «Взаимодействие цирконоценовых

комплексов с функционально замещенными ацетиленами», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы из 175 наименований. Материал диссертации включает 152 страницы компьютерного набора (формат А4), содержит 15 схем.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Cr_2ZrCl_2 катализируемая реакция метилалюминирования замещенных 1-алкинилсульфонов с помощью Me_3Al

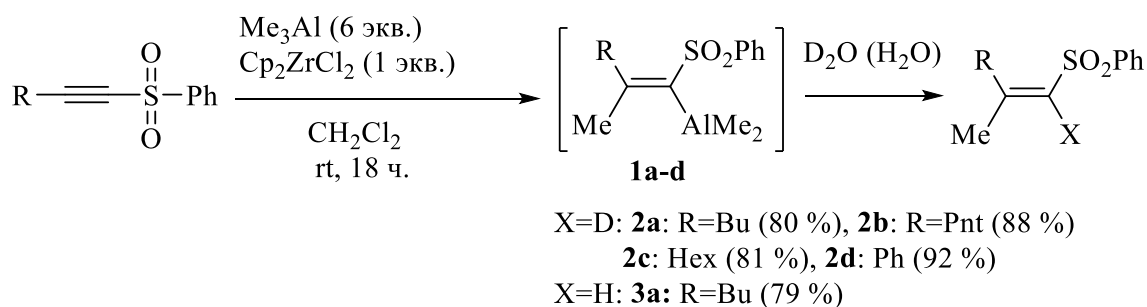
Реакция метилалюминирования ацетиленов по Негиши является одним из важных инструментов конструирования олефиновых соединений различного строения. Ранее нами было показано, что Cr_2ZrCl_2 -катализируемая реакция 1-алкинилфосфороксидов¹ и 1-алкинилфосфинов² с Et_3Al в растворе гексана приводит к образованию соответствующих продуктов этил- и циклоалюминирования. Однако данные фосфорсодержащие ацетиленовые производные оказались совершенно инертны в условиях реакции метилалюминирования. Обнаруженная нами инертность алкинилфосфинов и оксидов в реакции метилалюминирования, побудила нас к изучению вопроса о границах применимости реакции. В первую очередь, наше внимание привлекли серосодержащие ацетиленовые соединения, так как атом серы обладает близкой с фосфором электроотрицательностью и наряду с атомом фосфора является одним из основных элементов жизни. Сера, также как и фосфор, образует множество устойчивых органических молекул в различной степени окисления.

Мы обнаружили, что взаимодействие замещенных 1-алкинилсульфонов, полученных из терминальных ацетиленов с 6 эквивалентами Me_3Al в присутствии 1 эквивалента Cr_2ZrCl_2 в растворе дихлорметана за 18 ч после дейтеролиза или гидролиза дает β,β -замещенные 1-алкинилсульфоны **2a-d**, **3a** Z-конфигурации с высоким выходом (Схема 1).

Схема 1

¹ Ramazanov I.R., Kadikova R.N., Saitova Z.R., Nadrshina Z.I., Dzhemilev U.M. *Synlett*. 2016, 27, 2567.

² Ramazanov I.R., Kadikova R.N., Saitova Z.R., Dzhemilev U.M. *Asian Journal of Organic Chemistry*. 2015, 1301.

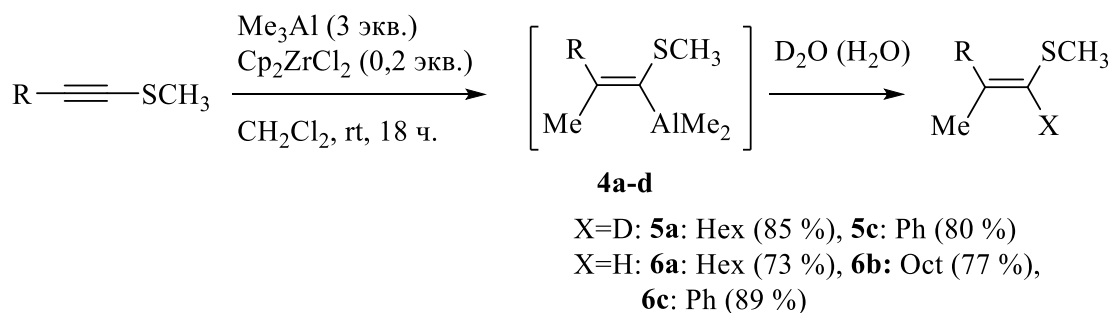


При взаимодействии (гекс-1-ин-1-илсульфонил)бензола с 4 экв. Me_3Al в дихлорметане в присутствии 1 экв. Cp_2ZrCl_2 конверсия исходного 1-алкинилсульфона через сутки составляла 54%. Однако, уменьшение количества используемого Cp_2ZrCl_2 до каталитических – 20 мол.%, также способствовало прохождению реакции с образованием замещенных 1-алкенилсульфонов Z-конфигурации с высоким выходом. Использование гексана в качестве растворителя также не препятствует реакции. Таким образом, нами впервые осуществлено Cp_2ZrCl_2 катализируемое метилалюминирование замещенных 1-алкенилсульфонов под действием Me_3Al .

2. Метилалюминирование 1-алкинилсульфидов в присутствии катализатора Cp_2ZrCl_2

В продолжение исследований реакций карбометаллирования функционально замещенных ацетиленовых соединений, где серосодержащая гетерофункция непосредственно связана с тройной связью, нами изучена реакция метилалюминирования 1-алкинилсульфидов. Установлено, что замещенные 1-алкинилсульфиды реагируют с 3 экв. Me_3Al в присутствии 20 мол. % Cp_2ZrCl_2 в растворе дихлорметана, приводя к селективному образованию после дейтеролиза или гидролиза β,β -замещенных 1-алкенилсульфидов **5a,c** и **6a-c** (Схема 2).

Схема 2



О *цис*-конфигурации соединения **6b**, полученного при гидролизе продукта метилалюминирования дец-1-ин-1-ил(метил)сульфида, свидетельствует наличие кросс-пика между сигналами атома водорода двойной связи и метильной группой в NOESY спектре. Кроме того, были измерены спектры ЯМР для алюминийорганического интермедиата **4b** в растворе дейтеробензола. Спектр ^{27}Al показывает единственный уширенный сигнал при $\delta_{\text{Al}} = 168.76$ ppm. В спектре ЯМР ^{13}C сигнал углеродного атома двойной связи при алюминиевом атоме находится в области 156.78 ppm, а сигнал атома углерода в sp^2 -гибридизации, расположенного в β -положении от атома алюминия локализован в области 169.32 ppm. Найденные значения химических сдвигов атомов углерода двойной связи согласуются с литературными данными для алюминийорганических соединений линейного строения.³⁴ К тому же в спектре НМВС серосодержащего 1-алкенилалана **4b** наблюдаются кросс-пики между сигналом атомов водорода метильной группы при атоме серы и сигналами атомов углерода двойной связи и.

3. Реакция метилалюминирования 1-алкинилсульфоксидов в присутствии катализатора Cp_2ZrCl_2

Ранее нашим коллективом было продемонстрировано, что реакция сульфирования циклических алюминийорганических соединений с помощью тионилхлорида сопровождается селективным образованием 3-алкилтетрагидротиофенов.⁵ С другой стороны, известно, что реакция дихлорборана с алифатическими сульфоксидами также дает соответствующие сульфиды.⁶ В связи с этим, нам было интересно изучить характер превращения 1-алкинилсульфоксидов в условиях реакции метилалюминирования. Как и ожидалось, Zr-катализируемая реакция 1-алкинилсульфоксидов с Me_3Al не приводила к образованию 1-алкенилсульфоксидов. После прохождения реакции 1-алкинилсульфоксида **7b** 3 экв. Me_3Al в присутствии каталитических количеств Cp_2ZrCl_2 в среде раствора дихлорметана с последующим гидролизом через 20 мин. из реакционной смеси был выделен 1-алкинилсульфид **8b** в количестве 79% (Схема 3).

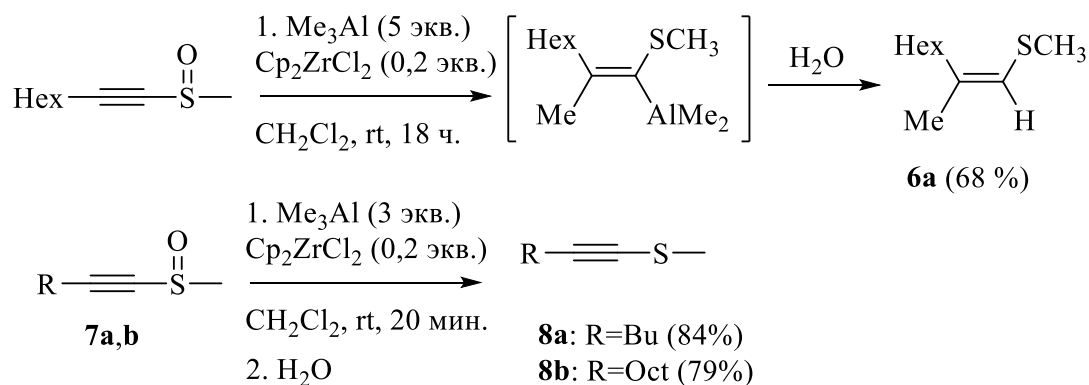
³ Dzhemilev, U.M.; Ibragimov, A.G.; Zolotarev, A.P. *Mendeleev commun.* 1992, 2, 135.

⁴ R.R., Muslukhov; L.M., Khalilov; I.R., Ramazanov; A.Z., Sharipova; A.G., Ibragimov; U.M., Dzhemilev. *Russ. Chem. Bull.* 1997, 46, 2082.

⁵ U.M. Dzhemilev, A.G. Ibragimov, R.R. Gilyazev, L.O. Khafizova. *Tetrahedron.* 2004, 60, 1281.

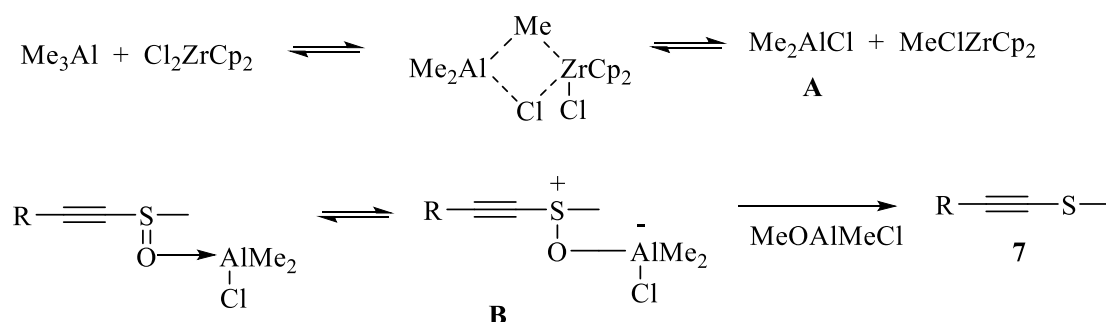
⁶ Brown, H. C. ; Ravindran, N. *Synthesis.* 1973, 42.

Схема 3



И так, 1-алкинилсульфоксиды в условиях Zr-катализируемой реакции метилалюминирования претерпевают восстановление до 1-алкинилсульфидов. Мы предположили, что превращение 1-алкинилсульфоксидов в 1-алкинилсульфиды в процессе реакции метилалюминирования происходит следующим образом. Согласно реакции метилалюминирования ацетиленовых соединений по Негиши, в результате реакции Cl_2ZrCp_2 с Me_3Al образуется Me_2AlCl А. (Схема 4).⁷

Схема 4



Дальнейшее же взаимодействие Me_2AlCl с 1-алкинилсульфоксидом может привести к образованию интермедиата **B**, который, в результате отщепления молекулы MeOAlMeCl , генерирует 1-алкинилсульфид. Необходимо подчеркнуть, что увеличение количества используемого в реакции Me_3Al до 5 экв. позволяет осуществить метилалюминирование образующегося *in situ* алкинилсульфида с образованием алкенилсульфида **6a** (Схема 3). Так, реакция 1-(метилсульфинил)окт-1-ина с 5 экв. Me_3Al в присутствии 20 мол.% Cp_2ZrCl_2 в растворе дихлорметана через 18 ч. после гидролиза дает метил(2-метилокт-1-ен-1-ил)сульфан **6a** с выходом 68%. Таким образом, нами разработан эффективный регио- и стереоселективный метод

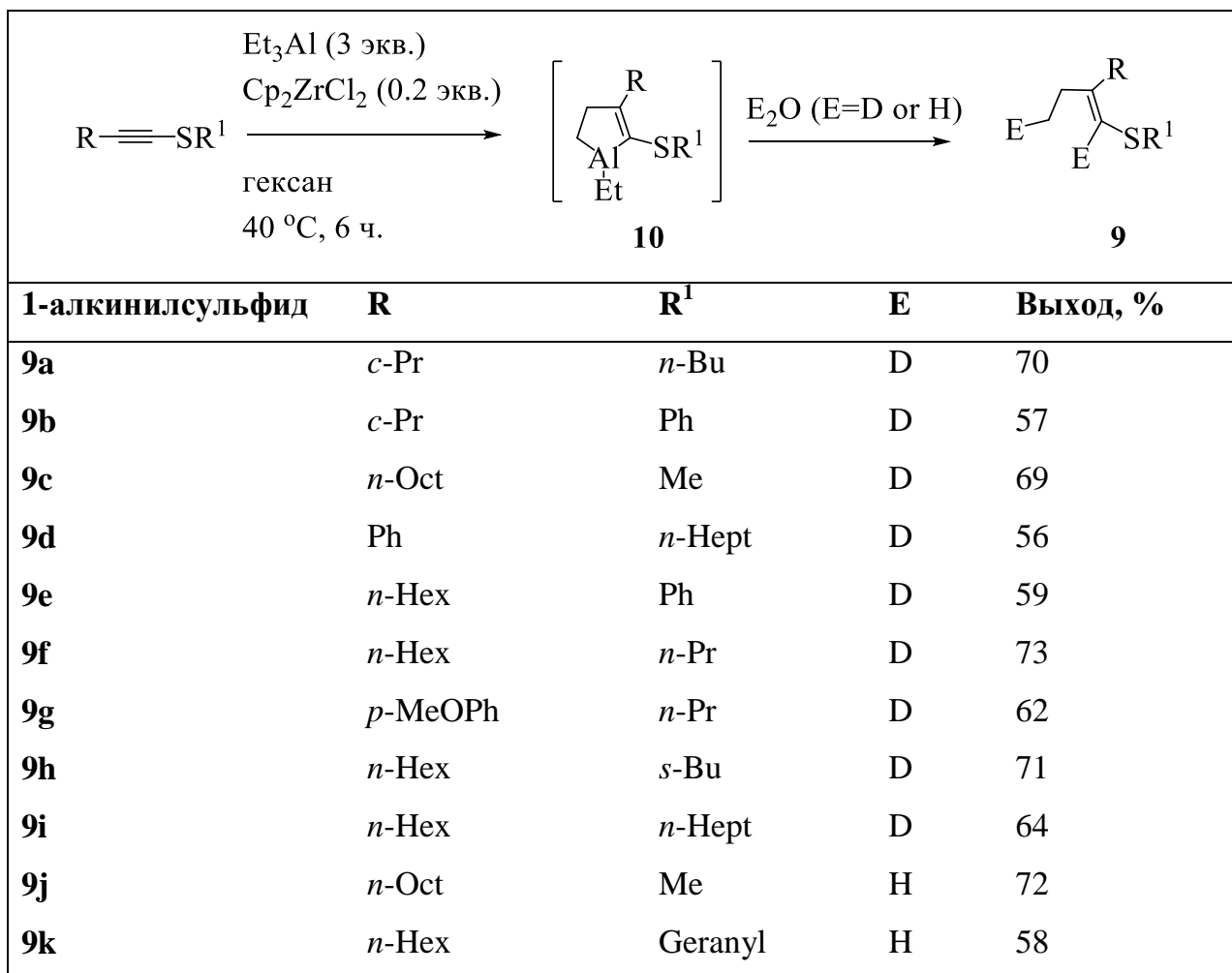
⁷ E.-i. Negishi, D.E. Van Horn, T. Yoshida. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 6639.

получения 1-алкенилсульфидов на основе Zr-катализируемой реакции метилалюминирования 1-алкинилсульфидов и сульфоксидов.

4. Циклоалюминирование 1-алкинилсульфидов с помощью Et₃Al в присутствии катализатора Cp₂ZrCl₂

На следующем этапе исследования, нами изучено поведение 1-алкинилсульфидов в условиях реакции Джемилева. Мы установили, что реакция 1-алкинилсульфидов с 3 экв. Et₃Al в присутствии 20 мол. % Cp₂ZrCl₂ в среде гексана при 40 °C за 6 часов приводит после гидролиза или дейтеролиза к региоселективному образованию 1-алкенилсульфидов **9** Z-конфигурации с выходом 57% - 73% (Схема 5).

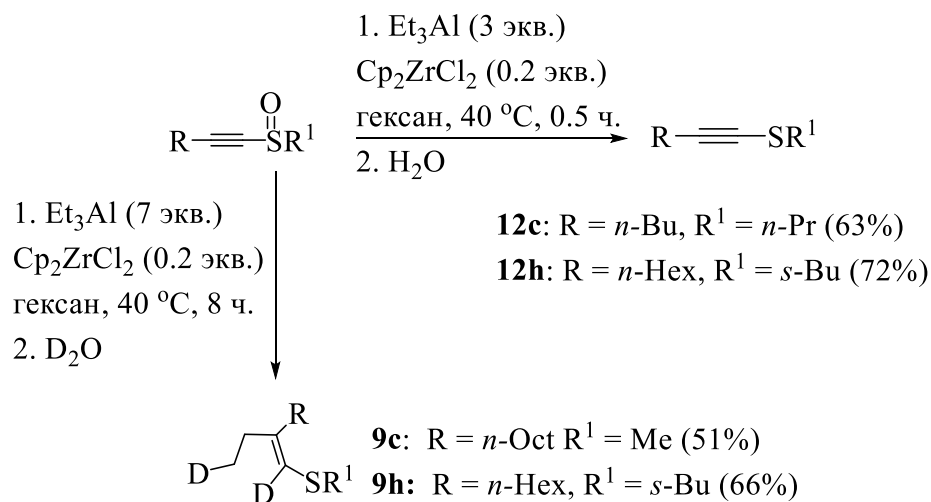
Схема 5



Возможно, что умеренный выход 1-алкенилсульфидов **9** обусловлен частичным разложением исходных ацетиленовых субстратов по связи S–C(sp) под действием низковалентных комплексов циркония. И действительно, в случае реакции с гептил(фенилэтинил)сульфидом, после дейтеролиза реакционной смеси наряду с дидейтерированным производным **9d** в количестве 56% обнаружили d₁-гептантиол с содержанием 8%. Структура образующихся 1-алкенилсульфидов была установлена с помощью ¹H- и ¹³C-ЯМР спектроскопии. В спектре NOESY **9j** отчетливо проявляется взаимодействие между атомом водорода при двойной связи и метиленовой группой этильного заместителя при кратной связи, что указывает на Z-конфигурацию двойной связи 1-алкенилсульфида. В спектре ¹³C ЯМР соединений **9a-i** сигнал sp³-гибридизованного углеродного атома при атоме дейтерия проявляется в виде триплетного сигнала с типичной константой KCCB ¹J_{CD} = 19 Hz, а сигнал sp²-гибридизованного атома углерода при атоме серы отсутствует, что типично для дейтерозамещенных олефинов. Соответственно в спектре ¹H ЯМР соединений **9a-i** отсутствует сигнал соответствующего водородного атома при двойной связи. Наличие в соединениях **9a-i** двух атомов дейтерия в соответствующих положениях указывает на то, что взаимодействие 1-алкинилсульфидов с Et₃Al в условиях цирконоцевого катализа проходит по пути циклоалюминирования. Однако реакция 2 экв. I₂ в растворе ТГФ с алюминачиклопентеном, образующимся *in situ* реакцией циклоалюминирования гекс-1-ин-1-ил(пропил)сульфида, дает смесь стереоизомерных (Z)- и (E)-(2-этил-1-иодгекс-1-ен-1-ил)(пропил)сульфидов (**11a** и **11b**) в соотношении 1:1 с общим выходом 87%. Мы полагаем, что движущей силой изомеризации может быть образование внутримолекулярной Al–S связи, возникающей в результате понижения электронной плотности на атомах углерода двойной связи под действием атомов иода и серы.

Интересно отметить, что в случае взаимодействия 1-алкинилсульфоксида - 1-(втор-бутилсульфинил)окт-1-ина, с 3 эквивалентами Et₃Al в присутствии 20 мол.% Cr₂ZrCl₂ в среде гексана с последующим дейтеролизом через 30 мин. из реакционной массы был выделен 1-алкинилсульфид - втор-бутил(окт-1-ин-1-ил)сульфан **12h** (Схема 6).

Схема 6



Увеличение используемого в реакции Et_3Al до 7 экв. приводит к последующему циклоалюминированию образующегося *in situ* продукта восстановления с образованием 1-алкенилсульфида **9h** с выходом 66%. Следует отметить, что аналогично алкинилсульфидам, реакция 1-алкинилсульфоксида с Et_3Al в присутствии катализатор Cp_2ZrCl_2 также сопровождается частичным разложением с разрывом S-C(sp²) связи. Ранее нами было описано аналогичное восстановление сульфоксидной функции до сульфидной в реакции функционализации циклических алюминийорганических соединений с помощью тионилхлорида [155]. В тоже время, нашим коллективом совсем недавно было обнаружено, что алкинилфосфорселениды и, частично, фосфорсульфиды под действием Et_3Al и каталитических количеств Cp_2ZrCl_2 восстанавливаются до 1-алкинилфосфинов [145]. Обнаруженную активность 1-алкинилсульфидов в реакции циклоалюминирования можно рассматривать как каталитический вариант окислительного сочетания этилена и ацетилен на цирконоцене(II), осуществляемый при помощи Et_3Al . Следует отметить, что ранее в литературе не было описано использование комплексов циркония (II) для сочетания 1-алкинилсульфидов с ненасыщенными соединениями. В связи с этим нам было интересно изучить Zr-катализируемую реакцию 1-алкинилсульфидов с EtMgBr . Однако все наши попытки осуществить данное превращение были безуспешны. Алкинилсульфиды оказались инертны даже при действии избытка Cp_2ZrEt_2 (3,75 экв. Cp_2ZrCl_2 , 7,5 экв. EtMgBr , THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$). По-видимому, инертность 1-алкинилсульфидов в условиях реакции Такахаши можно объяснить

преимущественной координацией атома серы сульфидной группы с цирконоцен-этиленовым комплексом, а не с магнийорганическим соединением. В то же время исходные алкинилсульфиды не подвергались разложению по связи S–C(sp) в условиях реакции Такахаши. Тогда как взаимодействие алкинилсульфидов с Et₃Al в присутствии каталитических количеств Cp₂ZrCl₂ сопровождалось снижением выхода продуктов циклоалюминирования на 10-20%. Однако, 1-алкинилсульфиды проявили активность в условиях реакции циклоалюминирования с образованием 1-алкенилсульфидов с умеренным выходом (57-73%).

5. Реакция кросс-сочетания 1-алкенилаланов с метилтиосульфатом

Итак, нами разработаны эффективные методы создания углерод-углеродной связи на основе Cp₂ZrCl₂ катализируемой реакции карбоалюминирования серосодержащих ацетиленов, где гетероатомная функция непосредственно связана с тройной связью. Таким образом, присутствие таких электроотрицательных групп, как сульфоновая, сульфоксидная и сульфидная в молекуле ацетиленов, не препятствует метил-и циклоалюминированию тройной связи в условиях цирконоценового катализа. С целью разработки еще одного подхода к селективному получению алкенилсульфидов в условиях алюминийорганического синтеза, нами осуществлено исследование по созданию эффективного сульфирующего реагента алкенилаланов. Создание таково функционализирующего реагента, позволит превращать богатый ассортимент алкенильных производных алюминийорганических соединений в одну препаративную стадию в алкенилсульфиды, которые в свою очередь можно легко окислить до сульфоксидов и сульфонов. Ранее нашим коллективом были разработаны одnoreакторные эффективные методы галогенирования алкенилаланов с помощью сульфонилогалогенидов,⁸ силилирования - с помощью триалкилсилиловых эфиров сульфоновых кислот.⁹ Таким образом, гетероатомные производные сульфоновых кислот, продемонстрировали высокую эффективность в качестве функционализирующих реагентов для алюминийорганических соединений, позволяющих вводить гетероатомную функцию в молекулу ацетилена

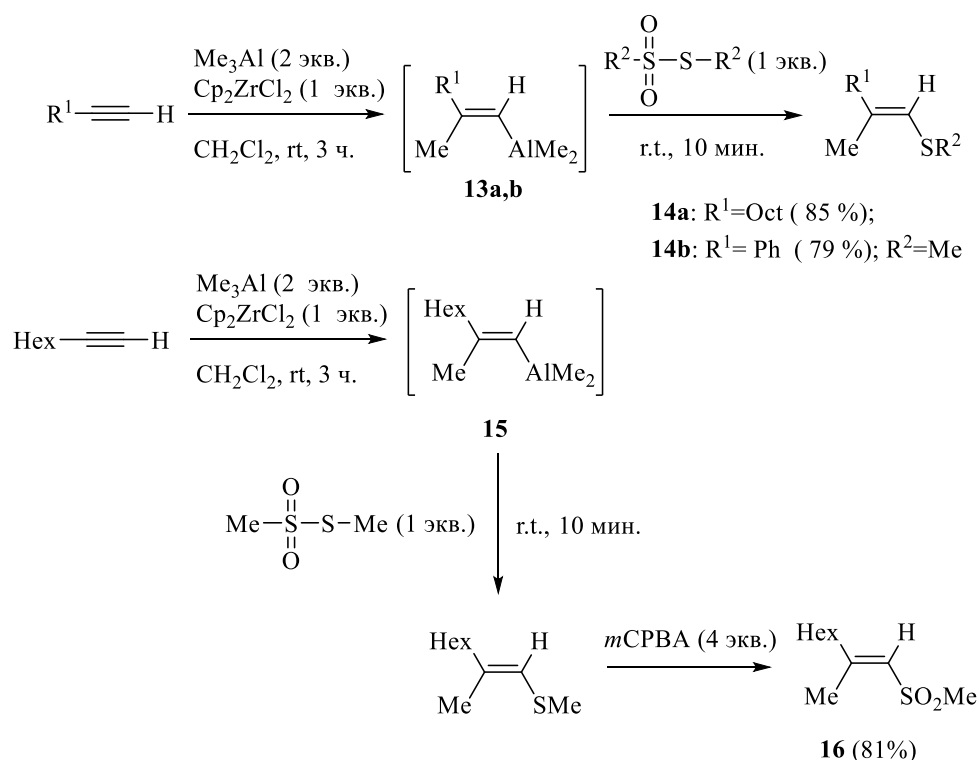
⁸ Ramazanov, I.R.; Kadikova, R.N.; Dzhemilev, U.M. *Zh. Organicheskoi Khimii*. 2013, 49, 335.

⁹ Kadikova, R.N.; Ramazanov, I.R.; Zosim T.P.; Dzhemilev, U.M. *J. Organometal. Chem.* 2014, 14, 763.

в одну препаративную стадию. В связи с этим, мы предположили, что тиоловые эфиры сульфоновых кислот, будут также реакционно способны по отношению к 1-алкенилаланам.

В подтверждение нашей теории, мы впервые обнаружили, что реакция 1-алкенил(диметил)аланов **13a,13b** с S-метилметантиосульфидом при комнатной температуре в течение 10 мин приводит к регио- и стереоселективному образованию 1-алкенил(алкил)сульфидов **14a,b** (Схема 7).

Схема 7

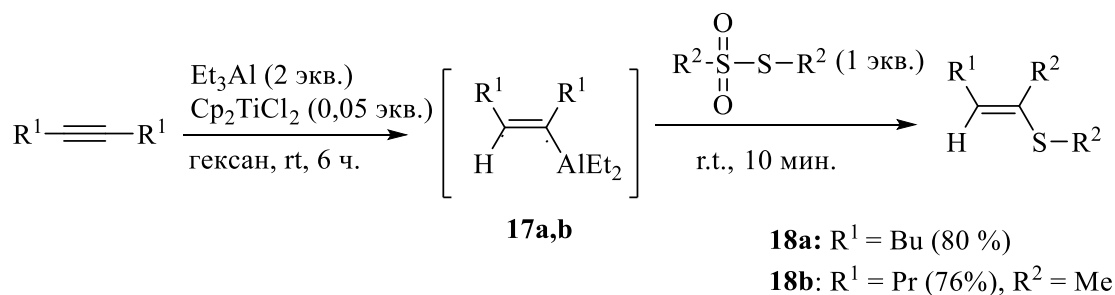


Присоединение сульфидной гетерофункции проходит с сохранением стереоконфигурации двойной связи, что было доказано наличием в NOESY спектре соединения **14a** взаимодействия между водородным атомом при двойной связи и α -атомами водорода *n*-C₆H₁₃ группы. Следует подчеркнуть, что для полной конверсии 1-алкенилалана достаточно было использование одного мольного эквивалента тиолового эфира сульфоновой кислоты. Это говорит о том, что превращение проходит только по связи Al-C(sp²) в 1-алкенилалане. Мы полагаем, что это связано с более высокой реакционной способностью Al-C(sp²) связи по сравнению с Al-C(sp³), что в свою очередь связано с большей нуклеофильностью углеродного центра двойной связи. Таким образом, реакция 1-

алкенил(диметил)аланов с *S*-метилметантиосульфатом приводит к регио- и стереоселективному образованию 1-алкенилсульфидов, которые могут быть легко окислены до сульфонов. Последовательное добавление к алкенилалану **15** 1 экв. *S*-метилметантиосульфата и 4 экв. 3-хлорпероксибензойной кислоты приводит к образованию (*E*)-2-метил-1-(метилсульфонил)окт-1-ена **16** с выходом 81%. Известные в литературе реакции взаимодействия насыщенных алюминийорганических соединений с элементарной серой и хлоридами серы проходят неселективно и зачастую образуют смесь органических сульфидов, дисульфидов и трисульфидов.

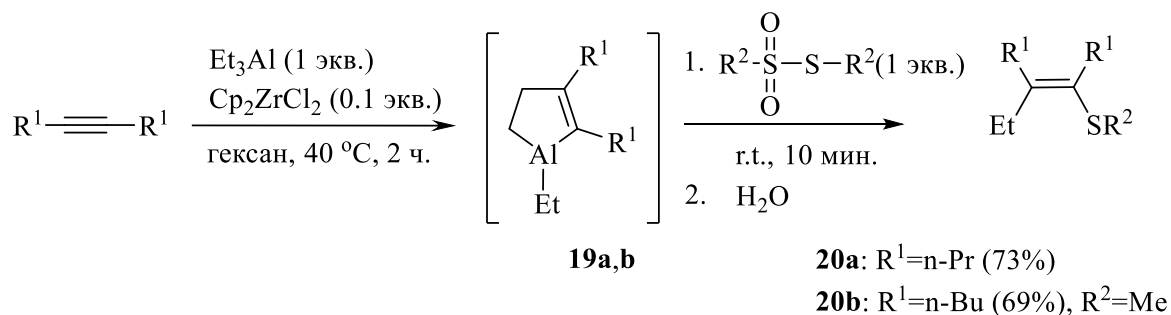
Взаимодействие, полученных таким образом α,β -дизамещенных винилаланов **17a,b** с 1 экв. *S*-метилметантиосульфата дало алкенилсульфиды **18a,b** с высоким выходом (Схема 8).

Схема 8



Алюминациклопент-2-ены являются интересным примером циклических α,β,β -тризамещенных винилаланов, получаемых Cp_2ZrCl_2 -катализируемой реакцией дизамещенных ацетиленов с Et_3Al . Реакция алюминациклопентенов **19a,b** с *S*-метилметантиосульфатом проходило только по Al-C(sp²) связи металлорганического интермедиата, с селективным образованием **20a,b** (Схема 9).

Схема 9

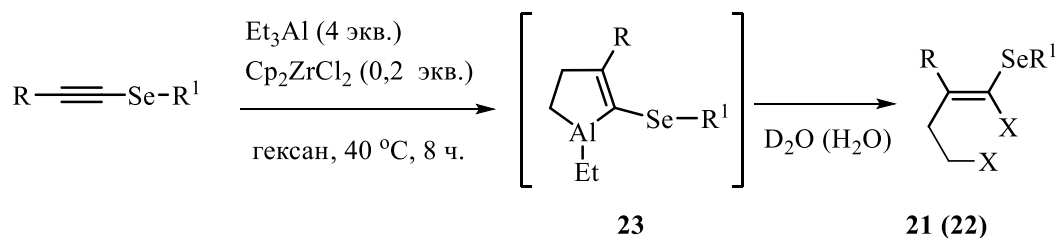


Увеличение количества используемого в реакции кросс-сочетания органического дисульфида не сопровождалось образованием продукта дисульфирования. В то же время, ранее предложенный нами метод сульфирования циклических винилаланов с помощью дисульфидов, давал продукты сульфирования только по Al-C(sp³) связи алюминациклопентена. Силилирование же 2,3-диалкилзамещенных алюминациклопент-2-енов с помощью кремнийорганических эфиров сульфоновых кислот также проходило лишь по Al-C(sp³) связи алкенилалана. Таким образом, тиоловый эфир сульфоновой кислоты является эффективным реагентом для хемоселективной функционализации Al-C(sp²) связи циклических α,β,β -тризамещенных винилаланов. И так, нами разработан новый эффективный метод сульфирования 1-алкенилаланов с помощью S-метилметантиосульфоната, позволяющий в одну стадию и в мягких условиях получать замещенные 1-алкенилсульфиды различного строения с высокой селективностью и высокими выходами.

6. Zr-катализируемое циклоалюминирование 1-алкинилселенидов с помощью Et₃Al

Селен является ближайшим электронным аналогом атома серы. В настоящее время установлено, что селен, наряду с серой, играет фундаментальную роль в качестве одного из компонентов активного центра глутатионпероксидазной системы, которая катализирует восстановление органических перекисей липидов до спиртов и восстановление пероксида водорода до воды. Поэтому создание новых эффективных методов получения селенорганических олефиновых соединений является важной и актуальной задачей. Мы обнаружили, что реакция 1-алкинилселенидов, полученных из терминальных ацетиленов с 4 эквивалентов Et₃Al в присутствии катализатора - 20 мол. % Cp₂ZrCl₂ в растворе гексане при 40 °C за 8 часов после дейтеролиза или гидролиза приводит к образованию 1-алкенилселенидов **21** и **22** с высоким выходом (Схема 10).

Схема 10



X=D: **21a**: R= Bu (81 %), R¹= Bu
21b: R= Pent (76 %), R¹= Bu
21c: R= Hex (67%), R¹= Bu
21d: R= Oct (85 %), R¹= Bu
21e: R= Ph (73 %), R¹= Bu
21f: R= Hex (89%), R¹= *c*-Hex

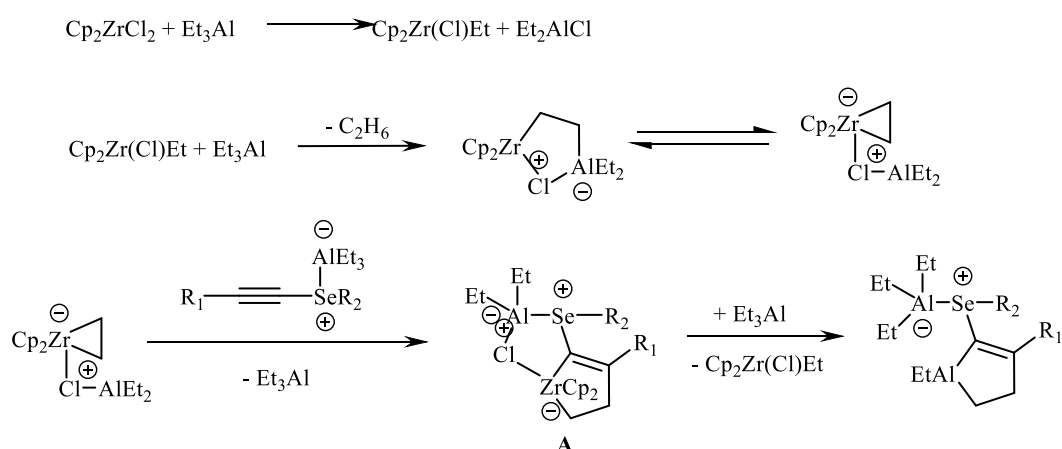
X=H: **22b**: R=Pent (78 %), R¹=Bu
22c: R= Hex (69%), R¹= Bu
22d: R= Oct (84 %), R¹= Bu
22e: R= Ph (66 %), R¹= Bu

Структура молекул образующихся 1-алкенилселенидов однозначно установлена с помощью 1D- и 2D-ЯМР спектроскопии продуктов их дейтеролиза **21a-f** и гидролиза **22b-e**. В спектре ЯМР ¹H соединений **22b**, **22c**, **22d** синглетный характер атома водорода при двойной связи свидетельствует о геминальном расположении алкилселенидной группы по отношению к атому алюминия и позволяет однозначно судить о положении алкилселенидной группы, поскольку для другого возможного региоизомера атом водорода при двойной связи должен проявляться в спектре ЯМР ¹H в виде триплета. В спектре NOESY **22b** отчетливо проявляется взаимодействие между атомом водорода при двойной связи и метиленовой группой этильного заместителя при двойной связи, что указывает на *цис*-конфигурацию образующегося замещенного 1-алкенилселенида. О *цис*-конфигурации соединения **22e**, полученного при гидролизе продукта циклоалюминирования бутил(фенилэтинил)селенида, свидетельствует наличие кросс-пиков в спектре NOESY между сигналом атома водорода при двойной связи и триплетным сигналом атомов водорода метильной группы, а также квадруплетным сигналом атомов водорода метиленовой группы этильного фрагмента. Положение атомов дейтерия в дидейтерозамещенных алкенилселенидах было также определено с помощью спектров ЯМР. В спектре ¹³C ЯМР соединений **21a-f** сигнал sp³-гибризованного углеродного атома при атоме дейтерия проявляется в виде триплетного сигнала с типичной ¹J_{CD} = 19 Hz и отсутствует сигнал sp²-гибризованного вторичного атома углерода, что типично для дидейтерозамещенных олефиновых соединений. Также в спектре ¹H ЯМР отсутствует сигнал водородного атома при двойной связи. Вдобавок, были

измерены спектры ЯМР для 1-этил-2-бутилселенил-2-*n*-бутилалюминациклопент-2-ена **23a**. Спектр ^{27}Al показывает единственный уширенный сигнал при $\delta\text{Al} = 152,29$ м.д. Спектр ^{13}C ЯМР реакционной смеси АОС достаточно труден для надёжного отнесения сигналов, однако сигналы характеристичных sp^2 -гибридизованных атомов углерода малой интенсивности удалось зафиксировать с помощью гетероядерного корреляционного НМВС эксперимента. В спектре НМВС 1-алкенилалана **23a** наблюдаются кросс-пики между сигналами четвертичных углеродных атомов двойной связи и сигналами *альфа*-атомов водорода алкилселенидной и бутильной групп.

Механизм Cp_2ZrCl_2 -катализируемой реакции циклоалюминирования дизамещенных ацетиленов с помощью Et_3Al был подробно изучен профессором Негиши. Он согласуется с нашими ранними представлениями о ключевом значении цирконоцен-этиленового интермедиата в реакции циклоалюминирования. При изучении процесса Cp_2ZrCl_2 -катализируемой реакции Et_3Al с пропаргиламинами, пропаргиловыми спиртами и алкинилфосфинами, мы предположили, что молекула Et_2AlCl , находящаяся в координационной сфере цирконоциклопропенового интермедиата, является одним из главных факторов, определяющих региоселективность реакции циклоалюминирования. Аналогично мы предположили, что в случае циклоалюминирования 1-алкинилселенидов, может происходить образование стабильного 5-членного циклического комплекса **A** (Схема 11).

Схема 11

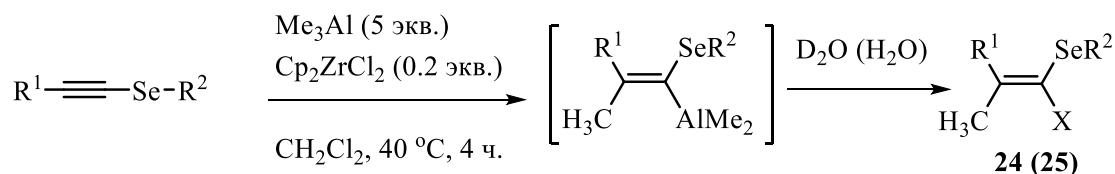


С другой стороны, нашим коллективом было продемонстрировано, что региоселективность реакции циклоалюминирования несимметричных ацетиленов сильно зависит от характера поляризации тройной связи. Расчет распределения электронной плотности в аддукте Me_3Al с гекс-1-ин-1-ил(метил)селенида и метил(фенилэтинил)селенида методом RHF/6-31G(d,p) с помощью NBO анализа показывает значительное разделение зарядов между sp-гибридизованными углеродными атомами, составляющее соответственно 0.40 и 0.35 атомные единицы. Наибольшая электронная плотность при этом локализована на sp-гибридизованном атоме углерода, расположенном в *альфа*-положении по отношению к атому селена. Таким образом, электронные факторы благоприятствуют образованию региоизомера с атомом алюминия, находящимся в геминальном положении по отношению к атому селена.

7. Cp_2ZrCl_2 -катализируемое метилалюминирование замещенных 1-алкинилселенидов с помощью Me_3Al

Таким образом, реакция замещенных 1-алкинилселенидов с Et_3Al в присутствии каталитических количеств Cp_2ZrCl_2 приводит к регио- и стереоселективному образованию 1-алкенилселенидов с высоким выходом. В связи с обнаруженной активностью Se-содержащих ацетиленов в реакции карбоалюминирования в условиях циркониевого катализа, а также с целью разработки эффективного метода получения 1-алкенилселенидов различного строения, нами изучено Cp_2ZrCl_2 -катализируемое метилалюминирование 1-алкинилселенидов. Нами установлено, что реакция замещенных 1-алкинилселенидов, полученных из терминальных ацетиленов, с 5 экв. Me_3Al в присутствии 0,2 экв. Cp_2ZrCl_2 в растворе дихлорметана за 4 ч после гидролиза или дейтеролиза приводит к образованию β,β -замещенных 1-алкенилселенидов **24a-e** и **25b** с высоким выходом (Схема 12).

Схема 12



X=D: **24a**: R¹= Bu, R²= Bu (80 %)

24b: R¹= Hex, R²= Bu (75 %)

24c: R¹= Ph, R²= Bu (66 %)

24d: R¹= Hex, R²= *c*-Hex (83 %)

24e: R¹= Oct, R²= Bu (69 %)

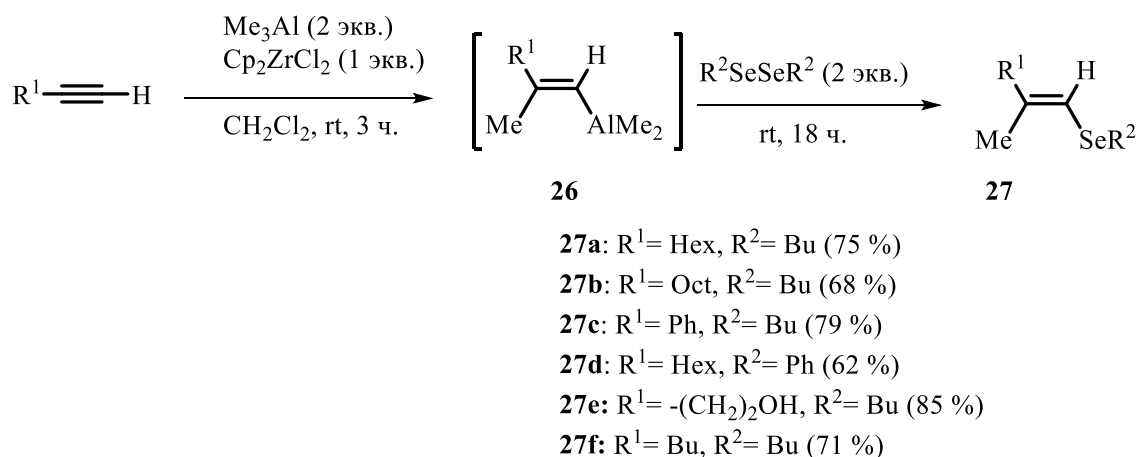
X=H: **25b**: R¹= Hex, R²= Bu (72 %)

Реакция проходит с регио- и стереоселективным образованием замещенных 1-алкенилселенидов *Z*-конфигурации. Структура образующихся в ходе реакции 1-алкенилселенидов установлена с помощью 1D- и 2D-ЯМР спектроскопии продуктов их гидролиза **25b** и дейтеролиза **24a-e**. В спектре NOESY алкенилселенида **25b** отчетливо наблюдается взаимодействие между сигналом водородного атома при двойной связи и сигналом атомов водорода метильной группы при двойной связи, что позволяет однозначно судить об образовании *Z*-конфигурации образующегося 1-алкенилсульфида. При взаимодействии бутил(окт-1-ин-1-ил)селенида с 3 экв. Me₃Al в дихлорметане в присутствии 20 мол.% Cp₂ZrCl₂ конверсия исходного 1-алкинилселенида через 4ч. составляет 54%. Следует отметить, что реакция метилалюминирования 1-алкинилселенидов сопровождается частичным разрывом spC-Se связи под действием Me₃Al с образованием терминального ацетилена. Образующийся терминальный ацетилен в дальнейшем подвергается карбометаллированию в условиях реакции метилалюминирования с образованием продукта метилалюминирования. Однако образование побочных продуктов не превышает 5-10%. Таким образом, *Syn*-Zr-катализируемое метилалюминирование замещенных 1-алкинилселенидов проходит регио- и стереоселективно с образованием 1-алкенилселенидов с высоким выходом (66-83%).

8. Реакция кросс-сочетания замещенных 1-алкенилаланов с органическими диселенидами

Итак, нами разработан эффективный метод функционализации 1-алкенилаланов различной структуры, позволяющий превращать алкил- и фенилзамещенные ацетилены в 1-алкенилсульфиды в однореакторном варианте. Как уже было описано выше, -SeH-группа селеноцистеина, являющегося структурным звеном кофермента глутатионпероксидазы, является восстановителем окислителей, выступая в роле ферментного антиоксиданта. В связи с поиском новых однореакторных методов превращения ацетиленов в алкенилселениды различного строения, на следующем этапе выполнения диссертационной работы нами проведено исследование по разработке эффективного метода создания связи C-Se на основе новой реакции кросс-сочетания алкенилаланов с органическими диселенидами. Ранее нами был разработан эффективный метод сульфирования алюминийорганических соединений различного строения с помощью органических дисульфидов, позволяющий в одну стадию и в мягких условиях селективно получать 1-алкенилсульфиды с высоким выходом. Органические дисульфиды продемонстрировали высокую эффективность в качестве функционализирующих реагентов для алюминийорганических соединений, позволяющие вводить гетероатомную функцию в молекулу ацетилена в одну препаративную стадию. В связи с этим, мы выдвинули предположение, что органические диселениды, будут также реакционно способны по отношению к алюминийорганическим соединениям. Реакция метилалюминирования по Негиши является стереоселективным способом генерации с 1-алкенил(диметил)аланов из терминальных ацетиленов. Нами впервые установлено, что реакция 1-алкенил(диметил)аланов **26** с 2 экв. органического диселенида при комнатной температуре в течение 18 ч. приводит к регио- и стереоселективному образованию 1-алкенил(алкил)селенидов **27a-f** с высоким выходом (Схема 13).

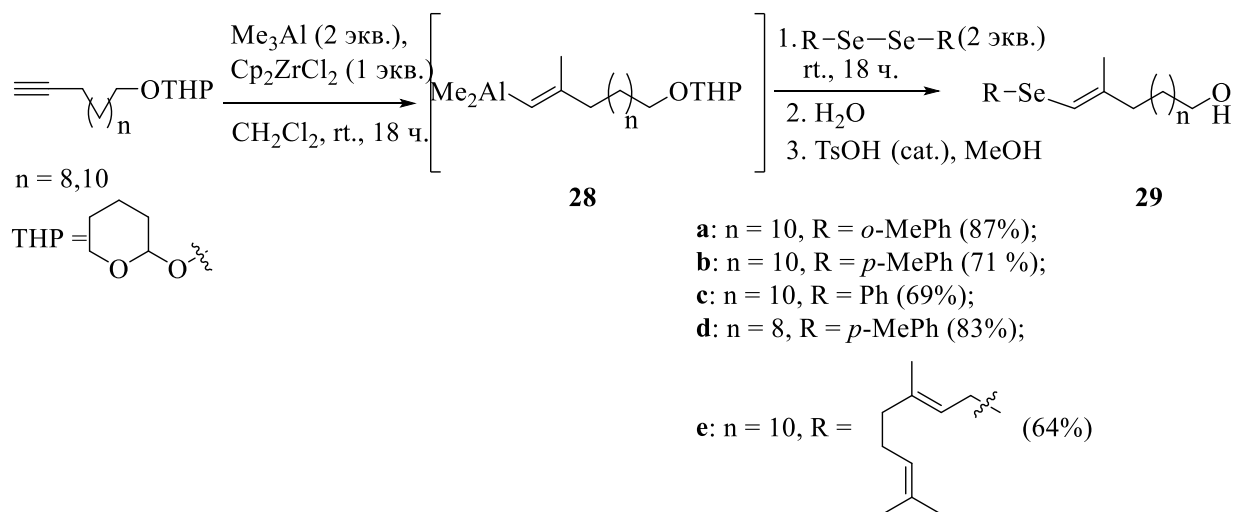
Схема 13



Присоединение селенидной группы сопровождается с сохранением стереоконфигурации двойной связи, что было доказано наличием в спектре NOESY соединения **27a** кросс-пика между водородным атомом при двойной связи и α -атомами водорода гексильной (*n*-C₆H₁₃) группы. Одинаково эффективно проходило селенирование β,β -дизамещенного 1-алкенилалана **26d** с помощью дифенилдиселенида с образованием соответствующего 1-алкенилселенида с выходом 62%. Необходимо отметить, что для полного превращения 1-алкенилалана достаточно было использование одного мольного эквивалента органического диалкилдиселенида. Из этого следует, что превращению подвергается лишь связь Al-C(sp²) в алкенилалане. Мы полагаем, что это связано с более высокой реакционной способностью связи Al-C(sp²) по сравнению со связью Al-C(sp³), что в свою очередь связано с большей нуклеофильностью углеродного центра двойной связи. Итак, нами продемонстрировано, что органические диселениды позволяют также функционализировать алкенилаланы, содержащие гетерофункцию – гидроксильную группу. Толерантность данного селенирующего реагента к присутствию функциональных групп в ацетиленовой молекуле позволит в будущем получать многофункциональные молекулы, представляющие интерес для решения прикладных задач. Нами установлено, что взаимодействие 1-алкенил(диметил)аланов **28**, полученных Cp₂ZrCl₂-катализируемым метилалюминированием терминальных ацетиленовых спиртов с 2 экв. органического диселенида при комнатной температуре в течение 18 ч. приводит селективному образованию 1-алкенил(алкил)селенидов **29** различного строения

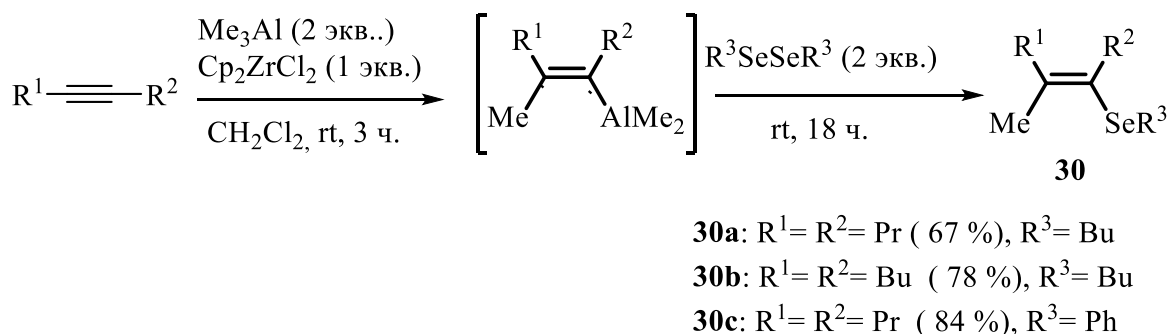
(Схема 14). Структура образующихся 1-алкенилселенидов надежно установлена с помощью ЯМР спектроскопии продуктов гидролиза.

Схема 14



Мы применили данную методологию для реакции кросс-сочетания α,β,β -тризамещенных 1-алкенилаланов. Диалкилзамещенные ацетилены под действием Me_3Al в присутствии каталитических количеств Cp_2ZrCl_2 легко превращаются в α,β,β -тризамещенные винилаланы, которые при взаимодействии с одним эквивалентом диалкилдиселенида дают соответствующие 1-алкенилселениды **30а-с** с высокими выходами (67-84%) (Схема 15).

Схема 15



Таким образом, нами разработан новый метод селенирования β,β - и α,β,β -замещенных 1-алкенилаланов с помощью органических диселенидов, позволяющий в одну препаративную стадию и в мягких условиях получать замещенные 1-алкенилселениды различного строения с высокой селективностью и высокими выходами.

ВЫВОДЫ

1. Разработан регио- и стереоселективный метод синтеза замещенных 1-алкенилсульфонов на основе Cp_2ZrCl_2 катализируемой реакции метилалюминирования замещенных 1-алкинилсульфонов с Me_3Al .
2. Разработаны новые эффективные методы получения замещенных 1-алкенилсульфидов, основанные на Cp_2ZrCl_2 катализируемой реакции метилалюминирования 1-алкинилсульфидов и 1-алкинилсульфоксидов с помощью Me_3Al . Предложена схема реакции, согласно которой осуществляется восстановление 1-алкинилсульфоксидов до 1-алкинилсульфидов в условиях реакции метилалюминирования.
3. Разработаны новые селективные одnoreакторные методы получения замещенных 1-алкенилсульфидов на основе реакций функционализации образующихся *in situ* 1-алкенилаланов с помощью электрофильного реагента – S-метилметантиосульфоната.
4. Впервые осуществлена Cp_2ZrCl_2 катализируемая реакция циклоалюминирования замещенных 1-алкинилселенидов с помощью Et_3Al . В результате разработан регио- и стереоселективный метод получения 1-алкенилселенидов. Предложена схема реакции, согласно которой молекула Et_2AlCl (образующиегося *in situ* при взаимодействии Et_3Al и Cp_2ZrCl_2), находящаяся в координационной сфере цирконоциклопропенового интермедиата, является одним из основных факторов, лежащих в основе определения региоселективности реакции циклоалюминирования.
5. Разработан регио- и стереоселективный метод синтеза замещенных 1-алкенилселенидов на основе Cp_2ZrCl_2 катализируемой реакции метилалюминирования замещенных 1-алкинилселенидов с Me_3Al .
6. Разработаны новые селективные одnoreакторные методы превращения терминальных и дизамещенных ацетиленов в замещенные 1-алкенилселениды, основанные на реакции кросс-сочетания продуктов Zr-катализируемого метилалюминирования ацетиленов с органическими диселенидами.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

Статьи:

1. R.N. Kadikova, I.R. Ramazanov, A.V. Vyatkin, U.M. Dzhemilev. Zirconium-catalyzed alkyne carbo- and cycloaluminum reactions in stereoselective preparation of 1-alkenyl selenides // *Synthesis*. – 2017. – V. 49. – P. 4523-4534.
2. R.N. Kadikova, I.R. Ramazanov, A.V. Vyatkin, U.M. Dzhemilev. Zirconocene Catalysis in Organoaluminum Synthesis of 1-Alkenyl Sulfones and Sulfides // *Synthesis*. – 2017. – V. 49. - 1889–1897.
3. R.N. Kadikova, I.R. Ramazanov, A.V. Vyatkin, U.M. Dzhemilev. Zirconium-Catalyzed Reaction of 1-Alkynyl Sulfides with Et₃Al: A Novel Route to Trisubstituted 1-Alkenyl Sulfides // *Synlett*. – 2018. - V. 29. - 1773-1775.

Тезисы докладов:

4. Кадикова Р.Н., Рамазанов И.Р., Вяткин А.В., Надршина З.И., Джемилев У.М. Первый пример Zr-катализируемого карбоалюминирования 1-алкинилсульфидов с Me₃Al. // XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. В 5 т. Т. 1. Фундаментальные проблемы химической науки. - г. Екатеринбург. - 26–30 сентября 2016г. - С. 432.
5. Р.Н. Кадикова, И.Р. Рамазанов, А.В. Вяткин, З.И. Надршина, У.М. Джемилев Cr₂ZrCl₂ катализируемое метилалюминирование 1-алкинилсульфонов под действием Me₃Al. // XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. В 5 т. Т. 1. Фундаментальные проблемы химической науки. - г. Екатеринбург. - 26–30 сентября 2016г. - С. 433.
6. Кадикова Р.Н., Рамазанов И.Р., Вяткин А.В., Надршина З.И., Джемилев У.М. Цирконий-катализируемое метилалюминирование 1-алкинилсульфидов и 1-алкинилсульфонов под действием триметилалюминия. // Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2016». - Санкт-Петербург (пос. Репино). - 7 июня – 1 июля 2016 г. С. - 116.
7. R.N. Kadikova, A.V. Vyatkin, I.R. Ramazanov, U.M. Dzhemilev «One-pot» synthesis of 1-alkenyl sulfides from alkynes and s-methyl Methanethiosulfonate with the use of organoaluminums. // X Международная конференция молодых учёных по химии «МЕНДЕЛЕЕВ-2017». II школа-конференция «Направленный дизайн веществ и

материалов с заданными свойствами». - Санкт-Петербург. - 4-7 апреля 2017 г. - С. 78.

8. Кадикова Р.Н., Вяткин А.В, Рамазанов И.Р., Джемилев У.М. Катализируемое Cr_2ZrCl_2 циклоалюминирование 1-алкинилселенидов под действием Et_3Al . // Российская академия наук Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского. VII Молодежная конференция. ИОХ РАН. - г. Москв. - 17 – 18 мая 2017. - С. 93.

9. Р.Н. Кадикова, А.В. Вяткин, И.Р. Рамазанов, У.М. Джемилев. Cr_2ZrCl_2 -катализируемое циклоалюминирование замещенных 1-алкинилсульфидов с помощью Et_3Al . // Байкальская школа-конференция по химии: Сборник тезисов докладов II Всероссийской школы-конференции, посвященной 100-летию Иркутского государственного университета и 85-летию химического факультета ИГУ БШКХ-2018. – г. Иркутск. - 24-28 сентября 2018 г. - С. 29.

10. Кадикова Р.Н., Вяткин А.В, Рамазанов И.Р., Джемилев У.М. Катализируемое Cr_2ZrCl_2 циклоалюминирование 1-алкинилселенидов под действием Et_3Al . // XX Молодежная школа-конференция по органической химии. г. Казань. - 18 – 21 сентября 2017. - С. 145.