

На правах рукописи

ЮСУБОВА РОЗА ЯВИДОВНА

Синтез дихлоридобензола, исследование его реакционной способности и препаративных возможностей в сопряженном галогенировании непредельных соединений

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Томск – 2005

Работа выполнена на кафедре органической химии и технологии органического синтеза
Томского политехнического университета

Научный руководитель

доктор химических наук, профессор
Филимонов Виктор Дмитриевич

Официальные оппоненты:

доктор химических наук
Мин Раиса Сергеевна

кандидат химических наук
Мшвидобадзе Елена Валериевна

Ведущая организация:

Институт органической химии им. Н. Н.
Ворожцова СО РАН, г. Новосибирск

:

Защита состоится « 27 » апреля 2005 г в 14³⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 212.269.04 при Томском политехническом университете по адресу: 634050, Томск, пр.Ленина, 43, 2-й корпус ТПУ, Малая химическая аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Томского политехнического университета по адресу: Томск, ул.Белинского,53.

Автореферат разослан « » марта 2005 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук, доцент

Гиндуллина Т.М.

Общая характеристика работы

Актуальность:

Из всего арсенала реагентов для органического синтеза, соединения поливалентного иода занимают особое место благодаря многообразию процессов, в которых они участвуют – галогенирование, окислительные превращения алканов, алкенов, алкинов, аренов; кислород, азот, сера, селен содержащих и других ациклических и гетероциклических органических соединений. Таким образом, в сферу их субстратной направленности включено подавляющее большинство классов органических соединений. Важность соединений поливалентного иода для органического синтеза подчеркивается и тем, что только за последние 10 лет опубликовано 10 книг и 14 обзоров, посвященных химии иодопроизводных. Доминирующими тенденциями развития в химии соединений поливалентного иода, на сегодняшний день, являются **поиск новых органических производных иода (III и V) и поиск новых реакций** для ранее известных «старых» реагентов. В первом направлении основное внимание уделяется реагентам на полимерной подложке, соединениям иода (V), иодониевым солям и илидам. Во втором направлении – арилиодозокарбоксилатам и арилиодозодигалогенидам (дихлоридам и дифторидам). Таким образом, поиск новых реакций для наиболее доступных соединений поливалентного иода, к которым по праву относится первое органическое производное иода (III) - дихлоиодобензол (PhICl_2) - является актуальным. Появившиеся, за последние 5 лет, публикации с его участием в функционализации алкенов, алкинов, виниловых эфиров, 1,3-дикетондов до тиоцианатов доказывают правоту наших суждений.

Диссертация выполнялась на кафедре органической химии и технологии органического синтеза Томского политехнического университета, по программам, поддержанным проектами Российского фонда фундаментальных исследований (грант РФФИ № 00-03-32812а) и Министерства Образования РФ (грант N E02-5.0-176).

Цели работы:

1. Поиск новых направлений препаративного использования дихлориодобензола в реакциях с алкенами и алкинами и установление основных закономерностей протекания этих реакций.
2. Разработка новых, прогрессивных методов синтеза дихлориодобензола.
3. Теоретическое изучение строения и реакционной способности дихлориодобензола современными методами неэмпирических квантово-химических расчетов.

Научная новизна:

Впервые показано, что диацетоксиидобензол способен легко обменивать ацетатные группы на хлорид-ионы, в твердофазных реакциях в отсутствие растворителя. На этой основе разработан принципиально новый метод синтеза дихлориодобензола.

Впервые обнаружено, что дихлориодобензол в метаноле легко вступает в реакции электрофильного хлорметоксилирования ароматических и алифа-

тических алкенов, а в присутствии иода происходит иодметоксилирование двойных связей. Установлено также, что, варьируя природой растворителя, можно менять направление реакции. Так, в водном ацетонитриле или CH_2Cl_2 реакция ДХИБ и иода с алкенами приводит к образованию соответствующих иодгидринов и иодхлоридов с высокими выходами. Открытые реакции подчиняются основным закономерностям электрофильного галогенирования.

Детальное исследование методом ГЖХ-МС продуктов реакций дихлоридобензола с непредельными соединениями позволило выявить соотношение основных и побочных направлений реакций.

Впервые показано, что ДХИБ легко вступает в реакции галоидметоксилирования тройных связей. При этом в случае арил- и гетероарил-сопряженных терминальных алкинов удается получить труднодоступные α,α -дихлор- и α,α -дииодацетали.

Изучено строение ДХИБ и термодинамические характеристики его ключевых реакций полуэмпирическими АМ1 и РМ3 и неэмпирическими квантово-химическими методами различного уровня сложности. Впервые проведена оценка влияния растворителя на реакционную способность ДХИБ.

Практическая значимость:

Разработаны два прогрессивных метода синтеза ДХИБ, отличающиеся простотой и экологической безопасностью.

Разработаны и предложены для использования в органическом синтезе новые простые методы получения метоксихлоридов и метоксиодидов, иодгидринов и хлориодидов из алкенов действием ДХИБ или смесью ДХИБ с иодом

Найдены простые и эффективные методы синтеза α,α -дихлор- и α,α -дииодацеталей из соответствующих терминальных арил- и гетероарилалкинов, что впервые сделало эти соединения доступными для широкого использования в органическом синтезе.

Апробация работы. Результаты настоящей работы были представлены на четвертом Всероссийском симпозиуме по органической химии «Органическая химия - упадок или возрождение?» (Москва – Углич, 2003 г), на II Всероссийской научной конференции «Химия и химическая технология на рубеже тысячелетий» (Томск, 2002 г.), на международной научно-технической конференции «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений» (Самара, 2004), на международном симпозиуме «8th Korea-Russia International Symposium of Science and Technology, Korus-2004», Томск, 2004.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 2 статьи, 2 доклада и тезисы 2 докладов.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 112 страницах машинописного текста, содержит 19 таблицы, 1 рисунок и состоит из введения, 4 глав, выводов и списка литературы.

Глава 1 (литературный обзор) посвящена описанию способов получения

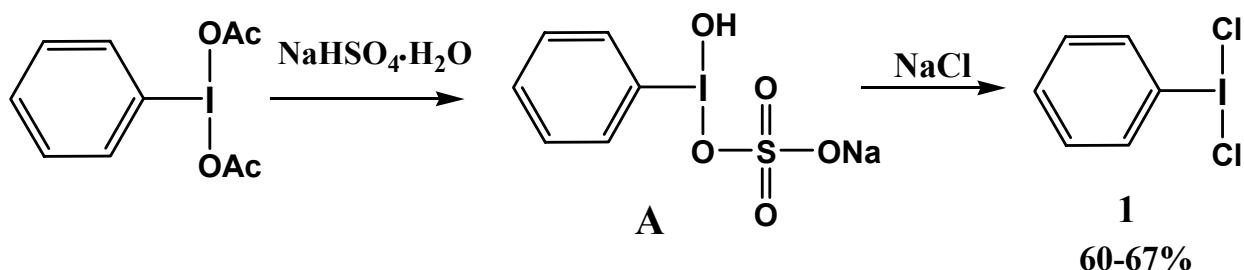
дихлориодоаренов и особенностям процессов хлорирования с их помощью алкенов, диенов, алкинов, а так же хлорирования в sp^3 -положение насыщенных органических соединений, таких, как алканы, эфиры, сложные эфиры, тиоэфиры, кетоны, сульфоксиды и др. В двух последующих главах кратко приводятся необходимые дополнительные литературные данные, излагаются и обсуждаются результаты собственных исследований. Отдельными разделами вынесены экспериментальные данные к каждой главе, где для доказательства строения синтезированных соединений использованы методы ИК, ЯМР 1H и ^{13}C -спектроскопии, масс-спектрометрии, элементный анализ, а также данные тонкослойной хроматографии и измерений температур плавления, полученных соединений, в сравнении с аутентичными образцами. Библиография содержит литературные ссылки на 112 научных публикаций.

Краткое содержание работы

1. Исследования реакций галогенметоксилирования алкенов с дихлориодобензолом

1.1. Новые методы синтеза дихлориодобензола

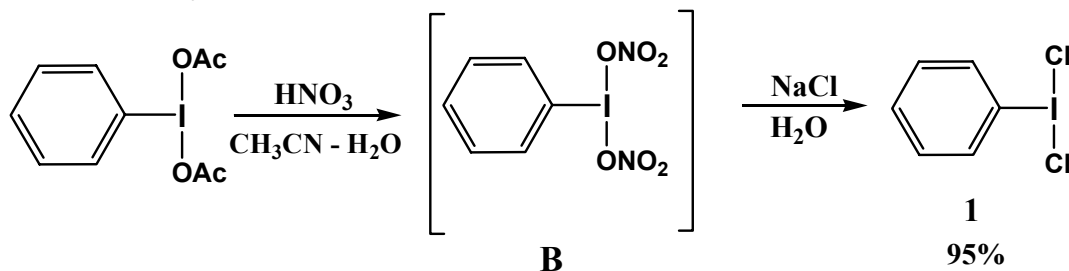
Нами разработаны два новых метода получения дихлориодобензола (ДХИБ) из диацетоксиидобензола (ДИБ). Первый метод основан на методологии твердофазного синтеза (solvent-free synthesis). При растирании ДИБ с $NaHSO_4 \cdot H_2O$ в агатовой ступке в течение 20 мин происходит образование мелких светло-желтых кристаллов и интенсивное выделение уксусной кислоты. После добавления $NaCl$ растирание продолжали в течение 30 мин до образования желтых кристаллов ДХИБ. В результате реакции ДИБ с $NaHSO_4 \cdot H_2O$ первоначально образуется новое соединение поливалентного иода А, которое в дальнейшем реагирует с хлоридом натрия с образованием ДХИБ. Соединение А является новым производным поливалентного иода и представляет самостоятельный интерес для органического синтеза.



Мы исследовали зависимость выхода ДХИБ от соотношений компонентов реакции. Было найдено, что к максимальному выходу ДХИБ (67%) приводит реакция 1.0 ммоль ДИБ с 1.0 ммоль $NaHSO_4 \cdot H_2O$ и 6.0 ммоль $NaCl$.

Второй метод заключается в следующем: к раствору ДИБ в ацетонитриле, при комнатной температуре, прибавляли концентрированную азотную

или серную кислоту и перемешивали в течение 30 мин, после чего к полученной смеси прибавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия. Выпавшие желтые кристаллы ДХИБ быстро отфильтровывали и сушили в темноте. Выход, полученного ДХИБ, достигал 95%.



Таким образом, предлагаемые нами подходы к синтезу ДХИБ являются наиболее простыми и экологически безопасными.

1.2. Исследование реакций хлорметоксилирования олефинов

Реакции галогенирования являются одними из наиболее широко используемых в органической химии. В то же время, реагентов для хлоралкоксилрования алкенов известно не так много и поиск новых методов их синтеза является актуальной проблемой органического синтеза.

Мы впервые обнаружили, что ДХИБ (1) легко реагирует с производными стирола **2a**, **2b**, **2c** в MeOH при комнатной температуре, давая продукты электрофильного хлорметоксилирования **3a**, **3b**, **3c** с выходами 68-90% (таблица 1):

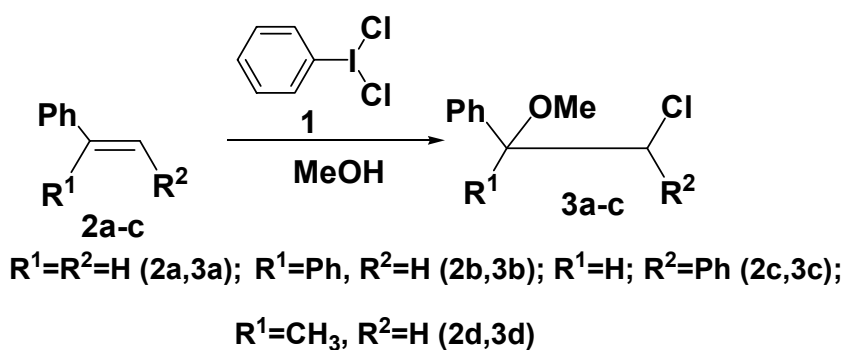


Таблица 1 Хлорметоксилирование алкенов **2a,2b,2c,2d** (2.0 ммоль) действием ДХИБ (2.1 ммоль) в MeOH (8.0 мл) при комнатной температуре

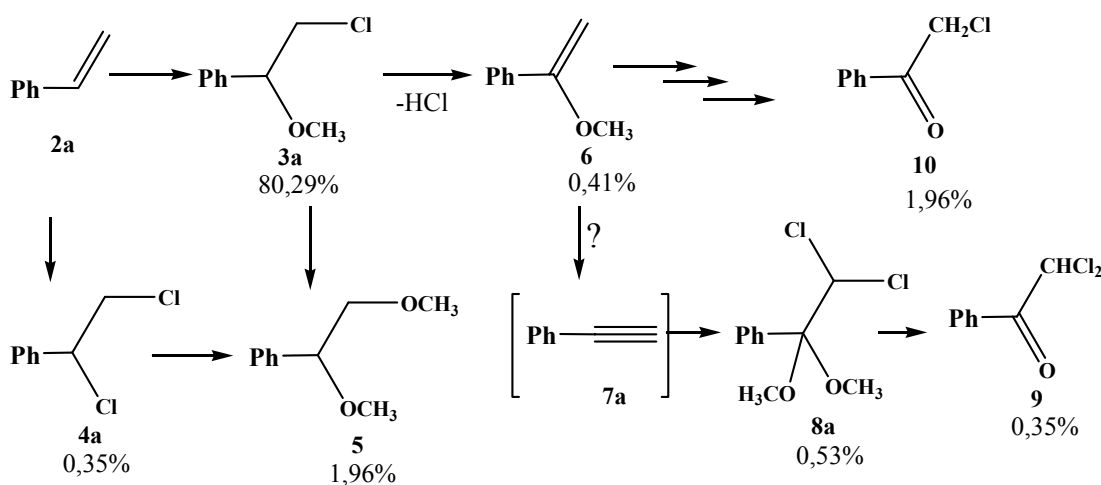
Субстрат	Продукт	Время, мин	Выход ^a , %
2a	3a	20	68
2b	3b	20	72
2c	3c (3'c и 3''c)	30	90 (в т.ч. эритро-64 (3'c) и трео-36 (3''c))
2d	3d + 11d	20	70

^a - выходы препаративно выделенных продуктов.

С целью лучшего понимания природы этих реакций мы провели детальное исследование состава реакционной массы методом ГЖХ-МС. В случае стирола **2a** показано, что, наряду с основным процессом хлорметоксили-

рования, протекает ряд параллельных реакций с образованием побочных продуктов **4a-10** в незначительном количестве, по данным ГЖХ-МС суммарно не превышающих 6% (схема 1). Как видно из схемы 1 образование этих продуктов возможно как из исходного стирола, так и из образующегося метоксихлорида **3a** в результате известных превращений. Интересно отметить, что количество дихлорида **4a** было следовым. Таким образом, образование дихлорида **4a**, лишь в следовых количествах, демонстрирует отличие найденной нами реакции ДХИБ (PhICl_2) с алкенами, от ранее описанных, где происходит исключительно хлорирование двойных связей. Продукт **8a** предположительно может образовываться из промежуточного фенилацетилен (см. раздел 2), однако пути его образования в данных условиях не ясны.

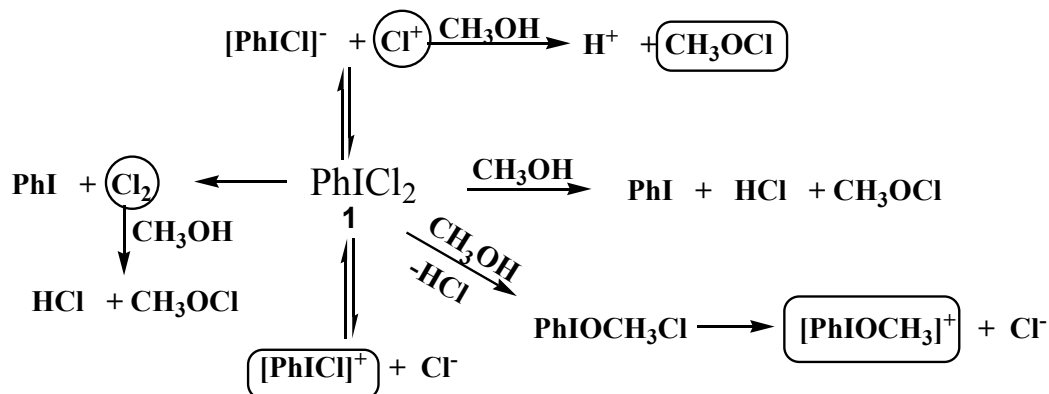
Схема 1



Реакция хлорметоксилирования, с помощью PhICl_2 , проходит, как типичный процесс электрофильного присоединения по правилу Марковникова, причем, как показано на примере транс-стильбена **2c**, имеет место преимущественно *анти*-присоединение с образованием *эритро*-диастереомера **3'c** с выходом 64%, тогда как выход *трео*-изомера **3''c** составлял всего 36%. (таблица 1)

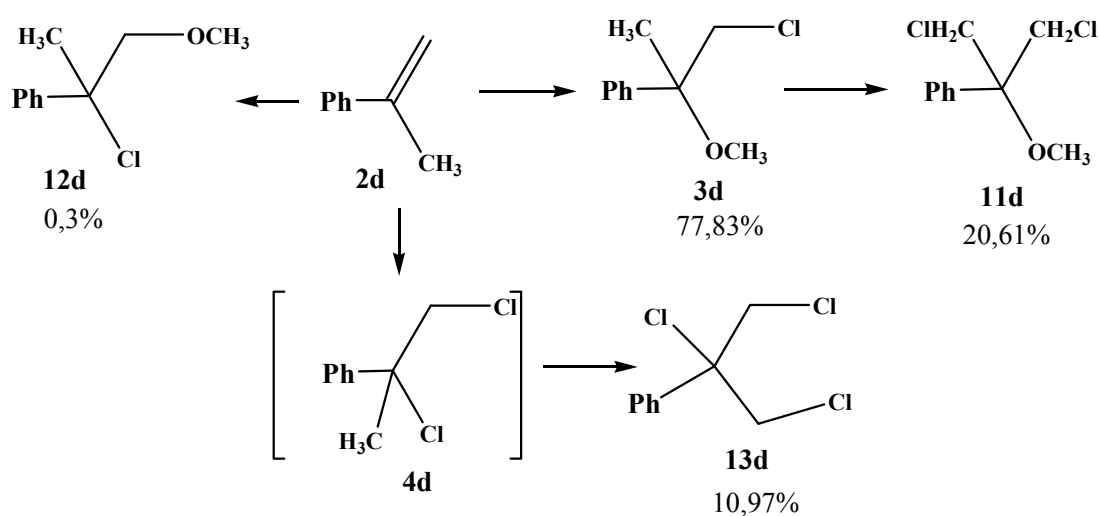
Вероятно, в метаноле ДХИБ генерирует ряд активных интермедиатов электрофильной природы, которые могут образовываться в результате следующих трансформаций (схема 2):

Схема 2



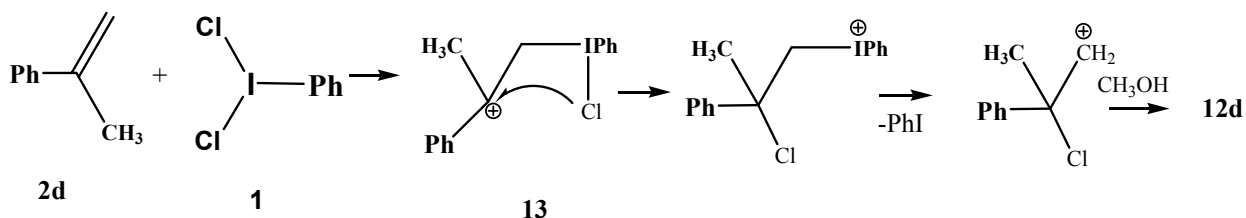
В тоже время, реакция с α -метилстиролом **2d** протекает менее селективно (схема 3). В результате препаративно была выделена неразделимая смесь двух соединений **3d** и **11d** в соотношении 3:1 (по данным ГЖХ-МС и ПМР) с общим выходом 70% (таблица 1). При детальном исследовании реакционной массы методом ГЖХ-МС было обнаружено наличие метоксихлорида в количестве 77.83%, а метоксидихлорид **11d** составил 20.61%. Кроме данных соединений обнаружены другие побочные продукты: продукт «анти» Марковниковского присоединения **12d** и трихлорид **13d**. Образование продуктов **4d** и **13d** свидетельствует об определенном вкладе свободнорадикального хлорирования метильной группы соединений **3d** и **4d** (или исходного метилстирола **2d**) под действием ДХИБ, который известен в литературе, как свободнорадикальный хлорирующий агент.

Схема 3



Особый интерес представляет метоксихлорид **12d**, который является продуктом «анти» Марковниковского присоединения. По нашему мнению, образование соединения **12d** может протекать через промежуточную иодониевую соль **13**, которая претерпевает ряд последующих превращений до соединения **12d**, как показано на схеме 4.

Схема 4



Таким образом, для метилстирола **2d** мы наблюдаем существенные отличия от алкенов **2a-c**, заключающиеся, прежде всего, в заметном вкладе свободнорадикального хлорирования, а также в некоторой доле продукта анти-Марковниковского присоединения.

Несколько иными оказались результаты реакции с 4-фенилбут-1-еном **2e**, у которого кратная связь не сопряжена с ароматическим кольцом. В результате реакции с ДХИБ получена неразделимая смесь двух региоизомерных метоксихлоридов **3e** и **13e** с общим выходом 87% (таблица 2). Как видно

из схемы 5 соединение **13e** является продуктом «анти» присоединения. В отличие от метилстирола **2d**, в этом случае, доля анти-Марковниковского продукта выше. На основании данных ГЖХ-МС можно сделать вывод о том, что отличительной особенностью реакции PhICl_2 с окт-1-еном **2f** по сравнению с фенилбутеном **2e** является существенное возрастание доли дихлорида **4f** (до 5%) по сравнению с **4e** (менее 3%).

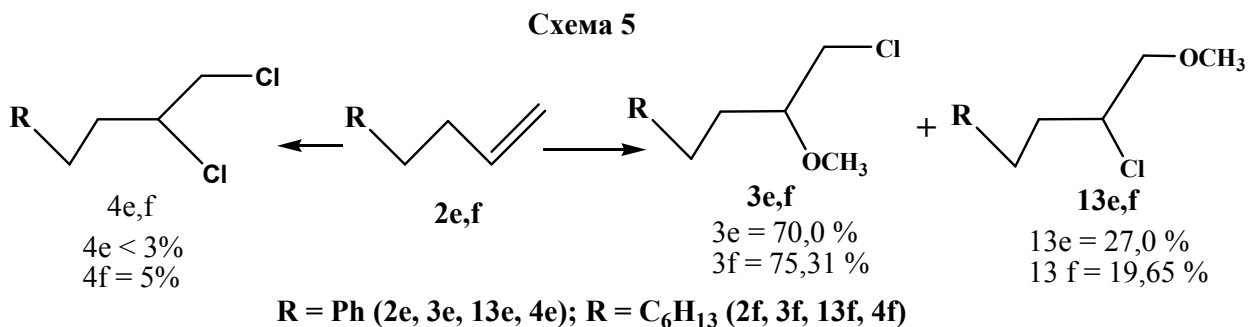
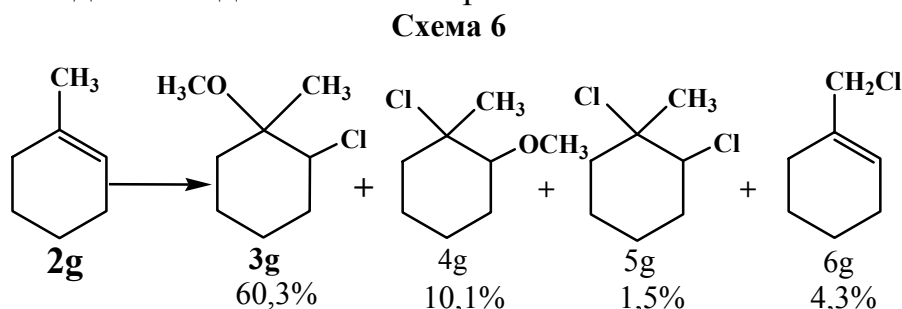


Таблица 2 Хлорметоксилирование алкенов **2e**, **2f**, действием ДХИБ в MeOH при комнатной температуре

Субстрат	Продукт	Выход ^a , %
2e	3e + 13e	87
2f	3f + 13f	85

^a - суммарные выходы препаративно выделенных продуктов.

Реакция метилциклогексена **2g** протекает наименее селективно, с образованием сложной смеси продуктов, из которой препаративно не удалось выделить целевой продукт. Анализ реакционной массы методом ГЖХ-МС (схема 6) показал наличие побочных продуктов (**4g**, **5g**, **6g**), наряду с целевым продуктом **3g**. Из этих данных следует, что и в этом случае имеют место процессы метоксихлорирования, дихлорирования и аллильного хлорирования, что наблюдалось и для α -метилстирола



Таким образом, разработан простой метод получения метоксихлоридов из алкенов и ДХИБ. Выявлены особенности протекания процесса в зависимости от структуры алкена: сопряженные алкены ароматического характера селективно хлорметоксилируются с образованием продуктов присоединения по правилу Марковникова. В случае несопряженных алкенов образуются в заметных количествах продукты дихлорирования и метоксихлорирования ан-

тимарковниковского типа, а при наличие в субстратах метильных групп происходит их частичное хлорирование.

1.3. Дихлориодобензол как реагент для синтеза метоксиидидов, иодгидринов и иодхлоридов.

Иодорганические соединения являются важными промежуточными интермедиатами органического синтеза. Однако методов иодирования ароматических соединений сегодня на много больше, чем методов синтеза иодорганических производных с sp^3 -гибридизированным атомом углерода, поэтому поиск простых и надежных методов синтеза алифатических иодидов является актуальным.

Мы впервые обнаружили, что PhICl_2 и MeOH в присутствии иода является эффективным агентом иодметоксилирования алкенов. Так в реакциях алкенов **2a,b,d-h** с PhICl_2 в метаноле в присутствии иода, в мягких условиях образуются продукты иодметоксилирования двойной связи **14a,b, d-h**. (таблица 3).

Схема 7

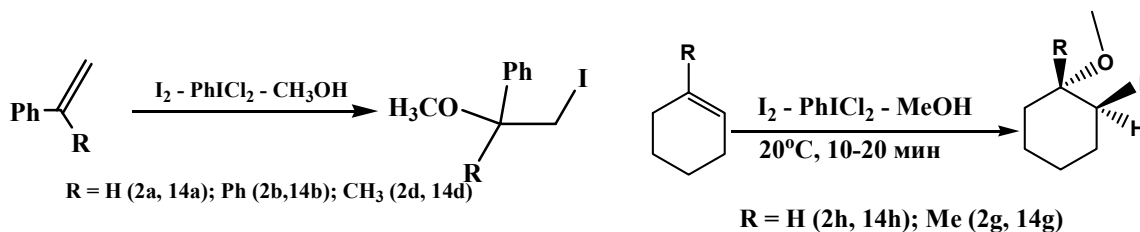


Схема 8

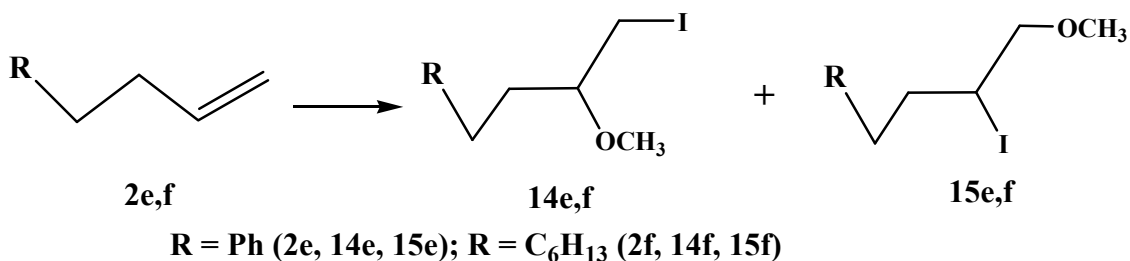


Таблица 3. Иодметоксилирование алкенов **2a,b,d-h** (2.0 ммоль) действием I_2 (1.1 ммоль) - ДХИБ (1.05 ммоль) в MeOH (8.0 мл) при комнатной температуре в течение 20 мин.

Субстрат	Продукт	Выход ^a , %
2a	14a	80
2b	14b	94
2d	14d	91
2h	14h	78
2g	14g	78
2e	14e+15e	78
2f	14f+15f	94

^a - выходы препаративно выделенных продуктов.

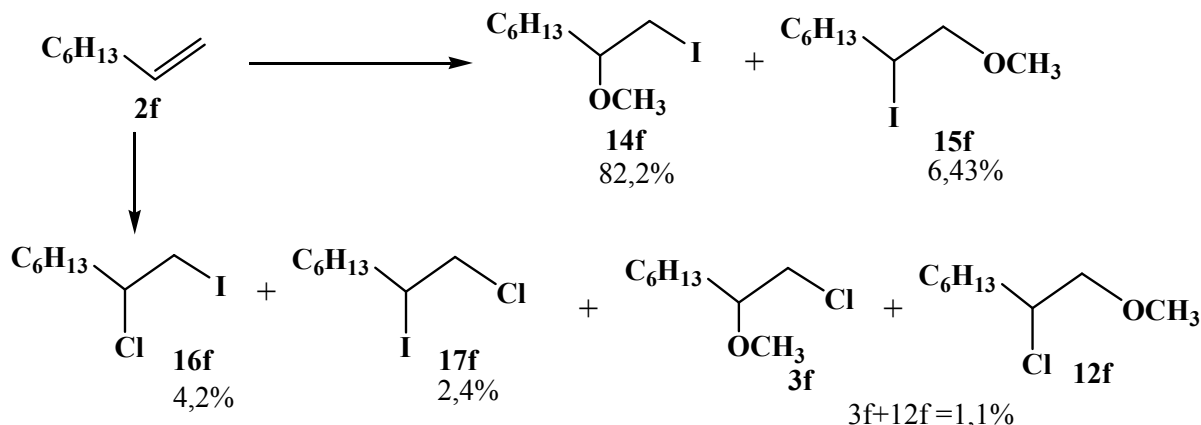
Очевидно, что в данном случае ДХИБ выступает как окислитель иода до его электрофильных интермедиатов - I^+ , ICl или CH_3OI . Вероятно, эта реакция является первым примером препаративного иодалкоксилирования алкенов с использованием соединений поливалентного иода, что открывает новые возможности синтеза не всегда легкодоступных иодалкоксиалканов.

Разработанный метод синтеза выгодно отличается от известных. В нашем случае не требуется использование избытка иода (0.55 экв. I_2 и 0.525 экв. ДХИБ на 1.0 экв. алкена), применение инертной атмосферы и осушенных растворителей, в отличие от описанных методов, где, в большинстве случаев, для иодметоксилирования используется избыток I_2 или гипоиодита, применяются токсичные металлы или специальные условия реакции.

В случае 4-фенилбутена **2e** имеет место не только реакция иодметоксилирования, но и хлорметоксилирования в следовых количествах - (по данным ГЖХ-МС выход **3e** составил менее 1%). Основным продуктом реакции является смесь региоизомеров **14e** и **15e**, в соотношении 3:1. Путь образования региоизомера **15e**, вероятно, схож с образованием метоксихлорида **12d** (см. схему 4) и протекает через иодониевую соль как интермедиат.

Более сложно протекает реакция ДХИБ с октеном **2f**. В этом случае, как видно из схемы 9, наряду с иодметоксилированием имеют место реакции иодхлорирования и хлорметоксилирования.

Схема 9



О высокой стереоселективности реакции иодметоксилирования свидетельствует реакция с циклогексеном **2h**, где имеет место анти-присоединение с образованием продукта **14h** с транс-конфигурацией.

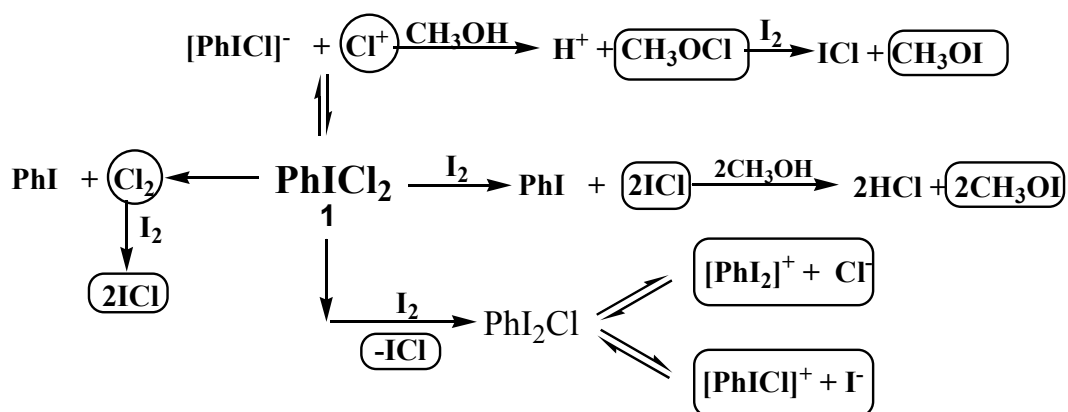
Важно отметить, что при иодметоксилировании алкенов под действием $I_2/PhICl_2$ в отличие от метоксихлорирования не фиксируются продукты хлорирования метильной группы.

Стильбен **2c** остался практически инертным к действию $I_2/PhICl_2$, в то время, как показано выше, его хлорметоксилирование протекает с высоким выходом. Вероятно, в данном случае образующиеся интермедиаты - I^+ , ICl или CH_3OI , обладают более низкой электрофильностью, чем интермедиаты, хлорметоксилирования (например, Cl_2 , Cl^+ , CH_3OCl).

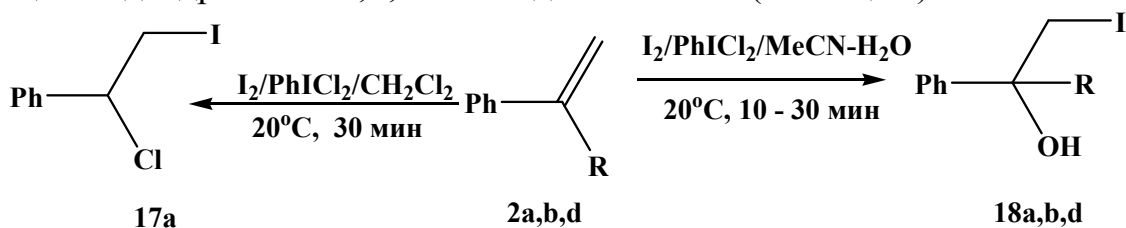
Таким образом, в отличие от ароматических сопряженных алкенов **2a,b,d** и метилциклогексена **2g** в случае алкенов **2e,f** имеет место большая

доля продуктов антмарковниковского присоединения **15e,f**. Кроме того было установлено присутствие и других побочных продуктов реакции- метоксихлоридов **3e,f** и **12f**, а в случае октена **2f** - хлориодидов **16f** и **17f**. Образование продуктов **16f**, **17f** подтверждает ранее выдвинутое нами предположение о возможности генерации в исследуемых условиях ICl . Ответственными за образование метоксихлоридов **3e,f** и **12f** могут быть также иодониевые соли, в образовании которых участвует вероятнее всего $[\text{PhI}(\text{Cl})\text{I}]$ (схема 10). Хотя нельзя исключать, в особенности для продуктов **3e,f**, участия в реакции и метоксигипохлорида $[\text{CH}_3\text{OCl}]$.

Схема 10



Замена метанола на смесь $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ в соотношении 5:1 в реакции $\text{I}_2/\text{PhICl}_2$ с алкенами **2a,b,d** приводит к быстрому образованию соответствующих иодгидринов **18a,b,d** с выходами 84-95% (таблица 4).



$\text{R}=\text{H}$ (**2a**, **17a**, **18a**); Ph (**2b**, **18b**); Me (**2d**, **18d**)

Ранее иодгидрины с использованием органических производных поливалентного иода были получены при действии иода и фенилиодозотрифтор-ацетата (ФИТФА, $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$) на алкены в водном ацетонитриле. Но при этом использовали 0.7-1.0 эквивалента дорогого $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ на 0.6 эквивалента алкена. В нашем случае требуется всего 0.525 эквивалента доступного PhICl_2 на 1.0 эквивалент алкена.

Таблица 4 Синтез иодгидринов и иодхлоридов реакцией алкенов с I_2 - PhICl_2 .

Субстрат	Продукт	Условия реакции ^a	ВЫХОД ^b , %
2a	18a	$\text{I}_2/\text{PhICl}_2/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$	88
2b	18b	$\text{I}_2/\text{PhICl}_2/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$	95
2d	18d	$\text{I}_2/\text{PhICl}_2/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$	93
2a	17a	$\text{I}_2/\text{PhICl}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$	84

^a- реакция проходит при комнатной температуре в течение 30 мин.

^b - выходы препаративно выделенных продуктов.

В отсутствие кислородсодержащих нуклеофилов, при действии на стирол **2a** смеси I₂/PhICl₂ в CH₂Cl₂, легко протекает реакция иодхлорирования с образованием 1-хлор-2-иодфенилэтана (**17a**) с высоким выходом (84%). В случае реакции I₂/PhICl₂ в CH₂Cl₂ с алкенами **2b,d** реакция иодхлорирования протекает также легко, но получающиеся продукты не удалось препаративно выделить, так как уже при незначительном нагревании или действии дневного света они разлагаются, особенно в ходе отделения от иодбензола на хроматографической колонке.

Таким образом, в практику органического синтеза введены новые реагенты получения метоксиидидов, иодгидринов и иодхлоридов, отличающиеся от ранее известных простотой, экономичностью и не требующие соблюдения специальных условий при проведении реакций.

2. Синтез α,α-галогенацеталей

2.1. Реакции дихлориодобензола с алкинами

Реакции ДХИБ с алкинами являются наименее изученными. В основном известны реакции дихлорирования и дитиоционирования алкинов. В то же время, трансформации алкинов через реакции галоидирования очень важны, поскольку обеспечивают пути получения галоидкетонов, виниловых эфиров и (или) галоидированных ацеталей.

Мы впервые обнаружили, что в результате реакции ДХИБ с интернальными и терминальными алкинами **7a-c** в метаноле при комнатной температуре образуются вицинальные дихлорацетали **8a-c** (таблица 5).

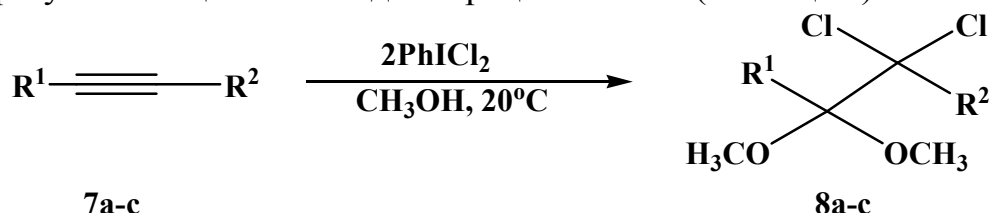


Таблица 5. Хлорметоксилирование алкинов **7a-c** действием ДХИБ в MeOH при комнатной температуре

Субстрат	Продукт	Время, мин	Выход, %
7a	8a	20	65 ^a
7b	8b	60	56 ^b
7c	8c	120	47 ^a

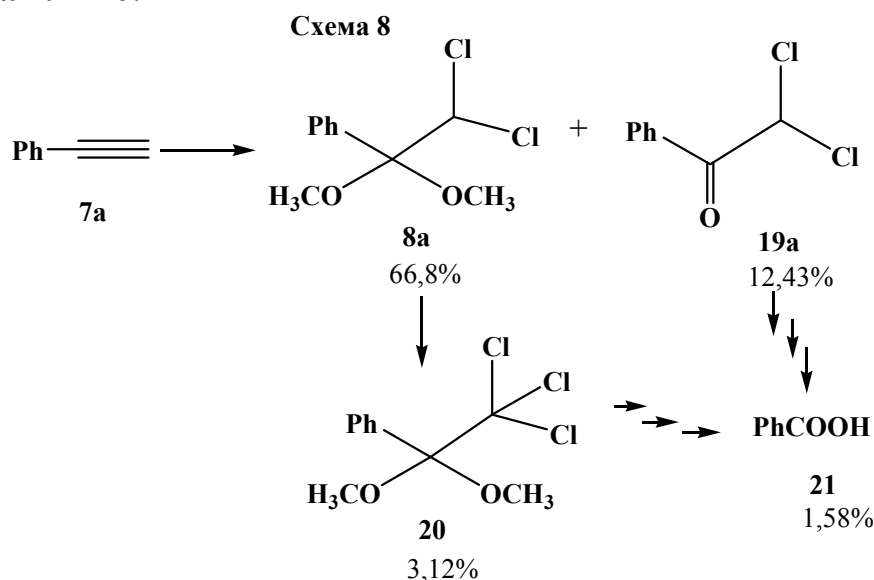
^a – препаративные выходы

^b - данные ГЖХ-МС

Как и в случае с алкенами, условия реакции с алкинами предельно просты: не требуется атмосфера инертного газа, специальная очистка метанола и т.п.

Как видно из таблицы 5, реакция с фенилацетиленом **7a** оказалась наиболее быстрой и селективной, а препаративный выход α,α -дихлорацетала **8a** составил 65%.

Детальное исследование реакционной массы методом ГЖХ-МС показало наличие, в качестве примеси, продукта гидролиза дихлорацетала **8a** до соответствующего α,α -дихлоркетона **19a** (схема 8). Причиной этого может служить наличие следов воды в метаноле и кислотный катализ за счет выделяющегося HCl. Кроме того, в реакционной массе (схема 8) также присутствовали в незначительных количествах - трихлорацеталь **20** и бензойная кислота **21**. Бензойная кислота, вероятнее всего, является продуктом галоформного расщепления трихлорацетофенона, который может образоваться из соединений **8a** или **20**.



Реакция ДХИБ с толаном **7c**, как представителем дизамещенных ацетиленов, протекала медленнее, менее селективно и с меньшей конверсией исходного алкина, чем с терминальными алкинами **7a,b**. Из реакционной массы помимо целевого дихлорацетала **8c** был выделен препаративно и бензил **22**, в количестве 14%. Вероятнее всего, реакция присоединения к толану протекает медленнее, чем процесс гидролиза дихлорацетала до кетона **19c**, который окисляется до бензила под действием ДХИБ. Пониженная реакционная способность интернальных алкенов в сравнении с терминальными характерна и для других реакций галогенирования.

2.2. Реакции дихлориодобензола с алкинами в присутствии иода

Мы нашли, что в реакциях ДХИБ с алкинами в присутствии иода образуются не менее интересные и редкие для органического синтеза, α,α -диiodацетали. Так в реакции фенилацетилена (**7a**) с эквимольными количе-

ствами иода и ДХИБ в метаноле получен соответствующий диiodдиацеталь **23a** с выходом 56% (таблица 6).

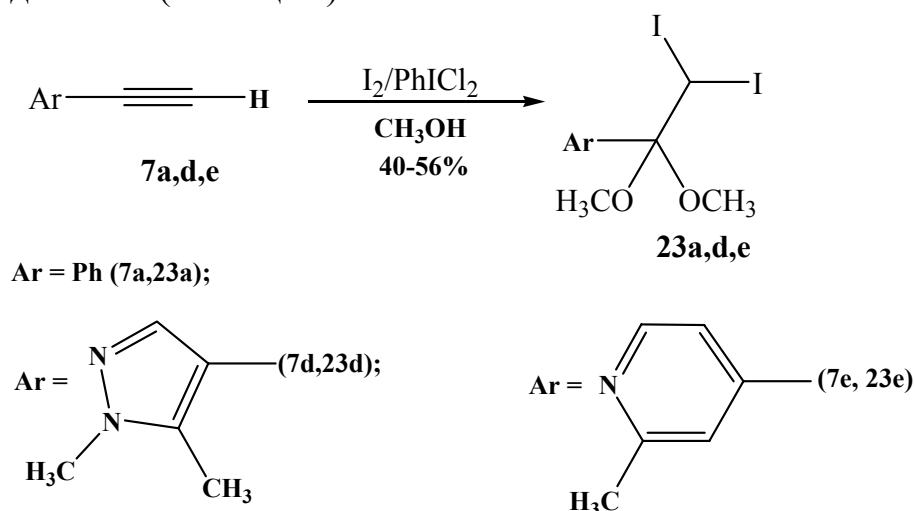
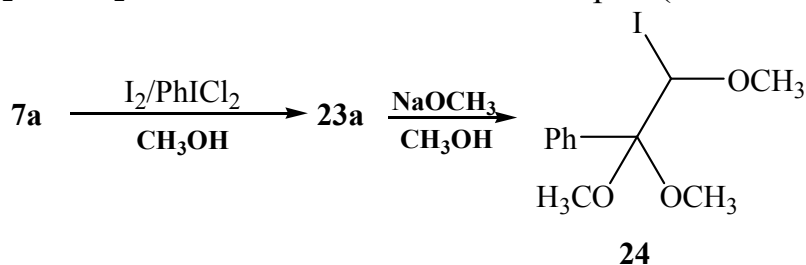


Таблица 6. Иодметоксилирование алкинов **7a,c-e** действием ДХИБ- I_2 в MeOH

Субстрат	Продукт	Температура, °C	Время, час	Выход,
7a	23a	-10	2.0	56
7c	22	60	72	38
7d	23d	25	0,5	40
7e	23e	25	0,5	46

Нужно отметить, что полученные иодацетали, в отличие от их хлорсодержащих аналогов, оказались довольно неустойчивыми соединениями, поэтому потребовалась разработка специальных методов их выделения. Особенно неустойчив диiodацеталь **23a**, однако он может быть легко переведен в стабильный и не менее ценный - триметоксиiodид **24**. Для чего к раствору метилата натрия в метаноле прибавляли при комнатной температуре диiodид **23a** и в течение 1 ч образовывался триметоксиiodид **24** (**68%**). Данное соединение **24** может быть получено и без предварительного выделения диiodида **23a** путем прибавления к охлажденной реакционной массе фенилацетилена со смесью I_2 -PhICl₂-метанол металлического натрия (выход 48%).



Мы также впервые осуществили реакцию иодметоксилирования тройных связей у гетероциклических производных ацетилена. Так, из пиразолил-ацетилена **7d** и пиридилацетилена **7e** в метаноле действием системы I_2 - ДХИБ были синтезированы при комнатной температуре соответствующие диiodацетали **23d,e** с выходами 40 и 46% соответственно.

В отличие от терминальных ацетиленов **7a,d,e** в случае толана **7c** нам не удалось получить соответствующий диодацеталь. Реакция протекала очень медленно, с низкой конверсией исходного алкина **7c**, даже при максимальном увеличении времени (72 часа) и повышении температуры до 60°C. Основным продуктом реакции был бензил **22** (38 %), выделенный препаративно. Низкая реакционная способность толана характерна и для других известных реакций его галоидирования.

Таким образом, нами предложен новый подход к получению из алкинов синтетически привлекательных α,α -дихлор- и диодацеталей с использованием в качестве окислителя ДХИБ. Полученные соединения ранее были неизвестны и представляют самостоятельный интерес для органического синтеза как уникальные «строительные блоки».

3. Теоретическое изучение строения и реакционной способности дихлоридозобензола квантовохимическими методами

Для лучшего понимания механизмов действия дихлоридозобензола мы изучили его строение и термодинамические характеристики ключевых реакций полуэмпирическими и неэмпирическими квантово-химическими методами. Мы провели полную оптимизацию строения ДХИБ а также его свободнорадикальных $\text{PhI}\cdot\text{Cl}$ и катионных PhI^+Cl интермедиатов с использованием полуэмпирических методов AM1 и PM3 и неэмпирических методов различного уровня сложности: метод функционала плотности (DFT) в приближении B3LYP (B3LYP/LanL2DZ); расширенный метод Хартри-Фока (HF/LanL2DZ); метод, учитывающий электронную корреляцию в рамках теории возмущений Меллера-Плессе второго порядка (MP2/LanL2DZ); а также метод с использованием комбинированных базисов - 6-311G* для атомов C, H и Cl и псевдопотенциала для атома иода (B3LYP/6-311G*).

Ранее проведенные исследования строения ДХИБ показывают, что типичными структурными чертами ДХИБ является T-образная конфигурация иодониевого фрагмента (угол α близок к 180°) и почти копланарное расположение группы Cl-I-Cl относительно плоскости фенильного ядра (угол 90°).

При сравнении результатов, полученных при проведении расчетов различными методами, с экспериментальными данными обращает на себя внимание, то что только методы AM1, HF/LanL2DZ и B3LYP/6-311G* предсказывают неплоскостное строение ДХИБ (торсионный угол ϕ отличен от нуля). Согласно остальным методам оптимальные структуры оказываются плоскими ($\phi=0$). Наилучшее согласие с экспериментальными геометрическими параметрами получено с помощью наиболее трудоемкого метода B3LYP/6-311G*, который позволяет проводить вычисления для «легких» атомов C, H и Cl в высоком базисе.

На наш взгляд, причина расхождений структурных параметров, полученных различными вычислительными методами и их отклонение от рентгенокристаллографических результатов, состоит главным образом в близких

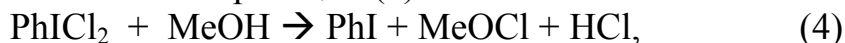
свободных энергиях поворотных конформеров ДХИБ, выражаемых величиной диэдрального угла (ϕ). Для оценки данного фактора мы вычислили значения теплот образования (ΔH^0) для обеих отмеченных конформаций. Действительно, различия (ΔH^0) для «плоской» ($\phi=0$) и ортогональной конформаций ($\phi=90$) ДХИБ очень малы и составляют в ккал/моль для метода RM3 около 1.5, HF/LanL2DZ – 2.09, а для метода V3LYP/6-311G* - всего 0.44. Другими словами, эти результаты указывают на весьма свободное вращение фрагмента Cl-I-Cl вокруг связи I-C, что, в свою очередь, приводит к очень пологому профилю изменений свободной энергии конформеров и, соответственно, к почти совпадающим энергиям общего и локальных минимумов.

Мы впервые исследовали квантово-химическим методом строение ДХИБ не в приближении «изолированной молекулы», а в растворе метанола. Для этого использовали модель поляризуемого континуума и неэмпирические методы HF/LanL2DZ, V3LYP/LanL2DZ и V3LYP/6-311G* с первоначальным вычислением молекулярного объема молекулы ДХИБ.

Для оценки реакционной способности ДХИБ в реакциях гомолитического и гетеролитического разрыва связи I-Cl мы вычислили теплоты образования (ΔH^0) и свободные энергии (ΔG^0) всех компонентов реакций (1-3) в газовой фазе неэмпирическим методом V3LYP/6-311G*



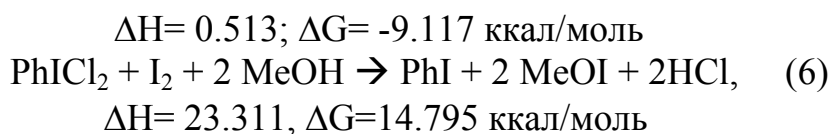
Анализ проделанных расчетов приводит к следующим основным заключениям. Сам по себе ДХИБ не обладает выраженной свободно-радикальной активностью и тем более он не имеет в своей структуре электрофильного хлора, т.к. согласно всем расчетным методам атомы хлора несут отрицательный заряд. Следовательно, электрофильные реакции хлорметоксихлорирования алкенов (раздел 1) могут осуществляться через выделяющийся молекулярный хлор или образующийся в метаноле метилгипохлорит MeOCl. Появление в ходе этих реакций хлора является вполне термодинамически разрешенным процессом (реакция 3). Несколько менее вероятно является образование MeOCl в реакции (4).



$$\Delta H = 13.233; \Delta G = 4.625 \text{ ккал/моль}$$

Как нами показано в разделах (1 и 2), реакции ДХИБ с алкенами и алкинами в присутствии иода приводят к продуктам иодметоксилирования кратных связей. Одно из объяснений этих результатов состоит в том, что истинными агентами иодметоксилирования могут выступать хлористый иод (и) или метилгипоидит MeOI. Для оценки термодинамической возможности этих предположений мы провели расчеты реакций (5 и 6) в приближении V3LYP/6-311G*.





Расчеты показывают существенно большую термодинамическую вероятность реализации реакций иодметоксилирования через промежуточное образование хлористого иода (реакция 5), что определяется большей термодинамической устойчивостью ICl сравнительно с метилгипоидитом.

Как и следовало ожидать на основе качественных теорий влияний растворителей, наибольшая энергия сольватации в метаноле имеет место для растворов заряженных частиц – интермедиатов PhI^+Cl и особенно хлорид-иона Cl⁻. На основе полученных значений мы вычислили термодинамические параметры реакций (1-6) в метаноле (табл. 7)

Таблица 7. Вычисленные методом B3LYP/ LanL2DZ изменения полных энергий реакций (1-3) в метаноле в приближении модели поляризуемого континуума.

Реакция	Изменения полных энергий, ккал/моль
(1)	26.418 Пл 23.066 Орт
(1a)	-31.488
(1b)	10.457 Пл 13.809 Орт
(2)	50.776 Пл 39.288 Орт
(3)	5.387
(4)	18.204
(5)	-4.625
(6)	30.816

В результате сильной стабилизации ионных частиц в растворе метанола резко падает энергия гетеролитической диссоциации связи I-Cl ДХИБ (реакция 2), которая почти сравнивается с энергией гомолиза той же связи (реакция 1). Это обстоятельство является наиболее важным следствием сольватационных эффектов и хорошо согласуется с предложенной трактовкой результатов реакций ДХИБ с непредельными соединениями, в частности с образованием иодониевых солей за счет катионного интермедиата PhI^+Cl . Кроме того, эти расчеты предполагают меньшую вероятность образования метилгипохлорита MeOCl (реакция 4) в растворе метанола, чем в газовой фазе. Поэтому можно с большей определенностью полагать, что электрофильный характер ДХИБ в растворах определяется выделяющимся хлором. Сравнение термодинамики реакций (5 и 6) в газовой фазе и в растворе позволяет также

заклучить, что реакции иодметоксилирования алкенов должны протекать через промежуточное образование хлористого иода, но не метилгипоиодита.

Выводы

1. Предложены два новых препаративных метода получения дихлориодобензола (ДХИБ) по реакциям обмена ацетатных групп фенилиодозоацетата на хлорид-ионы в растворе и в твердой фазе. Методы отличаются высокой эффективностью, простотой и экологической безопасностью.

2. Впервые показано, что ДХИБ в метаноле является эффективным реагентом метоксихлорирования двойных и тройных связей. В присутствии иода ДХИБ обеспечивает реакции иодметоксилирования неопредельных соединений.

3. Хлоро- и иодметоксилирование алкинов под действием ДХИБ открывает простые пути к получению соответствующих α,α -дигалоацеталей, соединений обладающих высоким синтетическим потенциалом.

4. Впервые установлено, что замена растворителя в реакции ДХИБ с алкенами в присутствии иода позволяет менять направление процесса. Так, в смеси водного ацетонитрила реакция приводит к быстрому образованию соответствующих иодгидринов, а в апротонном CH_2Cl_2 к иодхлоридам с высокими выходами.

5. Распространение открытой реакции иодметоксилирования тройных связей на пирозолил и пиридилацетилены позволило получить ранее неизвестные гетероциклические производные α,α -дииодацеталей.

6. Проведено детальное исследование реакционных смесей исследуемых процессов методом ГЖХ-МС, что позволило выявить соотношение основных и побочных направлений реакций.

7. Электронное и пространственное строение ДХИБ изучено с помощью комплекса полуэмпирических и неэмпирических квантово-химических методов. Впервые проведена теоретическая оценка влияния растворителей на реакционную способность ДХИБ.

Основное содержание диссертации опубликовано в работах:

1. Юсубов М.С., Юсубова Р.Я., Филимонов В.Д., Чи Ки-Ван. Дихлоридобензол – удобный реагент хлор- и иодметоксилирования двойных и тройных связей. // Журнал Органической химии, 2002, Т. 38, Вып. 6, С. 944-945.
2. M. S. Yusubov; R. J. Yusubova; V. D. Filimonov; Ki-Whan Chi. (Dichloroiodo)benzene An Easily Available Reagent for Chloro- and Iodoalkoxylation, Iodohydroxylation, and Iodochlorination of Alkenes // *Synthetic Communications*. 2004. Vol. 34, № 3. P. 443-450.
3. Юсубов М.С., Дрыгунова Л.А., Юсубова Р.Я., Жолобова Г.А. Новое синтетическое использование дихлоридобензола и фенилиодозодиацетата в реакциях с алкенами и алкинами / II Всероссийская научная конференция «Химия и химическая технология на рубеже тысячелетий». Доклад. Ноябрь 2002, Томск. С. 153-155.
4. Юсубов М.С., Дрыгунова Л.А., Юсубова Р.Я., Жолобова Г.А., Дихлоридобензол в реакциях с алкенами, алкинами монотерпенами // Четвертый Всероссийский симпозиум по органической химии «Органическая химия - упадок или возрождение?». Тезисы доклада. Москва - Углич. – 2003 г. - С. 204.
5. Yusubova R.J., V. D. Filimonov, Yusubiv M.S., Ki-Whan Chi. New synthetic application of (Dichloroiodo)benzene in reactions with alkenes and alkines / Proceedings of Papers of the 8th Korea-Russia International Symposium of Science and Technology “Korus-2004”. Tomsk, Russia, 2004, P. 97-98.
6. Дрыгунова Л.А., Жолобова Г.А., Юсубова Р.Я., Окислительные превращения алициклических соединений реагентами на основе поливалентного иода. Материалы Международной научно-технической конференции «Перспективы развития и практического применения алициклических соединений» Тезисы доклада. Самара, 2004, С.122.