



РОГАЧЕВ ВИКТОР ОЛЕГОВИЧ

Новые реакции алкинов с реагентами на основе триоксида серы и новые методы получения и синтетического использования сультонов и сультамов

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Томск – 2009

Работа выполнена на кафедре органической химии и технологии органического синтеза в государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Томский политехнический университет»

Научный консультант	доктор химических наук, профессор Филимонов Виктор Дмитриевич
Официальные оппоненты:	доктор химических наук, профессор Василевский Сергей Францевич доктор химических наук, профессор Мин Раиса Сергеевна доктор химических наук, доцент Тихонов Алексей Яковлевич
Ведущая организация	Иркутский институт химии им. А.Е.Фаворского Сибирского отделения РАН

Защита состоится «15» апреля 2009 года в 14 ч 30 мин, на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 212.269.04 при Томском политехническом университете по адресу: 634050, Томск, пр. Ленина 43а, 2-й корпус ТПУ, Малая химическая аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке Томского политехнического университета по адресу 634050, г. Томск, ул. Белинского 53.

Автореферат разослан «_____» _____ 200__ года

Ученый секретарь совета по защите
докторских и кандидатских диссертаций,

кандидат химических наук, доцент



Гиндуллина Т.М.

Общая характеристика работы

Актуальность темы диссертации.

Ацетилены, диены, сультоны, сультамы, изоксазолы, ди- и поликарбонильные соединения, получение и синтетическое использование которых рассматриваются в представленной работе, находят широкое применение в органическом синтезе, медицине и технике. Эти вещества используют как биологические активные препараты и субстраты для их получения, билдинг-блоки, мономеры для термостабильных полимеров, лиганды для создания асимметрической индукции в асимметрическом синтезе и др. Синтетические возможности ацетиленов и алкенов в получении различных классов органических субстратов трудно переоценить, поскольку зачастую они незаменимы при осуществлении важнейших превращений – формировании С-С-связей и гетероциклических систем. В то же время, среди огромного количества химических превращений алкинов реакции их сульфирования и селективного окисления с формированием вицинальных ди- и поликарбонильных функций являются одними из наименее исследованных. В то время как сульфирование алкенов и особенно аренов изучено достаточно хорошо, о реакциях серного ангидрида и других сульфорирующих агентов с ацетиленами известно довольно мало, а имеющиеся часто противоречивые сведения трудно систематизировать. Серный ангидрид потенциально может проявлять как окислительную, так и сульфорирующую активность, а также известен как компонент многих электрофильных реагентов. Об окислительной же способности SO_3 по отношению к кратным связям неизвестно практически ничего. Серная кислота как источник серного ангидрида общепризнанно рассматривалась по отношению к ацетиленам только как кислотный гидратирующий агент. Однако уже в первых экспериментах с фенилацетиленом и серной кислотой мы обнаружили ранее неизвестную реакцию образования нового непредельного δ -сультона - 4,6-дифенил-1,2-оксатиин-2,2-диоксида. Дальнейшее исследование взаимодействия ацетиленов с носителями серного ангидрида при выполнении данной работы привело к открытию нескольких новых реакций и реагентов, позволяющих получать органические соединения различных классов и существенно расширяющих представления о химии ацетиленов.

Наряду с уникальными возможностями SO_3 как электрофильного реагента, он является одним из наиболее доступных для практического применения продуктом химической промышленности, в связи с чем исследования в данной области представляются особенно актуальными.

Разработка стереоселективных методов синтеза, позволяющих получать различные хиральные продукты исходя из доступных исходных соединений, является одной из важнейших проблем современной синтетической органической химии. Недостатком многих методов синтеза является необходимость использования труднодоступных и дорогих реагентов либо ограниченная область применения. Таким образом, важными требованиями к предлагаемым новым методам является их доступность и возможность общего практического применения для широкого круга соединений.

Одной из наиболее часто встречающихся в различных природных и биологически активных соединениях структурных единиц является функционализированный циклогексеновый фрагмент. Самые распространенные и универсальные методы синтеза подобных соединений основаны на реакции Дильса-Альдера в двух основных модификациях: межмолекулярная и внутримолекулярная.

Внутримолекулярный вариант этого [4+2]-циклоприсоединения, в котором исходные диен и диенофил связаны между собой в одной молекуле и заранее определенным образом ориентированы в пространстве, имеет существенные преимущества по сравнению с межмолекулярным циклоприсоединением: реакция протекает более регио- и стереоселективно, т.к. количество пространственных изомеров, образование которых реально возможно, сильно ограничено, а также, как правило, более проста в

аппаратурном оформлении. В ряде работ данный метод успешно использован, в частности, для получения хиральных сультонов, которые нашли разностороннее применение в органическом синтезе. Поскольку в этой области были достигнуты значительные успехи, одним из дальнейших направлений исследований стал синтез сультамов, являющихся ближайшими структурными аналогами сультонов, и дальнейшее изучение возможностей их использования в органическом синтезе.

Таким образом, проведенные исследования представляют как теоретический, так и прикладной интерес для органической химии.

Диссертация выполнялась на кафедре органической химии и технологии органического синтеза Томского политехнического университета по программам, поддержанным проектами Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 96-03-033054, № 00-03-32812а, 01-03-06138, 02-03-06577), программами Министерства образования и науки РФ (гранты Д3031/2459 «Интеграция», PD02-1.3-451, Э02-2.0-4), Министерства образования и науки Германии (грант № RUS02/044), стипендиями Немецкой академической службы обменов (DAAD) (1999-2000 и 2004 г., Дрезденский технический университет), а также в рамках госбюджетной темы Томского политехнического университета (Е3Н 5.29.06).

Цель работы.

1. Изучение взаимодействия моно- и дизамещенных ацетиленов с реагентами на основе SO_3 .
2. Разработка методов синтеза хиральных γ - и δ -сультамов в энантиомерно чистой форме путем внутримолекулярного циклоприсоединения винилсульфониламидов, имеющих в своей структуре диеновые фрагменты различного строения.
3. Исследование новых областей применения энантиомерно чистых сультамов в органическом синтезе.

Научная новизна.

- Открыта и исследована новая реакция образования диеновых δ -сультонов из терминальных алкинов в результате $[2+2+2]$ гетероциклизации с триоксидом серы. Предложена схема механизма реакции, включающая промежуточную стадию образования β -сультона путем циклоприсоединения серного ангидрида к тройной связи с последующим расширением цикла.
- Впервые показано, что δ -сультоны диенового строения вступают в реакцию Дильса-Альдера с ацетиленами, при этом в результате отщепления SO_3 образуются производные бензола.
- Впервые показано, что диоксансульфотриоксид является доступным, эффективным и селективным реагентом окисления 1,2-дизамещенных алкинов до 1,2-дикетонов.
- Впервые показано, что терминальные ацетилены в уксусной кислоте под действием нитратов щелочных металлов или аммония и диоксансульфотриоксида или некоторых солей в мягких условиях подвергаются гетероциклизации с образованием 3-ацил-5-арил- или алкилизоксазолов. Предложен и экспериментально подтвержден механизм этой новой реакции.
- Открыта неожиданная реакция функционализации дизамещенных алкинов до 1-хлор-2-метилтио- и 1,2-диметилтиоалкенов в смеси ДМСО и галогенуглеводородов под действием SO_3 .
- Исследована внутримолекулярная реакция Дильса-Альдера амидов винилсульфоновой кислоты, содержащих 1,3-диеновый ациклический и семициклический фрагменты, а также фурановый и циклогексадиеновый циклы в качестве диеновой функции. Показано, что активация циклизации высоким

давлением (13 кбар) позволяет повысить выход продуктов и стереоселективность по сравнению с традиционной термической активацией. Введение в молекулу субстрата (S)-1-метилбензильного заместителя в качестве внешнего асимметрического центра позволило получить новые циклические винилсульфониламиды (γ - и δ -сультамы) в энантиомерно чистой форме.

- Исследована реакция восстановительного расщепления связи N – CH(CH₃)Ph N-фенилэтилсультамов концентрированной муравьиной кислотой. Показано, что данная реакция протекает по механизму S_N1.
- Впервые исследован процесс депротонирования сультамов алкиллитием в α -положение к атому серы и последующего алкилирования алкилгалогенидом. Установлено, что депротонирование сопровождается образованием полярных продуктов (предположительно сульфенов), что приводит к разрушению цикла сультама и делает невозможным дальнейшее алкилирование. Стабилизация цикла достигается путем тетрагидропирановой или метоксиметильной защиты атома азота и связана с образованием хелатных связей O-Li, в результате чего становится возможной дальнейшая функционализация.
- Впервые исследованы процессы десульфуризации сультамов под действием фторида тетрабутиламмония и надкислот и показано, что эти реакции являются стереоспецифичным методом синтеза функционализированных вторичных аминов.

Практическая значимость.

- Предложен метод синтеза ранее неизвестного класса δ -сультонов диенового строения, представляющего общий интерес для органического синтеза.
- Найден новый подход к синтезу производных *m*-терфенила через реакцию Дильса-Альдера между диеновыми δ -сультонами и ацетиленами.
- Впервые показано, что диоксансульфотриоксид может быть успешно применен для препаративного окисления дизамещенных ацетиленов до 1,2- и *бис*-1,2-дикетонов, являющихся ценными синтонами в органическом синтезе. Реагент отличается высокой селективностью по отношению к ацетиленовой связи, высокой скоростью окисления, простотой аппаратного оформления процесса и другими достоинствами.
- Найден наиболее простой синтетический подход к 3-ацил-5-арил(алкил)-изоксазолам - реакция гетероциклизации терминальных ацетиленов с нитратами в присутствии серного ангидрида.
- Предложен новый простой метод синтеза 1,2-диарил-1-метилтио-2-хлорэтанов, в результате этот класс соединений становится доступным для практического использования.
- Найден достаточно простой общий метод синтеза энантиомерно чистых сультамов, представляющих разносторонний интерес для органического синтеза.
- Разработан новый хемоселективный подход к восстановительной функционализации δ -сультамов концентрированной муравьиной кислотой или гидрированием на палладиевом катализаторе, что открывает возможность применения их в качестве перспективных хиральных лигандов для создания асимметрической индукции в стереоселективном органическом синтезе.
- Полученные соединения успешно применены для создания асимметрической индукции в стереоселективном синтезе α,β -эпоксикарбоновых кислот методом окисления производных акриловой кислоты комплексом пероксида водорода с карбамидом. При этом была достигнута существенно более высокая стереоселективность по сравнению с известными хиральными индукторами.

- Впервые найден способ предотвращения разрушения цикла сультама при α -депротонировании алкиллитием. Решение данной проблемы позволяет вводить заместители в α -положение к атому серы путем алкилирования, что существенно расширяет возможности синтетического использования сультамов.

Апробация работы и публикации.

Результаты настоящей работы представлены на следующих российских и международных конференциях по органической химии: **2nd German French Congress in organic chemistry and biomolecular chemistry** (Calvi, France, 2007); **KORUS 2004** (the 8th russian-korean international symposium, 2004); **Стратегия и тактика органического синтеза** (третий всероссийский симпозиум по органической химии. Ярославль, 2001); **Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов** (первая международная конференция, Москва 2001); **Химия и химическая технология на рубеже тысячелетий** (Томск, 2000, два доклада); **KORUS-98** (the second russian-korean international symposium of science and technology, Tomsk, 1998); **Фарберовские чтения-96** (первая научно-техническая конференция, Ярославль, 1996); **Heterocycles in Organic and Combinatorial Chemistry** (the second Eurasian meeting on heterocyclic chemistry Novgorod the Great, Russia, 2002); **Химия и технология лекарственных препаратов и полупродуктов** (Новокузнецк, 2002); **Органическая химия – упадок или возрождение?** (четвертый всероссийский симпозиум по органической химии, Москва-Углич, 2003); **Органический синтез и комбинаторная химия** (международная научная конференция. Ярославль, 1999). По материалам диссертации опубликовано 15 статей в центральных российских и международных реферируемых журналах по органической химии, а также материалы 12 докладов на конференциях.

Объем и структура работы.

Работа изложена на 276 страницах. В литературном обзоре анализируются сведения по реакциям непредельных соединений с триоксидом серы и его производными, а также приводятся данные о различных модификациях реакции диенового синтеза, в частности, о влиянии давления на подобные процессы. Далее приводятся общие сведения о технике эксперимента, реактивах и оборудовании, применявшихся при выполнении синтеза и анализа в ходе выполнения экспериментальной части работы. В следующих четырех главах представлены результаты проведенных исследований, экспериментальные данные, а также кратко приводятся необходимые дополнительные литературные данные. Диссертация завершается выводами и списком цитированной литературы. В приложении приводятся данные рентгеноструктурного анализа некоторых впервые полученных соединений.

Положения, выносимые на защиту

1. Четыре новые реакции ацетиленов с SO_3 и его производными.
2. Первый пример реакции Дильса-Альдера между сультоном и ацетиленом.
3. Новые методы синтеза сультонов, 1,2-дикетонов, виниловых тиоэфиров, изоксазолов, производных *m*-терфенила.
4. Новый стереоселективный метод синтеза энантиомерно чистых γ - и δ -сультамов.
5. Новые методы асимметрического синтеза с применением энантиомерно чистых сультамов.

Основное содержание работы

1. Реакция гетероциклизации монозамещенных алкинов с серной кислотой или серным ангидридом.

Впервые показано, что при нагревании фенилацетилена **1a** в уксусной кислоте в присутствии концентрированной серной кислоты, наряду с ожидаемым продуктом гидратации фенилацетилена **1a** – ацетофеноном **2** (выход 38%), образуется ранее не описанный в литературе δ -сультон 4,6-дифенил-1,2-оксатиин-2,2-диоксид **3a** с выходом по фенилацетилену 20% (схема 1, рис.1).

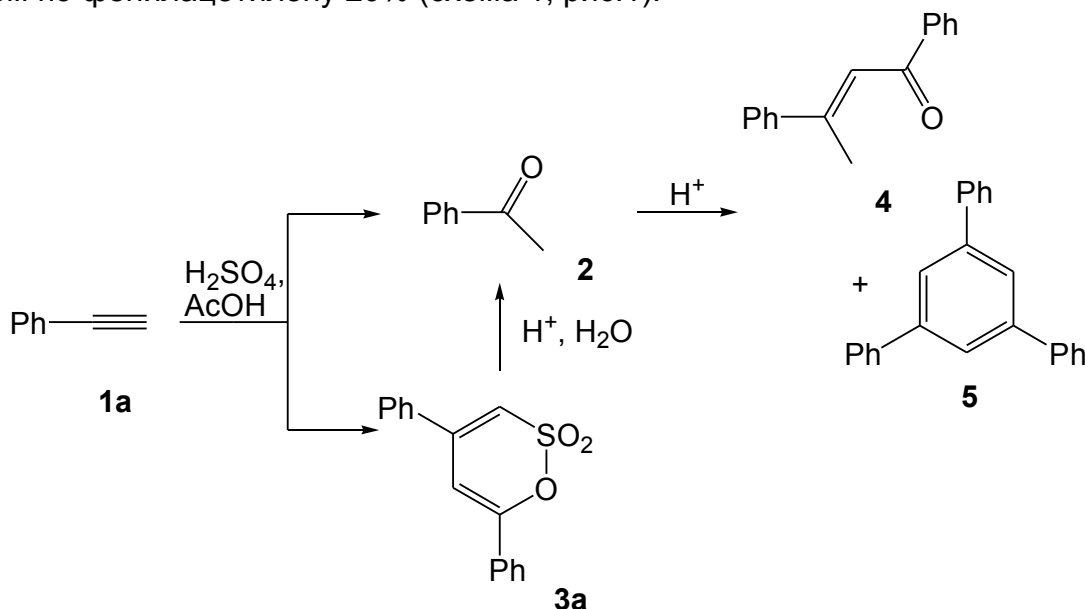
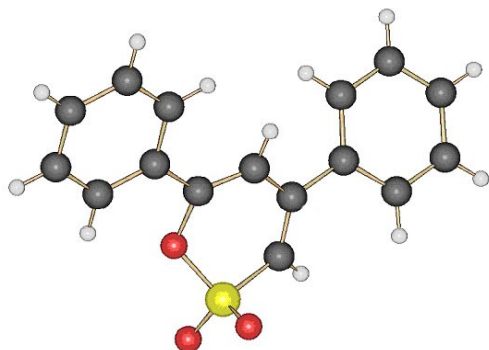


Схема 1. Реакция фенилацетилена **1a** с серной кислотой



При мольном соотношении субстрата и реагента, равном 4.4:1, выход продукта **3a** максимален. Наряду с ацетофеноном **2** отмечено образование дипнона **4** и 1,3,5-трифенилбензола **5** (известных продуктов кислотной конденсации ацетофенона **2**) в количествах не более 5%.

Показано, что реакция образования сультона **3a** очень чувствительна к присутствию воды в исходных компонен-

Рис. 1. X-ray сультона **3a**

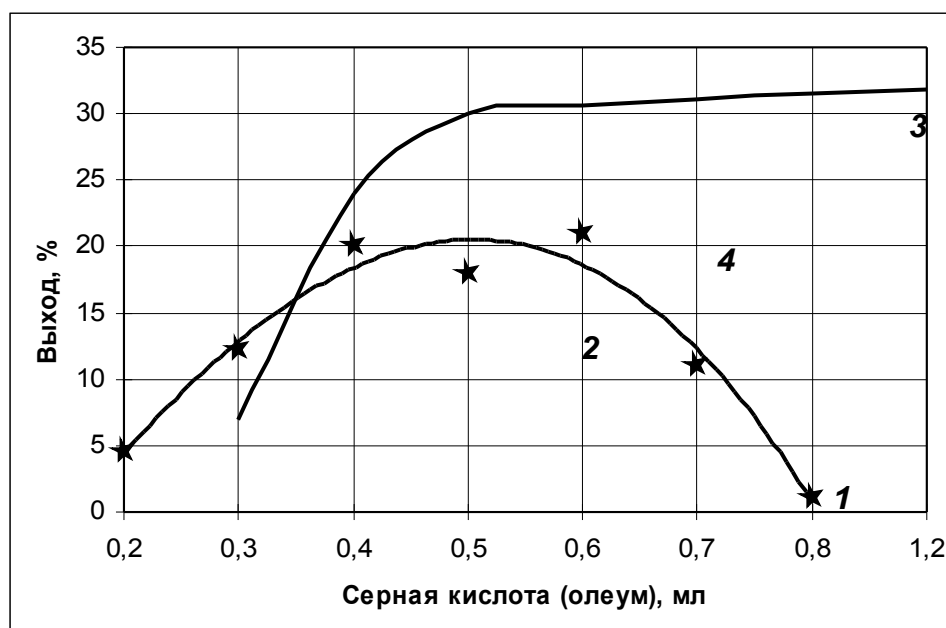
тах. При использовании недостаточно обезвоженных исходных веществ выход продукта **3a** снижается до следовых количеств, а выход продукта гидратации **2** – увеличивается. При добавлении в реакционную смесь таких водоотнимающих агентов как уксусный ангидрид и оксид фосфора (V), а также свободного серного ангидрида, наблюдается увеличение и стабилизация выхода δ -сультона **3a** (26-30%). Результаты этих исследований представлены на рис. 2.

Вероятный механизм образования сультона **3a** включает стадию циклоприсоединения SO_3 к фенилацетилену **1a** с образованием соответствующего β -сультона, который в результате последующих превращений дает целевой продукт **3a**.

Для доказательства такого предположения нами было исследовано взаимодействие фенилацетилена с комплексом серного ангидрида и диоксана (диоксансульфотриоксидом). Сультон **3a** получен при этом с выходом до 65%.

Установлено, что реакция образования δ -сультонов в реакции с диоксансульфотриоксидом характерна и для других монозамещенных алкинов, таких

как *p*-толилацетилен **1b** и *p*-хлорфенилацетилен **1c** (схема 3). При этом были получены соответствующие δ -сультоны **3b** (выход 40%) и **3c** (выход 38%) (схема 2). Гептин-1 **1d** также вступает в реакцию с диоксансульфотриоксидом, однако в этом случае не удалось выделить устойчивого δ -сультона (**3d**). При проведении реакции и последующего выделения продукта в безводных условиях с использованием для колоночной хроматографии дезактивированного триэтиламино силикагеля (элюент с содержанием 0.5 % триэтиламина) было выделено соединение, которому в соответствии с полученными спектрами ЯМР ^1H , ^{13}C и ESI-MS можно приписать структуру **6** (схема 3).



Фенилацетилен **1a** 5 мл (45.6 ммоль), ледяная уксусная кислота 20 мл, серная кислота $d=1.836$ г/мл (**1**); добавка уксусного ангидрида 0.4 мл (**2**); добавка оксида фосфора (V) 200 мг (**3**); замена серной кислоты 15%-ным олеумом (**4**).

Рис. 2. Зависимость выхода сультона **3a** от количества серной кислоты или олеума в реакционной смеси

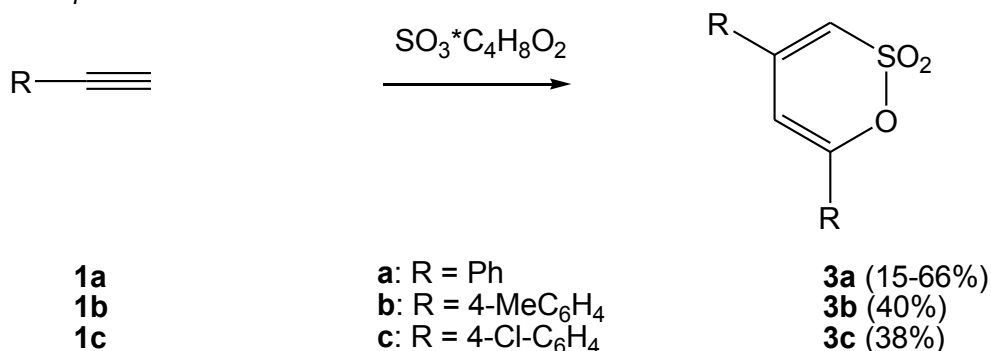


Схема 2. Реакция фенилацетиленов **1a-1c** с диоксансульфотриоксидом

Спектр ЯМР ^1H полученного продукта наряду с сигналами алифатических заместителей содержит синглет метильной группы при 1.90 м.д., а также синглет при 5.44 м.д., соответствующий одному олефиновому протону. В спектре ЯМР ^{13}C присутствуют сигналы одного третичного (при 107 м.д.) и трех четвертичных (при 128, 138 и 157 м.д.) атомов углерода, а также сигналы трех метильных и семи метиленовых групп в области 13-33 м.д. ESI масс-спектр содержит сигналы m/z 273 $[\text{M}+\text{H}]^+$ и 290 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, которые соответствуют как молекулярной массе δ -сультона **3d**, так и изомерного продукта **6**.



Схема 4.

2. Окисление 1,2-дизамещенных алкинов до 1,2-дикетонов действием диоксансульфотриоксида.

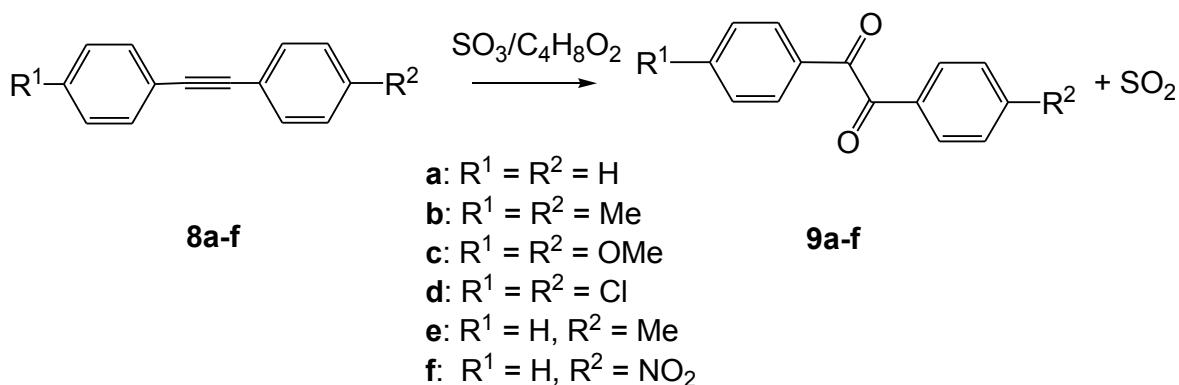


Схема 5. Реакция 1,2-дизамещенных ацетиленов с диоксансульфотриоксидом

В отличие от терминальных алкинов, реакция 1,2-дизамещенных производных ацетилена с диоксансульфотриоксидом не приводит к образованию стабильных сультонов. В настоящей работе впервые показано, что при взаимодействии интернальных алкинов **8a-8f** с диоксансульфотриоксидом последний неожиданно проявил высокую окислительную активность, и в качестве продуктов реакции были выделены 1,2-дикетоны **9a-9f** (схема 5).

Реакция окисления толана **8a** до бензила **9a** протекает в мягких условиях (15 минут, 60 °C) и с высоким выходом, что делает ее интересной с практической точки зрения (табл. 1). Установлено, что реакция дает высокий выход продукта при двукратном избытке диоксансульфотриоксида по сравнению с теоретически необходимым

(мольное соотношение **8a** : SO₃ = 1:4). При этом серный ангидрид восстанавливается до диоксида серы (выделение SO₂ было зафиксировано с помощью стандартной качественной реакции по обесцвечиванию иода в подкисленном водном растворе). Высокую реакционную способность проявили также 4,4'-диметилтолан **8b**, 4,4'-диметокситолан **8c** и 4-метилтолан **8e**: скорость реакции и выходы продуктов **9b**, **9c** и **9e** остаются высокими. Небольшое снижение выходов по сравнению с бензилом **9a** можно объяснить протеканием побочной реакции сульфирования в ароматическое кольцо активированных субстратов **8b**, **8c** и **8e**. Для окисления 4,4'-дихлортолана **8d** требуется большее время при более высокой температуре, при этом выход продукта составляет лишь 43%, в то время как при более низкой температуре реакция идет с неполной конверсией исходного ацетилена. 4-Нитртолан **8f** окисляется также существенно медленнее алкина **8a** и с низким выходом продукта окисления **9f** (см. табл. 1). Эти результаты свидетельствуют об электрофильной природе взаимодействия диоксансульфотриоксида с алкинами.

Аналогично окисляются диоксансульфотриоксидом диацетиленовые производные **8g-k** (схема 6). При этом, в зависимости от условий реакции, могут быть получены продукты окисления как одной, так и двух ацетиленовых связей, **9g-i** и **10g-k**, соответственно.

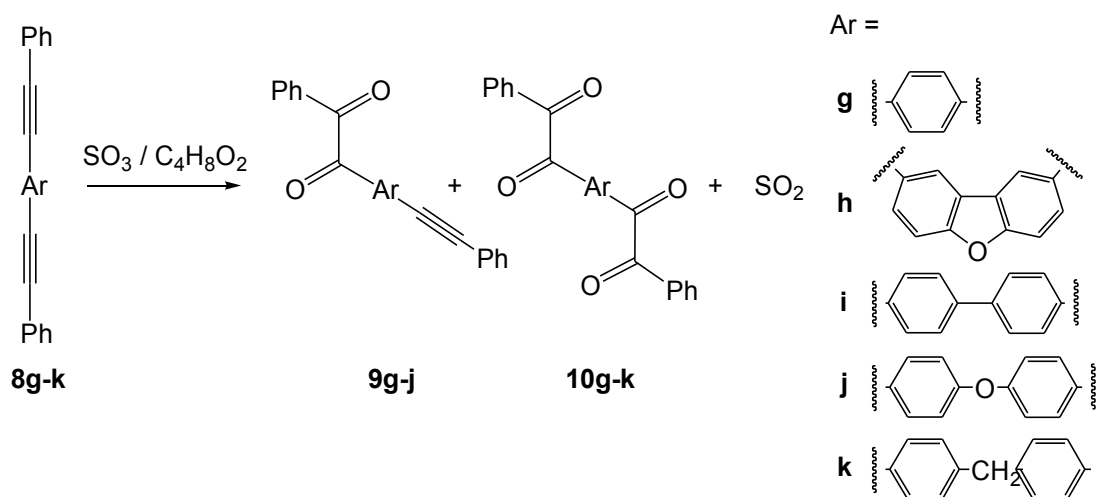


Схема 6. Окисление бис-фенилэтиниларенов **8g-8k** диоксансульфотриоксидом с образованием 1,2-дикетонов **9g-9j** или бис-1,2-дикетонов **10g-10k**.

Так, соединения **8i-8k** под действием двукратного избытка диоксансульфотриоксида количественно окисляются до соответствующих бис-1,2-дикетонов **9i-9k**. Если ацетиленовые группы в молекуле субстрата расположены достаточно близко друг к другу, то эффективность окисления диацетиленового соединения диоксансульфотриоксидом до бис-1,2-дикетона существенно снижается. Так, 1,4-бис-(фенилэтинил)бензол **8g** не окисляется полностью до соответствующего бис-1,2-дикетона, а всегда образуются смеси продуктов окисления как одной, так и двух ацетиленовых групп **9g** и **10g** при низком общем выходе этих продуктов. Аналогично ведет себя и производное дибензофурана **8h**. Это явление можно объяснить дезактивирующим влиянием электроноакцепторной дикетогруппы, образующейся при окислении одной из тройных связей. Образующийся электроноакцепторный заместитель понижает электронную плотность на второй ацетиленовой группе через сопряженную систему центрального ароматического фрагмента, что препятствует дальнейшему окислению.

Тем не менее, при определенных условиях могут быть получены с достаточно высокими выходами продукты окисления только одной из двух ацетиленовых связей.

Так, при недостатке серного ангидрида соединение **8g** окисляется до 1-(фенилглиоксалоил)-4-(фенилэтинил)бензола **9g** с выходом 70%.

С более низкими выходами продукты окисления одной из двух ацетиленовых связей **9h-9j** были получены при действии серного ангидрида на *бис*-фенилэтинильные производные **8h-8j**. Это связано, по-видимому, с ослаблением влияния образующихся дикетогрупп и как следствие с облегчением полного окисления диацетиленовых производных до *бис*-1,2-дикетонов.

Преимуществами новой реакции являются не только мягкие условия окисления, высокие выходы и доступность реагентов, но и селективность окисления ацетиленовой связи. Так, система серный ангидрид/диоксан, обладающая высокой окислительной активностью по отношению к ацетиленовой связи, не затрагивает такие чувствительные к окислению центры как активированная метиленовая группа дифенилметана и этиленовая связь. Например, (*E*)-стильбен устойчив к действию реагента в условиях окисления толана **8a** и выделяется из реакционной смеси в неизменном виде.

Полученные данные и литературные сведения позволяют предположить, что первой стадией взаимодействия серного ангидрида с монозамещенными и 1,2-дизамещенными алкинами является образование соответствующего β-сультона, обладающего высокой реакционной способностью и претерпевающего в зависимости от строения ацетиленового производного и условий проведения реакции дальнейшие превращения. В результате могут быть получены различные продукты превращения β-сультонов: сульфокислоты [Домбровский А.В., Прилуцкий Г.М. ЖОХ **1955**], циклические сульфаты [Ballester M. et al. *J. Org. Chem.* **1986**], а также δ-сультоны или 1,2-дикетоны, как было показано в данной работе.

Таблица 1.

Окисление 1,2-дизамещенных ацетиленов диоксансульфотриоксидом.

Суб-страт	Температура °C	Соотношение SO ₃ / субстрат, моль/моль	Время р- ции, мин.	Продукт	Выход, %
8a	20	4	150	9a	57
8a	60	2	120	9a	48
8a	60	4	15	9a	99
8a	100	4	5	9a	76
8b	60	4	5	9b	90
8c	60	4	5	9c	88
8d	100	4		9d	43
8e	60	4	10	9e	92
8f	60	4	120	9f	19
8g	60	2	90	9g	70
				10g	5
8h	60	2	90	9h	37
				10h	16
8i	60	8	30	10i	97
8i	60	2	90	9i	26
				10i	12
8j	60	8	30	10j	98
8j	60	2	90	9j	40
				10j	7
8k	60	8	30	10k	95

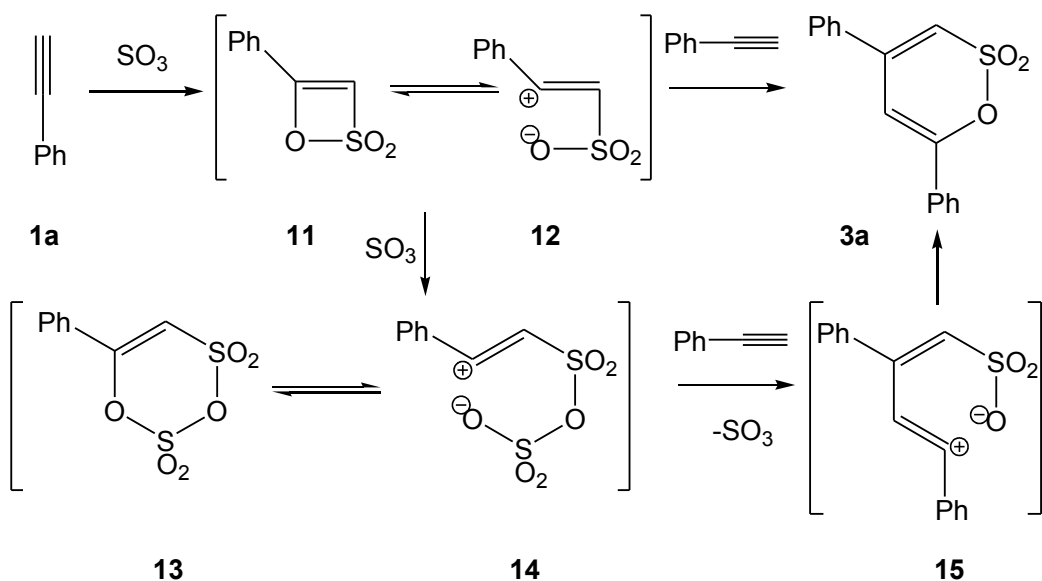


Схема 7. Схема механизма образования сультонов из монозамещенных ацетиленов.

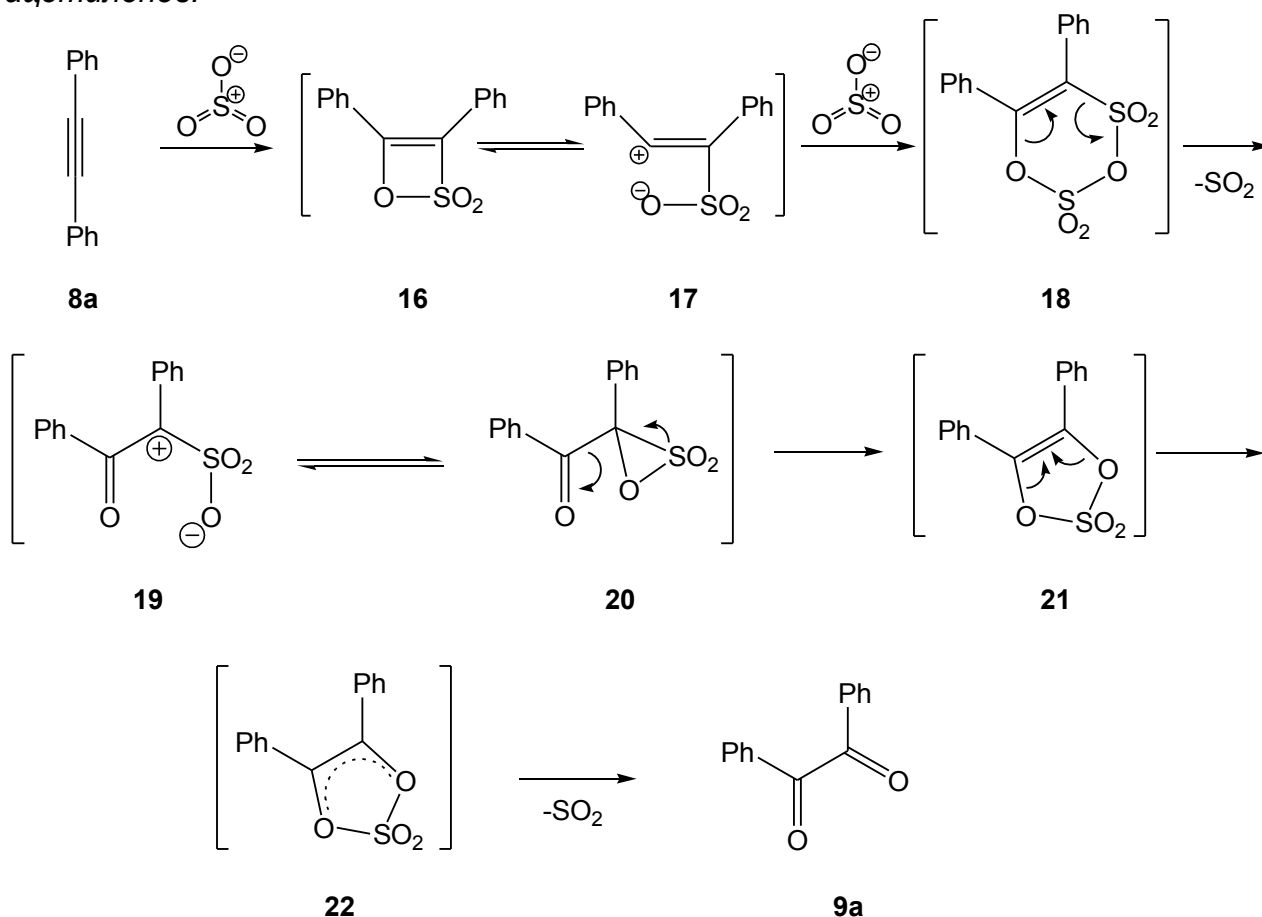


Схема 8. Схема предполагаемого механизма образования 1,2-дикетонов из дизамещенных ацетиленов.

Так, в соответствии с предлагаемой схемой, при взаимодействии фенилацетилена **1a** с триоксидом серы в диоксане образуется β -сультон **11/12**, который в результате циклоприсоединения второй молекулы фенилацетилена превращается далее в δ -сультон **3a**. При этом нельзя исключить как непосредственное расширение цикла β -сультона **11/12** в результате циклоприсоединения второй молекулы фенилацетилена

1a, так и промежуточное образование пиросульфтона **13/14** (схема 7).

В случае 1,2-дизамещенных ацетиленов (например, толана **8a**) образование δ -сульфона затруднено, по-видимому, стерическими факторами, поэтому при избытке серного ангидрида вероятно циклоприсоединение по ацетиленовой связи двух молекул SO_3 с образованием из β -сульфона **16/17** соответствующего пиросульфтона **18**. Разложение пиросульфтона с выделением диоксида серы приводит к конечному продукту - 1,2-дикетону **9a** через промежуточное образование циклического сульфата (**18** $\rightarrow$ **19/20** $\rightarrow$ **21** $\rightarrow$ **22** $\rightarrow$ **9a**) (схема 8).

3. Первый пример реакции Дильса-Альдера с δ -сультоном в качестве диена и ацетилена в качестве диенофила.¹

Строение сульфтонов **3a-3c** дает основания полагать, что они могут вступать в реакцию Дильса-Альдера в качестве эквивалента 1,3-дифенилбутadiена. Поэтому представлялось целесообразным исследовать возможность подобных превращений как в классических условиях, так и с применением таких современных методов активации химических реакций как микроволновое облучение и высокое давление.

Как показали предварительные эксперименты, реакция сульфтона **3a** с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты **23** в качестве диенофила в толуоле в условиях микроволновой активации при 120°C не идет. Однако в отсутствие растворителя в условиях термической активации реакция проходит с полной конверсией исходного сульфтона **3a** за 18 ч при 150 °C. В качестве продуктов были получены производные *m*-терфенила: диметилowy эфир 3,5-дифенил-1,2-бензолдикарбоновой кислоты **24**, а также ангидрид 3,5-дифенил-1,2-бензолдикарбоновой кислоты **25** с общим выходом 55% (схема 9, табл. 2). Проведение процесса в условиях микроволнового облучения позволило сократить время реакции до 20 мин и повысить выход диэфира **24** по отношению к ангидриду **25**. Увеличение времени реакции до 30 мин сопровождается понижением выхода с 54% до 44% при том же соотношении продуктов, что связано с протеканием побочных реакций. Наиболее высокий выход диэфира **24** был получен при проведении реакции под высоким давлением (13 кбар). В этом случае образования ангидрида **25** не наблюдается (см. табл.2).

Реакция сульфтона **3a** с ацетиленом **23** с образованием бензольного цикла является первым примером реакции Дильса-Альдера между сульфтоном диенового строения и ацетиленом в качестве диенофила. По нашим данным, до сих пор в литературе описан только один пример реакции Дильса-Альдера с участием сульфтона, которую вряд ли можно использовать практически, где одно и то же соединение является источником как диена, так и диенофила [Kilway K.V. et al. *Tetrahedron*, **2004**].

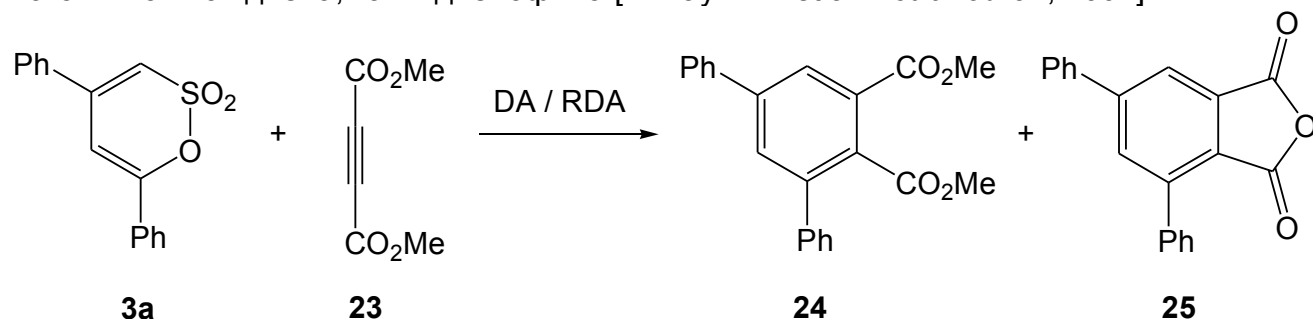


Схема 9. Реакция сульфтона **3a** с диметил ацетилендикарбоксилатом **23** (DA = реакция Дильса-Альдера, RDA = обратная реакция Дильса-Альдера).

Поскольку δ -сульфоны типа **3a-3c** в результате исследований, проведенных в данной работе, становятся доступными для синтеза соединениями, их использование в

¹ Данная часть работы выполнена совместно с Йенсом Гатчем (Jens Gaitzsch), технический университет, г. Дрезден, Германия

качестве диеновых синтонов может стать альтернативой методам, основанным на реакции Дильса-Альдера с участием лактонов диенового характера, в частности, в синтезе высокозамещенных *m*-терфенилов.

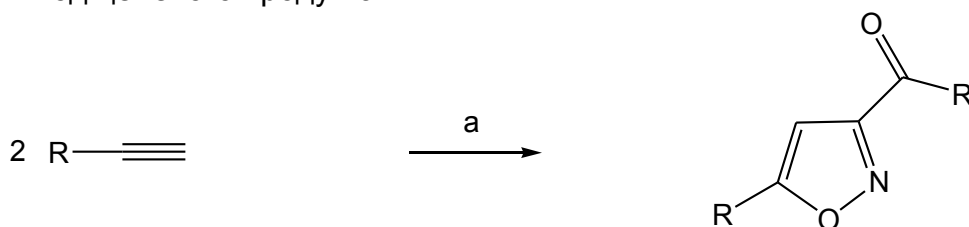
Таблица 2. Реакция Дильса-Альдера сультона **3a** с диметил ацетилендикарбоксилатом **23**.

	Соотноше-ние 3a:23 моль/моль	Температура °C	Время реакции	Раство- ритель	Выход 24+25 %	24:25 моль/моль
1	1:5	120 ^a	30 мин	толуол	0	-
2	1:5	150 ^a	30 мин	-	44	73:27
3	1:8	150 ^a	20 мин	-	54	74:26
4	1:8	150	18 ч	-	55	60:40
5	1:8	25 ^b	72 ч	CH ₂ Cl ₂	67	100:0

Примечания: ^a Микроволны, 100 Вт. ^b Давление 13 kbar.

4. Новая реакция терминальных ацетиленов с нитратами в уксусной кислоте в присутствии серного ангидрида.²

Известно, что нитраты щелочных металлов в присутствии иода или KI приводят к иоднитрованию тройных связей [Юсубов М.С. и др. *ЖОрХ* **1999**]. В настоящей работе впервые показано, что при совместном действии серного ангидрида и нитратов щелочных металлов или аммония на терминальные ацетилены **1a**, **1d**, **27a-f** образуются производные изоксазола **26**, **28a-f** с выходами до 60% (схема 10). В качестве модельного соединения для исследования этой новой трансформации алкинов использовался фенилацетилен **1a**. Оптимальными условиями образования изоксазола **26** из фенилацетилена **1a** являются проведение реакции в ледяной уксусной кислоте при комнатной температуре в течение 3 ч. Выход продукта **26** в этих условиях достигает 55% (табл. 3). Дальнейшее увеличение времени реакции не влияет на выход целевого продукта.



1a, 1d, 27a-f

26, 28a-f

1a, 26: R = C₆H₅, **27a, 28a:** R = *n*-C₃H₇, **27b, 28b:** R = *n*-C₄H₉, **27c, 28c:** R = цикло-C₅H₉-CH₂, **1d, 28d:** R = *n*-C₅H₁₁, **27e, 28e:** R = C₆H₅COOCH₂, **27f, 28f:** R = C₆H₅COOCH₂CH₂

Схема 10. Реакция терминальных ацетиленов с образованием 3-ацил-5-арил(алкил)изоксазолов. (а) Алкины **1a, 1d, 27a-f** 10 ммоль, диоксансульфо-триоксид 10 ммоль, NaNO₃ 20 ммоль, ледяная уксусная кислота 10 мл, 25-60 °C.

Образование изоксазола **26** происходит под действием не только диоксансульфотриоксида, но также и некоторых других соединений, например, таких солей как хлорид калия, гидросульфат натрия и фторид натрия.

Таблица 3. Синтез 3-ацил-5-алкил(арил)изоксазолов **26, 28a-f** из терминальных алкинов **1a, 1d, 27a-f**.^a

² Данная часть работы выполнялась совместно с Ю.Ю. Кулманаковой.

No	Суб-страт	Темпера-тура, °С	Нитрат	Реагент	Время р-ции, ч	Продукт	Выход%
1	1a	25	NaNO ₃	SO ₃ -диоксан	3	26	55
2	1a	25	KNO ₃	SO ₃ -диоксан	3	26	48
3	1a	25	NH ₄ NO ₃	SO ₃ -диоксан	3	26	50
4	1a	110	NaNO ₃	Олеум ^b	3.5	26	44
5 ^c	1a	100	NaNO ₃	NaF	10	26	15
6 ^c	1a	45	NaNO ₃	KCl	30	26	11
7 ^c	1a	100	NaNO ₃	KCl	30	26	30
8 ^c	1a	100	NaNO ₃	NaHSO ₄	2	26	48
9 ^d	1a	25-100	NaNO ₂	SO ₃ -диоксан	3-20	26	следы
10	1a	25-118	NaNO ₂	-	3-20	26	следы
11	1a	70	NaNO ₂	Олеум	3	26	23
12	27a	25	NaNO ₃	SO ₃ -диоксан	3	28a	35
13	27b	25	NaNO ₃	Олеум	3.5	28b	26
14	27b	25	NaNO ₃	SO ₃ -диоксан	3	28b	53
15	27c	25	NaNO ₃	SO ₃ -диоксан	3	28c	31
16	1d	25	NaNO ₃	SO ₃ -диоксан	3	28d	54
17	27e	60	NaNO ₃	SO ₃ -диоксан	3	28e	60
18	27f	60	NaNO ₃	SO ₃ -диоксан	3	28f	58

Примечания:

^a Субстрат **1a**, **1d**, **27a-f** 10 ммоль, диоксансульфотриоксид 10 ммоль, NaNO₃, KNO₃, NH₄NO₃, NaNO₂ 20 ммоль, ледяная уксусная кислота 10 мл.

^b Олеум (15%) 0.1 мл

^c **1a** (1 ммоль), NaNO₃ 2 ммоль, KCl, NaF, NaHSO₄ 1 ммоль, уксусная кислота 6 мл.

^d Растворитель диоксан (10 мл).

При замене диоксансульфотриоксида на олеум и повышении температуры реакции до 118 °С продукт **26** был получен с выходом 44%. При использовании серной кислоты соединение **26** образуется лишь в следовых количествах. Из полученных данных видно, что диоксансульфотриоксид является оптимальным реагентом в рассматриваемой реакции, в то время как катион в составе нитрата не оказывает существенного влияния на выход продуктов.

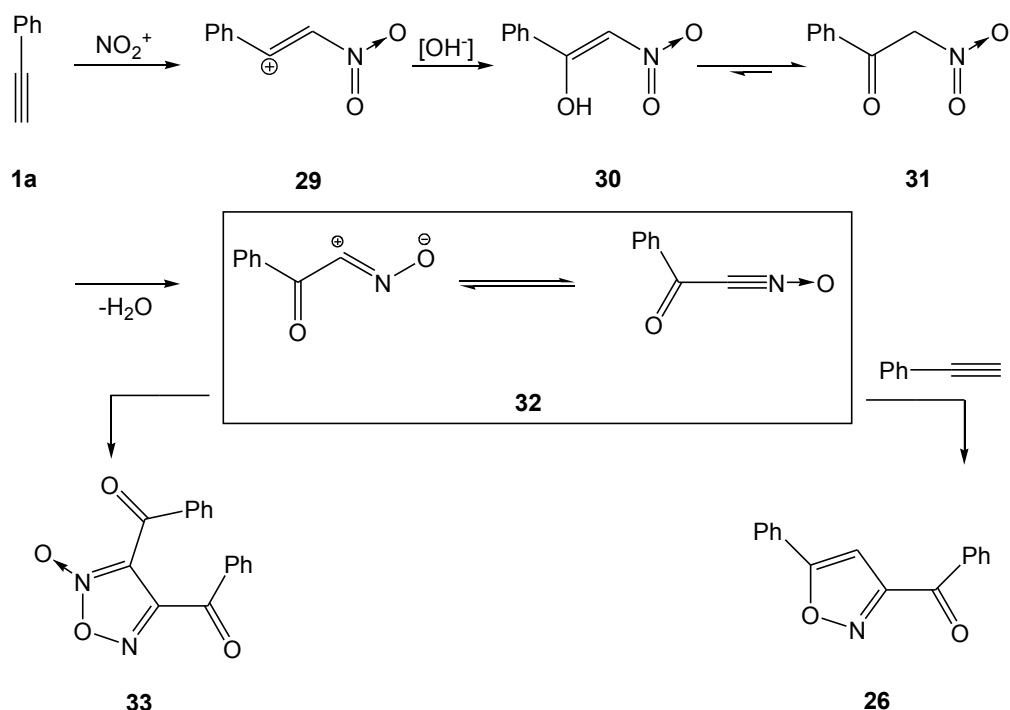


Схема 11. Схема механизма реакции образования изоксазолов из терминальных ацетиленов на примере фенилацетилена **1a**.

Уксусная кислота является средой, обеспечивающей оптимальные условия для образования изоксазолов, однако не является необходимым компонентом реакционной смеси. Это подтверждается тем, что продукт **26** был получен с выходом 30% также в смеси диоксана с хлороформом под действием диоксансульфотриоксида на фенилацетилен и нитрат натрия.

Изоксазол **26** образуется как из нитрата, так и из нитрита натрия, однако в последнем случае выходы целевого изоксазола не превышают 23% (см. табл. 3). Образование продукта **26** в данном случае может протекать через окисление нитрита до нитрата.

Полученные данные позволяют предположить, что механизм образования производных изоксазола из терминальных ацетиленов под действием системы MNO_3/SO_3 ($\text{M} = \text{Na}, \text{K}, \text{NH}_4$) включает в себя стадию нитрилоксида **32**, который, в свою очередь, вступает в реакцию 1,3-циклоприсоединения со следующей молекулой ацетилена с образованием изоксазольного цикла (схема 11).

Первой стадией процесса является атака ацетиленовой группы катионом нитрония, генерируемым из нитрата под действием диоксансульфотриоксида (либо другого реагента, обладающего сходным действием). Образующийся катион **29** в результате присоединения группы OH^- превращается в енол **30** и далее в нитроацетофенон **31**. Источником OH^- может быть уксусная кислота либо каталитические количества воды, так что формально этот процесс можно представить как присоединение азотной кислоты по ацетиленовой связи. Из литературы известно, что нитрилоксид **32** может генерироваться из нитроацетофенона **31** в результате дегидратации в кислотной среде [Itoh K.-i. et al. *Tetrahedron Lett.* **2002**]. Последующее [3+2] циклоприсоединение молекулы ацетилена **1a** к нитрилоксиду **32** приводит к изоксазолу **26**. Побочной реакцией является димеризация нитрилоксида с образованием 3,4-дибензоил-1,2,5-оксадиазол-2-оксида **33**.

В подтверждение этой гипотезы, в реакционных смесях методом ХМС было зафиксировано присутствие небольших количеств промежуточных соединений – нитрилоксидов, а также продуктов их димеризации – 1,2,5-оксадиазол-2-оксидов.

5. Новая многокомпонентная реакция 1,2-дизамещенных алкинов с диалкилсульфоксидами в присутствии серного ангидрида и

галогенуглеводородов.

Известно, что SO_3 образует комплексы с ДМСО, наряду с другими нуклеофилами. Можно было бы ожидать, что при действии активированного серным ангидридом диметилсульфоксида на ацетилены будет протекать окисление тройной связи до 1,2-дикетонов, подобно тому, как это происходит в системах $\text{I}_2/\text{ДМСО}$, $\text{PdCl}_2/\text{ДМСО}$, а также в описанной выше новой окислительной системе $\text{SO}_3/\text{диоксан}$.

Однако при попытке окисления толана **8a** серным ангидридом в смеси ДМСО и CCl_4 при 70°C использованный как разбавитель серного ангидрида четыреххлористый углерод проявил неожиданную активность, и наряду с ожидаемым продуктом окисления – бензилом **9a** (26%) в качестве основного продукта был получен (*E*)-1,2-дифенил-1-метилтио-2-хлорэтен **34a** с выходом 68% (схема 12).

Далее, было установлено, что на состав продуктов реакции большое влияние оказывает соотношение ДМСО и CCl_4 в реакционной смеси. Увеличение количества ДМСО относительно четыреххлористого углерода ведет к увеличению выхода продукта окисления **9a**. Напротив, при избытке CCl_4 преобладает образование продукта присоединения **34a**, а процесс окисления удается подавить (табл. 4).

4,4'-Диметилтолан **8b** и 4,4'-диметокситолан **8c** дают в результате реакции смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров, соответственно 72:28 (**34b:35b**) и 62:38 (**34c:35c**), в то время как в качестве продукта трансформации толана **8a** наблюдается образование лишь следов (*Z*)-изомера **35a** (**34a:35a** = 95:5).

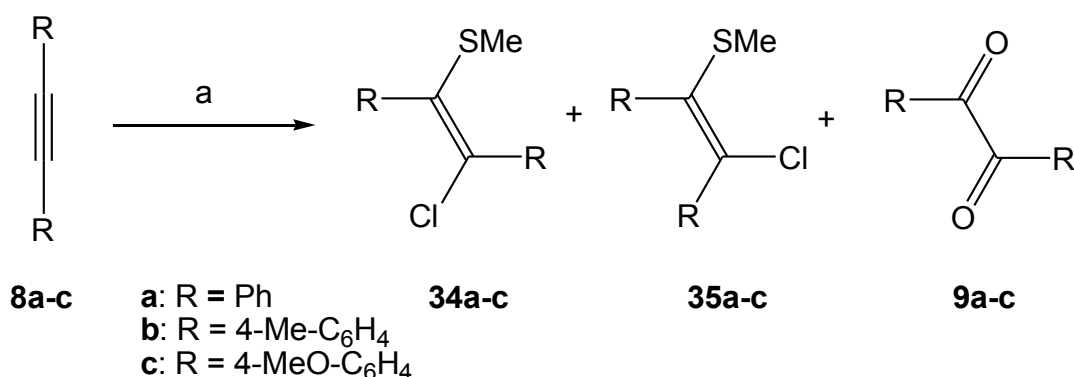


Схема 12. Реакция дизамещенных алкинов с диметилсульфоксидом и CCl_4 под действием SO_3 . (а) **8a-8c** 1 ммоль, SO_3 3 ммоль, ДМСО 14 ммоль, CCl_4 10 мл, 70°C , 3 ч.

Известно, что ДМСО в присутствии многих электрофильных агентов, в том числе и SO_3 , способен распадаться до CH_3SH и CH_2O . Тиолы под действием окислителей способны превращаться в дисульфиды, однако и для тиолов, и для дисульфидов характерны процессы свободнорадикального присоединения к ацетиленам. В связи с вышеизложенным, есть все основания предположить, что ключевая стадия найденной новой трансформации ацетиленов имеет свободнорадикальную природу.

То, что процесс присоединения к ацетиленовой связи в данной реакции не носит электрофильного характера, подтверждается тем, что (*E*)-стильбен остается в условиях реакции инертным, а повышение температуры до 100°C приводит лишь к его окислению с образованием бензила **9a** (выход 51%). В случае электрофильного присоединения с участием CH_3SCl , стильбен должен был бы проявить в рассматриваемой реакции более высокую реакционную способность, чем алкины.

Согласно расчетам по методу DFT B3LYP/6-311G*, термодинамическая стабильность (*E*)- и (*Z*)-изомеров **34a** и **35a** как в газовой фазе, так и в полярном растворителе (модель PCM) практически одинакова, однако *анти*-атака свободного радикала $\text{Ph}(\text{SMe})\text{C}=\text{C}\cdot\text{Ph}$ должна быть предпочтительной по сравнению с *син*-атакой. Следовательно, стерический фактор в данной реакции очень важен и определяет ее стереохимический результат. Рассматриваемая реакция характерна не только для

диарилацетиленов. Так, в случае 1-фенилгептина-1 **36** в реакционной смеси были идентифицированы три изомера целевого продукта **37** в соотношении 6:84:10 с общим выходом 64% (данные ГХ-МС) (схема 14).

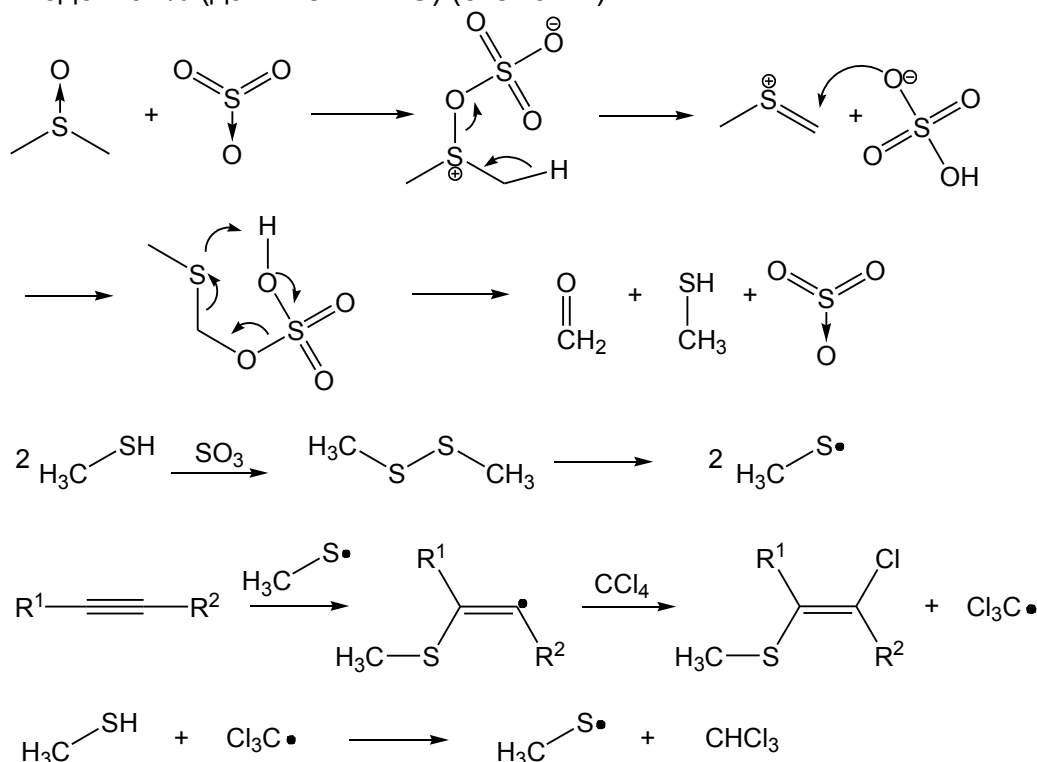


Схема 13. Механизм реакции алкинов с сульфоксидами и CCl₄ под действием SO₃.

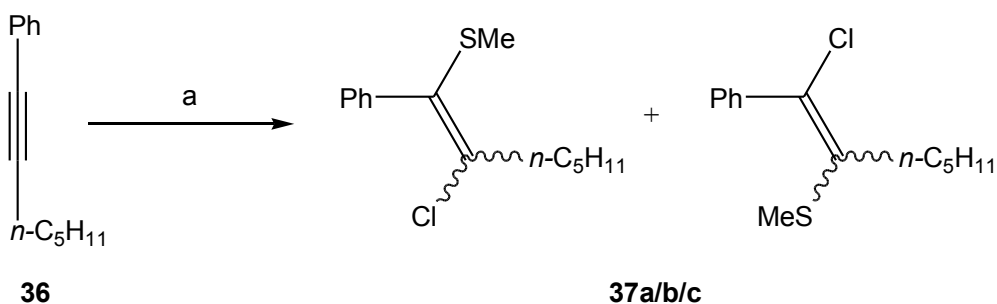


Схема 14. (а) **36** 1 ммоль, SO₃ 3 ммоль, ДМСО 14 ммоль, CCl₄ 10 мл, 70 °С, 3 ч, **37a/b/c**: 64%.

Дальнейшие исследования показали, что данная реакция носит общий характер, т.е. характерна также для других галогенметанов и сульфоксидов. В данной работе было исследовано действие на толан **8a** систем SO₃/ДМСО/CHCl₃, SO₃/ДМСО/CHBr₃, SO₃/Bn₂SO/CCl₄, и SO₃/Bn₂SO/CHBr₃.

В результате реакции **8a** с ДМСО и SO₃ в хлороформе продукты **34a** и **35a** были получены при температуре кипения реакционной смеси при атмосферном давлении в соотношении 64:36 соответственно, с общим выходом 87%. Однако в герметично закрытом сосуде при 70 °С те же продукты образуются в обратном соотношении (34:66, общий препаративный выход смеси 90%). *бис*-(4-Хлорфенил)ацетилен **8d** не реагирует с CCl₄ и ДМСО в присутствии SO₃, однако при замене CCl₄ на хлороформ продукты **34d** и **35d** были получены с выходом 94%.

Таблица 4. Реакция алкинов с галогенуглеводородами, ДМСО и SO₃.^a

№	Субстрат	Галоген-метан	ДМСО/ галогенметан, моль/моль)	Продукты	Выход, %
1	8a	CCl ₄	6:1	34a+35a (95:5) ^b 9a	52 23
2	8a	CCl ₄	1:1	34a+35a (95:5) ^b 9a	68 26
3	8a	CCl ₄	1:7	34a+35a (95:5) ^b 9a	77 <5
4	8b	CCl ₄	1:7	34b+35b (72:28) ^b 9b	78 <5
5	8c	CCl ₄	1:7	34c+35c (62:38) ^b 9c	84 <5
6 ^e	8d	CHCl ₃	1:9	34d+35d (78:22) ^b 9d	94
7	36	CCl ₄	1:7	37a/b/c (6:84:10) ^c	64
8 ^d	8a	CHCl ₃	1:9	34a+35a (64:36) ^b 9a	87 5
9 ^e	8a	CHCl ₃	1:9	34a+35a (34:66) ^b 9a	90 7
10 ^f	8a	CHBr ₃	1:5	38+39 (42:58) ^b 9a	40 34

^a Алкины **8a–8d**, **36** 1 ммоль, SO₃ 3 ммоль, DMSO 14 ммоль, CCl₄ или CHCl₃ 10 мл, время реакции 3 ч, температура реакции 70 °С.

^b Данные ЯМР ¹H,

^c Смесь трех стерео- и региоизомеров 6:84:10 (ГХ-МС),

^d Температура реакции 61 °С,

^e Реакция в закрытом сосуде при 70 °С,

^f **8a** 1 ммоль, диоксансульфотриоксид 6 ммоль, CHBr₃ 17.70 г, температура 110 °С.

Конечным продуктом реакции в бромоформе оказался не ожидаемый аналог продукта **34a** - 1-бром-2-метилтио-1,2-дифенилэтен, а продукт присоединения к толану двух метилтиогрупп - смесь (*E*)- и (*Z*)-изомеров 1,2-диметилтио-1,2-дифенилэтена **38** и **39** в соотношении 42:58 и с общим выходом 40% (схема 15). В этом случае серный ангидрид использовался в форме менее реакционноспособного комплекса с диоксаном, т.к. растворение свободного серного ангидрида в бромоформе вызывает разложение, а реакция протекала при более высокой температуре (110 °С). Поскольку продукты **38** и **39** в отсутствие бромоформа не образуются, можно предположить, что метилтиорадикал вытесняет более подвижный бром в промежуточном 1-бром-2-метилтио-1,2-дифенилэтене, что приводит к диметилтиозамещенному производному. Аналогичные превращения наблюдаются с участием дибензилсульфоксида (схема 15). Среди продуктов реакции толана с дибензилсульфоксидом (Bn₂SO) и SO₃ в CCl₄ были идентифицированы 1-бензилтио-2-хлор-1,2-дифенилэтен **40** (аналитический выход 35%), а также бензил **8a**, бензальдегид, дибензилсульфид, дибензилдисульфид и дибензилдисульфид-S,S-диоксид. При использовании бромоформа среди продуктов реакции был найден 1,2-дибензилтио-1,2-дифенилэтен **41** (аналитический выход 11%). Продукты **40** и **41** образует препаративно неразделимую смесь с дибензилсульфидами.

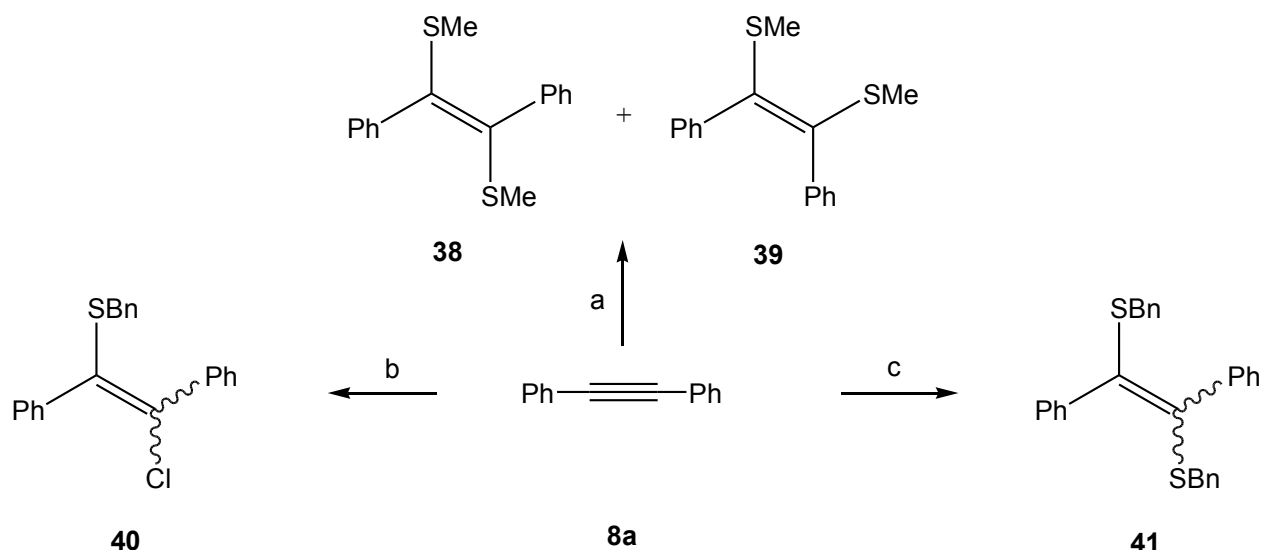


Схема 15. (а) **8a** 1 ммоль, диоксансульфотриоксид 6 ммоль, ДМСО 14 ммоль, CHBr_3 17.70 г, 110 °С, 6 ч, **38+39**: 40% (42:58). (b) **8a** 1 ммоль, SO_3 2 ммоль, Bn_2SO 3 ммоль, CCl_4 5 мл, 70 °С, 6 ч, **40**: 35% (аналитический выход). (с) **8a** 1 ммоль, диоксансульфотриоксид 2 ммоль, Bn_2SO 3 ммоль, CHBr_3 17.70 г, 110 °С, 6 ч, **41**: 11% (аналитический выход).

6. Новые методы получения и синтетического использования циклических сульфониамидов.

Сультамы (циклические амиды сульфокислот) – гетероциклические соединения, находящие разносторонне применение в современном органическом синтезе. Для их получения используют различные методы, основанные на внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера, радикальной циклизации, метатезисе с замыканием цикла, внутримолекулярной реакции Хека и др. В данной работе разработан новый стереоселективный подход к синтезу γ - и δ -сультамов. Метод основан на внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера винилсульфонамидов, содержащих различные диеновые заместители. Главной особенностью метода является введение в структуру исходного амида «внешнего» вспомогательного хирального центра определенной конфигурации (*S*-(–)-1-фенилэтильный заместитель), что позволяет получать циклические продукты в виде легко разделяемых смесей диастереомеров и выделять их в энантимерно чистой форме, а также непосредственно влияет на стереоселективность процесса циклизации. Также уделено внимание диастереоселективному синтезу *N*-бензилзамещенных γ -сультамов. Рассматривается влияние строения субстрата, температуры и давления на реакцию Дильса-Альдера в винилсульфонамидах.

Винилсульфониамиды **43a-43c**, где диен и диенофил связаны цепью из трех атомов, были получены из соответствующих вторичных *N*-бензил-*N*-диениламинов **42a-42c** и винилсульфонилхлорида **42** или хлорэтансульфохлорида **43** в присутствии триэтиламина.

При нагревании в толуоле соединений **45a-45c** происходит циклизация с образованием соответствующих диастереомерно чистых продуктов *rac*-**46a-rac-46c** (схема 16).

Под действием высокого давления (13 kbar) при комнатной температуре на амиды **45a-45c** циклические продукты *rac*-**46a** - *rac*-**46c** были получены с более высокими выходами.

N-[*S*-(–)-1-фенилэтил]-замещенные винилсульфониамиды **45d-45k** получены из соответствующих аминов **44d-44k**, синтезированных по аналогии с опубликованными методами с использованием энантимерно чистого *S*-(–)-1-фенилэтиламина.

Результаты синтеза и внутримолекулярной циклизации винилсульфониамидов **45d-45k** представлены схемами 17, 18 и табл. 5-7.

При термической активации внутримолекулярной циклизации фурановых производных **45d-45g** образуются равновесные смеси исходного амида и двух циклических экзо-продуктов **46d-46g** и **47d-47g**, в то время как при активации процесса высоким давлением (13 kbar) равновесие полностью сдвигается в сторону образования циклических продуктов.

Так, в случае внутримолекулярной циклизации соединения **45d**, где диен и диенофил связаны цепью из трех атомов и в молекуле присутствует «внешний», то есть не включенный в цепь атомов, образующих цикл, хиральный центр, процесс под высоким давлением идет более стереоселективно и с более высоким выходом, чем при термической активации. Диастереомерные γ-сультамы **46d** и **47d** легко разделяются методом колоночной хроматографии и выделяются в энантиомерно чистой форме.

При циклизации соединения **45e** с четырехатомной цепью между диеном и диенофилом и «внешним» вспомогательным хиральным центром были выделены с высокими выходами энантиомерно чистые δ-сультамы **46e** и **46e**. В этом случае циклизация под давлением протекает нестереоселективно, а при термической активации наблюдается слабая асимметрическая индукция (см. табл. 6, 7).

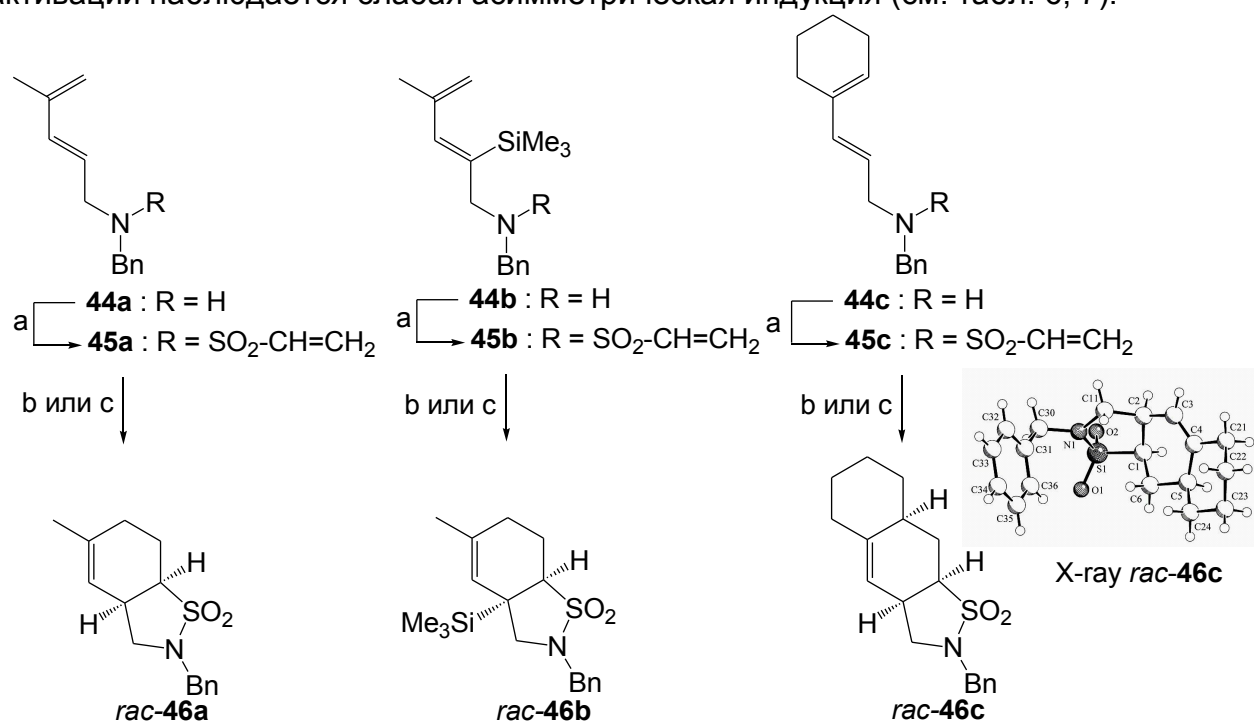


Схема 16. (a) $\text{CH}_2=\text{CHSO}_2\text{Cl}$ (**42**) или $\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{Cl}$ (**43**), Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C , 1–2 ч (табл. 5); (b) толуол, 110°C , 1 bar (табл. 6); (c) CH_2Cl_2 , 25°C , 13 kbar (табл. 7).

В следующей серии экспериментов было изучено совместное влияние на процесс внутримолекулярного циклоприсоединения внешнего и внутреннего хиральных центров, где «внутренний хиральный центр» – асимметрический атом углерода, непосредственно входящий в цепь, соединяющую диен и диенофил и образующую цикл в конечном продукте.

Так, при циклизации сульфониламида **45f** наблюдается высокая стереоселективность, в особенности под высоким давлением (**46f** : **47f** = 93 : 7) в то время как циклизация диастереомера **45g** сопровождается существенно более низким стереоконтролем, а при термической активации стереоселективность практически отсутствует (**46g** : **47g** = 54 : 46). Очевидно, что стереоцентры воздействуют не независимо один от другого,

т.е. имеет место взаимодействие метильной группы при цикле сультама и внешнего (S)-1-фенилэтильного фрагмента. Из этого можно сделать вывод, что в случае соединения **45f** имеет место согласованное, а в случае сульфида **45g** – противоположное влияние стереоцентров, причем эти факторы сравнимы по эффективности воздействия.

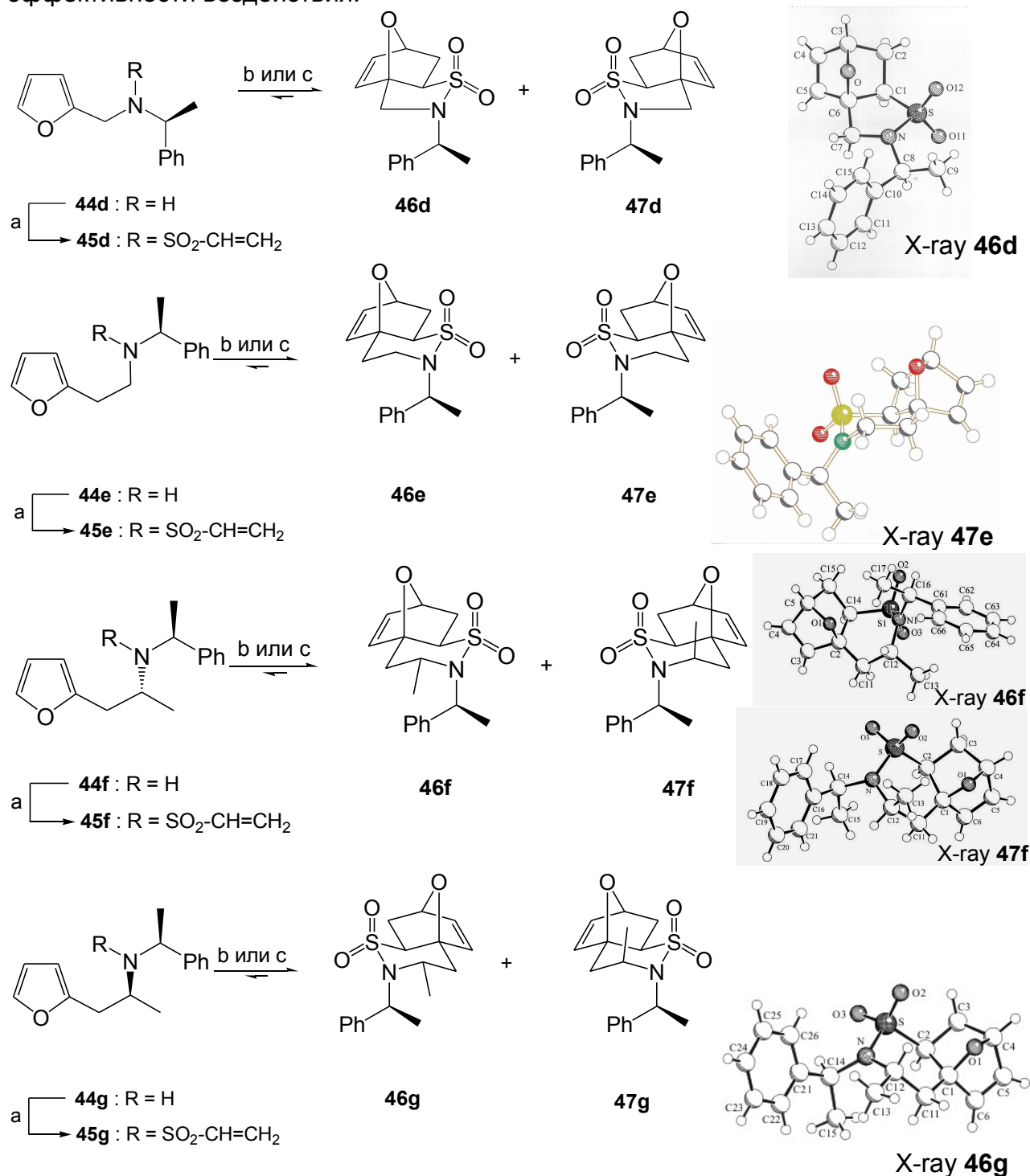


Схема 17. (a) Cl(CH₂)₂SO₂Cl (**43**), Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C, 1–2 ч (табл. 5); (b) толуол, 110 °C, 1 bar (табл. 6); (c) CH₂Cl₂, 25°C, 13 kbar (табл. 7).

В отличие от производных фурана, циклизация которых протекает при термодинамическом контроле реакции и приводит к термодинамически предпочтительным циклическим экзо-продуктам, аналогичные винилсульфониамиды – производные циклогексадиена циклизуются с образованием исключительно *эндо*-

продуктов. В этом случае имеет место кинетический контроль процесса и циклоприсоединение необратимо, однако скорость реакции существенно ниже, чем в случае фурановых производных (см. табл. 6,7). Так, циклизация винилсульфонамида **45h**, имеющего в своей структуре «внешний» хиральный центр при атоме азота, сопровождается слабой асимметрической индукцией, причем при активации давлением влияние стереоцентра противоположно его влиянию в случае термической циклизации.

При циклизации диастереомеров **45i** и **45j** с «внешним» и «внутренним» хиральными центрами, на стереохимический результат реакции, очевидно, влияет в основном внутренний стереоцентр, т.е. преобладает продукт с конформацией «кресла» и с экваториально расположенной метильной группой. В отличие от аналогичного процесса с производными фурана **45f** и **45g**, рассмотренного выше, диастереоселективность в случае циклизации субстратов **45i** и **45j**, существенно не зависит от внешнего (S)-1-фенилэтильного заместителя.

Таблица 5. Синтез винилсульфониламидов 45a-45k.^a

Амин	Время реакции, ч	Продукт	Выход, %
44a	1	45a	92
44b	1	45b	95
44c	2	45c	96
44d	2	45d	98
44e	2	45e	96
44f	3	45f	84
44g	3	45g	82
44h	1	45h	77
44i	3	45i	76
44j	3	45j	79
44k	3	45k	90

^a 1.1 экв. Cl-(CH₂)₂-SO₂Cl (**43**), 3 экв. Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C.

Внутримолекулярная циклизация сульфониламида **45k** с ациклической 1,3-диеновой функцией приводит к неразделимой смеси четырех диастереомеров **46k-49k**. Отмечается существенное отличие в соотношении изомеров, полученных при термической активации и активации высоким давлением (табл. 6, 7).

2-(Триметилсилил)винилсульфонилхлорид **51**, полученный при действии фосфорилхлорида на 2-(триметилсилил)винилсульфонат натрия **50**, в реакциях с вторичными аминами в присутствии триэтиламина показал существенно более низкую реакционную способность, чем сульфонилахлориды **42** и **43**, что проявилось в более низких выходах целевых продуктов и увеличении времени реакции (схема 19, табл.8).

При циклизации амида *rac*-**53** был получен единственный циклический продукт *rac*-**54**, что свидетельствует о высокой диастереоселективности реакции циклоприсоединения (схема 19, табл. 9, 10). Это обусловлено, по-видимому, не только наличием «внутреннего» хирального центра, но и строением диенофила. Как и в случае сульфониламидов **45e** и **45h**, при циклизации субстратов **55** и **58**, имеющих «внешний» хиральный центр, асимметрическая индукция отсутствует либо наблюдается в незначительной степени.

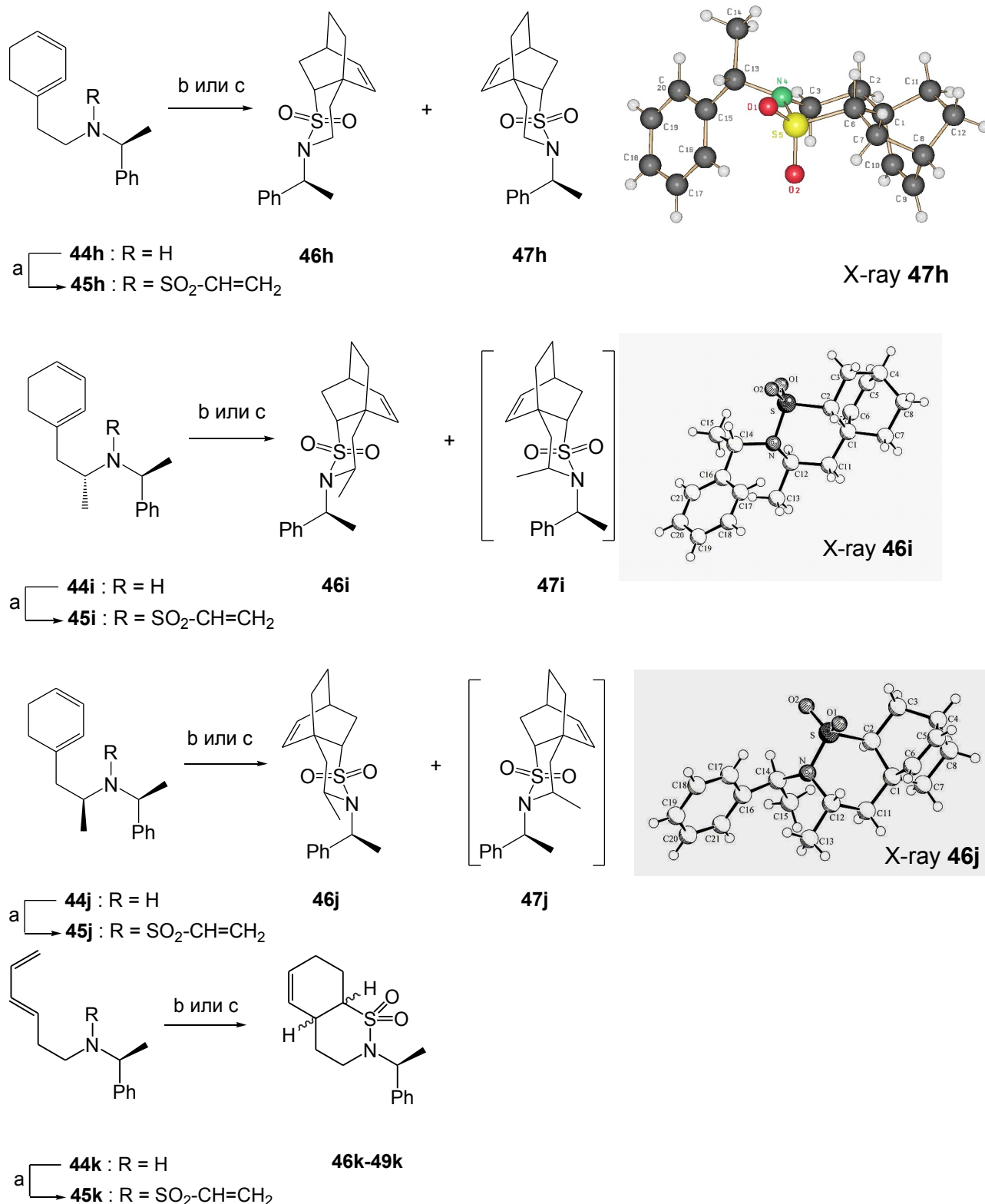


Схема 18. (а) 1.1 экв. Cl(CH₂)₂SO₂Cl (**43**), 3 экв. Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C, 1–2 ч (табл. 5); (b) толуол, 110 °С, 1 бар (табл. 6); (с) CH₂Cl₂, 25°C, 13 kbar (табл. 7).

При активации внутримолекулярного циклоприсоединения соединений **55** и **58** высоким давлением выходы циклических продуктов оказались существенно выше, чем при термической активации, в то время как на стереоселективность давление практически не влияет (табл. 9, 10). В целом отмечается существенное дезактивирующее влияние на диенофил группы SiMe₃.

Таким образом, в результате проведенных исследований разработан новый подход к синтезу энантиомерно чистых сультамов, а также получены новые данные о зависимости стереоселективности внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера винилсульфониламидов, ее скорости и выходе продуктов от следующих факторов: длины цепи между диеном и диенофилом, наличия «внешних» и «внутренних» хиральных центров в молекуле субстрата, строения диена и диенофила, температуры, давления.

Таблица 6. Внутримолекулярная циклизация винилсульфониламидов 45a-45k (термическая активация).^a

Винил-сульфониламид	Время реакции, ч	Циклические продукты	Выход, %	Соотношение диастереомеров ^b
45a	22	<i>rac</i> - 46a	70	-
45b	8	<i>rac</i> - 46b	79	-
45c	16	<i>rac</i> - 46c	71	-
45d	16	46d + 47d	73	58:42
45e	10	46e + 47e	80	62:38
45f	16	46f + 47f	87	79:21
45g	16	46g + 47g	85	54:46
45h	17	46h + 47h	58	53:47
45i	24	46i + 47i	44	70:30
45j	24	46j + 47j	36	73:27
45k	16	46k-49k	70	35:15:35:15 ^c

^a Толуол, 110°C, 1 bar.

^b Данные ЯМР ¹H 500 MHz.

^c Данные ХМС.

Таблица 7. Внутримолекулярная циклизация винилсульфониламидов 45a-45k (активация высоким давлением).^a

Винил-сульфониламид	Время реакции, ч	Циклические продукты	Выход, %	Соотношение диастереомеров*
45a	29	<i>rac</i> - 46a	71	-
45b	10	<i>rac</i> - 46b	93	-
45c	12	<i>rac</i> - 46c	90	-
45d	14	46d + 47d	94	66:34
45e	12	46e + 47e	98	50:50
45f	14	46f + 47f	98	93:7
45g	14	46g + 47g	98	85:15
45h	17	46h + 47h	64	45:55
45i	82	46i + 47i	68	94:6
45j	82	46j + 47j	66	96:4
45k	17	46k-49k	77	17:32:29:22**

^a CH₂Cl₂, 25°C, 13 kbar; * Данные ЯМР ¹H 500 МГц; ** Данные ХМС.

Таблица 8. Синтез винилсульфониламидов *rac*-53, 55, 58.^a

Амин	Время реакции, ч	Продукт	Выход, %
<i>rac</i> - 52	26	<i>rac</i> - 53	74
44e	60	55	38
44h	72	58	52
44i	72	-	0

^a 1.1 экв. Me₃Si-CH=CH-SO₂Cl (**51**), 3 экв. Et₃N, CH₂Cl₂, 0-25°C.

Таблица 9. Внутримолекулярная циклизация 2-(триметилсилил)-винилсульфониамидов *rac*-**53**, **58** (термическая активация).^a

Винил-сульфониамид	Время реакции, ч	Циклические продукты	Выход, %	Соотношение диастереомеров*
<i>rac</i> - 53	72	<i>rac</i> - 54	29	-
58	72	59+60	17	55:45

Таблица 10. Внутримолекулярная циклизация 2-(триметилсилил)-винилсульфониамидов *rac*-**53**, **55**, **58** (активация высоким давлением).^b

Винил-сульфониамид	Время реакции, ч	Циклические продукты	Выход, %	Соотношение диастереомеров*
<i>rac</i> - 53	168	<i>rac</i> - 54	36	-
55	168	56+57	61	50:50
58	168	59+60	35	55:45
58**	168	59+60	38	55:45

Примечания к табл. 9 и 10: ^a Толуол, 110°C, 1 bar; ^b CH₂Cl₂, 25°C, 13 kbar; * Данные ЯМР ¹H 500 МГц; ** Реакция при 40 °C

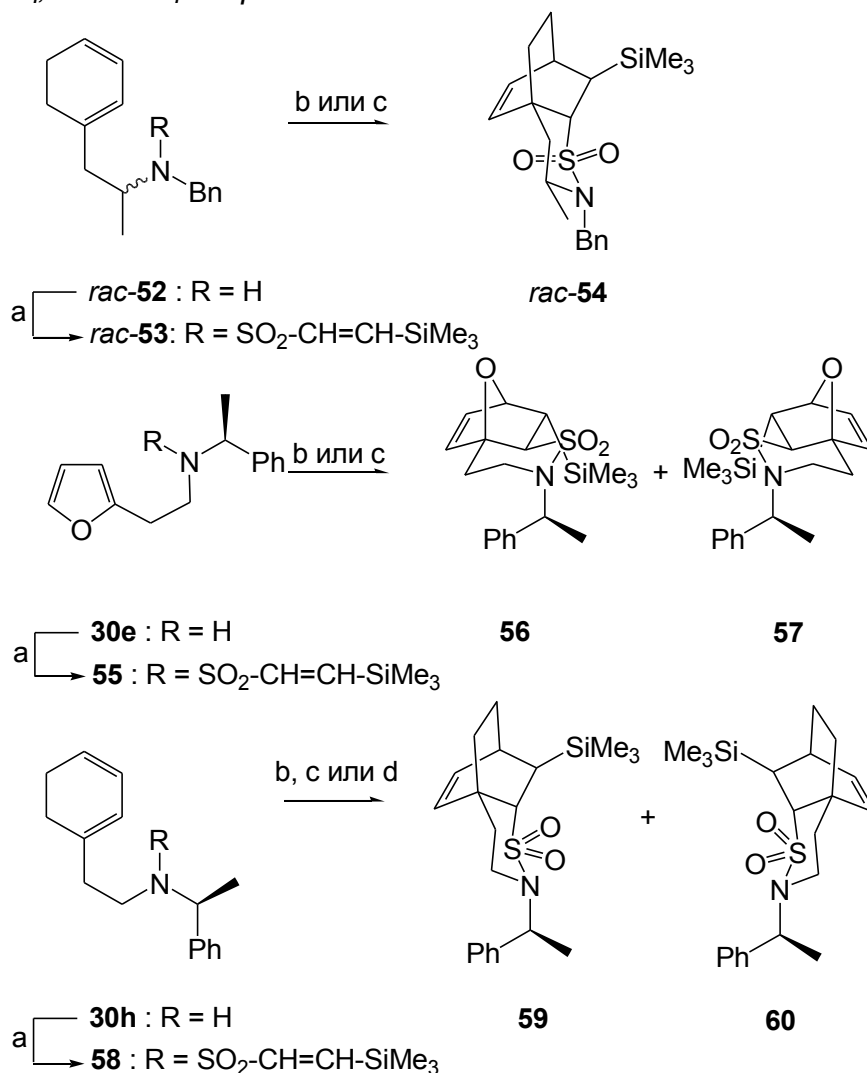
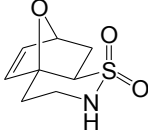
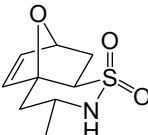
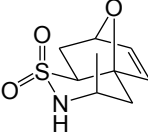
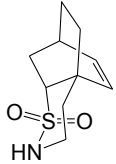
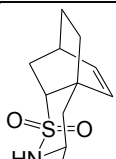
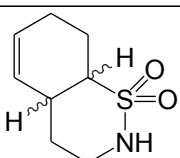
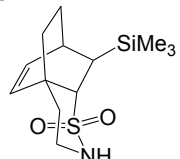


Схема 19. (а) 1.1 экв. **51**, 3 экв. NEt₃, CH₂Cl₂, 25°C (табл.8); (b) толуол, 110 °C, 1 bar (табл. 9); (c) CH₂Cl₂, 25°C, 13 kbar (табл. 10); (d) CH₂Cl₂, 40°C, 13 kbar, **59+60**: 38% (55:45).

Восстановительная функционализация *N*-фенилэтилзамещенных δ -сультамов.

Одним из важных направлений применения энантимерно чистых сультамов в стереоселективном органическом синтезе является их использование в качестве хиральных лигандов для передачи стереохимической информации. Суть подобных методов состоит во введении энантимерно чистого лиганда в молекулу субстрата, так что при дальнейших трансформациях, приводящих в общем случае к рацемическим продуктам, под действием лиганда преимущественно образуется определенный оптический изомер, т.е. имеет место асимметрическая индукция. Для использования в подобных трансформациях сультамов, полученных в настоящей работе, необходимо удалить вспомогательный (*S*)-1-фенилэтильный заместитель, в результате чего становятся возможными различные функционализации по атому азота.

Таблица 11. Дебензилирование *N*-фенилэтилзамещенных δ -сультамов мурьвиной кислотой

Субстрат	Время реакции, ч	Продукт	Выход, %
46e	4	 61	93
47e	4	<i>ent</i> - 61	96
46f	4	 62	95
47f	4	 63	93
46g	4	<i>ent</i> - 62	96
46h	1.5	 64	98
47h	1.5	<i>ent</i> - 64	97
46i	1.5	 65	97
46j	1.5	<i>ent</i> - 65	97
46k-49k	1.5	 66	92
59	2.5	 67	98
60	2.5	<i>ent</i> - 67	98

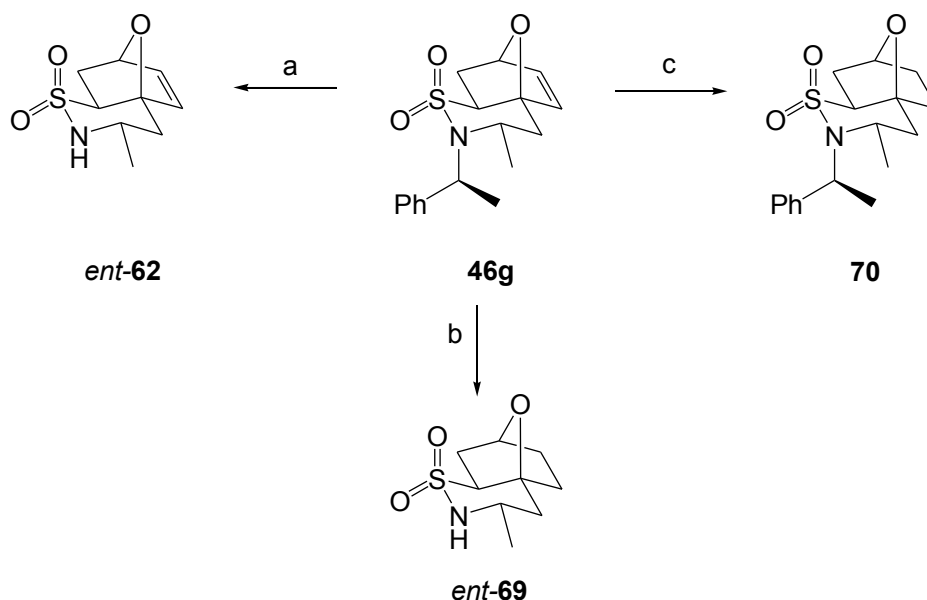


Схема 20. Реагенты и условия реакции: (a) HCO_2H , 25°C , 4 ч, **ent-62**: 96%; (b) Pd/C , MeOH , 25°C , 24 ч, **ent-69**: 96%; (c) Pd/C , MeOH , 25°C , 2.5 ч, **70**: 64%, **ent-69**: 29%.

Таблица 12. Гидрирование *N*-фенилэтилзамещенных δ -сультамов на палладиевом катализаторе

Субстрат	Время реакции, ч	Продукт	Выход, %
46e	24	 68	95
47e	24	ent-68	96
46f	24	 69	97
46g	24	ent-69	96
46g	3	 70	64
46h	24	 71	98
47h	24	ent-71	98
46h	2.5	 72	67

Для отщепления бензильных и 1-фенилэтильных заместителей при атоме азота чаще всего используется гидрирование на палладиевом катализаторе, причем в большинстве подобных методов гидрированию подвергаются третичные *N*-1-

фенилэтиламина. Кроме того, известен способ удаления 1-фенилэтильного заместителя при атоме азота сультама действием концентрированной муравьиной кислоты.

Эксперименты по дебензилированию соединения **46f** по известному методу, состоящему в обработке субстрата муравьиной кислотой при 70°C с последующим гидролизом водным КОН при комнатной температуре оказались безуспешными. Однако при перемешивании растворов δ-сультамов в муравьиной кислоте при комнатной температуре и последующем удалении растворителя в вакууме были получены с высокими выходами соответствующие целевые продукты (схема 20, табл. 11). В качестве второго продукта был получен рацемический 1-фенилэтилформиат, из чего можно сделать вывод, что реакция идет по механизму S_N1. Метод оказался неприменим для дебензилирования γ-сультамов **46a-d** и **47d**.

Если обработка муравьиной кислотой позволяет отщепить 1-фенилэтильный заместитель с сохранением кратной связи, то при гидрировании N-фенилэтилзамещенных сультамов типа **32** или **33** на палладиевом катализаторе может быть хемоселективно восстановлена кратная связь. В зависимости от условий проведения реакции, может быть также удален 1-фенилэтильный заместитель. Это было продемонстрировано на примере сультамов **46e**, **47e**, **46f**, **46g**, **46h** и **47h** (схема 20, таблица 12).

Таким образом, показана возможность управления процессом восстановления при модификации молекулы сультама в зависимости от конкретной синтетической задачи.

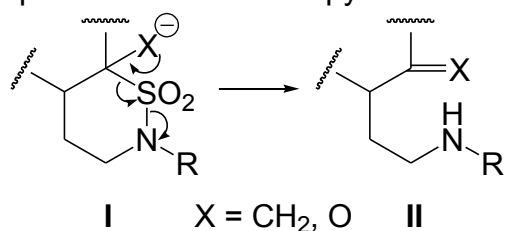
Десульфуризация сультамов. В наиболее удобных и малостадийных из известных стереоселективных синтезов таких природных соединений как эриоланин, эриолангин и ивангулин, десульфуризация сультонов с одновременным метиленированием является ключевой стадией. При этом сультон алкилируется в α-положение к атому серы иодметилтриметилсиланом. Затем промежуточный продукт обрабатывается раствором фторида тетрабутиламмония, и с высоким выходом образуется соответствующий спирт. Этот подход к синтезу высокозамещенных спиртов известен как „temporary sulfur connection“ [Plietker B. et al. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**].

Очевидно, что сультамы, являясь ближайшими структурными аналогами сультонов, также представляют большой интерес с этой точки зрения и могут быть использованы в синтезе высокозамещенных аминов, однако до сих пор таких исследований не проводилось.

В настоящей работе впервые исследованы процессы десульфуризации сультамов под действием фторид-аниона, а также некоторые другие подобные превращения сультамов.

При действии раствора фторида аммония в ТГФ на сультам *rac*-**46b**, в структуре которого присутствует триметилсилильная группа в β-положении к атому серы, с высоким выходом образуется амин **73**.

В случае трициклических сультамов *rac*-**54** и **56/57** вместо ожидаемых продуктов десульфуризации образуются продукты протолитического отщепления триметилсилильной группы *rac*-**74**, **46e** и **47e** соответственно (схема 21).



Для десульфуризации сультамов типа **116** и **117** необходима предварительная модификация молекулы субстрата, в результате чего становится возможным генерирование соответствующего аниона типа I. Распад этого аниона приводит к желаемой трансформации, конечным продуктом которой является амин типа II.

Однако попытки α-алкилирования γ- или δ-сультамов по стандартной методике,

включающей депротонирование алкиллитием с последующим прибавлением алкилгалогенида, оказались безуспешными. Например, в случае сультама **47h** вместо целевого продукта **75** из реакционной смеси были выделены исходное соединение **47h** (22%) и продукт изомеризации **76** (25%) (схема 22), а также неидентифицированные гидрофильные соединения, представляющие собой, по-видимому, продукты раскрытия цикла сультама вследствие образования сульфена при депротонировании и последующих необратимых трансформаций.

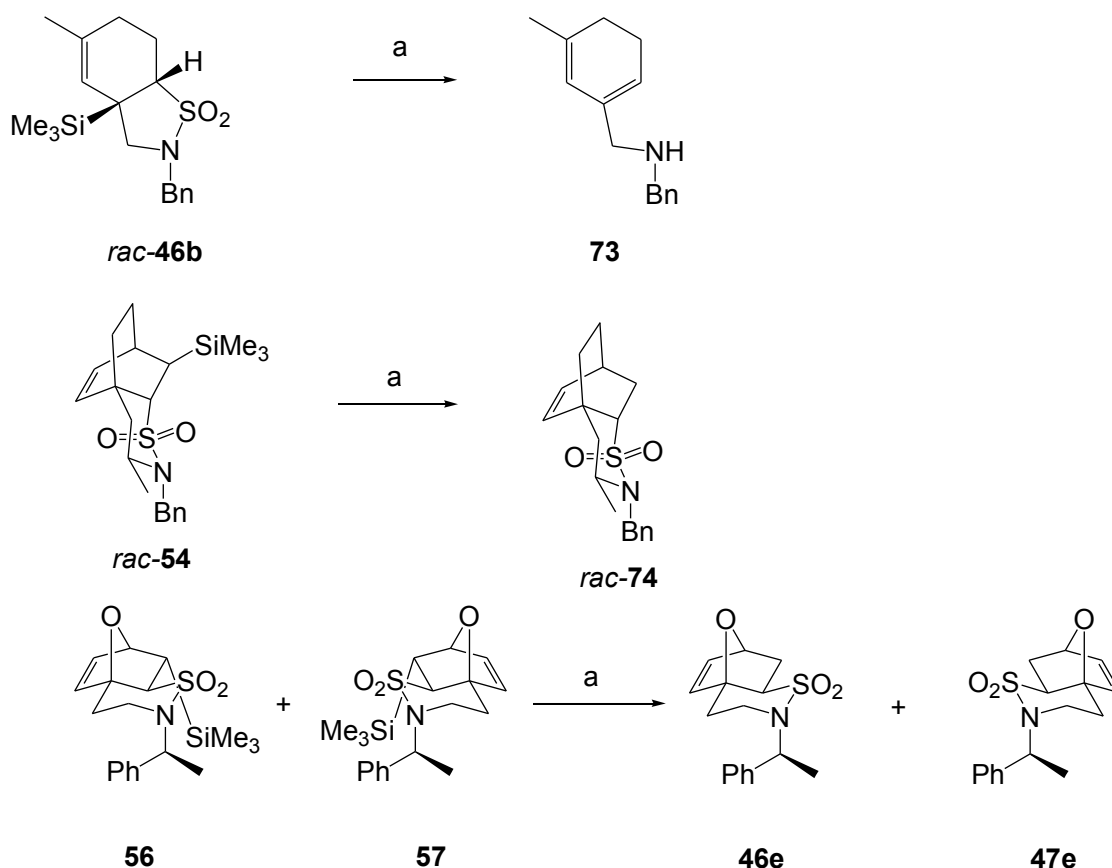


Схема 21. (a) $n\text{-Bu}_4\text{NF}$, ТГФ, мол. сито $3\text{\AA}$, 0°C 15 мин, кипение 2 ч, **73**: 94%, **rac-74**: 49%, **46e** + **47e**: 64%.

Данная проблема была решена путем защиты атома азота стабилизирующей тетрагидропирановой группой (THP). Для сультама **64** этот процесс представлен на схеме 23. Депротонирование N -THP-замещенных субстратов типа **77** не сопровождается разрушением цикла сультама, что связано, вероятно, с образованием хелатных комплексов **79a** и **79b** (схема 24).

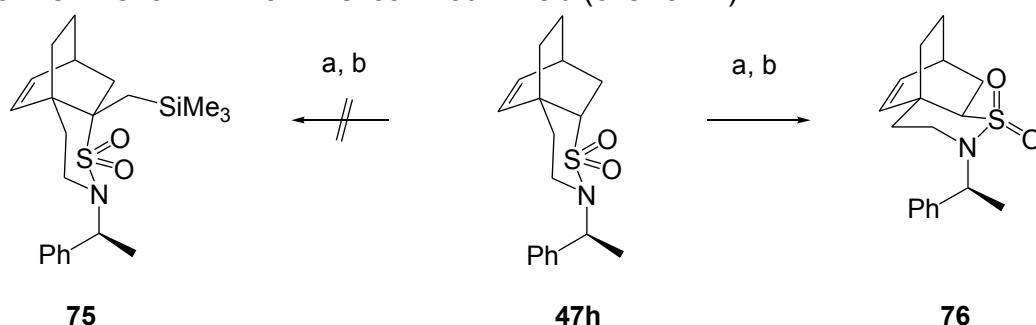


Схема 22. (a) 1.2 экв. MeLi , ТГФ, $-78^\circ\text{C} \rightarrow 25^\circ\text{C}$. (b) 3 экв. $\text{I-CH}_2\text{-SiMe}_3$, $-78^\circ\text{C} \rightarrow 25^\circ\text{C}$, **76**: 25%.

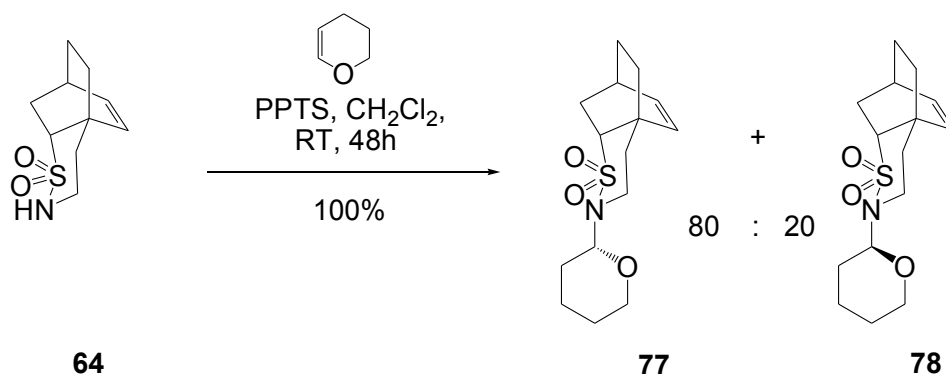


Схема 23. (а) 3,4-дигидро-2H-пиран (1.5 экв.), пиридин-пара-толуолсульфонат (ППТС), CH_2Cl_2 , 25°C , 48 ч, **77**+**78**: 100% (80:20).

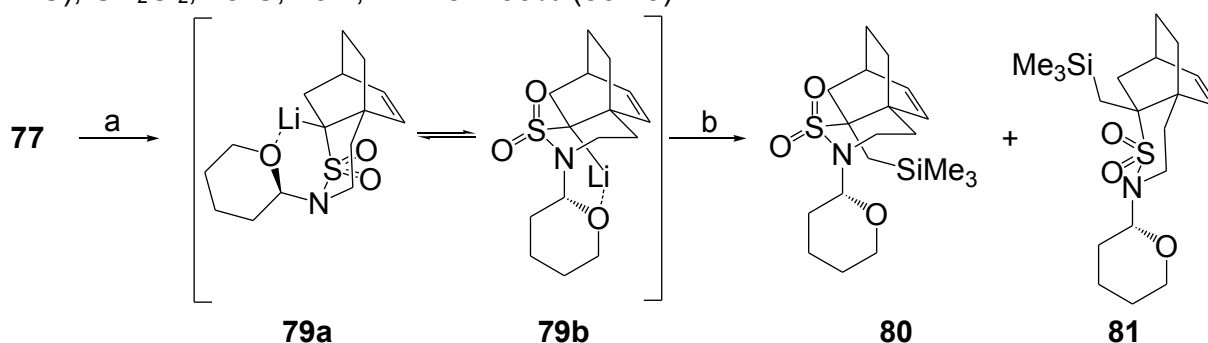


Схема 24. (а) 1.2 экв. MeLi, ТГФ, $-78^\circ\text{C} \rightarrow 25^\circ\text{C}$. (b) 3 экв. $\text{I-CH}_2\text{-SiMe}_3$, $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C} \rightarrow 25^\circ\text{C}$; **80**, 36%, **81**, 11%.

Основным продуктом при алкилировании (иодметил)триметилсиланом неожиданно оказался сульфам **80**, а не **81**. Это можно объяснить меньшей пространственной затрудненностью атаки реагента в случае **79b** по сравнению с **79a**, а также с большей термодинамической стабильностью экзо-аддукта **80** (схема 25). После алкилирования тетрагидропирановая защита может быть удалена и заменена другой функциональной группой, например бензильной (схема 25). При обработке полученных субстратов **80** или **83** раствором фторида тетрабутиламмония с высоким выходом были получены соответствующие энантиомерно чистые амины **84** и **85**.

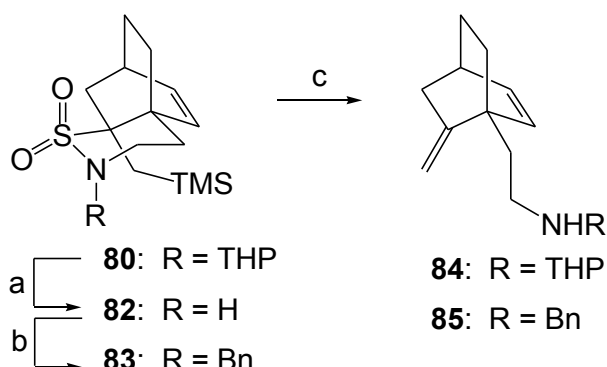


Схема 25. (а) EtOH, ППТС, 60°C , 24 ч, **82**: 98%. (b) 1.2 экв. NaH $0^\circ\text{C} \rightarrow$ кипение, затем BnBr, $0^\circ\text{C} \rightarrow$ кипение, **83**: 98%. (c) 5 экв. *n*-Bu₄NF, ТГФ, MS 3Å, $0^\circ\text{C} \rightarrow$ кипение, **84** из **80**: 97%, **85** из **83**: 93%.

В следующей серии экспериментов были проведены исследования по

десульфуризации сультама **66** (схема 26). После алкилирования (иодметил)триметилсианом тетрагидропиранового производного (**86** → **87**) защитная группа была удалена (**87** → **88**) и заменена на бензильную (**88** → **89**) или аллильную (**88** → **90**). При последующей обработке продуктов раствором тетрабутиламмония в ТГФ были получены соответствующие амины **91** и **92**.

Как было установлено, в качестве альтернативы тетрагидропирановой защите атома азота при алкилировании сультамов может быть применена метоксиметильная защитная группа (MOM).

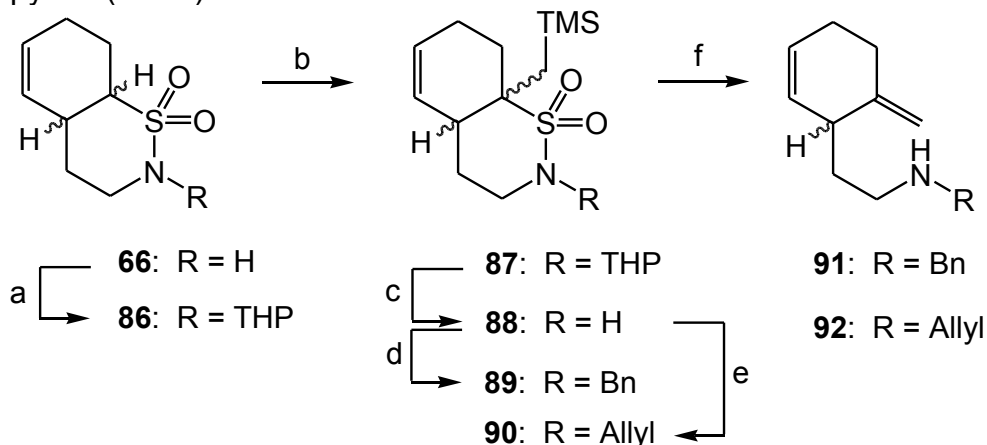


Схема 26. (а) 3,4-дигидро-2H-пиран, ППТС, CH₂Cl₂, 25°C, 48 ч, **86**: 92%. (b) 1.2 экв. MeLi, ТГФ, -78°C → 25°C, → 3 экв. (иодметил)триметилсилана, -78°C → 0°C → 25°C, **87**: 48%. (c) EtOH, ППТС, 60°C, 24 ч, **88**: 93%. (d) 1.2 экв. NaH 0°C → кипение, → BnBr, 0°C → кипение, **89**: 92%. (e) 1.2 экв. NaH 0°C → 55°C, → аллилиодид, 0°C → 55°C, **90**: 91%. (f) 5 экв. *n*-Bu₄NF, ТГФ, мол. сито 3Å, 0°C → кипение, **91** из **89**: 94%, **92** из **90**: 34%.

Окислительная десульфуризация сультамов. Окислительный вариант десульфуризации сультамов был впервые осуществлен в настоящей работе через борилирование α-лителированного сультама *ent*-**77** 2-метокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороланом с последующим хемоселективным окислением борпроизводного **93** *мета*-хлорпербензойной кислотой (*м*-ХПБК) в присутствии карбоната натрия. При этом целевой аминокетон **95** образуется с выходом до 11%. Низкая конверсия исходного бороната **93** в этом случае, по-видимому, связана с недостаточной активностью окислительной системы по отношению к субстрату в условиях гетерогенной реакции.

Ранее эта методология была применена для окислительной десульфуривания сультонов [Metz P. et al. *Tetrahedron* **1995**].

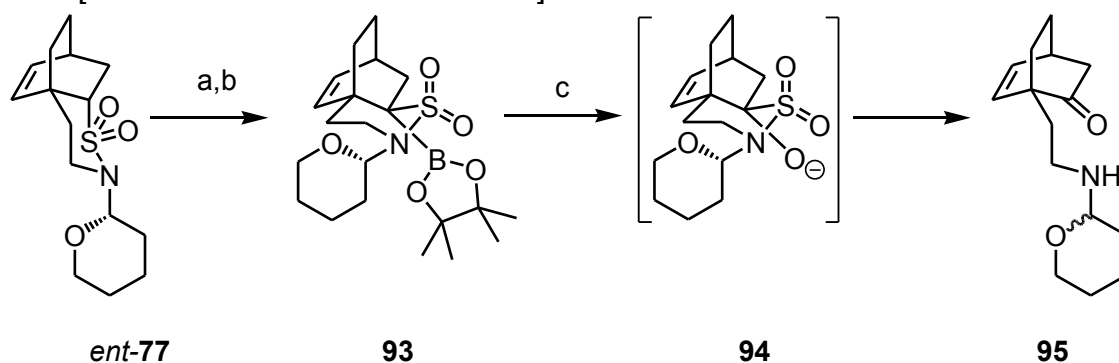


Схема 27. (а) MeLi, ТГФ, 0-25°C, 3 ч. (b) 2-метокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, 50°C, 12 ч, **93**: 44%. (c) ТГФ, *м*-ХПБК, Na₂CO₃, 18-краун-6, 19 ч, 25°C, **95**: 11%.

Применение сультамов в стереоселективном эпексидировании.³

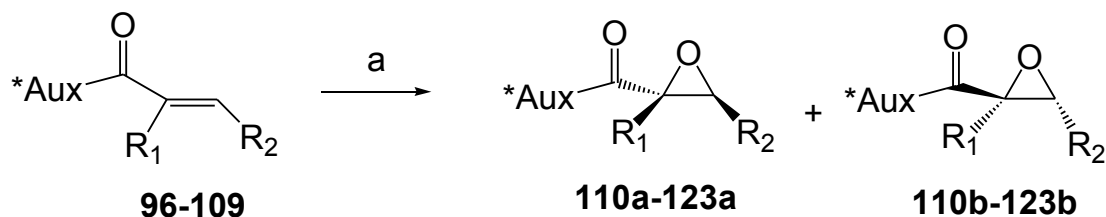


Схема 28. Диастереоселективное эпексидирование еноилсультамов. (a) Комплекс пероксида водорода с карбамидом (UHP) 20 экв., трифторуксусный ангидрид (TFAA) 20 экв., CH₂Cl₂, 25°C.

Таблица 13. Диастереоселективное эпексидирование еноилсультамов **96-109**.

Aux*	№	Суб-страт	R ¹	R ²	Про-дукт	Время, ч	Выход	dr ^b a : b
	1	96	Me	Me	110	0.5	95	72:28
	2	97	H	Me	111	2	88	58:42
	3	98	H	Pr	112	2	72	63:37
	4	99	Me	H	113	5	70	62:38
	5	100	H	Me	114	1	57	60:40
	6	101	Me	Me	115	1	86	68:32
	7	102	H	H	116	36	<5	-
	8	103	H	Me	117	2	70	55:45
	9	104	Me	Me	118	1	72	27:73
	10	105	Me	H	119	2	68	31:69
	11	106	H	Pr	120	7	77	33:67
	12	107	Me	Me	121	1	75	15:85
	13	108	Me	Me	122	1	30	83:17
	14	109	Me	Me	123	1	93	66:34

³ Данная часть работы выполнялась совместно с A. W. M. Lee, W. Y. Wong, W. H. Chan (Hong Kong Baptist University), S. J. Zhang (Dalian University), Kumaй.

Стереоселективный синтез хиральных веществ, управляемый хиральными лигандами, является одной из приоритетных стратегий в современной органической химии. Хиральные эпоксиды - важные строительные блоки в органическом синтезе, т.к. стерео- и региоселективное раскрытие эпоксидного цикла различными нуклеофилами открывает доступ к широкому спектру целевых продуктов. Поэтому разработка эффективных методов стереоселективного эпоксидирования представляет значительный интерес. В последние годы в большом числе работ для управления многими видами асимметрических реакций был успешно применен D-(-)-2,10-камфорсультам, известный также как «сультам Оппольцера». Имеет также место применение в этом качестве и других синтетических хиральных сультамов, однако до настоящего времени асимметрическому эпоксидированию с их применением не уделялось внимания.

В настоящей работе проведен синтез новых *N*-еноилсультамов **96-109** на основе сультама Оппольцера, соединений **68**, **69**, **71** и некоторых других лигандов, и исследовано их эпоксидирование при действии комплекса мочевины с перекисью водорода (UHP) в присутствии трифторуксусного ангидрида (TFAA) (схема 28, табл. 13). При этом с умеренными или высокими выходами были получены смеси диастереомерных продуктов. Диастереоселективность реакции зависит как от наличия заместителей при кратной связи, так и от структуры лигандов.

При эпоксидировании α,β -замещенных производных достигается более высокая диастереоселективность по сравнению с монозамещенными субстратами. Субстраты с трициклическими лигандами эпоксируются с более высокой диастереоселективностью, чем их бициклические и моноциклические аналоги. При эпоксидировании субстратов на основе сультамов **68**, **69** и **71** наблюдается сравнимая или более высокая стереоселективность, чем в случае производных сультама Оппольцера, которые можно рассматривать как эталонные субстраты. В частности, при эпоксидировании соединения **107** была достигнута наиболее высокая диастереоселективность (15 : 85).

Выводы

1. Открыта новая реакция (2+2+2)-циклоприсоединения триоксида серы к фенилацетилену с образованием ранее не известного непредельного δ -сультона (циклического сульфоната) – 4,6-дифенил-1,2-оксатиин-2,2-диоксида. Показан общий характер этой новой реакции SO_3 с терминальными ацетиленами.
2. Впервые продемонстрирована возможность применения реакции Дильса-Альдера δ -сультонов диенового строения с ацетиленами в синтезе производных *m*-терфенила. Показана возможность как термической, так и микроволновой активации реакции циклоприсоединения, а также активации высоким давлением при комнатной температуре.
3. Впервые показано, что при действии комплекса триоксида серы и диоксана (диоксансульфотриоксида) на дизамещенные ацетилены образования устойчивых сультонов не происходит, а в качестве конечных продуктов реакции образуются 1,2- или *бис*-1,2-дикетоны. Очевидно, что диоксансульфотриоксид является наиболее доступным и экономичным окислителем ацетиленовой связи до α -дикетонной функции, и, кроме того, позволяет селективно окислять ацетиленовые связи, не затрагивая другие легко окисляющиеся группы.
4. Впервые предложена и экспериментально подтверждена общая схема механизма сульфирования ацетиленовых производных, включающая в себя стадию (2+2)-циклоприсоединения триоксида серы к тройной связи с образованием в качестве неустойчивого интермедиата β -сультона, претерпевающего в зависимости от условий реакции и природы субстрата последующие превращения, что объясняет противоречивость литературных сведений в этой области.

5. Открыта новая реакция терминальных ацетиленов с нитратами под действием диоксансульфотриоксида, приводящая к 3-ацил-5-арил(алкил)производным изоксазола. Детально изучены факторы, влияющие на протекание реакции, и установлен ее общий характер. Предложенный одностадийный метод синтеза изоксазольного цикла из ацетиленов под действием серного ангидрида обладает рядом преимуществ по сравнению с другими известными методами синтеза. Предложена и экспериментально доказана схема механизма реакции.
6. Открыта многокомпонентная реакция ацетиленов с галогенуглеводородами (CCl_4 , CHCl_3 , CHBr_3), сульфоксидами (DMCO , дибензилсульфоксид) и SO_3 . Продуктами реакции являются 1-хлор-2-алкилтиостильбены в случае проведения реакции в CCl_4 или CHCl_3 либо 1,2-бис-(метилтио)стильбены в случае реакции с бромформом. Получены данные о стереохимической направленности реакции в различных ее модификациях, а также ее свободнорадикальном характере.
7. Исследована внутримолекулярная реакция Дильса-Альдера винилсульфониламидов. В случае циклогексадиеновых производных имеет место кинетический контроль циклоприсоединения с образованием *эндо*-изомеров, в то время как производные фурана циклизуются под термодинамическим контролем, в результате чего образуются термодинамически предпочтительные *экзо*-изомеры. Активация циклизации высоким давлением (13 кбар) позволяет повысить выходы целевых продуктов и стереоселективность по сравнению с традиционной термической активацией. Введение в молекулу субстрата (S)-1-метилбензильного заместителя в качестве внешнего асимметрического центра позволило получить диастереомерные продукты – новые циклические винилсульфонамиды (γ - и δ -сультамы) - и выделить их в энантиомерно чистой форме.
8. Разработан общий подход к хемоселективному восстановлению полученных новых δ -сультамов. При действии концентрированной муравьиной кислоты в мягких условиях может быть отщеплен (S)-1-фенилэтильный заместитель при атоме азота с сохранением олефиновой связи, в то время как под действием водорода на палладиевом катализаторе, напротив, может быть восстановлена кратная связь с сохранением (S)-1-фенилэтильного заместителя, либо осуществлено гидрирование олефиновой связи и дебензилирование. Энантиомерно чистые продукты дебензилирования представляют большой интерес для асимметрического синтеза.
9. Полученные энантиомерно чистые соединения успешно применены в диастереоселективном синтезе α,β -эпоксикарбоновых кислот методом окисления производных акриловой кислоты комплексом пероксида водорода с карбамидом. При этом была достигнута существенно более высокая стереоселективность по сравнению с традиционно применяемыми в подобных синтезах хиральными лигандами.
10. Исследован процесс α -алкилирования δ -сультамов. Впервые показано, что депротонирование при α -углеродном атоме относительно SO_2 -группы может приводить к разрушению цикла сультама, что исключает возможность его функционализации подобными методами. Найден эффективный метод стабилизации цикла путем введения тетрагидропирановой или метоксиметильной защиты по атому азота, в результате чего становится возможным дальнейшее алкилирование.
11. Впервые исследованы различные варианты десульфуризации сультамов, индуцируемой фторидами или окислителями (надкислотами). Данный синтетический подход позволяет стереоспецифично получать высокозамещенные вторичные амины и представляет интерес в области синтеза хиральных природных и биологически активных соединений.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Юсубов М.С., Филимонов В.Д., Рогачев В.О. Новая реакция фенилацетилена с серной кислотой – гетероциклизация с образованием 4,6-дифенил-1,2-оксатиин-2,2-диоксида. *ЖОрХ* **1996**, 32, 1272-1273.
2. Филимонов В.Д., Юсубов М.С., Краснокутская Е.А. Передирин И.А., Рогачев В.О. Реагенты на основе ДМСО, серной кислоты, нитратов в новых синтезах поликарбонильных соединений, нитроолефинов, сультонов. «*Фаберовские чтения-96*». Материалы Первой научно-технической конф. Ярославль **1996**, 64-66.
3. Rogachev V.O., Yusubov M.S., Filimonov V.D. New Reactions of Acetylenes. «*KORUS'98*». Proceedings of the 2nd Russian-Korean international symposium on science and technology. Tomsk **1998**, 126.
4. Рогачев В.О., Юсубов М.С., Филимонов В.Д. Реакция фенилацетилена с серной кислотой или серным ангидридом как метод синтеза 4,6-дифенил-1,2-оксатиин-2,2-диоксида. *ЖОрХ* **1999**, 35, 439-442.
5. Филимонов В.Д., Юсубов М.С., Краснокутская Е.А., Кулманакова Ю.Ю., Передерина И.А., Рогачев В.О. Новые методы функционализации алкенов, алкинов, вицинальных диолов, дигалогенидов, эпоксидов, аренов. «*Органический синтез и комбинаторная химия*». Материалы международной конф. Москва, Звенигород **1999**, Л-19.
6. Рогачев В.О., Кулманакова Ю.Ю., Юсубов М.С., Филимонов В.Д., Бирик Е.С. Новая реакция терминальных ацетиленов с нитратами как метод синтеза 3-ацил-5-арил (алкил)-производных изоксазола. «*Химия и химическая технология на рубеже тысячелетий*». Материалы научно-практической конф. Томск **2000**, 92-95.
7. Рогачев В.О., Юсубов М.С., Филимонов В.Д., Огородников В.Д. Неожиданное образование (Е)-метилтио-1,2-дифенил-2-хлорэтена в реакции дифенилацетилена с ДМСО в присутствии серного ангидрида и CCl_4 . *ЖОрХ* **2000**, 36, 312-313.
8. Рогачев В.О., Метц П. Интрамолекулярная реакция Дильса-Альдера амидов винилсульфоновой кислоты как метод синтеза новых хиральных сультонов. «*Химия и химическая технология на рубеже тысячелетий*». Материалы научно-практической конф. Томск **2000**, 96-99.
9. Рогачев В.О., Филимонов В.Д., Юсубов М.С. Новая реакция терминальных ацетиленов с нитратами в присутствии серного ангидрида – гетероциклизация до 3-ацил-5-арил(алкил)-изоксазолов. *ЖОрХ* **2001**, 37, 1250-1251.
10. Рогачев В.О., Метц П. Интрамолекулярная реакция Дильса-Альдера в амидах винилсульфоновой кислоты как стереоселективный метод синтеза новых хиральных сультонов. «*Стратегия и тактика органического синтеза*». Материалы III всероссийского симпозиума по органической химии. Ярославль **2001**, 90.
11. Рогачев В.О., Кулманакова Ю.Ю., Филимонов В.Д., Тимощенко Л.В., Юсубов М.С. Новая реакция терминальных ацетиленов с нитратами щелочных металлов как удобный метод синтеза 3-ацил-5-арил (алкил)-изоксазолов. «*Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов*». Материалы Первой международной конф. Москва **2001**, 252.
12. Rogatchov V. O., Filimonov V. D., Yusubov M. S. A Novel Practical Reaction of Diarylalkynes With Sulfur Trioxide: Oxidation to 1,2-Diketones. *Synthesis* **2001**, 7, 1001-1003.
13. Рогачев В.О., Метц П. Интрамолекулярная реакция Дильса-Альдера амидов винилсульфоновой кислоты, содержащих фурановый цикл, как метод синтеза

- новых энантиомерно чистых сультамов. «Химия и технология лекарственных препаратов и полупродуктов». Материалы научно-практической конференции. Новокузнецк **2002**, 106-109.
14. Rogatchov V.O., Bernsmann H., Schwab P., Froehlich R., Wibbeling B., Metz P. Preparation of enantiopure sultams by intramolecular Diels-Alder reaction of furan-containing vinylsulfonamides. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4753-4756.
 15. Rogatchov V. O., Filimonov V. D., Yusubov M. S., Bender W. New reaction of terminal acetylenes with nitrates as a method for synthesis of 3-acyl-5-aryl(alkyl)isoxazole derivatives. «*Heterocycles in Organic and Combinatorial Chemistry*». Proceedings of the Second Eurasian meeting on heterocyclic chemistry Novgorod the Great **2002**, 42.
 16. Рогачев В.О. Новая реакция ацетиленов с сульфоксидами и галогенметанами под действием триоксида серы с образованием алкилтиоэтанов. «*Органическая химия – упадок или возрождение?*» Материалы IV международного симпозиума по органическому синтезу. Москва-Углич **2003**, 175.
 17. Rogachev V.O., Metz P. Preparation of enantiopure sultams by intramolecular Diels-Alder reaction of 1,3-cyclohexadiene-containing vinylsulfonamides. «*KORUS-2004*». Proceedings of the 8th Russian-Korean international symposium. Tomsk **2004**, 2, 76-79.
 18. Rogachev V. O., Filimonov V. D., Kulmanakova J. Yu., Yusubov M. S., Bender W. Simple synthesis of 3-acyl-5-alkyl(aryl)isoxazoles from terminal alkynes and nitrates of alkaline metals or ammonium. *Centr. Eur. J. Chem.* **2005**, 3, 370-376.
 19. Zhang S. J., Chan W. H., Lee A. W. M., Wong W.-Y., Rogatchov V. O., Metz P. Asymmetric epoxidation of N-enoylsultams with urea-hydrogen peroxide/trifluoroacetic anhydride. *J. Chem. Res.* **2005**, 12, 755-756.
 20. Rogachev V. O., Filimonov V. D., Fröhlich R., Kataeva O., Metz P. Stereoselective synthesis of γ - and δ -sultams by intramolecular Diels-Alder reaction of vinylsulfonamides possessing an acyclic or carbocyclic 1,3-diene moiety. *Heterocycles* **2006**, 67, 589-595.
 21. Rogachev V.O., Metz P. Thermal and high pressure intramolecular Diels–Alder reaction of vinylsulfonamides. *Nature Protocols* **2006**, 6, 3076-3087.
 22. Zhang S.-J., Chen Y.-K., Li H.-M., Huang W.-Y., Rogatchov V., Metz P. Diastereoselective epoxidation of N-enoylsultams with different chiral sultams as auxiliaries. *Chin. J. Chem.* **2006**, 24, 681-688.
 23. Rogachev V.O., Metz P. Stereoselective preparation of γ - and δ -sultams by thermal and high pressure intramolecular Diels–Alder reaction of vinylsulfonamides. *ARKIVOC* **2007**, 5, 167-190.
 24. Rogachev V., Metz P. Desulfurization of sultams with simultaneous methylenation. «*GFC-2*». Proceedings of the 2nd German French Congress in organic and biomolecular chemistry. France, Calvi **2007**, 41.
 25. Gaitzsch J., Rogachev V. O., Metz P., Yusubov M. S., Filimonov V. D., Kataeva O. The first example of a domino Diels-Alder/retro-Diels-Alder reaction of 1,3-dienic δ -sultones with alkynes: a simple synthesis of *m*-terphenyl dicarboxy derivatives from 4,6-diphenyl-[1,2]oxathiine 2,2-dioxide. *J. Sulf. Chem.* **2008**, 29,
 26. Rogachev V. O., Merten S., Seiser T., Kataeva O., Metz P. Desulfurization of sultams with simultaneous methylenation. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 133–136.
 27. Rogachev V. O., Filimonov V. D., Yusubov M. S., Jäger A. The reaction of alkynes with dimethyl sulfoxide, halogenated hydrocarbons and sulfur trioxide. *J. Sulf. Chem.* **2008**, 29, 511-519.