НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ

ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ

БАРАБАШ
АНАСТАСІЯ ВІТАЛІЇВНА

УДК 547-305 + 547.71+547.284

ПОСЛІДОВНІ МЕТИЛЕНУВАННЯ КАРБОНІЛЬНИХ СПОЛУК ТА ОКСАЦИКЛІВ ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСОНІЙМЕТИЛІДОМ

02.00.03 – органічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Київ – 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі органічної хімії та технології органічних речовин хіміко-технологічного факультету Національного технічного університету України "Київський політехнічний інститут"

Науковий керівник: доктор хімічних наук, професор
Фокін Андрій Артурович,
завідувач кафедри ОХ та ТОР, Національний технічний університет України «КПІ», м. Київ

Офіційні опоненти: член-кор. НАН України,
доктор хімічних наук, професор,
Колодяжний Олег Іванович
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, завідувач відділу синтезу фізіологічно активних сполук, м. Київ

кандидат хімічних наук, доцент,
Григоренко Олександр Олегович
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, доцент кафедри органічної хімії хімічного факультету,
м. Київ

Захист дисертації відбудеться «21» січня 2016 р. о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.217.01 в Інституті органічної хімії НАН України (02094, Київ-94, вул. Мурманська, 5). Факс +38-044-5732643.

З дисертацією можна ознайомитися в науковій бібліотеці Інституту органічної хімії НАН України (02094, Київ-94, вул. Мурманська, 5).

Автореферат розісланий «___» грудня 2015 р.

Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 26.217.01,
доктор хімічних наук, професор Пашинник В.Ю.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми

Завдяки своїй унікальній амбідентній природі іліди сірки демонструють різноманітну реакційну здатність. Так, наприклад, диметилсульфоксонійметилід (ДМСМ) здатний переносити метиленову групу до карбону альдегідів, кетонів, імінів (реакція Корі-Чайковського), та, водночас, метилювати електронно-збагачені субстрати, такі як аміни, тіоли, спирти та ароматичні сполуки. Останнім часом, іліди сірки також використовуються замість діазосполук як альтернативне джерело карбенів. При цьому слід окремо відмітити чутливість перетворень ілідів сірки до стеричних перешкод поблизу реакційного центру. Так, при наявності об’ємних замісників, виходи у реакціях метиленування ілідами сірки значно зменшуються. Окрім цього, довгий час вважалось, що іліди не стійкі при тривалому нагріванні і більшість перетворень ДМСМ було досліджено за помірних або низьких температур. У ряді робіт виявлено, що реакційна здатність ілідів сірки, зокрема ДМСМ, може суттєво змінюватися при підвищенні температури. Зокрема, спостерігається більш глибоке протікання реакцій, в тому числі послідовне метиленування. Одним із яскравих прикладів впливу температури на перебіг реакцій за участю ДМСМ є реакція діолефінування карбонільних сполук, коли замість очікуваних оксиранів утворюються термінальні 1,3-дієни. Відомо декілька інших більш глибоких перетворень ілідів сірки, що відбуваються тільки при підвищених температурах, хоча систематичні дослідження у цій галузі не проводились. Саме тому, детальне вивчення впливу умов на перебіг реакцій має важливе значення для розширення синтетичного потенціалу ДМСМ як метиленуючого реагенту.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконувалась згідно з планами наукових досліджень кафедри органічної хімії та технології органічних речовин Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут» в рамках гранту НТУУ «КПІ» № 6/6 «Молекулярні карбонові нанопровідники» та ініціативної теми «Дослідження високотемпературних перетворень ілідів сірки» (ДР №0111U006057); Частина роботи була виконана здобувачем у Гісенському університеті ім. Юстуса Лібіха (Німеччина, стипендія DAAD).

Мета і задачі дослідження:

Мета роботи полягала у розширенні синтетичного потенціалу ДМСМ як метиленуючого реагенту та дослідженні впливу структури субстратів на ці перетворення. Для досягнення поставленої мети було необхідно розв’язати наступні завдання:

- Дослідити вплив температури та співвідношень реагентів на склад продуктів реакцій метиленування за участі ДМСМ;
- Провести кількісну експериментальну та теоретичну оцінку впливу замісників біля карбонільної групи на її реакційну здатність в перетвореннях з ДМСМ;

- Виявити препаративні аспекти застосування ДМСМ в реакціях метиленування, за умов, відмінних від класичної реакції Корі-Чайковського.

Об'єкти дослідження – кетони та альдегіди різноманітної будови, хіральні та ахіральні оксацикли.

Предмет дослідження – синтетичні особливості реакцій метиленування з використанням ДМСМ в залежності від реакційних умов (температури, співвідношення реагентів) та виявлення впливу замісників на реакції ДМСМ із карбонільними сполуками та циклічними етерами.

Методи дослідження – органічний синтез, газова хроматографія, мас-спектрометрія з високою роздільною здатністю, хромато-мас-спектрометрія, спектроскопія ЯМР на ядрах ^{1}H, ^{13}C, двовимірна ЯМР-спектроскопія (COSY, NOESY, HMQC, HMBC), квантово-хімічні розрахункові методи на основі теорії функціоналу густини (DFT-методи BLYP, B3LYP, B3LYP-D3, B97D, M06-2X, B3PW91) та *ab initio* (MP2) у базисах 6-31G(d,p), 6-31+G(d,p) та cc-pVDZ.

Наукова новизна одержаних результатів. Експериментально та теоретично досліджено вплив температури, кисню, співвідношення реагентів та структури субстратів на перебіг реакцій карбонільних сполук та оксациклів із ДМСМ. Виявлено, що *розширення циклу оксиранів* під дією ДМСМ у відповідні оксетани відбувається регіо- та стереоспецифічно.

Вперше показано можливість *розширення циклу оксетанів в оксолани* під дією ДМСМ що відбувається зі *збереженням оптичної чистоти* субстратів. Квантово-механічні моделювання механізму послідовного метиленування оксациклів свідчать, що подальше розширення оксоланів в шестичленні оксани затруднене кінетично, що підтверджується експериментальними даними.

Вперше показано, що для стерично-ускладнених кетонів за підвищеної температури та надлишку основи з ДМСМ *існує альтернативний реакційний шлях послідовного α-метиленування* з утворенням відповідних циклопропілкетонів. На основі додаткових модельних експериментів та квантово-хімічних розрахунків висунуто припущення, що лімітуюча стадія може включати введення метиленового фрагменту ДМСМ до С–С зв'язку єнолят-аніону вихідного кетону. Виявлена *аналогія цієї реакції з відомим С-метилюванням* ароматичних субстратів.

Продемонстровано, що для стерично ускладненого 1-діамантилметилкетону в ДМСО в присутності основи *окиснення відбувається з формальним зсувом карбонільної групи* та з утворенням α-гідроксикарбонової кислоти.

Проведено комп'ютерне моделювання взаємодії ДМСМ з карбонільними сполуками (реакція Корі-Чайковського). Показано, що *лімітуючою стадією реакції* є *перехід цис-бетаїну в його транс-конформер* через обертання навколо новоутвореного С–С зв'язку. Продемонстровано важливість врахування впливу розчинника та невалентних взаємодій при виборі методу розрахунку. *Теоретично та кінетично* досліджено вплив замісників на реакційний центр та виявлено, що серед замісників 1-діамантильний та 2,3,4,5,6-пентаметилфенільний найбільше впливають на реакційну здатність по відношенню до ДМСМ.

Практичне значення одержаних результатів. Запропоновано новий шлях синтезу оксоланів метиленуванням оксетанів ДМСМ та зручний метод синтезу оптично-активних оксетанів та оксоланів шляхом взаємодії хіральних оксиранів та оксетанів із ДМСМ. Розроблено метод отримання діамондоїдних похідних 2-гідроксиоцтової кислоти з використанням аеробного окиснення доступного 1-діамантилметилкетону. Запропоновано загальний препаративний метод синтезу вінілдіамондоїдів із відповідних діамондоїдилоцтових кислот, що включає в себе послідовне метиленування ДМСМ, відновлення, гідробромування та дегідробромування. Розроблено альтернативний метод синтезу 2-адамантил-1,3-бутадієну, що включає селективну реакцію діолефінування адамантилацетальдегіду ДМСМ (останні два положення обговорюються виключно у дисертаційній роботі).

Особистий внесок здобувача полягає у деталізації поставлених завдань, виконанні огляду наукової літератури за темою дисертації, плануванні та проведенні експериментальних досліджень, інтерпретації спектральних даних та встановленні будови синтезованих речовин, узагальненні одержаних результатів, формулюванні основних положень та висновків дисертаційної роботи. Постановка задач дослідження та обговорення отриманих даних, а також результатів квантово-хімічних розрахунків було проведено з науковим керівником д.х.н., професором А. А. Фокіним. Обговорення результатів також проводилося з д.х.н., професором О. Г. Юрченко, к.х.н. К.Д. Бутовою (НТУУ «КПІ»), та професором П. Р. Шрайнером (Гісенський університет ім. Юстуса Лібіха, Німеччина). Синтез похідних 1,1-діадамантану було здійснено у співпраці з к.х.н. Л.В. Черниш (НТУУ «КПІ»). Дивінільні похідні діамантану було синтезовано у співпраці з к.х.н. К. Д. Бутовою (НТУУ «КПІ»), к.х.н. Н. О. Фокіною та к.х.н. Б. О. Ткаченко (Гісенський університет ім. Юстуса Лібіха, Німеччина), оптично-активні оксацикли було синтезовано у співпраці з К. М. Кляйнером (Гісенський університет ім. Юстуса Лібіха, Німеччина).

Апробація результатів роботи. Результати роботи були представлені на V Міжнародній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених з хімії та хімічної технології (м. Київ, 2014, Україна), XXIII Всеукраїнській конференції з органічної хімії (м. Чернівці, 2013, Україна), XIV Науковій конференції “Львівські хімічні читання” (м. Львів, 2013, Україна), II Міжнародній конференції молодих вчених «Хімія та хімічна технологія ССТ–2011» (м. Львів, 2011, Україна), Дванадцятій Всеукраїнській конференції з міжнародною участю студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» (м. Київ, 2011, Україна), XXII Українській конференції з органічної хімії (м. Ужгород, 2010, Україна), IV Українській конференції «Домбровські хімічні читання 2010», (м. Львів, 2010, Україна), III Міжнародній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених з хімії та хімічної технології, (м. Київ, 2010, Україна), XII Конференції молодих вчених та студентів-хіміків південного регіону України (м. Одеса, 2009, Україна), XI Міжнародній науково-технічній конференції «Перспективи розвитку хімії та практичного використання хімії аліциклічних сполук» (м. Волгоград, 2008, Росія).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 5 статтей у провідних періодичних фахових виданнях та тези 14 доповідей на вітчизняних та міжнародних конференціях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається із вступу, трьох розділів, висновків та списку літературних джерел, що містить 205 найменувань. Робота викладена на 145 сторінках, містить 103 схеми, 5 таблиць та 10 рисунків.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі розкрито актуальність теми дослідження, зв'язок обраного напрямку з науковими програмами, планами, визначено мету, об'єкти та предмети дослідження, сформульовано наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, наведено особистий внесок здобувача.

У першому розділі дисертації наведено літературний огляд, в якому узагальнено та проаналізовано реакційну здатність ілідів сірки. Особливу увагу приділено перетворенням ДМСМ.

Другий розділ присвячений обговоренню результатів отриманих при експериментальному та теоретичному дослідженні реакцій метиленування кисневмісних сполук ДМСМ.

Третій розділ є експериментальною частиною дисертації.

1. Особливості перетворень ДМСМ зі стерично-ускладненими карбонільними сполуками

ДМСМ найчастіше використовується в органічному синтезі для отримання різноманітних оксиранів з відповідних карбонільних сполук (реакція Корі-Чайковського). Відомо, що при підвищенні температури до 50 °С та використанні надлишку реагенту можливе подальше метиленування з утворенням відповідних оксетанів. При підвищенні температури до 110 °С в присутності основи продуктами реакції є ненасичені сульфоксиди та сульфіди, співвідношення яких залежить від кількості ДМСО у реакційній суміші. При подальшому підвищенні температури до 130 °С та використанні надлишку основи реакція Корі-Чайковського повністю пригнічується і утворюються термінальні 1,3-дієни. При цьому, введення в реакцію просторово-ускладнених карбонільних сполук приводить до значного зниження виходу відповідних дієнів. Отже, в залежності від температури, співвідношення реагентів та структури субстрату, напрям реакції карбонільних сполук з ДМСМ може суттєво змінюватися.

На першому етапі роботи було досліджено вплив реакційних умов на протікання реакції на прикладі модельної сполуки — адамантилметилкетону (**1**, схема 1). За стандартних умов реакції Корі-Чайковського кетон **1** реагує повільно, але при 7-кратному надлишку реагенту швидко утворює оксиран **2** (шлях **А**). При підвищенні температури утворюється продукт послідовного метиленування - оксетан **3** (шлях **Б**). При збільшенні кількості основи реакція в ДМСО зміщується в бік утворення сірковмісних похідних **5**, **6**, **9** (шляхи **Г** та **Є**). Останнє пов'язано з конкурентними реакціями карбонільної групи з над-

лишком димсіл аніону, що утворюється в результаті взаємодії основи з ДМСО. Слід зауважити, що за будь-якого співвідношення реагентів при наявності повітря в реакційній системі основним продуктом є адамантанкарбонова кислота **7** (шлях **Д**). Найбільш неочікуваним виявилося утворення циклопропілкетону **4** – продукту досі невідомого формального α-диметиленування кетону **1** (шлях **В**). Наведені нові перетворення (шляхи **В** та **Д**), що відбуваються при збільшенні надлишку основи та підвищенні температури, заслуговують подальшого дослідження.

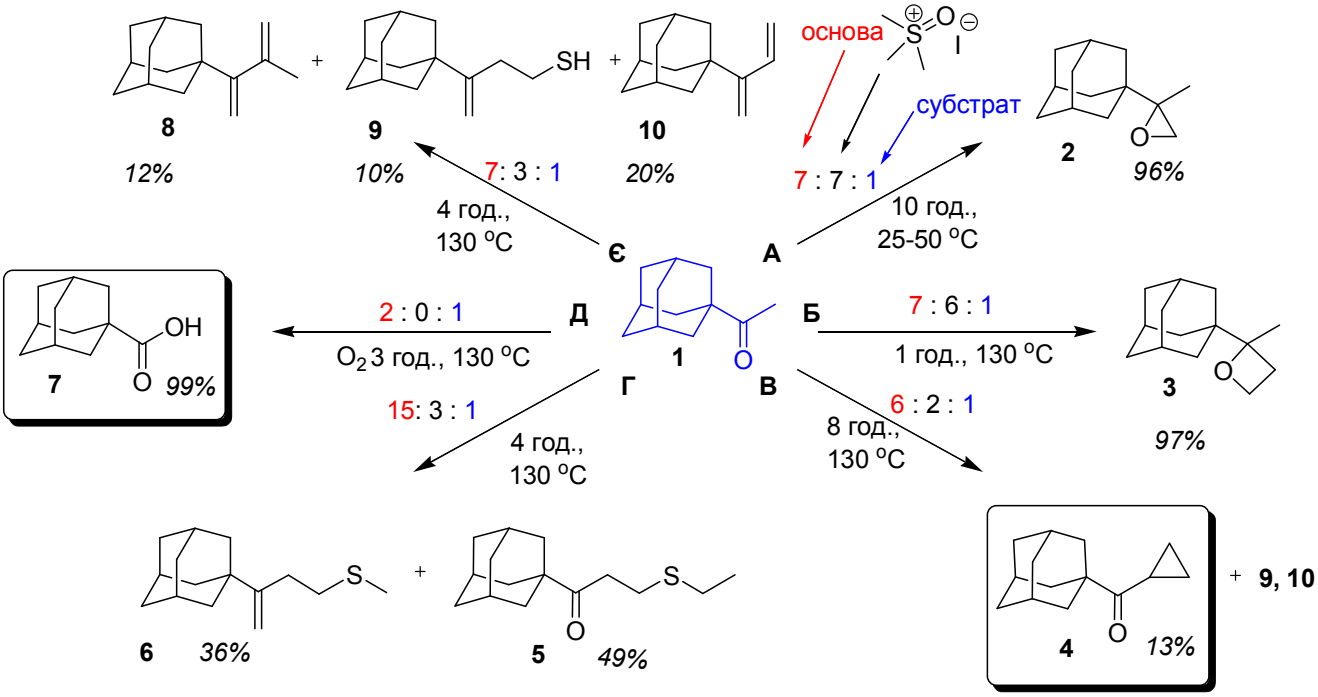


Схема 1. Вплив реакційних умов на взаємодію 1-адамантилметилкетону з ДМСМ.

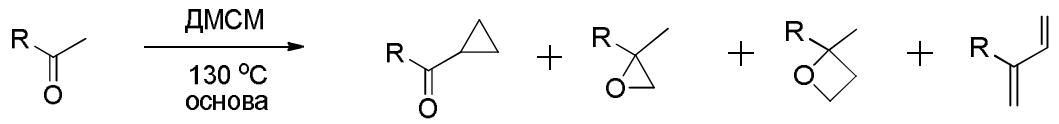
1.1. Вплив надлишку основи на перебіг реакції Корі-Чайковського

На прикладі кетону **1** було продемонстровано, що в реакції з ДМСМ використання надлишку основи приводить до утворення циклопропілкетону **4** (Схема 1, шлях **В**). Виявилось, що таке перетворення має загальний характер для стерично-ускладнених кетонів (Табл. 1).

Так, 1-діамантилметилкетон (**13**) та 2,3,4,5,6-пентаметилацетофенон (**14**), які взагалі інертні в умовах реакції Корі-Чайковського навіть при тривалому нагріванні та надлишку іліду, в присутності надлишку основи утворюють відповідні циклопропільні похідні **21** та **22**, як єдині продукти реакції α-диметиленування (Табл. 1). Поряд з цим, при зменшенні об'єму замісників, як у випадку 1-(1-метил-1-циклогексил)етанону (**12**), α-диметиленування та класичне метиленування за Корі конкурують (Схема 1, шляхи **А** та **В**).

Оскільки утворення циклопропільних похідних спостерігається лише за умов надлишку основи, можна припустити, що реакція може відбуватися через метиленування єнолят-аніону (Схема 2, стадія **Б→В**).

Таблиця 1. Взаємодія просторово-ускладнених кетонів з ДМСМ.



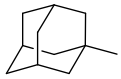
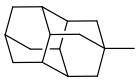
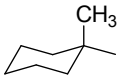
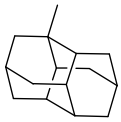
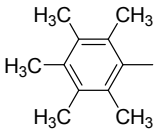
№	Субстрат (**R**=)		Продукти (вихід, %)			
1		(**1**)	**4** (13%)	0%	0%	**10** (10%)
2		(**11**)	**15** (20%)	0%	0%	**16** (11%)
3		(**12**)	**17** (17%)	**18** (32%)	**19** (51%)	**20** (0%)
4		(**13**)	**21** (40%)	0%	0%	0%
5		(**14**)	**22** (40%)	0%	0%	0%

Схема також включає окиснювальну фрагментацію циклопропанолу у вінілкетон (стадія **Г→Д**), що не була досліджена раніше в присутності ДМСМ. В той же час, метиленування вінілкетонів (**Д → Е)** добре відоме з літератури та продемонстровано на багатьох прикладах (Схема 2).

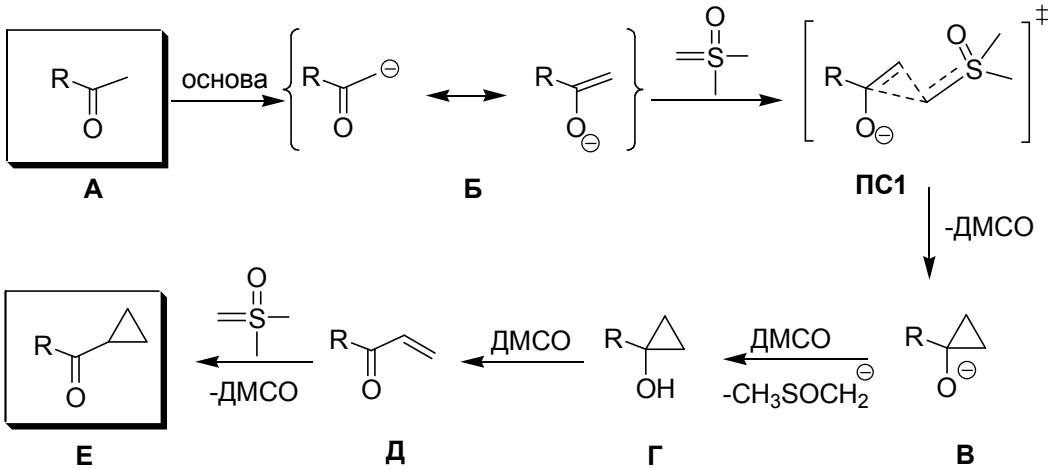


Схема 2. Запропонована схема α-диметиленування просторово-ускладнених метилкетонів за участю ДМСМ.

Для експериментального дослідження реакції α-диметиленування, по-перше, було синтезовано ймовірний інтермедіат **Г** (Схема 2) перетворення, а саме 1-діамантилциклопропанол (**27**) (Схема 3), що містить 1-діамантильний радикал як модельний об'ємний замісник. Ключовими стадіями синтезу є карбоксилювання спирту **23** за реакцією Коха-Хаафа та метиленування відповідного естеру єнолу **25** за реакцією Сіммонса-Сміта (Схема 3). Виявилось, що в умовах реакції α-диметиленування циклопропанол **27** утворює 1-(1-діамантил)проп-2-енон (**28** вихід 67%), який при подальшій дії ДМСМ досить очікувано утворює відповідний циклопропілкетон **21** (Схема 4).

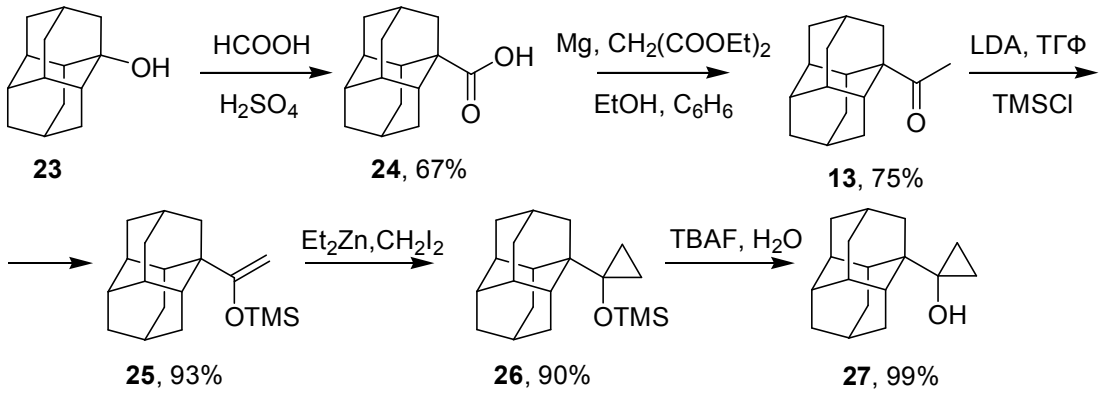


Схема 3. Синтез 1-діамантилциклопропанолу (**27**).

Таким чином, було експериментально доведено, що **27** може бути інтермедіатом реакції α-диметиленування. Слід відмітити, що за відсутності іліду, сполука **27** кількісно ізомеризується в кетон (**29**), що є характерним для циклопропанолів в присутності лугу.

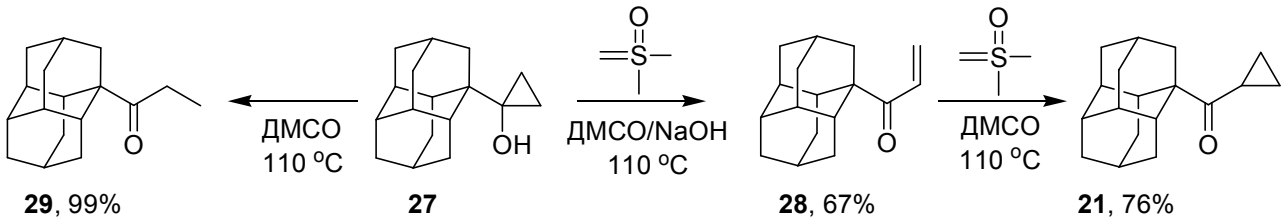


Схема 4. Утворення 1-діамантилциклопропілкетону (**21**) та 1-діамантилетилкетону (**29**).

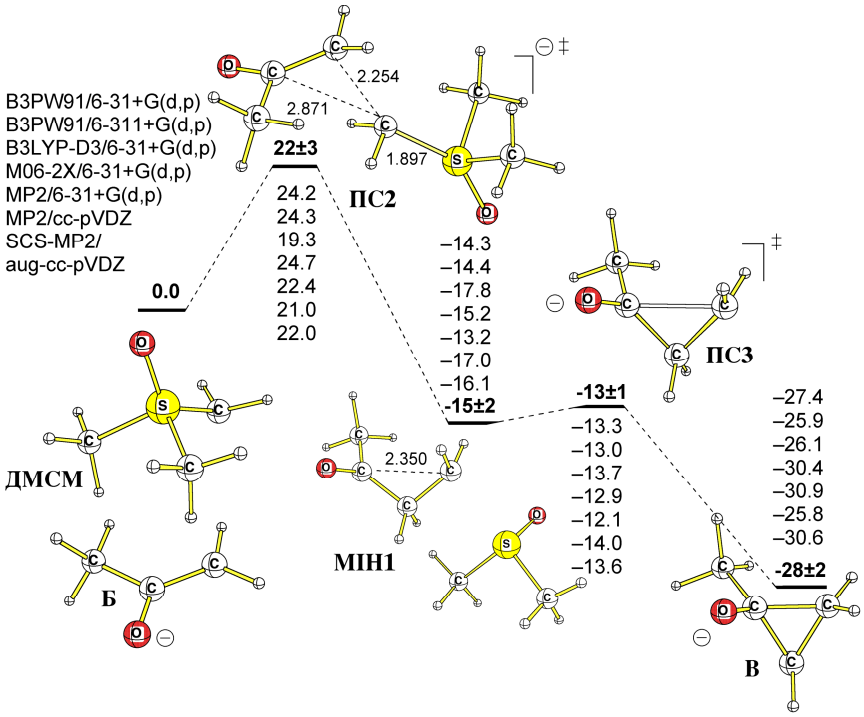


Рис. 1. Моделювання взаємодії ДМСМ з єнолят-аніоном ацетону на різних рівнях теорії. Відносна ΔH_{298} у ккал/моль; міжатомні відстані наведено у Å (B3PW91-PCM(ДМСО)/6-31+G(d,p)).

Найбільш суперечливою стадією запропонованої схеми реакції залишається атака електронно-збагаченого ДМСМ на негативно заряджений єнолят-аніон **Б** (Схема 2). Для виявлення деталей цього перетворення, були проведені квантово-хімічні розрахунки атаки ДМСМ на єнолят-аніон ацетону, як модельної карбонільної сполуки (Рис. 1). Виявилось, що бар'єр атаки ДМСМ на єнолят-аніон в залежності від методу розрахунку складає 22±3 ккал/моль. Геометрія **ПС2** вказує на зв'язування метиленової групи іліду з обома атомами карбону єнолят аніону, де відповідні відстані складають 2.254 та 2.871 Å (Рис. 1). Подальше утворення інтермедіату **МІН1** відбу-

вається екзотермічно (–16±2 ккал/моль) за рахунок високої термодинамічної стабільності ДМСО, що елімінується. Загальна екзотерміка реакції (**Б→В**) складає 28±2 ккал/моль, а її бар'єр у 22±3 ккал/моль свідчить про необхідність нагрівання, що відповідає експерименту. Оскільки геометрії перехідного стану та бар'єри для атаки ДМСМ на єнолят аніон ацетону (**ПС2**) та 1-діамантилметилкетону (**ПС4**) практично співпадають (Рис. 1 та 2), можна зробити висновок, що перетворення не є чутливим до стеричних ефектів, так як реагент атакує просторово-віддалений реакційний центр.

Було також локалізовано перехідні структури для відомих з літератури реакцій ДМСМ із ароматичними субстратами – нітробензеном (**ПС5**) та антраценом (**ПС6**) (Рис. 2). Для методу M06-2X, який зазвичай вдало моделює σ-π взаємодії, бар'єр (**ПС5**) складає 10.6 ккал/моль, що дуже близько до результатів розрахунків методом MP2 (12.0 ккал/моль) та відповідає експериментальним даним, коли метилювання нітробензену ДМСМ відбувається за кімнатної температури. Значення бар'єрів на рівнях теорії B3LYP-D3 та B3LYP-D3(BJ) близькі до вищезгаданих, тоді як бар'єри B3LYP та B3PW91 очікувано завищені на ~ 5 ккал/моль. Бар'єр атаки ДМСМ на антрацен (**ПС6**) вищий в середньому на 5–7 ккал/моль у порівнянні з атакою на нітробензен. Це узгоджується з експериментом, де реакція відбувається при 100 °C. В цілому, геометрії перехідних структур, що описують С-метиленування єнолят-аніонів і ароматичних субстратів, споріднені, більш значні бар'єри для α-диметиленування кетонів обумовлюють необхідність проведення експерименту при температурі 110–130 °C.

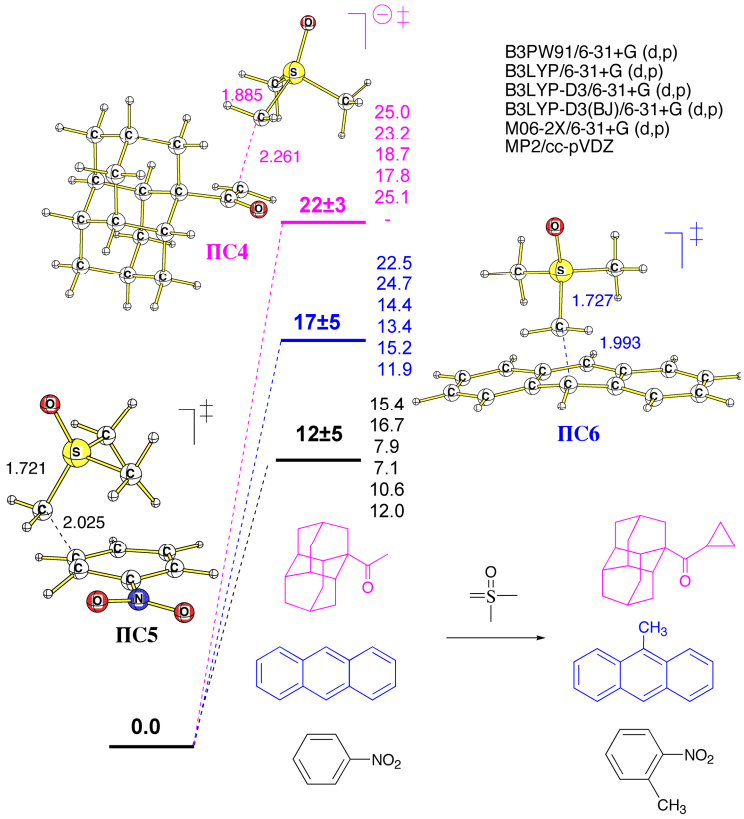


Рис. 2. Моделювання атаки ДМСМ на ароматичні субстрати. Відносна ΔH_{298} B3PW91-PCM(ДМСО)/6-31+G(d,p) у ккал моль$^{-1}$, міжатомні відстані наведено у Å.

1.2. Вплив кисню на перебіг реакції Корі-Чайковського зі стерично-ускладненими карбонільними сполуками

Як відмічалося, в умовах реакції Корі-Чайковського за наявності кисню, помірно просторово-ускладнений кетон **1** окиснюється, що знижує вихід цільових продуктів. Для значно більш стерично-ускладненого кетону **13** в присутності

кисню утворюється суміш продуктів, де основним є карбонова кислота **24** (Схема 5).

Подібні перетворення відомі з літератури і є характерними для окиснення кетонів у лужному середовищі, в результаті яких звичайно утворюються гідроксикетони та дикетони. Утворення кетооксетану **31** можна віднести до послідовного метиленування дикетону **32** – продукту окиснення 1-діамантилетилкетону (**29**), що утворюється в результаті перегрупування сполуки **27** (див. схему 4). Це додатково підтверджує, що циклопропанол **27** може утворюватися з кетону **13** в умовах реакції. Найбільш неочікуваним продуктом окиснення є 2-гідрокси-2-(1-діамантил)оцтова кислота (**30**), вихід якої за помірних температур та при відсутності ДМСМ сягає 75% (Схема 6). Такий зсув карбонільного фрагменту при утворенні кислоти **30** відбувається у результаті окиснення та перегрупування енолят-аніону **33** із подальшою енолізацією та виведенням альдегіду **36** з рівноваги за рахунок окиснення (Схема 6).

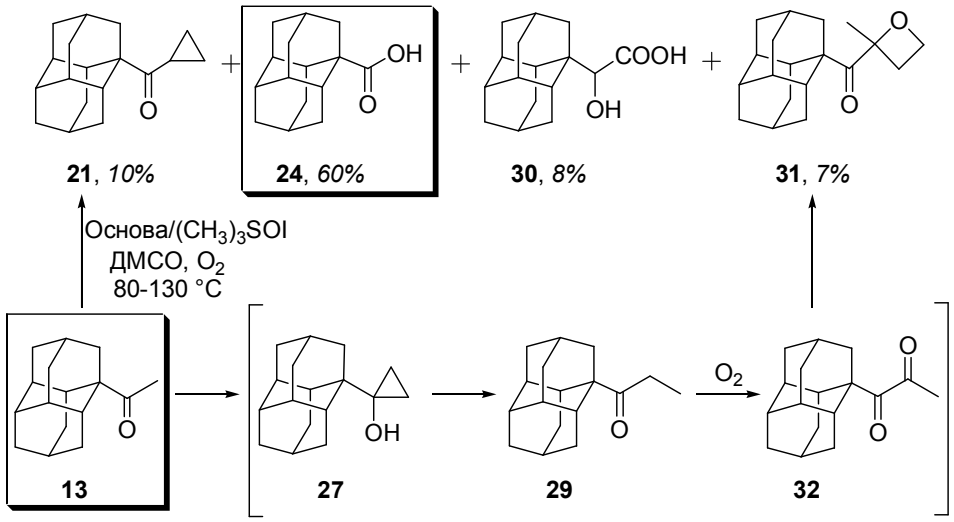


Схема 5. Взаємодія 1-діамантилметилкетону (**13**) з ДМСМ в присутності кисню.

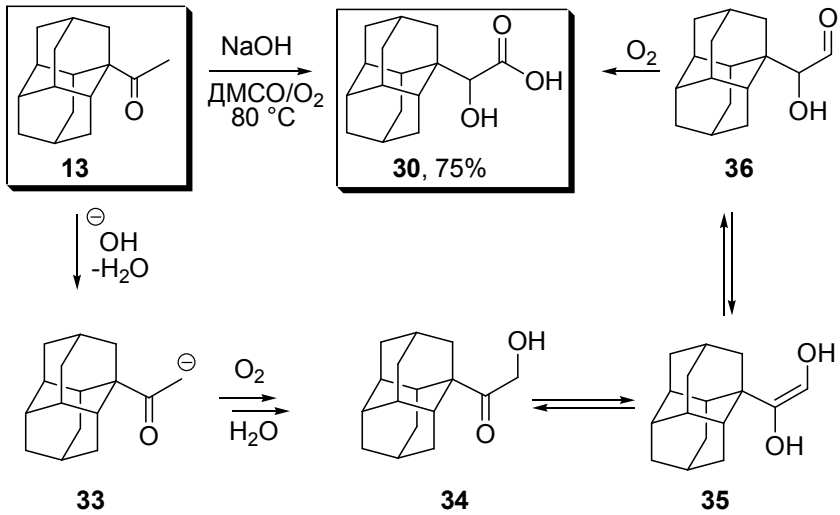


Схема 6. Утворення 2-гідрокси-2-(1-діамантил)оцтової кислоти (**30**).

Таким чином, було встановлено, що наявність об'ємного замісника біля карбонільної групи може суттєво впливати на напрям перетворення карбонільних сполук з ДМСМ. В залежності від стеричної навантаженості субстрату метилкетони в присутності надлишку основи можуть утворювати відповідні термінальні дієни або циклопропілкетони, за наявності кисню карбонові кислоти або α–гідроксикислоти з формальним зсувом карбонільного фрагменту. Така значна

відмінність у реакційній здатності карбонільних сполук потребувала подальшого дослідження впливу стеричних факторів на взаємодію з ДМСМ.

2. Просторово-ускладнені кетони в реакції Корі-Чайковського

Незважаючи на численні синтетичні дані, ґрунтовні дослідження механізму переносу метиленової групи від сульфоксонієвих ілідів, а також впливу стеричного фактору на перебіг реакції не проводилися. Для найбільш синтетично цінного метиленування карбонільних сполук запропонована двостадійна схема реакції коли на першій стадії реагент атакує тригональний атом карбону з утворенням бетаїну (**MIH2**), який за рахунок внутрішньомолекулярної S_N2 реакції утворює відповідний оксиран (Схема 7).

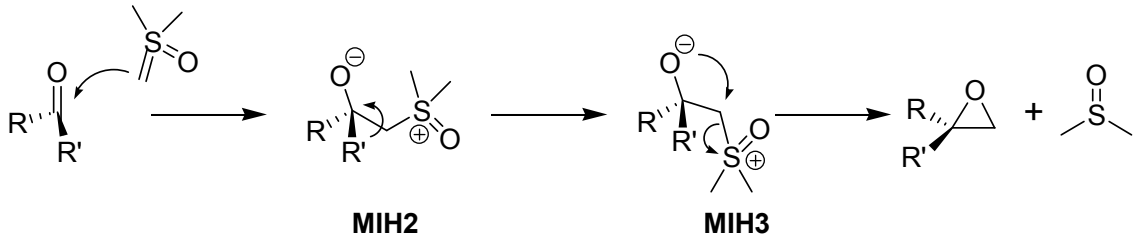


Схема 7. Можливі інтермедіати в реакції Корі-Чайковського з ДМСМ.

Однак, детальні дослідження аналогічних перетворень сульфонієвих ілідів відомі з літератури свідчать, що реакція відбувається у три стадії: на першій стадії реагент атакує карбонільну групу з рівноважним утворенням *цис*-бетаїну (**MIH2**), який на другій стадії шляхом обертання навколо С–С зв'язку утворює *транс*-конформер **MIH3**. Тільки останній, може циклізуватися за рахунок внутрішньомолекулярної S_N2 реакції. (Схема 7).

Нами було проведено комп'ютерне моделювання метиленування карбонільних сполук ДМСМ та досліджено вплив структури субстрату на перебіг реакції. Розрахунки проводилося DFT-методами M06-2X, B3PW91, B3LYP та B3LYP-D3 із врахуванням впливу розчинника (Polarized Continuum Model (PCM), ДМСО). Використання цієї моделі обумовлено високою поляризованістю бетаїнових інтермедіатів. Як модельні карбонільні сполуки було обрано алкілметилкетони що містять об'ємну групу – адамантан – та його гомолог діамантан (сполуки **1** та **13**) (Рис. 3).

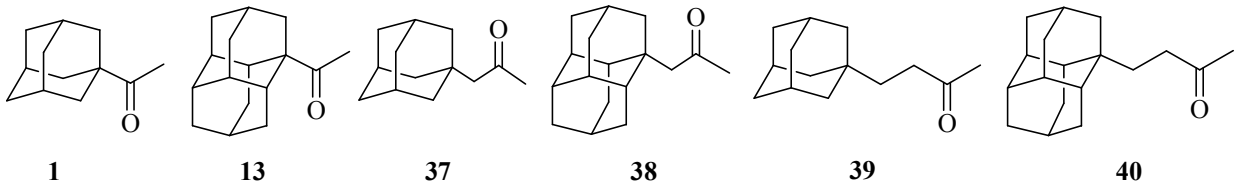


Рис. 3. Модельні кетони для дослідження впливу замісника на метиленування карбонільної групи ДМСМ.

Послідовне віддалення замісників на додаткову метиленову групу та варіювання їх об'єму (адамантил-, 1-діамантил-) дозволяє контрольовано змінювати стеричне навантаження на карбонільну групу субстратів (сполуки **37**–**40**). Атака ДМСМ на >C=O фрагмент модельних кетонів **1**, **13**, **37**–**40** відбувається через подібні за геометрією перехідні структури (**ПС6**, Рис. 4). Було виявлено два ос-

новні напрями атаки реагенту (*цис*- та *транс*-) на карбонільну групу, що відповідають розташуванню атомів сірки та карбонільного кисню щодо новоутвореного С–С зв'язку. За рахунок сприятливої взаємодії S•••O, *цис*-атака реагенту для всіх модельних кетонів на ~3 ккал/моль вигідніша ніж *транс*-атака. Для діамантильних похідних бар'єр атаки реагенту на карбонільну групу збільшується від 15.8 ккал/моль для помірно (кетон **38**) до 23.4 ккал/моль для значно (кетон **13**) стерично-ускладнених субстратів. Схожа закономірність спостерігається і для похідних адамантану - кетонів **1**, **37**, **39**, де атака реагенту ускладнюється при наближенні об'ємного замісника до карбонільної групи (Рис. 4).

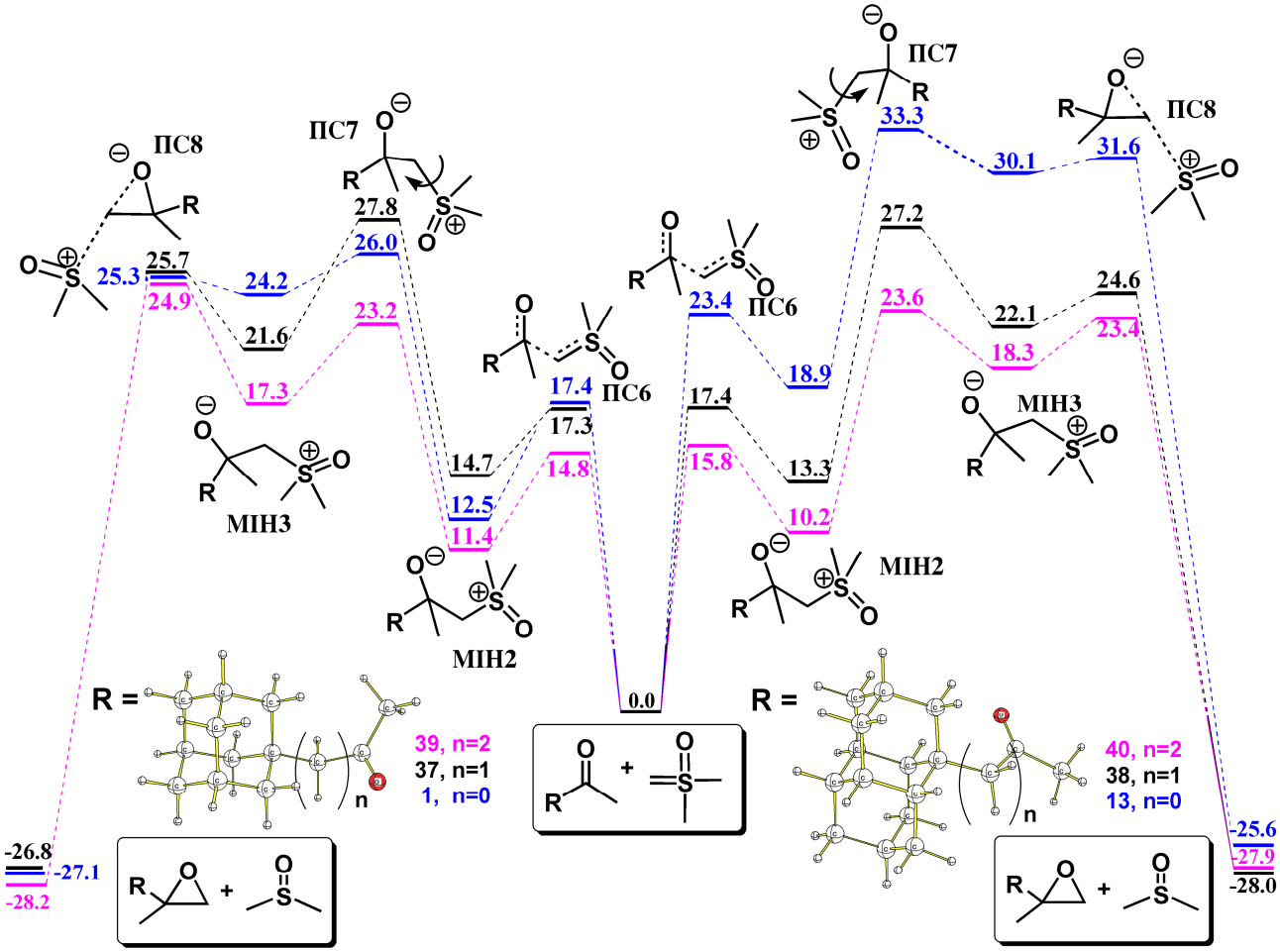


Рис 4. Атака ДМСМ на модельні кетони. Відносні ΔG_{298} разраховані методом M06-2X PCM(ДМСО)/6-31+G(d,p) у ккал/моль.

В результаті атаки ДМСМ на модельні метилкетони утворюються відповідні *цис*-бетаїни (**МІН2**) відносна стабільність яких у ряду діамантильних похідних збільшується з віддаленням замісника від карбонільної групи. В ряду адамантильних похідних *цис*-бетаїн адамантилацетону (**37**) дестабілізований на ~2.5 ккал/моль порівняно з відповідним *цис*-бетаїном адамантилметилкетону (**1**). Це обумовлено несприятливими невалентними контактами в *цис*-бетаїні кетону **37**. Так, найкоротша відстань між воднем метильної групи ацетильного фрагменту та воднем –CH_2– групи каркасу складає 2.038 Å для кетону **37**, та 2.140 Å для кетону **1** (Рис 5). При цьому, найбільший внесок у дестабілізацію **МІН2** кетону **37** вносить відштовхування між атомом кисню карбонільної

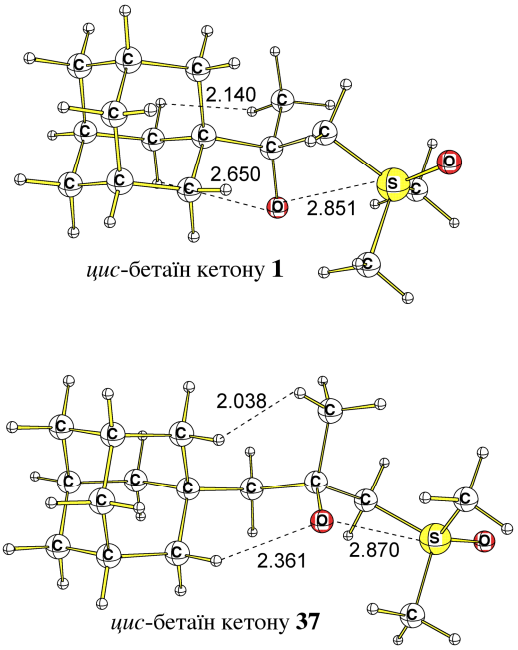


Рис. 5. Цис-бетаїни кетонів **1** та **37** M06-2X-PCM(ДМСО)/6-31+G(d,p) у ккал моль$^{-1}$, міжатомні відстані наведено у Å.

групи та $–CH_2–$ групою каркасу (відстань між якими 2.361 Å), яке посилюється при тетраїдизації атому карбону в реакції з ДМСМ. Вочевидь, такий тип несприятливої взаємодії (γ-ефект) не спостерігається у відповідному інтермедіаті адамантилметилкетону (**1**) в **MIH2** де відстань складає 2.650 Å. Утворення оксирану з *цис*-бетаїну через внутрішньо-молекулярну S_N2 реакцію ускладнюється високими бар'єрами перетворення, тому елімінування ДМСО відбувається через утворення відповідних *транс*-форм (**MIH3**, Рис. 4). Перехід *цис*-бетаїну у *транс*-конформер відбувається в результаті обертання навколо ново-утвореного С–С зв'язку та потребує помірних бар'єрів у 13±2 ккал/моль для всіх модельних кетонів. При цьому відповідні **ПС7** є найбільш енергоємними на поверхні потенційної енергії (ППЕ) реакції. *Транс*-бетаїни менш стабільні за їх *цис*-конформери на 9±3 ккал/моль, оскільки в перших відсутня стабілізуюча взаємодія між сульфоксонієвою та карбонільною групами (див. Рис. 5). Подальша циклізація *транс*-бетаїну відбувається через **ПС8** з утворенням відповідних оксиранів та виділенням 25–28 ккал/моль, що зумовлено високою термодинамічною стабільністю ДМСО, що елімінується. Слід окремо зауважити, що при включенні в розрахунки протонних розчинників (метанолу) бар'єр реакції зменшується приблизно на 3 ккал/моль за рахунок часткового протонування карбонілу та бетаїну. Крім того, було виявлено специфічний стеричний ефект для похідних адамантану, коли формально більш стерично-навантажений кетон **1** повинен реагувати швидше, ніж його старший гомолог **37**. Таким чином, розрахунки вказують на значний внесок стеричного ефекту в перебіг реакції Корі-Чайковського, та є важливими з точки зору співвідношення топології ППЕ з визначенням лімітуючої стадії хімічної реакції. Це робить необхідним апробацію експериментом відносної реакційної здатності модельних кетонів. Для експериментальної оцінки впливу замісника на перебіг реакції Корі-Чайковського та виявлення стадії, що визначає результат перетворення було досліджено взаємодію модельних кетонів **1**, **13**, **37–40** з ДМСМ методом конкуруючих реакцій. Така методика одночасного введення субстратів в реакцію дозволяє уникнути впливу коливань температури, що виникає при проведенні експериментів із окремими кетонами. Окрім цього, зникає необхідність у точному відстеженні зміни концентрації реагенту, оскільки достатньо знати миттєву концентрацію вихідних речовин або продуктів. Для розрахунку відносної реакційної здатності модельних кетонів використовувалась формула (1), у якій k_x та k_y – це константи швидкості для кетонів y та x, відподвідно; n_{y0} – початкова кі-

лькість кетону y; n_y – миттєва кількість кетону y; n_{x0} – початкова кількість кетону x; n_x – миттєва кількість кетону x. Було окремо досліджено відносну реакційну здатність адамантильних **1**, **37**, **39** та діамантильних **13**, **38**, **40** кетонів, а також проведено ряд крос-експериментів. Для перехресного експерименту було обрано кетони **1**, **13**, **37**, **38** в яких об'ємний замісник знаходиться в α- та β-положенні до реакційного центру (Рис. 6). Для визначення відносної реакційної здатності значення для адамантилметилкетону **1** (рис. 7) було прийняте за одиницю.

$$\frac{k_x}{k_y} = \frac{\log \frac{n_{y0}}{n_y}}{\log \frac{n_{x0}}{n_x}} \quad (1)$$

В цілому, експериментальні данні добре узгоджуються з розрахунковими. Так, 1-адамантилацетон (**37**) реагує у 3 рази швидше, ніж його діамантильний гомолог **38** (коефіцієнти відносної реакційної здатності дорівнюють 0.26 та 0.09 відповідно, Рис. 7). Виявлена нами при комп'ютерному моделюванні аномалія, коли метиладамантилкетон (**1**) реагує через нижчий бар'єр за його формально менш стерично-ускладнений гомолог адамантилацетон (**37**) підтвердилася експериментально: кетон **1** реагує приблизно в 3 рази швидше за **37** (k_{37}/k_1 = 0.26). Досить очікувано 4-(1-діамантил)бутанон-2 (**40**) та 4-(1-адамантил)бутанон-2 (**39**) найшвидше реагують із ДМСМ, їх коефіцієнти відносної реакційної здатності дорівнюють 2.67 та 2.23, відповідно (Рис. 7) – віддалення об'ємного замісника пришвидшує реакцію.

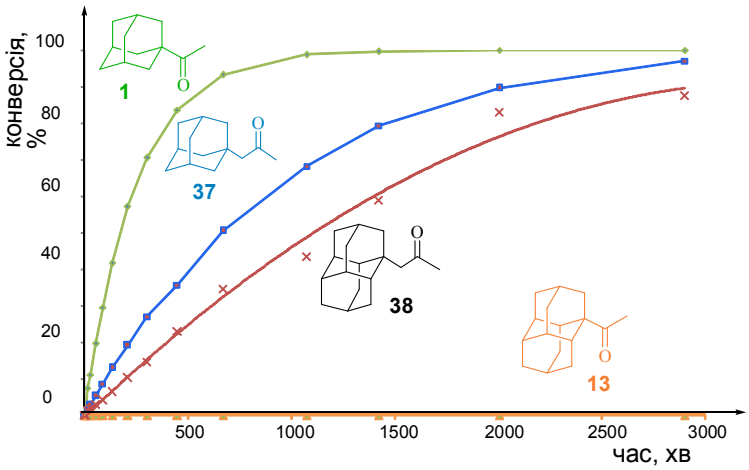
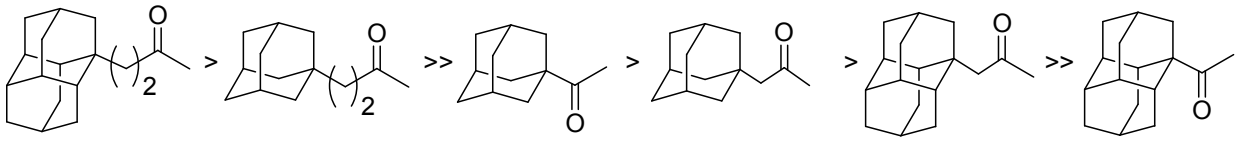


Рис. 6. Залежність конверсії модельних кетонів **1, 13, 37, 38** в реакції з ДМСМ від часу за даними ГХМС.

Таким чином, нами було виявлено, що атака ДМСМ на карбонільні сполуки відбувається через близькі за геометрією перехідні стани незалежно від стеричної навантаженості субстрату. У випадку β-заміщенних карбонільних сполук тетраїдизація реакційного центру ускладнюється за рахунок «γ-ефекту», що призводить до зменшення відносної стабільності ПС атаки на карбоніл та *цис*-бетаїнів, що утворюються. Елімінування ДМСО від *цис*-бетаїнів затруднене кінетично, тому замість внутрішньомолекулярної циклізації відбувається обертання навколо С–С зв'язку, що приводить до *транс*-конформеру, який здатен елімінувати ДМСО через близькі за енергією **ПС8**. Для всіх модельних кетонів саме конформаційний перехід між бетаїнами, а не атака на карбоніл лімітує реакцію. Бар'єр відповідного переходу між конформерами бетаїну обумовлений зникненням зв'язуючої взаємодії між сульфоксонієвою та карбонільною групами, а також стеричною навантаженістю субстрату.

Загалом, чим ближче розташований об'ємний замісник до реакційного центру, тим вищий за відносною енергією відповідний ПС, і тим повільніше протікає

реакція метиленування (Рис. 7). В той же час, на помірних відстанях стеричний ефект практично не впливає на бар'єр реакції.



	40	**39**	**1**	**37**	**38**	**13**
k_x/k_1	2.67	2.23	1	0.26	0.09	0
$\Delta G^{\ddagger}_{298}$	23.6	23.2	27.8	26.0	27.6	33.3

Рис. 7. Відносна реакційна здатність кетонів **1**, **13**, **37–40** у реакції з ДМСМ та розраховані вільні енергії активації (M06-2X-PCM(ДМСО)/6-31+G(d,p) у ккал/моль для **ПС7**).

Тому слід очікувати, що для послідовного метиленування ДМСМ, коли сульфоксонієвий фрагмент, що обертається навколо С–С зв'язку віддаляється від замісників, вплив стеричного ефекту буде мінімальним.

2.3 Послідовне розширення оксациклів ДМСМ

На прикладі кетону **1** було виявлено, що в умовах надлишку реагенту за кімнатної температури помірно просторово-ускладнений субстрат легко утворює відповідний оксиран (див. вище). При цьому при підвищенні температури відбувається послідовне метиленування та замість оксирану утворюється його наступний гомолог – оксетан. Можна припустити, що при подальшому підвищенні температури продуктом реакції буде вже 5-членний оксацикл – оксолан (Рис. 8). Більш того, у бетаїні, що утворюється при метиленуванні оксетану, С–О$^-$ группа віддалена від сульфоксидної на три С–С зв'язки, що мінімізує стеричний вплив замісників, як це вже було показано на прикладі метиленування кетонів **39** та **40**.

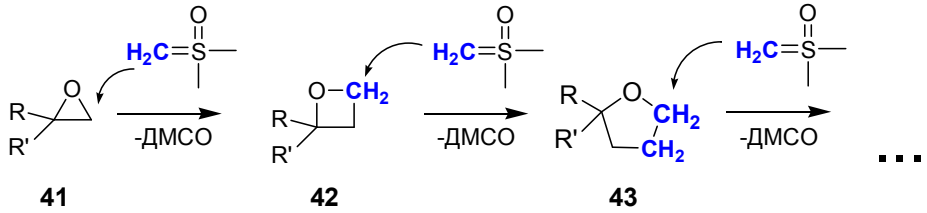


Рис. 8. Метиленування оксациклів ДМСМ.

Було теоретично досліджено можливість послідовного розширення оксациклів ДМСМ на MP2 та B3LYP рівнях теорії у газовій фазі та використовуючи модель PCM (ДМСО) (Рис. 9). Виявилось, що при переході від трьох- до п'ятичленного оксациклу бар'єр реакції метиленування зростає і розширення оксолану **46** в оксан **47** ускладнюється кінетично (бар'єр 38 ккал/моль). Таке зростання енергії активації пов'язане зі зменшенням зв'язування між реактантами, за що відповідає ВЗМО-2 (за результатами NBO аналізу). Зокрема, внесок *p*-орбіталі оксациклу у ВЗМО-2 зменшується при переході від **ПС9** до **ПС11** та **ПС13** (орбітальні діаграми наведені в диссертаційній роботі). При цьому атака ДМСМ відбувається регіоселективно, а хіральний центр не приймає участі у перетворенні (Рис. 8). Таким чином, можна припустити, що реакція буде відбу-

ватися стереоспецифічно, що відкриває шлях до оптично-активних оксациклів через метиленування їх нижчих оптично-активних гомологів ДМСМ.

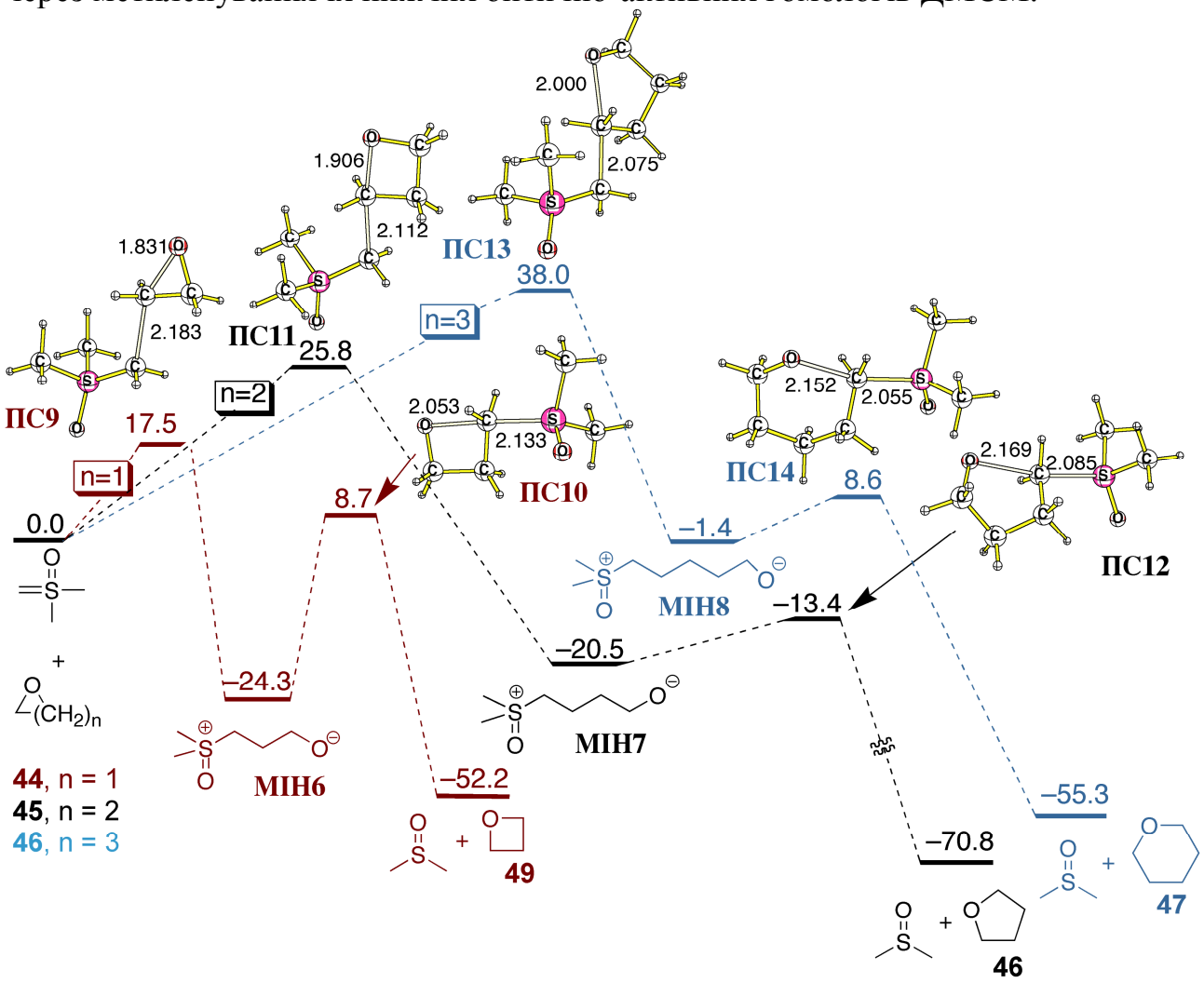


Рис. 9. Метиленування оксирану (**44**), оксетану (**45**) та оксолану (**46**) ДМСМ. Відносна ΔH_{298} MP2-PCM(ДМСО)/6-31+G(d,p), ккал/моль, міжатомні відстані наведено у Å.

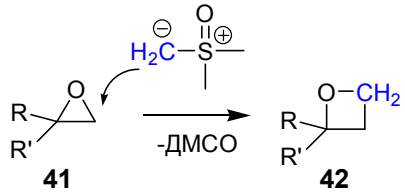
Оптично-активні оксацикли є складовими багатьох біологічно-активних сполук. Незважаючи на те, що розроблено багато методів отримання хіральних оксиранів, існує лише декілька методів синтезу оптично-активних оксетанів. Ці підходи зазвичай багатостадійні та вимагають використання важкодоступних реагентів.

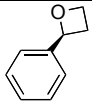
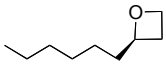
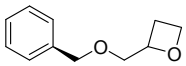
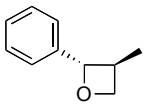
Враховуючи, що оксетани також є ключовими фрагментами багатьох біологічно-активних сполук (наприклад, оксетановий фрагмент обумовлює протипухлинну активність таксолу), а також важливими інтермедіатами в органічному синтезі, ми детально дослідили синтетичний потенціал послідовного метиленування оксациклів.

На прикладі метиленування ароматичних та аліфатичних оптично-активних оксиранів ДМСМ нами експериментально підтверджено, що в присутності 1.6–2-кратного надлишку ДМСМ розширення оксациклу відбувається регіо- та стереоспецифічно (Табл. 2). Оскільки оптично-активні оксолани також є ключовими структурними фрагментами багатьох біологічно-активних сполук, наприклад, моносахаридів, простагландинів, ізофлавоноїдів, було також досліджено мож-

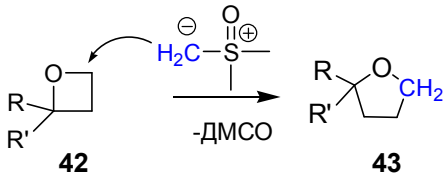
ливість подальшого метиленування утворених оксетанів до відповідних оксоланів.

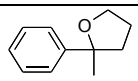
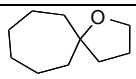
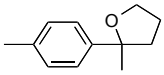
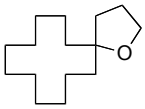
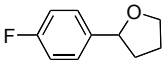
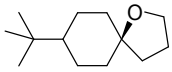
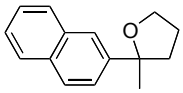
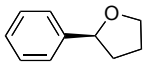
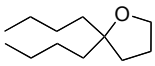
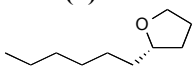
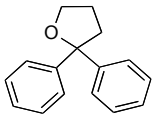
Таблиця 2. Метиленування оптично-активних оксиранів ДМСМ в ДМСО.



#	Продукт	Вихід, %
1	 (*R*)-**48**	85%, *ee*>99%
2	 (*R*)-**49**	91%, *ee*>99%
3	 (*R*)-**50**	80%, *ee*>99%
4	(*R*)-**51**	88%, *ee*>99%
5	 (*R*)-**52**	сліди, *ee* не визначено

Таблиця 3. Метиленування оксетанів ДМСМ в ДМСО.



#	Продукт	Вихід, %	#	Продукт	Вихід, %
1	 **53**	81%	7	 **59**	84%
2	 **54**	87%	8	 **60**	91%
3	 **55**	56%	9	 **61**	85%
4	 **56**	65%	10	 (***S***)-**62**	83%, ee>99%
5	 **57**	87%	11	 (***S***)-**63**	79%, ee>99%
6	 **58**	76%			

Виявлено, що при використанні 6-кратного надлишку реагенту та жорсткіших реакційних умов (збільшення температури, надлишок основи) можливе подальше розширення оксетану до оксолану (Табл. 3). Це повністю узгоджується з розрахунками, коли бар'єр реакцій метиленування збільшується від 17.5 ккал/моль для оксиранів до 25.8 ккал/моль для оксетанів. Запропонований новий метод синтезу п'ятичленних оксациклів з використанням ДМСМ є регіоселективним та стереоспецифічним. Подальше збільшення температури та надлишку реагенту не приводить до утворення шостичленного оксану, що відповідає розрахунковим даним, де метиленування оксолану ДМСМ затруднене надто високим енергетичним бар'єром реакції.

ВИСНОВКИ

Досліджено послідовне С-метиленування оксациклів та метилкетонів з використанням ДМСМ та запропоновано механізми цих перетворень. Виявлено, що реакційні умови та стерична навантаженість субстратів є ключовими фактора-

ми, що визначають напрям перебігу реакції карбонільних сполук та оксациклів з ДМСМ.

1. Досліджено вплив температури, співвідношення реагентів та структури субстратів на склад продуктів реакції метиленування стерично-ускладненних карбонільних сполук ДМСМ. Показано, що надлишок основи приводить до утворення сірковмісних похідних, тоді як її недостача – до ненасичених вуглеводнів.

2. Продемонстровано, що підвищення температури та надлишок основи відкривають альтернативний шлях перетворення просторово-ускладнених метилкетонів із ДМСМ, який приводить до утворення циклопропілкетонів як результату послідовного α-метиленування. Теоретично та експериментально досліджено механізм нової реакції α-диметиленування і запропоновано, що схема може включати метиленування єнолят-аніону ДМСМ. Продемонстровано, що така реакція з електронно-збагаченими субстратами має загальний характер для ДМСМ.

3. Виявлено, що для стерично-ускладненого 1-діамантилметилкетону аеробне окиснення в лужному середовищі відбувається із перегрупуванням і селективно приводить до утворення α-гідроксикарбонової кислоти.

4. Показано, що об’ємні замісники ускладнюють метиленування карбонільних сполук ДМСМ (реакція Корі-Чайковського). Експериментально та теоретично з урахуванням ефектів середовища досліджено вплив замісника та показано, що такі групи, як 1-діамантил та 2,3,4,5,6-пентаметилфеніл повністю блокують метиленування карбонілу, ускладнюючи конформаційний перехід між бетаїнами, що проміжно утворюються.

5. Запропоновано новий препаративний метод синтезу оптично-активних оксетанів метиленуванням хіральних оксиранів, а також метод отримання оксоланів через послідовне метиленування ДМСМ. Показано, що перетворення відбуваються регіоселективно та стереоспецифічно. Проведені квантово-механічні дослідження механізмів гомологізації оксациклів показали, що розширення оксоланів в шестичленні оксани затруднене кінетично.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. **Barabash A. V.** Beyond the Corey Reaction II: Dimethylenation of Sterically Congested Ketones / **A. V. Barabash,** E. D. Butova, I. M. Kanyuk, P. R. Schreiner, A. A. Fokin // J. Org. Chem. – 2014. – Vol. 79, № 21. - P. 10669-10673. *(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук та написання статті).*

2. **Барабаш А. В.** Необычное аэробное окисление стерически-затрудненного 1-диамантилметилкетона / **А. В. Барабаш**, Н. А. Дидух, Н. А. Кибальный, Е. Д. Бутова, П. Р. Шрайнер, А. А. Фокин. // Ж. Орг. Хим. – 2014. – Т. 50, № 11. - С. 1701-1702. *(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук та написання статті).*

3. Fokin, A. A. Preparative Synthesis of Vinyl Diamondoids / A. A. Fokin, E. D. Butova, **A. V. Barabash,** N. N. Huu, B. A. Tkachenko, N. A. Fokina, P. R. Schreiner // *Synth. Comm*. – 2013. - Vol. 43, № 13. – P. 1772-1777. *(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук).*

4. Butova E. D. Stereospecific Consecutive Epoxide Ring Expansion with Dimethylsulfoxonium Methylide / E. D. Butova, **A. V. Barabash**, A. A. Petrova, C. M. Kleiner, P. R. Schreiner, A. A. Fokin // *J. Org. Chem*. – 2010. – Vol. 75, № 18. – P. 6229–6235. *(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук).*

5. Черныш Л. В. Селективный синтез монопроизводных 1,1-диадамантана / Л. В. Черныш, П. А. Гунченко, **А. В. Барабаш**, В. С. Гореславец, А. Г. Юрченко, А. А .Фокин // Ж. Орг. Фарм. Хім. – 2008. – Т. 6, №. 2 (22). – С. 48–51. *(Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень).*

6. Бутова Е. Д. Новые высокотемпературные превращения илидов серы / Е. Д. Бутова, **А. В. Барабаш,** П. Р. Шрайнер, А. А. Фокин, А. Г. Юрченко // XI Международная научно-техническая конференция «Перспективы развития химии и практического применения химии алициклических соединений», Волгоград, Россия, 3-6 июня 2008 г.: тезисы. – Волгоград, 2008. - С. 55.

7. **Барабаш А. В.** Получение замещенных фуранов в высокотемпературных превращениях илидов серы/диметилсульфоксоний метилида / **А. В. Барабаш**, О. А. Сысоева // 12 Конференція молодих вчених та студентів-хіміків південного регіону України, Одеса, 7–8 грудня 2009 р.: тези доповідей. – Одеса, 2009. - С. 7.

8. **Барабаш А. В.** Метиленирование оксетанов – новый метод получения 2,2-замещенных оксоланов / **А. В. Барабаш**, А. А. Петрова, К. Д. Бутова, А. А. Фокин // XXII Українська конференція з органічної хімії, Ужгород, 20-25 вересня 2010 р: тези доповідей. – Ужгород, 2010. - С. 78.

9. **Барабаш А. В.** Расширение хиральных оксиранов и оксетанов метилидом диметилсульфоксония / **А. В. Барабаш**, К. Д. Бутова, А. А. Фокин // IV українська конференція «Домбровські хімічні читання 2010», Львів, 17-20 травня, 2010 р.: тези доповідей. – Львів, 2010. - С. 24.

10. **Барабаш А. В.** Новый стереоселективный метод получения замещенных оксоланов / **А. В. Барабаш**, А. А. Петрова, К. Д. Бутова, А. А. Фокин // IV українська конференція «Домбровські хімічні читання 2010», Львів, 17-20 травня, 2010 р.: тези доповідей. – Львів, 2010. - С. 28.

11. **Барабаш А. В.** Последовательное расширение оксациклов метилидом диметилсульфоксония / **А. В. Барабаш**, А. А. Петрова, К. Д. Бутова, А. А. Фокин // III Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених з хімії та хімічної технології, Київ, 21-23 квітня 2010 р.: тези доповідей. – Київ, 2010. - С. 84.

12. **Барабаш А.** Препаративний метод синтезу вінілдіамондоїдів / **А. Барабаш,** Н. Хиу, Н. Дідух, К. Бутова, А. Фокін // Хімія та хімічні технології

2011(ССТ-2011), Львів, 24–26 листопада, 2011 р.: тези доповідей. – Львів, 2011. - С. 96.

13. **Barabash, A.** Steric Bulkiness of Diamondoidyl Substituents / **A**. **Barabash,** B. Biletskiy, Y. Maksimyuk, E. Butova, A. Fokin. // Хімія та хімічні технології 2011 (ССТ-2011), Львів, 24–26 листопада, 2011 р.: тези доповідей. – Львів, 2011. - С. 98.

14. **Barabash, A. V.** Sterically-Hindered Ketones in the Reaction with Dimethylsulfoxonium Methylide: Direct Methylenation of Enolate Anions / **A**. **V. Barabash,** K. D. Butova, A. A. Fokin // XXIII Українська конференція з органічної хімії, Чернівці, 16-20 вересня, 2013 р.: тези доповідей. – Чернівці, 2013. - D-45.

15. **Barabash, A**. **V.** Preparative Synthesis of Vinyl Diamondoids / **A**. **V**. **Barabash,** K. D. Butova, A. A. Fokin // XXIII Українська конференція з органічної хімії, Чернівці, 16-20 вересня, 2013 р.: тези доповідей. – Чернівці, 2013. - С-1.

16. Дідух Н. Автоокиснення єнолят-аніонів / Н. Дідух, **А. Барабаш**, К. Бутова, А. Фокін // Чотирнадцята наукова конференція "Львівські хімічні читання – 2013", Львів, 26–29 травня, 2013 р.: тези доповідей. – Львів, 2013. – С. О33.

17. Кибальный Н. А. Необычное аэробное окисление стерически-затрудненного 1-диамантилметилкетона / Н. А. Кибальный, **А. В. Барабаш**, Н. А. Дидух, Е. Д. Бутова, П. Р. Шрайнер, А. А. Фокин // V міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених з хімії та хімічної технології, Київ, 09-11 квітня, 2014 р.: тези доповідей. – Київ, 2014. - С. 80.

18. Kibalniy M. Preparative synthesis of alkyl diamondoids / M. Kibalniy, **A. Barabash** // XVII conference of young scientists and student-chemists of Southern region of Ukraine with international participation, Odessa, April 28th – May 1st, 2015: Book of Abstr. – Odessa, 2015. - C. 45.

19. Кібальний М. О. Аеробне окислення стерично-утрудненого 1-діамантилметилкетону / М. О. Кібальний, **А. В**. **Барабаш** // XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії з міжнародною участю, Дніпропентровськ, 19-21 травня 2015 р: тези доповідей. - Дніпропетровськ, 2015. - С. 153.

АНОТАЦІЯ

Барабаш А. В. Послідовні метиленування карбонільних сполук та оксациклів диметилсульфоксонійметилідом. — Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. Інститут органічної хімії НАН України, Київ, 2016.

Дисертація присвячена розширенню синтетичного потенціалу диметилсульфоксонійметиліду (ДМСМ) в перетвореннях, що включають перенос метиленової групи. Препаративно та кінетично досліджено метиленування кетонів, що мають різну стеричну навантаженність на карбоніл з ДМСМ (реакція Корі-Чайковського). Проведено комп'ютерне моделювання реакції кетонів з ДМСМ методами DFT та *ab initio* з використанням моделі PCM. Показано, що

лімітуючою стадією є перехід *цис*-бетаїну, що проміжно утворюється, в його *транс*-форму. Це перетворення затруднене для стерично навантажених кетонів, що інертні в реакції Корі-Чайковського. Підвищення температури та надлишок основи відкриває альтернативний шлях перетворення метилкетонів з ДМСМ, і приводить до циклопропілкетонів (α-диметиленування). Перша стадія включає атаку реагенту на єнолят-аніон кетону з подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією в циклопропанолят-аніон. Виявлено аналогії між α-диметиленуванням єнолят-аніонів та відомими С-метилюванням електронозбагаченних ароматичних систем з ДМСМ. Показано, що в присутності кисню реакція Корі-Чайковського за підвищених температур приводить до селективного утворення α-гідроксикарбонових кислот як продукту окиснення з формальним зсувом карбонільної групи. Запропоновано препаративний метод отримання оксоланів метиленуванням відповідних оксетанів ДМСМ. Продемонстровано, що перетворення відбувається регіо- та стереоспецифічно. Комп'ютерне моделювання свідчить, що подальше метиленування оксоланів у відповідні оксани затруднене кінетично.

Ключові слова: реакція Корі-Чайковського, димелсульфоксонійметилід, метиленування, стеричний ефект, бетаїн, механізм, селективність, аеробне окиснення

АННОТАЦИЯ

Барабаш А. В. Последовательные метиленирования карбонильных соединений и оксациклов диметилсульфоксонийметилидом. — Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия (Институт органической химии НАН Украины, Киев, 2016).

Диссертация посвящена расширению синтетического потенциала диметилсульфоксонийметилида (ДМСМ) в превращениях, включающих перенос метиленовой группы. Препаративно и кинетически исследовано метиленирования (реакция Кори) ряда модельных кетонов различающихся стерической нагруженностью карбонила. Проведено компьютерное моделирование реакции кетонов с ДМСМ методами DFT и *ab initio* с использованием модели PCM. Показано, что лимитирующей стадией является превращение промежуточно-образующегося *цис*-бетаина в его *транс*-форму и это превращение затруднено для стерически-нагруженных кетонов, инертных в реакции Кори. Повышение температуры и избыток основания открывает альтернативные пути превращения метилкетонов с ДМСМ и приводят к циклопропилкетонам (α-диметиленирование). Предложено, что ключевая стадия превращения включает атаку реагента на енолят-анион кетона с последующей внутримолекулярной циклизацией в циклопропанолят-анион. Выявлены аналогии между диметиленированием енолят-анионов и известным ранее С-метилированием электронно-обогащенных ароматических систем ДМСМ. Исследовано влияние кислорода на протекание реакции Кори при повышенных температурах и показано, что

окисление может происходить со сдвигом карбонильной группы и селективным образованием α-гидроксикарбоновых кислот. Предложен препаративный метод получения оксоланов метиленированием соответствующих оксетанов ДМСМ. Обнаружено, что превращение протекает регио- и стереоспецифично. Компьютерное моделирование реакции метиленирования оксациклов свидетельствует о том, что последующая гомологизация оксоланов в шестичленные оксаны затруднена кинетически.

Ключевые слова: реакция Кори-Чайковского, диметилсульфоксонийметилид, метиленирование, стерический эффект, бетаин, механизм, селективность, аэробное окисление.

SUMMARY

Barabash A. V. Consecutive methylenations of carbonyl compounds and oxacycles with dimethylsulfoxonium methylide. – Manuscript.

Thesis seeking the PhD degree in chemistry, speciality 02.00.03 – organic chemistry. Institute of Organic Chemistry NAS of Ukraine, Kiev, 2016.

The work extends the dimethylsulfoxonium methylide (DMSM) synthetic potential as a methylene transfer reagent. Methylenation of various sterically congested ketones with DMSM (Corey reaction) was studied experimentally and computationally at the DFT and *ab initio* levels of theory utilizing the PCM model. The limiting step involves a transformation of intermediate *cis*-betaine to its *trans*-conformer. The latter transformation is hampered for highly sterically congested ketones that are inert under the Corey reaction conditions. The excess of base and temperature increase open an alternative reaction channel that leads to corresponding cyclopropyl ketones instead (α-dimethylenation). The suggested initial reaction step involves an attack of the reagent onto the ketone enolate followed by the intramolecular cyclization into cyclopropanolate anion. This reaction parallels the well-established C-methylenations of electron-enriched aromatics with DMSM. In the presence of oxygen under high temperatures the reaction selectively gives α-hydroxy acetic acids as a result of aerobic oxidation with formal shift of the carbonyl group. New and general method for the regio- and stereospecific preparation of oxolanes through the methylenation of respective oxetanes with DMSM was developed. Computations suggest that further ring expansions of oxolanes to the six-membered oxanes are hampered kinetically.

Key words: Corey-Chaykovsky reaction, dimethylsulfoxonium methylide, methylenation, steric effect, betaine, mechanism, selectivity, aerobic oxidation