

Кособоков Михаил Дмитриевич

«Функционализованные (дифторметил)триметилсилильные реагенты»

02.00.03

химические науки

Д 002.222.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

тел. (499) 137-13-79

e-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Предполагаемая дата защиты: 17 июня 2014 года

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института aid.ioc.ac.ru:

8 апреля 2014 года

Дата приема к защите: 11 апреля 2014 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК vak2.ed.gov.ru: 14 апреля 2014 года

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУКИ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
ИМ. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)**

на правах рукописи



**Кособоков
Михаил Дмитриевич**

**ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ
(ДИФТОРМЕТИЛ)ТРИМЕТИЛСИЛИЛЬНЫЕ РЕАГЕНТЫ**

02.00.03 - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва - 2014

Работа выполнена в Лаборатории функциональных органических соединений
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук
(ИОХ РАН).

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ: **Дильман Александр Давидович**
д.х.н., заведующий лабораторией
функциональных органических соединений
№8 ИОХ РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ
ОППОНЕНТЫ: **Сосонюк Сергей Евгеньевич**
к.х.н., доцент кафедры органической химии
химического факультета МГУ
им. М.В. Ломоносова

Колдобский Андрей Борисович
д.х.н., в.н.с., Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки Институт
элементоорганических соединений
им. А.Н. Несмеянова Российской академии
наук (ИНЭОС РАН)

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
профессионального образования "Санкт-
Петербургский государственный
университет"

Защита состоится 17 июня 2014 года, в 12:30 на заседании Диссертационного
совета Д 002.222.01 по химическим наукам при федеральном государственном
бюджетном учреждении науки Институте органической химии
им. Н.Д. Зелинского по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, 47,
конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ им. Н.Д. Зелинского
РАН и на сайте Института <http://aid.ioc.ac.ru>

Автореферат разослан 5 мая 2014 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенных гербовой печатью, просим
направлять по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, 47, ученому
секретарю Диссертационного совета ИОХ РАН.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
Д 002.222.01 при ИОХ РАН
доктор химических наук



Л. А. Родиновская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность темы. Важность фторорганических соединений в самых различных областях, таких как фармацевтическая промышленность, агрохимия и науки о материалах, вызывает повышенный интерес исследователей к развитию новых методов синтеза фторированных веществ. Особенно важны соединения, содержащие частично фторированную группу или всего один атом фтора. Поэтому разработка новых реагентов и методов, позволяющих легко вводить дифторсодержащий фрагмент в органическую молекулу, является очень актуальной задачей.

В качестве таких реагентов наибольшее распространение получили кремниевые производные, которые выступают как синтетические эквиваленты соответствующих фторзамещенных карбанионов. Действительно, силаны являются стабильными на воздухе соединениями, а их нуклеофильная реакционная способность проявляется только под действием активаторов – оснований Льюиса.

Наиболее изученным фторкремниевым реагентом является триметил(трифторметил)силан и его высшие аналоги (Me_3SiR_f), которые используются для введения соответственно трифторметильной и других перфторалкильных групп. Однако в последнее время интерес ученых, работающих в области фторированных нуклеофильных реагентов, начал смещаться в сторону силанов с общей формулой $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{X}$, содержащих функциональную группу. Так, были синтезированы несколько силанов с серо- и фосфорсодержащими заместителями ($\text{X} = \text{SPh}, \text{SO}_2\text{Ph}, \text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$), хотя реакции с их участием достаточно ограничены.

Расширение круга таких функционально-замещенных дифторированных реагентов, а также их использование в реакциях с различными электрофилами позволит получить серию новых соединений, которые трудно получить другими путями. Кроме того, наличие функциональной группы открывает возможности для последующих реакций.

Цель работы. Целью настоящей диссертационной работы являлись синтез и изучение функционально замещенных фторкремниевых реагентов. Достижение поставленной цели включало решение следующих основных задач:

- а) Синтез нового реагента — (триметилсилил)дифторацетонитрила.
- б) Изучение реакций образования С-С связей с участием функционализированных фторкремниевых реагентов в кислых и основных условиях.
- в) Создание новых подходов к синтезу фторированных гетероциклических систем на основе продуктов реакций фторкремниевых реагентов с электрофилами.

Научная новизна и практическая ценность.

Впервые получен и охарактеризован (триметилсилил)дифторацетонитрил по реакции внедрения дифторметилевого звена в связь кремний-углерод.

Разработана серия новых методов образования С-С связи, которые включают реакцию (триметилсилил)дифторацетонитрила с альдегидами и *N*-тозилиминами. Впервые систематически исследована реакция различных функционализированных фторкремниевых реагентов с имидами, содержащими у атома азота алкильный или бензильный заместитель, а также с енаминами.

Предложен новый подход к получению дифторзамещенных шестичленных гетероциклических соединений, основанный на сочетании трех компонентов – дифторцианометильного карбаниона, иминов и соединений с электрофильной двойной связью. Используя изоцианаты в качестве электрофильной компоненты, была получена серия 5,5-дифторзамещенных 4-иминотетрагидропиримидин-2(1*H*)-онов, показана возможность получения аналогов противоракового препарата 5-фторурацила. На основе *орто*-иодфенилизотиоцианата получены монофторзамещенные конденсированные гетероциклы пиримидо[1,6-*a*]бензимидазол-1(2*H*)-онового ряда. Используя в качестве электрофильной компоненты циануксусную кислоту, предложен простой способ получения фторированных 4-амино-5,6-дигидропиримидин-2(1*H*)-онов.

Публикации и апробация работы.

По материалам диссертации опубликовано 4 статьи (все статьи в изданиях, рекомендуемых ВАК) и 4 тезиса докладов. Результаты работы были представлены на конференциях:

3rd International symposium on organofluorine compounds in biomedical, materials, and agricultural sciences, Valencia, Spain, 20-24 May, 2012.

Modern trends in organometallic chemistry and catalysis, Moscow, Russia, 3-7 June, 2013.

Оргхим-2013, Санкт-Петербург, 17-21 июня, 2013.

Frontiers in Chemistry, Yerevan, Armenia, 25-29 August, 2013.

Структура и объём работы.

Материал диссертации изложен на 152 страницах и включает 93 схемы, 8 таблиц и 5 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Библиографический список состоит из 230 наименований.

Работа выполнена при поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для государственной поддержки российских ученых и по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации (гранты МД-1151.2011.3, МД-4750.2013.3) и Президиума Российской Академии наук (программа №8).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

В настоящей работе изучаются функционализированные фторкремниевые реагенты **1a-d** (Рис 1). В то время как силаны **1b-d** были известны ранее, реагент **1a** в литературе не был описан. Поэтому нашей первоначальной задачей был синтез этого нового соединения.

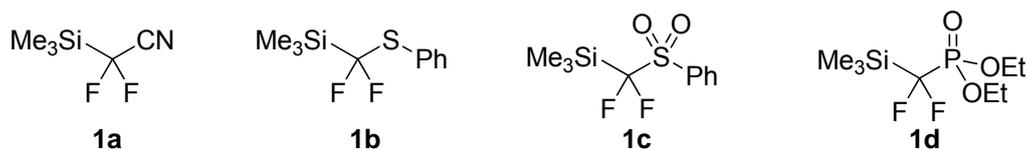


Рисунок 1. Фторкремниевые реагенты.

Затем были изучены новые методы образования С-С связи с участием реагентов **1a-d**, а также показаны трансформации получаемых при этом первичных продуктов в гетероциклические и ациклические фторсодержащие соединения.

1. Синтез нового фторкремниевого реагента – (триметилсилил)дифторацетонитрила.

В качестве исходного вещества для синтеза **1a** был выбран реагент Руперта-Пракаша (Me_3SiCF_3), который был восстановлен в соответствующий дифторметилсилан по литературной методике (Схема 1). Последующее радикальное бромирование $\text{Me}_3\text{SiCHF}_2$ с использованием системы $\text{HBr}/\text{H}_2\text{O}_2$ в водном растворе при освещении лампой накаливания привело к силану **2**. Нагревание силана **2** с триметилсилилцианидом в присутствии 5 мол % триэтилбензиламмонийхлорида приводило к чистой реакции, дающей на выходе эквимольную смесь силана **1a** и Me_3SiBr , которую оказалось сложно разделить перегонкой. Бромсилан связывали обработкой смеси окисью стирола. После перегонки был получен аналитически чистый силан **1a** с выходом 80% в виде прозрачной бесцветной жидкости.

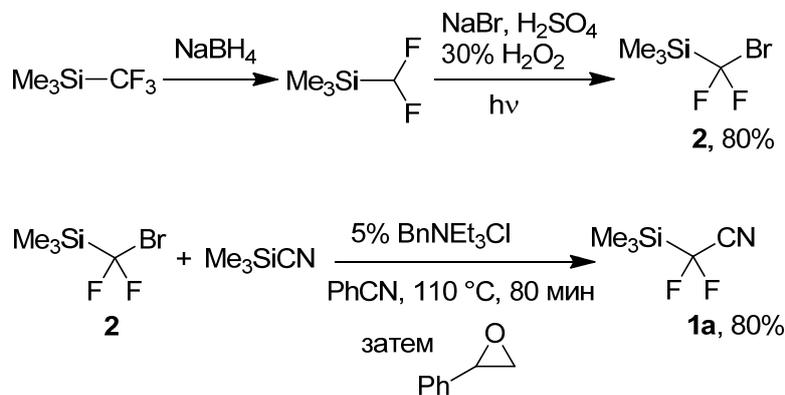


Схема 1. Синтез силана 1a.

2. Реакции нуклеофильного фторалкилирования в основных условиях.

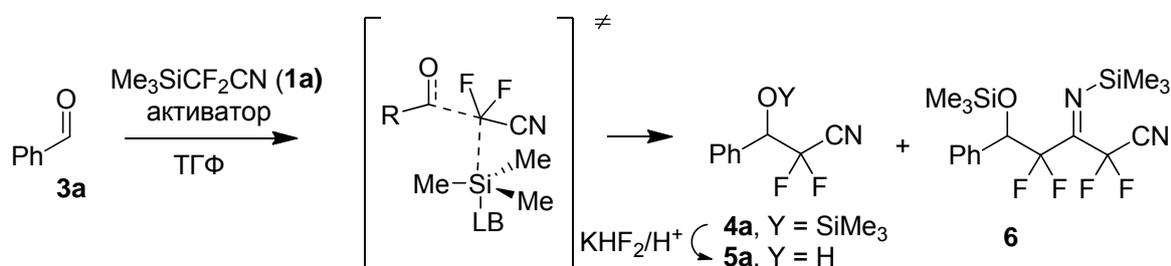
Поскольку для фторкремниевых реагентов характерны реакции с карбонильными соединениями, мы решили изучить взаимодействие силана **1a** с альдегидами. В качестве модельного субстрата был выбран бензальдегид **3a**, который вводился в реакцию с силаном в тетрагидрофуране с использованием 10 мол % различных активаторов. Сильные катализаторы, такие как $\text{Bu}_4\text{NPh}_3\text{SiF}_2$, CsF , или Bu_4NOAc инициировали быструю реакцию, которая, к нашему большому сожалению, давала не только ожидаемый продукт фторалкилирования **4a**, но и значительные количества примеси **6** (см. Табл. 1). Эта примесь, вероятно, получается в результате нуклеофильного присоединения **1a** к первичному продукту **4a**.

Нам не удалось сделать соединение **6** основным продуктом, так как увеличение количества силана **1a** в реакции приводило к сложной смеси продуктов. Соединение **6** также нельзя выделить хроматографически из-за его гидролитической неустойчивости. В лучшем случае нам удалось получить смесь соединений **4a** и **6**, содержащую 40% **6**, перегонкой реакционной смеси. Строение вещества **6** было установлено на основе анализа ЯМР спектров ^1H , ^{19}F , ^{13}C для этой смеси.

Применение ацетатов щелочных металлов позволило уменьшить количество побочного продукта **6**, хотя при этом и требовалось большее время реакции.

Оптимальным катализатором оказался ацетат лития. Реакция с ним проходила наиболее чисто и побочный продукт практически не образовывался. Для достижения полной конверсии брали 2 эквивалента силана **1a**, и после обработки реакционной смеси KHF_2 и трифторуксусной кислотой и колоночной хроматографии, выделяли конечный продукт **5a** с выходом 82%. (опыт №9 в Таблице 1). Наконец, была разработана наиболее быстрая и дешевая методика, в которой использовали всего 1.05 эквивалента силана **1a** при слегка повышенной температуре (50 °C). Время реакции в этом случае составляло 3 часа (опыт №10 в Таблице 1).

Таблица 1. Реакция силана **1a** с бензальдегидом.

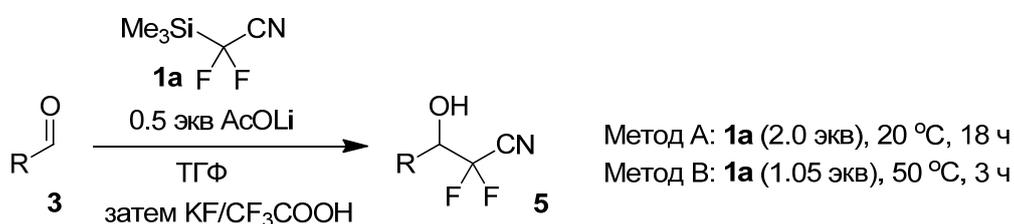


| № | Активатор | 1a , экв. | Условия | Конверсия 3a | 4a : 6 |
|----------------|---|------------------|-------------|-------------------------|----------------------|
| 1 | CsF, 10% | 1.3 | 0 °C, 1 ч | 80% | 11 : 1 |
| 2 | Bu ₄ NPh ₃ SiF ₂ , 10% | 1.3 | 0 °C, 1 ч | 87% | 15 : 1 |
| 3 | Bu ₄ NOAc, 10% | 1.3 | 0 °C, 1 ч | 73% | 14 : 1 |
| 4 | AcONa, 10% | 1.3 | 0 °C, 1 ч | 18% | >30 : 1 |
| 5 | AcONa, 10% | 1.3 | 20 °C, 24 ч | 96% | 14 : 1 |
| 6 | AcOK, 10% | 1.3 | 20 °C, 18 ч | >98% | 6 : 1 |
| 7 ^a | AcOK, 10% | 1.3 | 0 °C, 2 ч | 84% | 5 : 1 |
| 8 | AcOLi, 10% | 1.3 | 20 °C, 24 ч | 78% | >30 : 1 |
| 9 | AcOLi, 50% | 2.0 | 20 °C, 18 ч | 93% (82% ^b) | >30 : 1 |
| 10 | AcOLi, 50% | 1.05 | 50 °C, 3 ч | 95% (85% ^b) | >30 : 1 |

^a растворитель ДМФ. ^b Выход выделенного вещества **5a**.

В оптимальных условиях была проведена серия реакций силана **1a** с различными альдегидами (Таблица 2). Все исследованные субстраты, включая ароматические, гетероароматические, α,β -ненасыщенные и алифатические альдегиды давали хорошие выходы спиртов **5**. В реакции с ацетофеноном была замечена низкая конверсия (примерно 70%) и образование сложной смеси продуктов. Такой результат можно объяснить пониженной активностью карбонильной группы наряду с протекающей побочной реакцией первичного продукта.

Таблица 2. Фторалкилирование альдегидов.

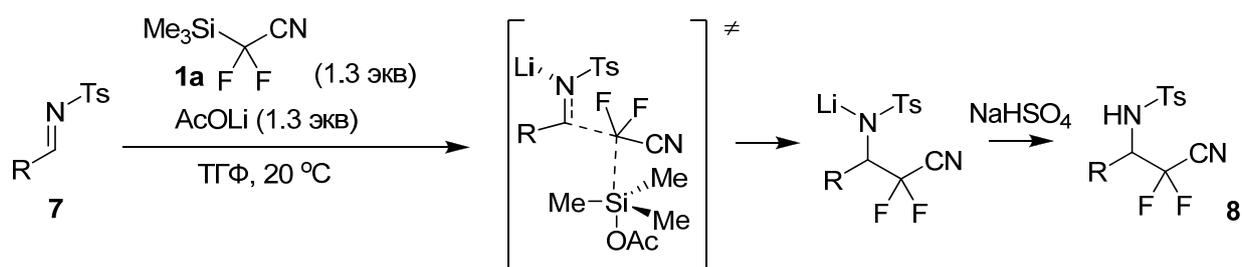


| № | Альдегид | Метод | 5 | Выход 5 , ^a % | № | Альдегид | Метод | 5 | Выход 5 , ^a % |
|---|----------|-------|-----------|---------------------------------|----|----------|-------|-----------|---------------------------------|
| 1 | | А | 5b | 70 | 10 | | А | 5j | 72 |
| 2 | | В | 5b | 77 | 11 | | В | 5j | 70 |
| 3 | | А | 5c | 75 | 8 | | А | 5h | 72 |
| 4 | | В | 5d | 60 | 9 | | А | 5i | 72 |
| 5 | | В | 5e | 84 | 12 | | А | 5k | 65 |
| 6 | | В | 5f | 72 | 13 | | В | 5k | 66 |
| 7 | | В | 5g | 73 | | | | | |

^a Выход выделенного вещества.

Затем мы сосредоточились на реакциях силана **1a** с субстратами, содержащими связь C=N. *N*-Тозилимины были введены в реакцию с **1a**, в этом случае для полной конверсии исходного имиона требовалось стехиометрическое количество активатора. Реакция проводилась с использованием 1.3 эквивалента силана и 1.3 эквивалента ацетата лития при комнатной температуре в течение 18-48 часов (Таблица 3). Следует отметить, что побочные продукты последовательного присоединения силана в данном случае не были зафиксированы. Высокие выходы продуктов **8a-b** были получены из "неенолизуемых" иминов. В то же время, тозилмины, полученные из дигидрокоричного альдегида и изобутиральдегида и содержащие кислый α -протон, давали сложные смеси продуктов. *N*-Метил- и *N*-фенилимины бензальдегида абсолютно не реагировали в данных условиях.

Таблица 3 Реакции *N*-тозилминов с силаном **1a**.



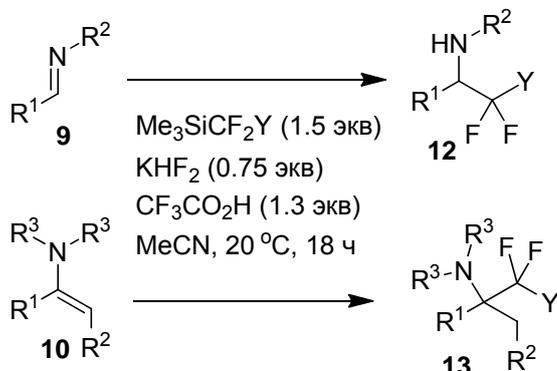
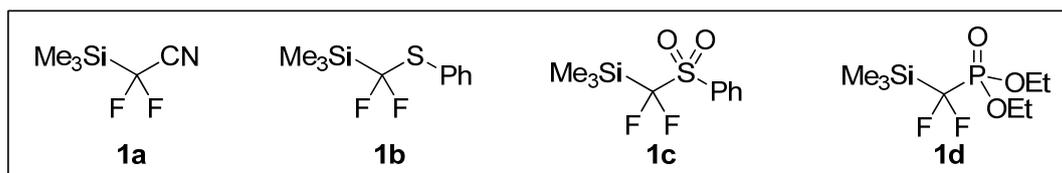
| № | Имин | Время, ч | 8 | Выход 8 , ^a % |
|---|------|----------|-----------|---------------------------------|
| 1 | | 18 | 8a | 93 |
| 2 | | 48 | 8b | 78 |
| 3 | | 18 | 8c | 91 |
| 4 | | 18 | 8d | 82 |
| 5 | | 48 | 8e | 76 |

^a Выход выделенного вещества.

3. Реакции нуклеофильного фторалкилирования в кислых условиях.

Обычно, фторкремниевые реагенты проявляют нуклеофильную активность только в присутствии основных катализаторов, способных генерировать активный пятикоординационный интермедиат. Такие реакции проводятся в апротонных условиях, поскольку фторированный карбанион может легко забирать протон из среды. Недавно в нашей лаборатории было обнаружено, что *N*-алкилзамещенные имины и енамины, которые неактивны в стандартных основных условиях, могут подвергаться нуклеофильному трифторметилированию в присутствии HF. Поскольку безводная HF очень опасна, в разработанной ранее методике она генерируется *in situ* при смешивании доступных и удобных реагентов – KNF_2 и трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Более того, реакции можно проводить в стандартной химической посуде без заметного разрушения поверхности стекла.

Эти условия для реакций иминов и енаминов мы применили к синтезированному (триметилсилил)дифторацетонитрилу **1a**, а также к описанным α -фенилтио, α -фенилсульфонил, α -диэтилфосфорил замещенным кремниевым реагентам **1b–d** (Рис. 2). Отметим, что реакции силанов **1a–d** с *N*-алкилзамещенными имидами и енамидами ранее были неизвестны.



Механизм

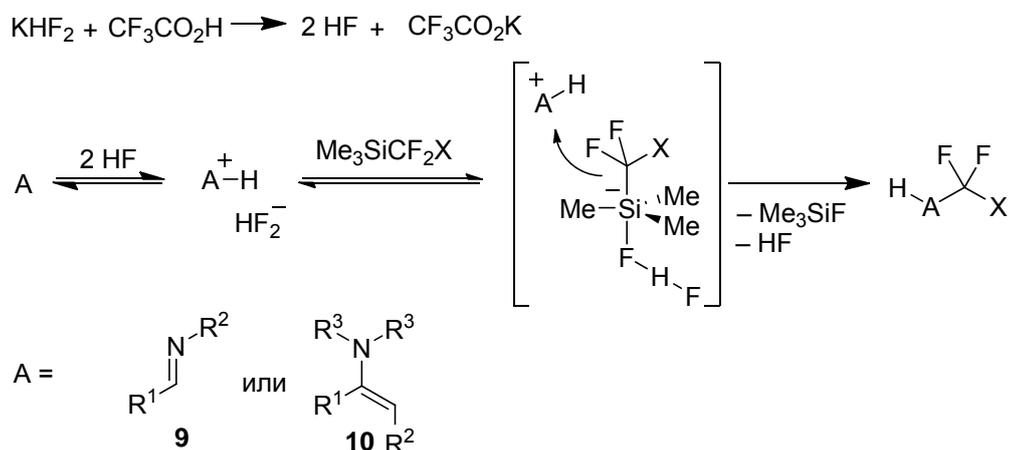
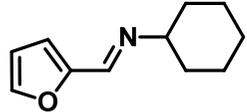
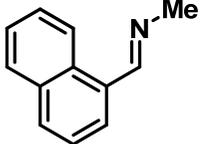
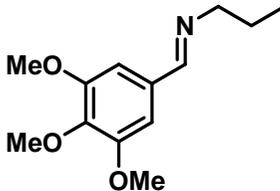
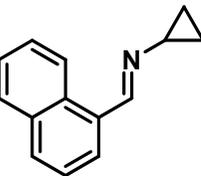
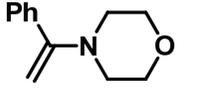
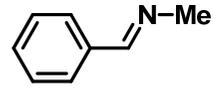
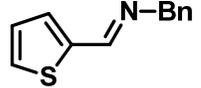
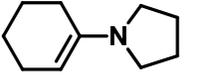
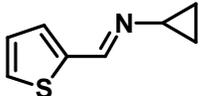
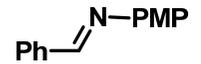
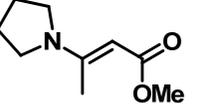
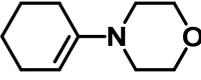
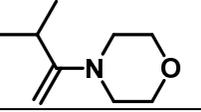
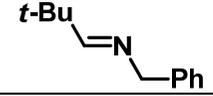
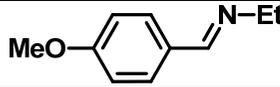
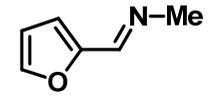
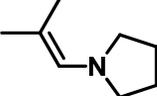


Рисунок 2. Реакция фторкремниевых реагентов с имидами и енаминами.

В качестве субстратов для реакции нуклеофильного фторалкилирования были выбраны соединения, которые нельзя профторалкилировать по стандартной методике катализа голым фторид или ацетат анионом. Это имины **9**, имеющие у атома азота алкильный или бензильный заместитель, и енамины **10**. Вначале, были изучены их реакции с (триметилсилил)дифтор-ацетонитрилом, а также фенилтио-, фенилсульфонил- и диэтилфосфорилзамещенными силанами (реагенты **1a**, **1b**, **1c** и **1d**). Результаты приведены в Таблице 4.

Таблица 4. Реакции иминов и енаминов с кремниевыми реагентами **1**.

| № | Субстрат | Силан | Продукт | Вых. (%) ^a | № | Субстрат | Силан | Продукт | Вых. (%) ^a | № | Субстрат | Силан | Продукт | Вых. (%) ^a | | | |
|----|---|-----------|-----------|-----------------------|----|----------|--|------------|-----------------------|------------|----------|-------|--|-----------------------|-----------|------------|----|
| 1 |  | 9a | 1c | 12a | 85 | 12 |  | 9g | 1a | 12l | 74 | 23 | | 10b | 1b | 13f | 79 |
| 2 | | 9a | 1a | 12b | 82 | 13 | | 9g | 1c | 12m | 75 | 24 | | 10b | 1d | 13g | 78 |
| 3 |  | 9b | 1b | 12c | 71 | 14 |  | 9h | 1c | 12n | 73 | 25 |  | 10c | 1b | 13h | 81 |
| 4 |  | 9c | 1a | 12d | 66 | 15 |  | 9i | 1a | 12o | 77 | 26 |  | 10d | 1b | 13i | 90 |
| 5 | | 9c | 1b | 12e | 72 | 16 |  | 9j | 1a | 12p | 78 | 27 | | 10d | 1d | 13j | 84 |
| 6 | | 9c | 1c | 12f | 77 | 17 |  | 9k | 1a | 12q | 68 | 28 |  | 10e | 1c | 13k | 87 |
| 7 | | 9c | 1d | 12g | 30 | 18 |  | 10a | 1a | 13a | 95 | 29 |  | 10f | 1c | 13l | 78 |
| 8 |  | 9d | 1b | 12h | 60 | 19 | | 10a | 1b | 13b | 85 | | | | | | |
| 9 | | 9d | 1c | 12i | 70 | 20 | | 10a | 1c | 13c | 85 | | | | | | |
| 10 |  | 9e | 1a | 12j | 72 | 21 | | 10a | 1d | 13d | 71 | | | | | | |
| 11 |  | 9f | 1a | 12k | 67 | 22 |  | 10b | 1a | 13e | 82 | | | | | | |

^aВыход выделенного вещества

Реакции были проведены в стандартных условиях – 18 часов при комнатной температуре с использованием 1.5 эквивалентов кремниевого реагента и 1.5 эквивалентов HF. Реакции силана **1a** с енаминами проводились в модифицированных условиях: время реакции составляло 2 часа при медленном повышении температуры от -20 до 0 °С. Как следует из полученных результатов, реагенты **1a** и **1c** дают повышенные выходы продуктов по сравнению с сульфидным реагентом **1b**. Это можно объяснить большей восприимчивостью этих силанов к основной активации благодаря большему акцепторному эффекту фенилсульфонильной и нитрильной группы по сравнению с фенилсульфидной. Енамины **10a-f** давали высокие выходы продуктов во всех изученных случаях. Конечно, енамины более активны, чем имины, поскольку в кислых условиях они легче образуют иминиевые катионы. Фторалкилирование с фосфорным реагентом **1d** было исследовано в реакции с имином **9c** в стандартных условиях, и ожидаемый продукт **12e** образовался с выходом всего 30 % (№7 в Таблице 4). Низкий выход может быть связан с конкурирующим процессом протодесилилирования исходного силана. А вот енамины **10** хорошо реагировали с силаном **1d**, давая продукты **13b**, **13g** и **13j** с хорошими выходами.

Было интересно оценить стабильность реагентов **1a-1d** в присутствии фтороводородной кислоты (Схема 3). В типичном эксперименте, силан добавляли при комнатной температуре к гомогенному раствору KNH_2 и $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ в дейтероацетонитриле. За разложением силанов следили с помощью спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H и ^{19}F .

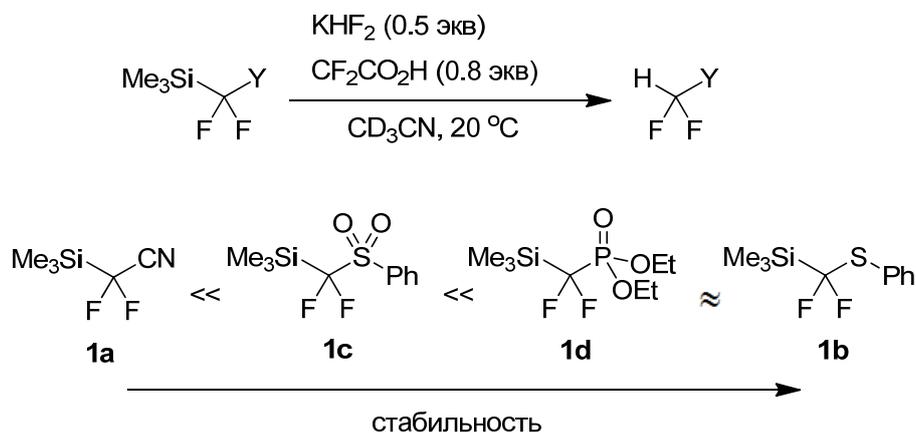


Схема 3. Стабильность силанов в присутствии HF.

Мы показали, что устойчивость силанов в этих условиях варьируется в широких пределах и возрастает в ряду, приведенном на схеме 3. Так силан **1a** разлагается на 95% за 1 минуту, в то время как для силанов **1b** и **1d** за 24 часа наблюдалось разложение около 30%.

4. Синтез фторированных пиримидинов на основе (триметилсилил)дифторацетонитрила.

Среди различных классов фторированных гетероциклов пиримидиноны и пиримидиндионы представляют существенный интерес, так как они проявляют противораковую, антивирусную и фунгицидную активность. Первыми успешными лекарствами данного типа были фторированные урацил и цитозин и их некоторые аналоги (Рис. 3).

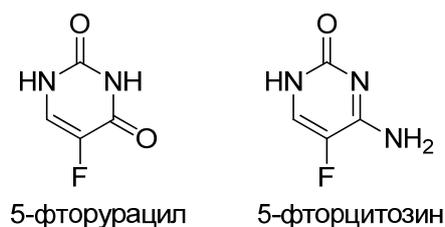


Рисунок 3. Фторированные пиримидиноны.

Мы описали общий подход к созданию фторированных шестичленных гетероциклов, основанный на сочетании трех компонентов – иминов, аниона дифторацетонитрила и реагента A=B. (Схема 4). В настоящей работе была описана реакция иминов с (триметилсилил)дифторацетонитрилом, приводящая к продуктам **12**. Эти соединения содержат нуклеофильную аминогруппу и электрофильную нитрильную группу, и реакция данной 1,4-диполярной системы с подходящим субстратом типа A=B должна приводить к образованию гетероциклических молекул.

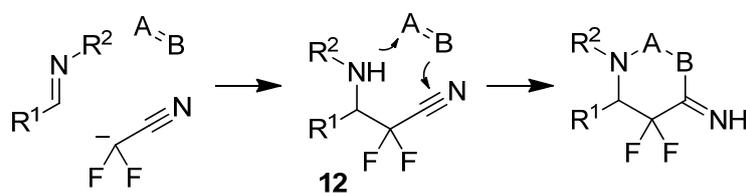
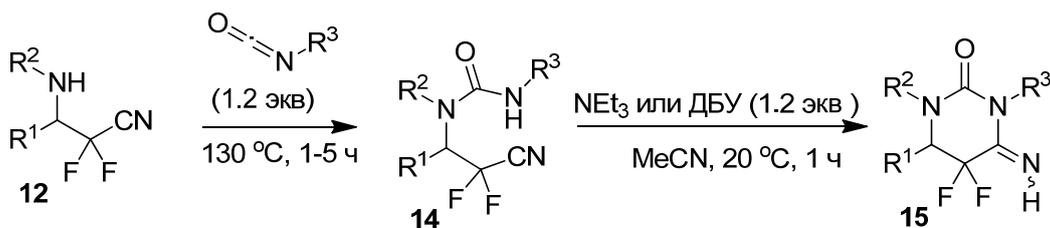


Схема 4. Подход к шестичленным гетероциклам.

Вначале были исследованы реакции аминов **12** с изоцианатами (Таблица 5). Из-за наличия атомов фтора и цианогруппы нуклеофильность аминов **12** сильно понижена по сравнению с обычными *N,N*-диалкиламинами. По этой причине для протекания реакции с изоцианатами необходимы достаточно жесткие условия: нагревание при 130 °С без растворителя. Мочевины **14** были получены с отличными выходами и хорошей чистотой, кроме мочевины **14d**, которая содержала 10% гетероцикла **15d**. Циклизация мочевины **14a-d** в иминопиримидиноны **15a-d** происходит легко и количественно в присутствии триэтиламина (1.2 экв) при комнатной температуре. Однако, мочевина **14e**, содержащая *N*-пропильный заместитель, не циклизовалась в стандартных условиях, и для получения продукта **15e** было необходимо более сильное основание – 1,8-диазабициклоундец-7-ен (ДБУ). Структура продукта **15a** была подтверждена данными РСА.

Таблица 5. Реакции 3-амино-2,2-дифторпропаннитрилов с изоцианатами.



| R ¹ | R ² | R ³ | 12 | 14 | Время 12→14, ч | Выход 14, ^a % | 15 | Основание | Выход 15, ^a % |
|----------------|----------------|-----------------------------------|-----|------------------|----------------------|-----------------------------|-----|------------------|-----------------------------|
| Ph | Me | Ph | 12f | 14a | 3 | 95 | 15a | NEt ₃ | 95 |
| Ph | Me | 4-ClC ₆ H ₄ | 12f | 14b | 1 | 95 | 15b | NEt ₃ | 97 |
| | Bn | Ph | 12o | 14c | 3 | 83 | 15c | NEt ₃ | 98 |
| | Bn | 4-ClC ₆ H ₄ | 12o | 14d | 3 | 80 ^b | 15d | NEt ₃ | 99 |
| Ph | Me | Pr | 12f | 14e ^c | 5 | 93 | 15e | ДБУ | 78 |

^a Выход выделенного вещества.

^b Дополнительно образовалось примерно 10% гетероцикла **15d**.

^c Использовалось 3 эквивалента PrNCO.

Возможность синтеза фторурацилов была показана на примере превращений иминопиримидинона **15b**. Так, иминогруппу в **15b** гидролизовали в кислых условиях и получили дион **16**, из которого отщепили HF действием карбоната цезия. В результате был получен замещенный 5-фторурацил **17** (Схема 5).

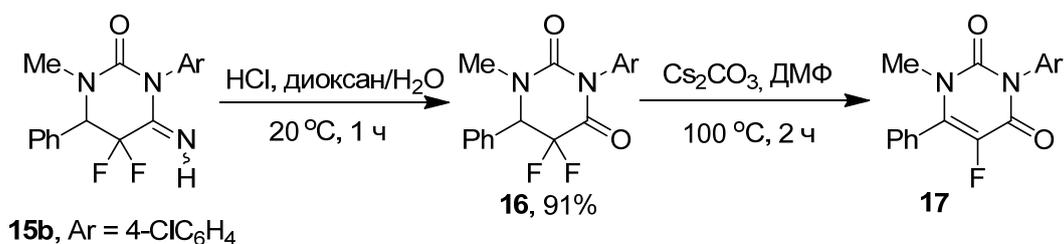
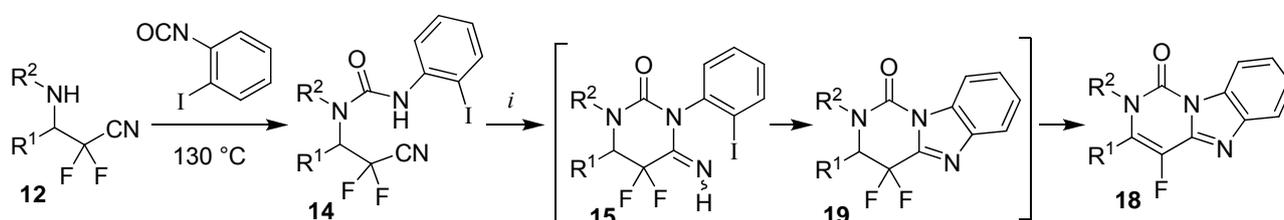


Схема 5. Синтез фторурацила **17**.

Представленная методология также оказалась полезна для построения более сложных фторированных гетероциклов. Для дальнейшей функционализации нами была использована N-H группа иминопиримидинонов. Так, использование арилизоцианата, содержащего атом йода в *орто*-положении, приводит к мочевинам **14** (Таблица 6). Было обнаружено, что нагревание йод-замещенных мочевины **14** при 90 °С в присутствии Cs₂CO₃ и каталитических количеств CuI и пролина приводит к монофторированным 4-фторпиримидо[1,6-*a*]бензимидазол-1(2*H*)-онам **18** с хорошими выходами. Реакция, по-видимому, происходит как медь-катализируемая циклизация иминопиримидинонов **15**, образующийся интермедиат **19** в основных условиях реакции отщепляет HF. В подтверждение данного механизма мы смогли выделить дифторированный гетероцикл **19e**, проведя медь-катализируемое сочетание при 50 °С. Структура гетероцикла **18a** была подтверждена рентгеноструктурным анализом. Таким образом, мы показали, что по нашей методике можно легко получать фторзамещенные пиримидо[1,6-*a*]бензимидазол-1(2*H*)-оны.

Таблица 6. Синтез гетероциклов **18**.



i: 10% CuI, 10% пролин
Cs₂CO₃ (3 экв), ДМФ, 90 °С, 2 ч

| R ¹ | R ² | 12 | 14 | Время 12 → 14 , ч | Выход 14 , ^a % | 18 | Выход 18 , ^a % |
|------------------------------------|----------------|------------|------------|---------------------------------|----------------------------------|-------------------------|----------------------------------|
| Ph | Me | 12f | 14f | 2 | 94 | 18a | 81 |
| | Bn | 12o | 14g | 5 | 67 | 18b | 80 |
| | Me | 12k | 14h | 2 | 96 | 18c | 77 |
| 1-нафтил | Me | 12m | 14i | 2 | 95 | 18d | 79 |
| 4-MeOC ₆ H ₄ | Et | 12q | 14j | 3 | 92 | 18e ^b | 75 |

^a Выход выделенного вещества. ^b Время реакции 5 часов.

В продолжение развития подхода, представленного на Схеме 5, мы предложили использовать в качестве реагента А=В циануксусную кислоту (Схема 6). Соединения **20**, образующиеся после стадии ацилирования, претерпевают циклизацию (реакция Торпа–Циглера), приводя к фторзамещенным 4-амино-5,6-дигидропиридин-2(1*H*)-онам **21**. Следует отметить, что 5,6-дигидропиридин-2(1*H*)-оновый фрагмент представляет интерес для получения биологически активных соединений. Построение дигидропиридиновой системы, не содержащей фторов, конденсацией цианозамещенных амидов цианоксусной кислоты было описано в литературе. Однако известные методы получения 5,5-дифторированных 5,6-дигидропиридин-2(1*H*)-онов весьма сложны. Кроме того, такие 5,5-дифторзамещенные гетероциклы, содержащие 4-амино-группу, в литературе не описаны.

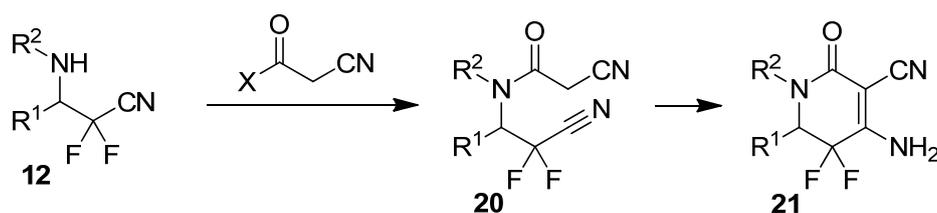
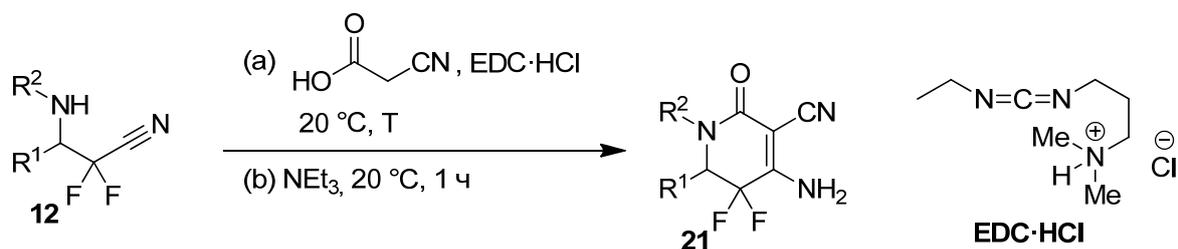


Схема 6.

Ацилирование иминов **12** проводили при действии циануксусной кислоты в присутствии гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (EDC·HCl) в хлористом метиле в течение времени, приведенного в Таблице 7. Затем в реакционную массу добавляли триэтиламин, выдерживали 1 час, и после водной обработки и хроматографической очистки получали продукты **21**. Необходимость использования EDC·HCl в реакции ацилирования вместо более дешевого аналога – дициклогексилкарбодиимида обусловлена трудностью отделения продуктов реакции от дициклогексилмочевины, в то время как мочевина, образующаяся из EDC·HCl легко отмывается водной соляной кислотой.

Скорость ацилирования иминов **12** зависит от стерического эффекта группы R^2 , а стадия образования цикла протекает быстро вне зависимости от характера заместителей. В случае наименее стерически затрудненной метильной группы (соединения **12f**, **12k**) ацилирование завершается за 18 ч, в то время как в случае бензильного или циклогексильного заместителей (соединения **12o**, **12b**) даже после выдержки в течение семи дней выходы целевых продуктов невысоки.

Таблица 7. Синтез гетероциклов **21**



| R^1 | R^2 | 12 | T | 21 | Выход 21 , ^a % |
|------------------------------------|-------------|------------|--------|------------|----------------------------------|
| Ph | Me | 12f | 18 ч | 21a | 95 |
| 2-фурил | Me | 12k | 18 ч | 21b | 97 |
| 4-MeOC ₆ H ₄ | Et | 12q | 48 ч | 21c | 93 |
| 2-тиенил | Bn | 12o | 7 дней | 21d | 43 |
| 2-фурил | циклогексил | 12b | 7 дней | 21e | 16 |

^aВыход выделенного вещества.

Таким образом, нами предложен простой способ получения фторированных 4-амино-5,6-дигидропиридин-2(1*H*)-онов **21** по реакции цианодифторметилзамещенных аминов с циануксусной кислотой. Метод наиболее эффективен при использовании аминов, содержащих на атоме азота неразветвленную алкильную группу.

5. Другие превращения продуктов реакции фторкремниевых реагентов с электрофилами.

Для демонстрации возможностей синтетического использования полученных продуктов мы провели десульфирование сульфидной и сульфонильной групп (уравнения 1 и 2, схема 7). Так, сульфонильный фрагмент был удален из продукта **12m** под действием металлического магния в метаноле, при этом получался α -дифторметилзамещенный амин **22**. Фенилтиогруппа удалялась из продукта **13i** в радикальных условиях с использованием трибутилостанногидрида и азобисизобутиронитрила (АИБН), в результате после кислотной обработки был выделен кристаллический гидрохлорид амина **23**.

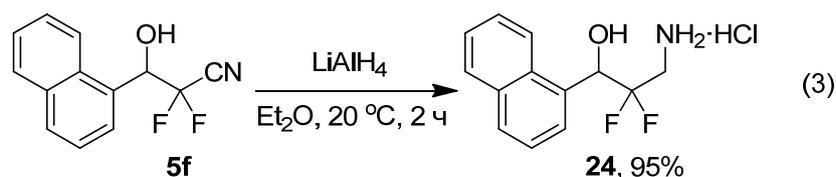
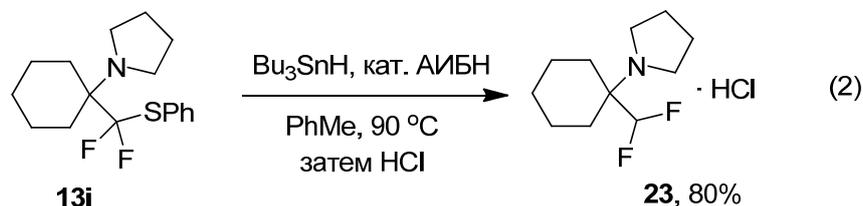
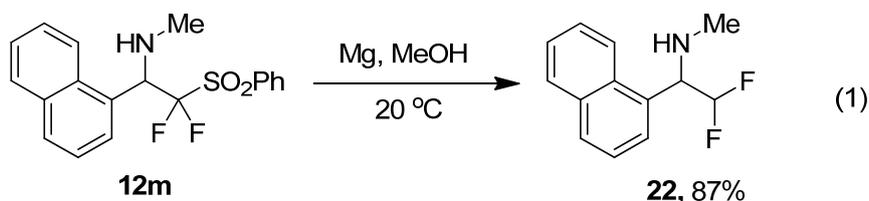


Схема 7 Реакции десульфирования.

Восстановление нитрильной группы продукта **5f** алюмогидридом лития позволило выделить амин **24** в форме гидрохлорида (уравнение 3, схема 7).

ВЫВОДЫ.

1. Синтезирован новый функционализированный фторкремниевый реагент – (триметилсилил)дифторацетонитрил.
2. Разработан метод нуклеофильного дифторцианометилирования альдегидов и *N*-тозилиминов с использованием (триметилсилил)дифторацетонитрила в основных условиях.
3. Исследованы реакции функционализированных фторкремниевых реагентов с *N*-алкил-, *N*-бензилиминами и енаминами, и показано, что эти процессы протекают в кислых условиях — при действии системы гидродифторид калия/трифторуксусная кислота.
4. Предложен новый подход к получению фторированных шестичленных гетероциклических соединений, основанный на сочетании трех компонентов — дифторцианометильного карбаниона, иминов и субстратов с электрофильной двойной связью.
5. Предложен метод получения фторзамещенных гетероциклических соединений — 4-иминотетрагидропиримидин-2(1*H*)-онов, и пиримидо[1,6-*a*]бензимидазол-1(2*H*)-онов и 4-амино-5,6-дигидропиридин-2(1*H*)-онов. Разработанные методы основываются на сочетании продуктов дифторцианометилирования иминов с изоцианатами и циануксусной кислотой.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Kosobokov M. D., Dilman A. D., Struchkova M. I., Belyakov P. A., Hu J. Reactions of Sulfur-and Phosphorus-Substituted Fluoroalkylating Silicon Reagents with Imines and Enamines under Acidic Conditions // J. Org. Chem. – 2012. – V. 77. – №. 4. – P. 2080-2086.

2. Kosobokov M. D., Dilman A. D., Levin V. V., Struchkova M. I. Difluoro(trimethylsilyl)acetonitrile: Synthesis and Fluoroalkylation Reactions // J. Org. Chem. – 2012. – V. 77. – №. 13. – P. 5850-5855.
3. Kosobokov M. D., Struchkova M. I., Arkhipov D. E., Korlyukov A. A., Dilman A. D. Synthesis of fluorinated pyrimidinones // J. Fluorine Chem. – 2013. – V. 154. – P. 73-79.
4. Кособоков М. Д., Стручкова М. И., Дильман А. Д. Получение фторированных 4-амино-5,6-дигидропиридин-2(1*H*)-онов // Изв. АН. Сер. хим. – 2014. – №. 2. – С. 549-551.
5. Dilman A. D., Levin V. V., Kosobokov M. D. HF-Promoted Nucleophilic Fluoroalkylation Reactions // Abstracts of 3-rd International symposium on organofluorine compounds in biomedical, materials, and agricultural sciences. – Valencia, Spain – 2012. – P. 85.
6. Дильман А. Д., Левин В. В., Кособоков М. Д., Земцов А. А. Новый подход к синтезу фторорганических соединений с CF₂-фрагментом // Тезисы докладов конференции "Оргхим-2013". – Санкт-Петербург, Россия. – 2013. – С. 95-96.
7. Dilman A. D., Levin V. V., Zemtsov A. A., Kosobokov M. D. New approach for the synthesis of organofluorine compounds containing CF₂ fragment // Abstracts of symposium "Frontiers in Chemistry". – Yerevan, Armenia. – 2013. – P. 38.
8. Kosobokov M. D., Levin V. V., Dilman A. D. Difluoro(trimethylsilyl)-acetonitrile: synthesis and fluoroalkylation reactions // Abstracts of symposium "Modern trends in organometallic chemistry and catalysis". – Moscow, Russia. – 2013. – P. 120.