

УДК 547.283 + 547.368

Производные полифторалкантионкарбоновых кислот в синтезах фторсодержащих гетероциклов

Ю. Г. Шермолевич, В. М. Тимошенко, Ж.-Ф. Буйон, Ш. Портелла

ЮРИЙ ГРИГОРЬЕВИЧ ШЕРМОЛОВИЧ — доктор химических наук, профессор, заместитель директора Института органической химии (ИОХ) НАН Украины. Область научных интересов: химия фторсодержащих производных элементов пятой и шестой групп Периодической системы в низкокоординированном и гипервалентном состоянии.

ВАДИМ МИХАЙЛОВИЧ ТИМОШЕНКО — кандидат химических наук, старший научный сотрудник ИОХ НАН Украины. Область научных интересов: химия фторсодержащих тиокарбонильных соединений.

02660 Киев-94, Украина, ул. Мурманская, 5, Институт органической химии НАН Украины, тел. 38 044 552 8312, факс 38 044 573 2643, E-mail sherm@hpci.kiev.ua

ЖАН-ФИЛИПП БУЙОН (Jean-Philippe Bouillon) — профессор университета г. Руан (Франция). Область научных интересов: химия фторсодержащих гетероциклических соединений.

Université de Rouen, Sciences et Méthodes Séparatives EA 3233, IRCOF, F-76821 Mont-Saint-Aignan Cedex, France, Tél. 33(0)235522422, Fax 33(0)235522959

ШАРЛЬ ПОРТЕЛЛА (Charles Portella) — профессор университета г. Реймс (Франция). Область научных интересов: использование кремний-фторсодержащих и сера-фторсодержащих синтонов в органическом синтезе.

Réactions Sélectives et Applications. UMR CNRS 6519. BP 1039 51687, Reims, Cedex 2, France. Tel. +33(0)326913234. Fax +33(0)326913166, E-mail charles.portella@univ-reims.fr

Гетероциклические соединения составляют значительную часть всех известных лекарственных веществ и пестицидов. Одно из наиболее интенсивно развивающихся направлений в химии биологически активных гетероциклов — синтез их фторированных аналогов [1, 2]. Замена атомов водорода в гетероциклических системах на фтор или перфторалкильные группы оказывает существенное влияние на физические, химические и биологические свойства этих молекул [3].

Известные методы синтеза фторсодержащих гетероциклических соединений можно разделить на две большие группы. К первой из них относятся процессы, в которых фтор или перфторалкильная группа вводятся в готовую гетероциклическую структуру [1, 4, 5]. Вторую группу, наиболее интенсивно изучаемую в последнее время, составляют гетероциклические соединения, синтезируемые из простых реакционноспособных фторированных молекул, так называемые «строительные блоки» (building blocks) [6]. Наиболее часто для этих целей применяют фторсодержащие олефины [7], винилкетоны [8], кислоты [9] и ароматические соединения [10].

В последние годы мы изучали возможность использования в качестве «строительных блоков» α,α -дигидрополифторалкилсульфидов **1**, которые могут быть получены из соответствующих спиртов [11]. Превращения сульфидов **1** в сульфо-

ны и реакции последних с нуклеофилами позволили нам синтезировать целый ряд фторированных пяти- и шестичленных гетероциклов (схема 1) [12].

В настоящей работе мы сообщаем о возможностях синтеза сера-фторсодержащих гетероциклов, с использованием эфиров и амидов полифторалкантионкарбоновых кислот. Разработаны два метода синтеза полифторалкантиокарбоксилатов **2** из продуктов хлориро-

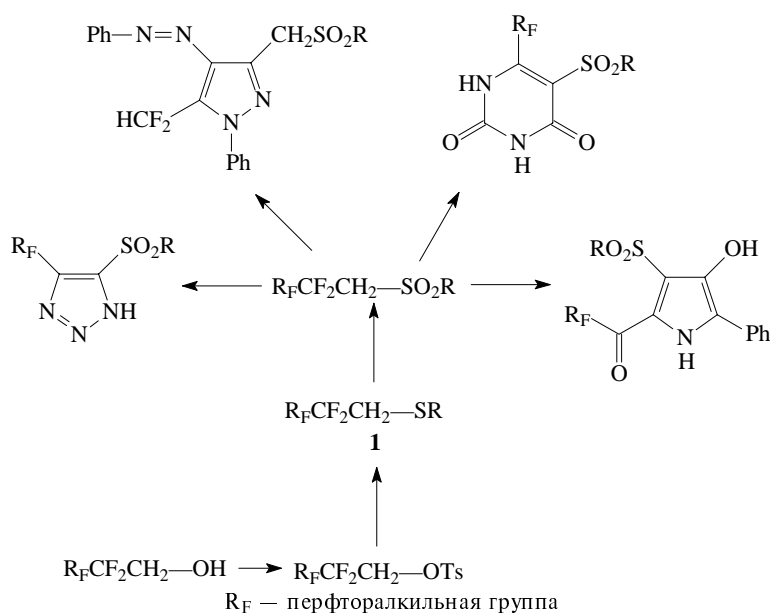
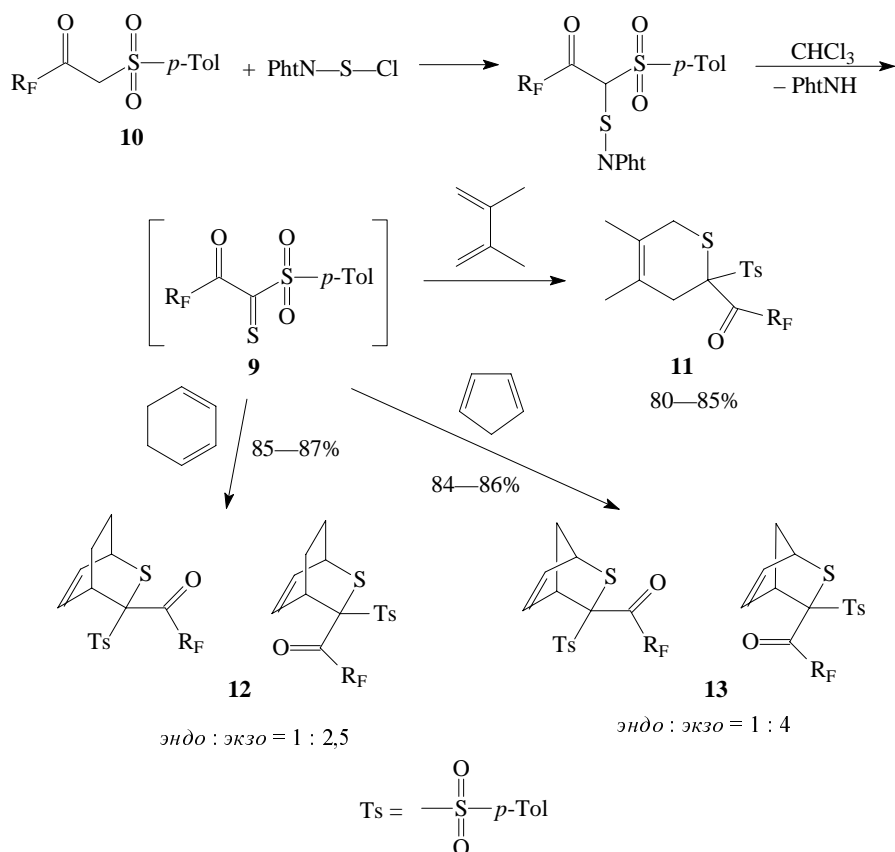
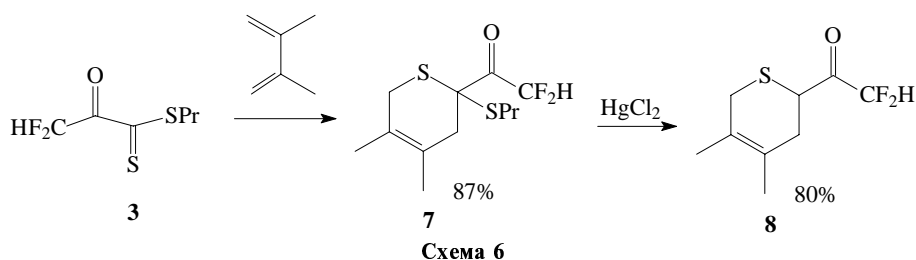


Схема 1



Тиины **7** и **8** являются представителями фторсодержащих кетонов нового типа, содержащих гетероциклические заместители. Методы синтеза соединений такого типа интенсивно изучаются в связи с высокой биологической активностью фторсодержащих кетонов, связанной со способностью ингибировать ряд ферментов [22].

Нами предложен новый метод синтеза фторсодержащих кетонов с гетероциклическими заместителями, основанный на использовании не только дитиоэфиров типа **3**, но и их производных **9** с окисленным атомом тиольной серы. Последние соединения были получены из кетосульфонов **10** (схема 7) [23, 24].

Сульфоны **9** в отличие от дитиокарбоксилата **3** легко полимеризуются, и их нельзя выделить в индивидуальном состоянии. Однако они достаточно стабильны в растворах при комнатной температуре, что дает возможность вводить их в различные реакции, в частности, с диенами.

Соединения **11–13** — новые представители фторированных кетонов с гетероциклическими фрагментами. Они образуются в виде смеси *эндо*- и *экзо*-изомеров. Изомер *экзо*-**12** выделен в индивидуальном состоянии, его строение подтверждено рентгеноструктурным исследованием [24].

При кипячении соединений **11** в метаноле образуются кетоны **14** (схема 8). В случае тиина **12** в аналогичных условиях происходит только изомеризация в производное енола **15**. По-видимому, соединения **11** вначале также изомеризуются в *O*-сульфонилрованные енолы **16**, которые в условиях реакции разлагаются до кетонов **14**. Превращение соединения **12** останавливается на стадии образования енола **15** в связи с очевидным стерическим напряжением, препятствующим образованию кетона **17**.

Ненасыщенные дитиоэфиры **4** также реагируют с 1,3-диенами как диенофилы, образуя новые производные тионов **18** и **19** (схема 9) [17]. Таким образом ярко выраженный диенофильный характер связи C=S,

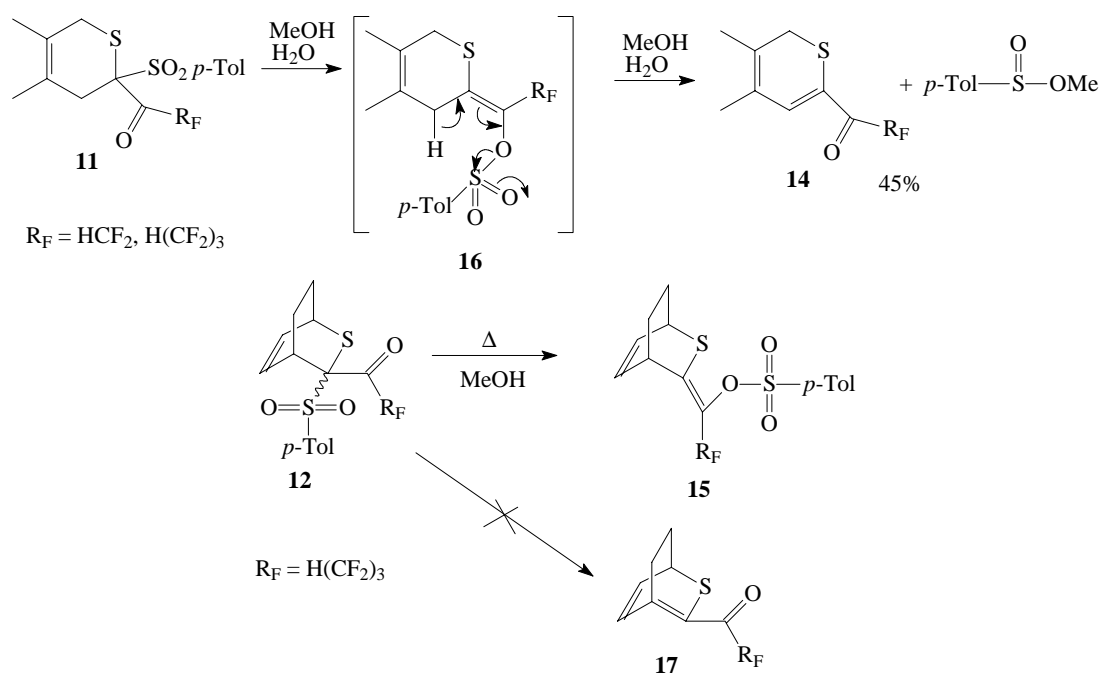


Схема 8

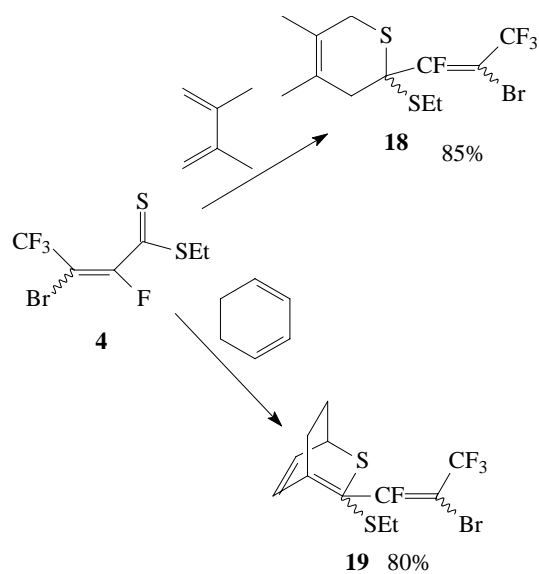


Схема 9

обусловленный влиянием полифторалкильной или алкенильной групп, позволяет получать фторсодержащие шестичленные гетероциклы — производные тиенов.

Ненасыщенные дитиоэфиры **4** оказались также удобными исходными веществами для получения пятичленных фторсодержащих гетероциклов — производных дитиол-3-тионов. 1,2-Дитиол-3-тионы привлекают значительное внимание благодаря широкому спектру их биологической активности, прежде всего как антиоксиданты [25] и вещества, обладающие хемотерапевтическими [26] и радиопротекторными [27] свойствами. Помимо биологической активности эти

вещества представляют интерес и как исходные для получения материалов с нелинейными оптическими [28] или фотопроводящими свойствами [29].

Следует отметить, что несмотря на большое число описанных в литературе представителей 1,2-дитиол-3-тионов, до появления наших работ было известно лишь несколько соединений этого класса, содержащих фтор или перфторалкильный заместитель [30—32]. Нами найден простой и эффективный метод синтеза новых фторсодержащих 1,2-дитиол-3-тионов, заключающийся в нагревании дитиокарбоксилатов **4** с серой (схема 10) [33]. Эти же соединения образуются в одну стадию при нагревании смеси фторированных кетендитиоацеталей, бромида магния и серы [33].

Соединения **20** как и ациклические фторированные дитиокарбоксилаты **2—4** являются активными

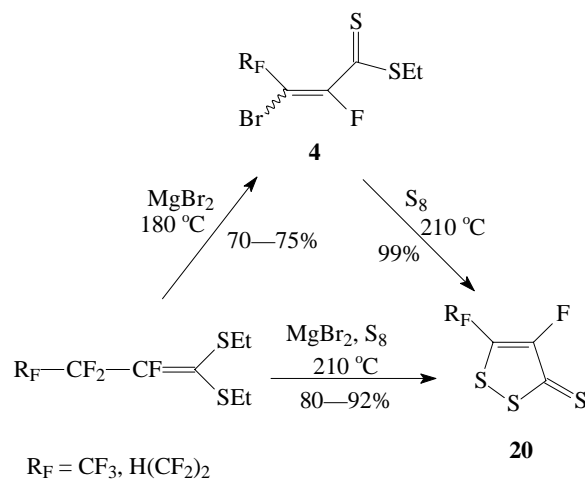


Схема 10

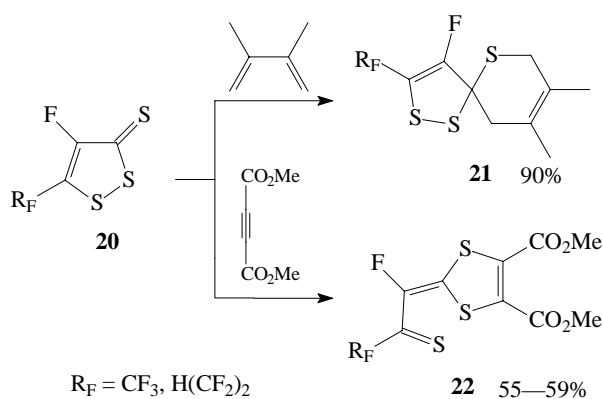


Схема 11

диенофилами и легко образуют спиробикалические соединения **21** при реакции с 1,3-диенами [33] (схема 11).

Известно, что нефторированные 1,2-дитиол-3-тионы способны реагировать как 1,3-диполи [34]. Мы выяснили возможности осуществления подобных реакций для соединений **20** на примере взаимодействия с диметилацетилендикарбоксилатом (схема 11). Реакция протекает при комнатной температуре и приводит к образованию тиокетонов **22**. Присутствие тиокарбонильной группы в соединениях **22** подтверждается образованием продукта [2+4]-циклоприсоединения **23** при их взаимодействии с диметилбутадиеном [33]. Соединение **22** реагирует как 1,3-гетеродиен со второй молекулой диметилацетилендикарбоксилата, образуя спиро-бициклическое соединение **24** (схема 12).

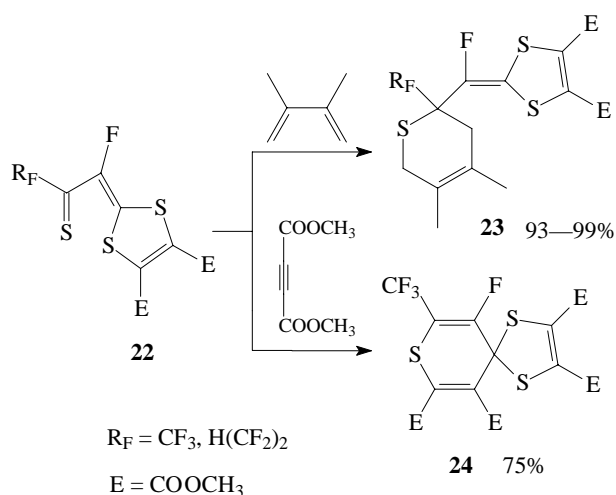


Схема 12

На протекание этой реакции существенное влияние оказывают свет и кислород [35]. Наибольший выход соединения **24** получен при проведении реакции в атмосфере сухого воздуха и облучении светом вольфрамовой лампы [35]. Реакция не идет в атмосфере аргона или в темноте даже в присутствии воздуха. Предполагаемый механизм этой реакции представлен на схеме 13.

Стадия инициирования, вероятно, заключается в переносе электрона от возбужденной молекулы субстрата к молекуле кислорода с образованием катион-радикала **25**. Присоединение этого катион-радикала к

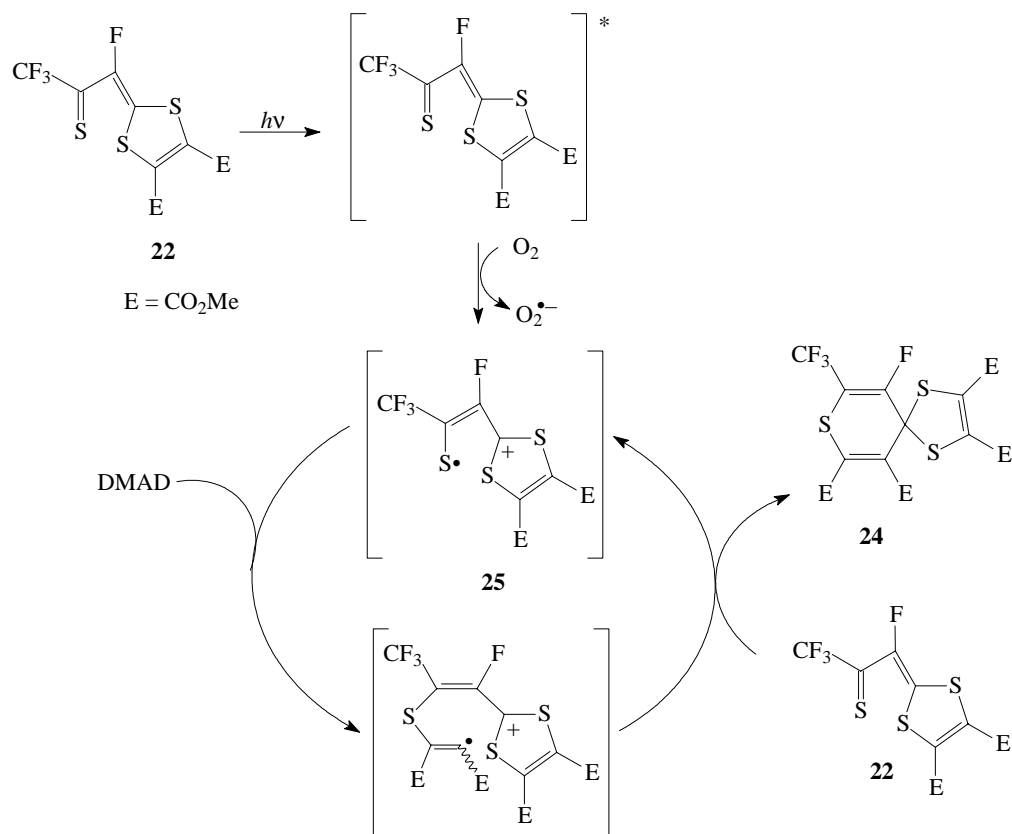


Схема 13

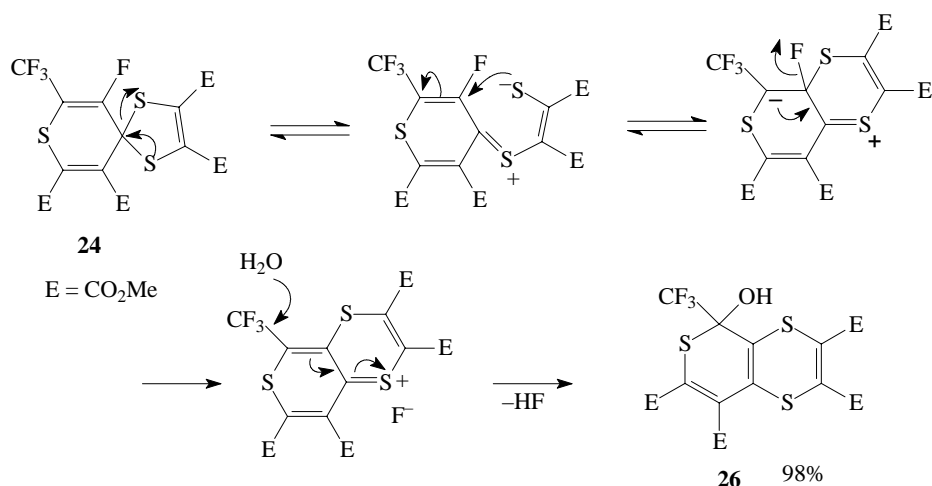


Схема 14

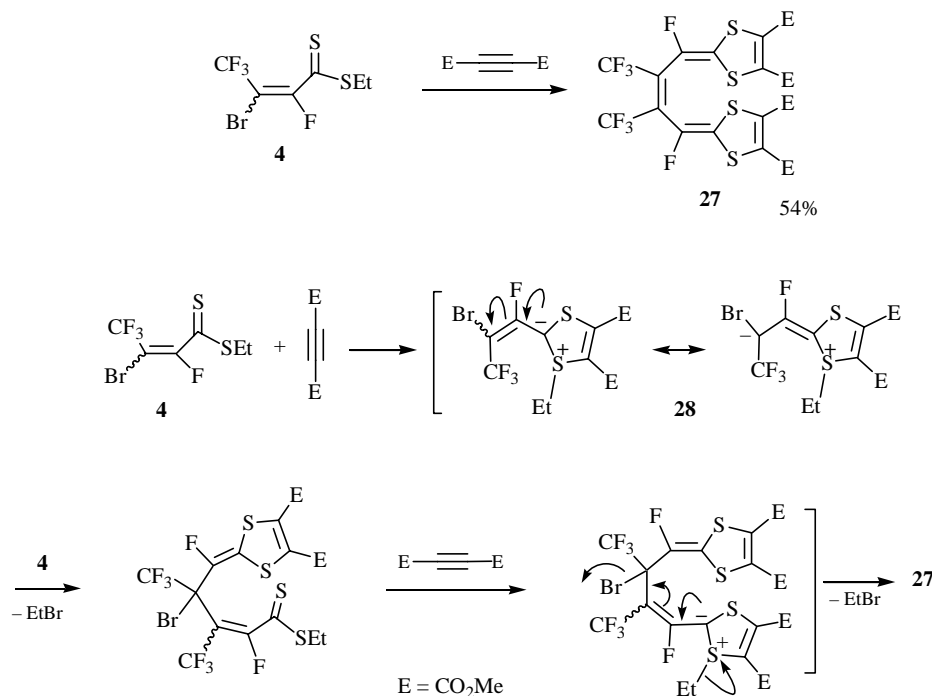


Схема 15

диметилацетилендикарбоксилату (DMAD) дает новый катион-радикал, который, в свою очередь, действует как окислитель по отношению к субстрату. Иными словами, образование соединения **24** является результатом цепного процесса.

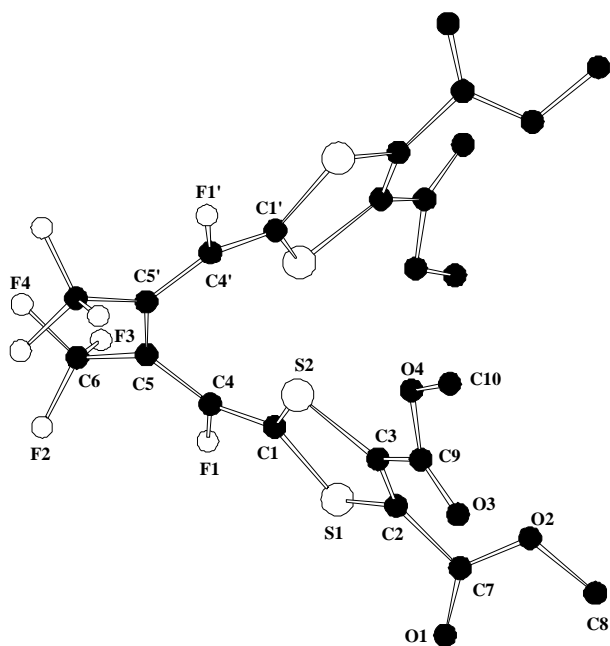
Соединение **24** легко гидролизуется, превращаясь в новую гетероциклическую систему **26**, структура которой была доказана рентгеноструктурным исследованием (схема 14) [35].

Неожиданный результат получен при изучении реакции ненасыщенного дитиокарбоксилата **4** с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты. Реакция легко протекает при комнатной температуре с образованием нового фторированного винилога тетрафюльвалена **27** (схема 15).

Структура полученного фиолетового кристаллического продукта **27** доказана рентгеноструктурным исследова-

нием (см. рисунок) [36]. Дитиольные циклы в молекуле **27** не копланарны и образуют диэдральный угол 73°. Этот факт позволяет отклонить предположение о том, что причиной *cis*-ориентации трифторметильных групп у двойной связи C=C может быть стеклинг-взаимодействие между дитиольными циклами. Обращает на себя внимание также и короткое расстояние между атомами C₍₁₎ и C₍₁₎, составляющее 3,333 Å, что меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов этих атомов.

Не исключено, что возможная схема образования соединения **27** заключается в реализации последовательных реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения. Промежуточно образующийся илид **28** реагирует с исходным дитиоэфиром с отщеплением бромистого этила. Последующее циклоприсоединение второй молекулы диметилацетилендикарбоксилата ведет к конечному продукту **27**.



Строение молекулы 27

При нагревании в толуоле соединение **27** количественно превращается в бис(спиро)производное **29**. Легкость протекания этой циклизации может быть объяснена близким расстоянием между атомами C₍₁₎ и C_(1') в молекуле **27** (схема 16).

При проведении термолитического разложения соединения **27** в более жестких условиях (200 °С) происходит образование фторированного 1,4-бензодитиина **30**. В этом случае реакция протекает через промежуточное образование

соединения **29**, что было показано специальным экспериментом (схема 16) [36]. Соединение **30** — новый представитель фторсодержащих бензодитианов. Ранее [37] было известно только несколько соединений этого типа.

Столь необычные результаты побудили нас исследовать способность других типов производных фторсодержащих тионкарбоновых кислот реагировать как 1,3-диполи с диметилацетилендикарбоксилатом. Следует отметить, что реакции нефторированных эфиров и амидов тионкарбоновых кислот с DMAD известны как методы синтеза пятичленных S- и S,N-содержащих гетероциклов [38–40]. Эти реакции исследованы нами на примерах эфиров **2** и амидов **5** с целью определить влияние перфторалкильных групп на их протекание и строение образующихся продуктов.

Дитиокарбоксилаты **2** реагируют с диметилацетилендикарбоксилатом с образованием производных дитиолов **31–33** (схема 17) [19]. Строение образующихся соединений зависит от длины полифторалкильной цепи и природы заместителя у тиольного атома серы. Такое различие связано, по-видимому, со стабильностью и реакционной способностью промежуточно образующегося иллада **A**. Превращение иллада **A** путем элиминирования фтористого алкила становится доминирующим при возрастании длины полифторалкильного заместителя. В случае бензильных дитиоэфиров образование дитиолов **33** происходит путем миграции бензильного катиона к карбанионному центру.

Амиды **5** реагируют с диметилэфирами ацетилендикарбоновой кислоты с образованием производных тиазолидинов **34** в результате присоединения метанола по двойной связи C=N интермедиата **35**, активированной влиянием полифторалкильного заместителя. Мы подтвердили этот факт синтезом тиазолина **35**, который легко присоединяет метанол и воду, в отличие от нефторированных аналогов (схема 18) [39–41].

Конфигурация экзоциклической C=C-связи в соединении **34** с *cis*-расположением олефинового H-атома и циклического атома C₍₄₎ была предложена на основании данных спектроскопии ЯМР ¹³C [42].

Мы предполагали, что активация двойной связи C=N полифторалкильными заместителями может привести к повышению диенофильных свойств этой связи в реакциях циклоприсоединения с диенами. Действительно, соединение **35** легко реагирует с 1,3-диенами, но [2+4]-циклоприсоединение происходит с участием только экзоциклической C=C-связи [42].

В то же время C=N-связь в циклоаддуктах **36** легко присоединяет воду с образованием соединений **37** (схема 19). Следует отметить также высокую регио- и диастереоселективность реакций циклоприсоединения. В спектрах ЯМР ¹H и ¹⁹F неочищенных соединений **36**, **37**, содержащих два или три асимметрических атома углерода соответственно, наблюдается лишь один набор сигналов, что подтверждает образование только одного из нескольких возможных диастереомеров. В случае изопрена реакция

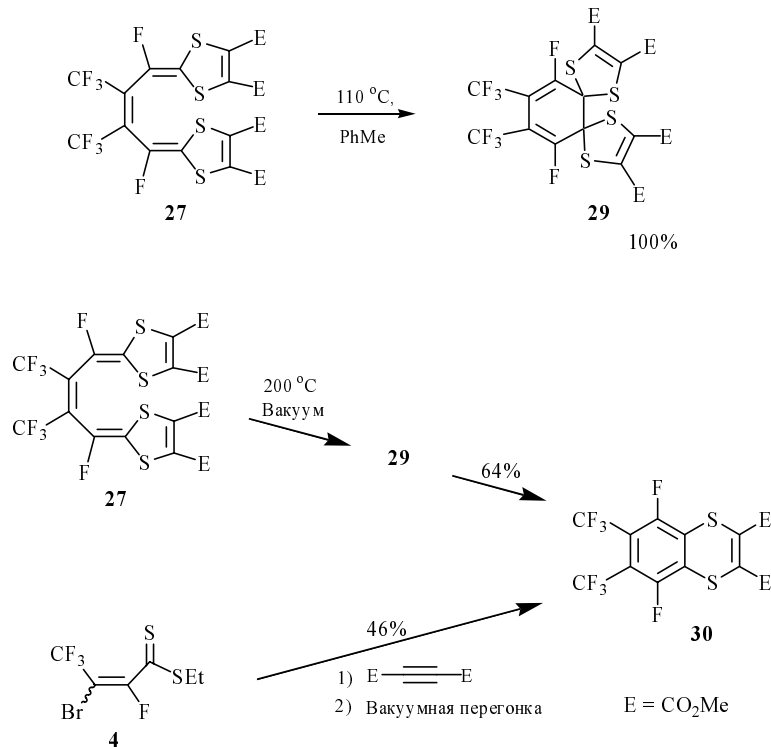


Схема 16

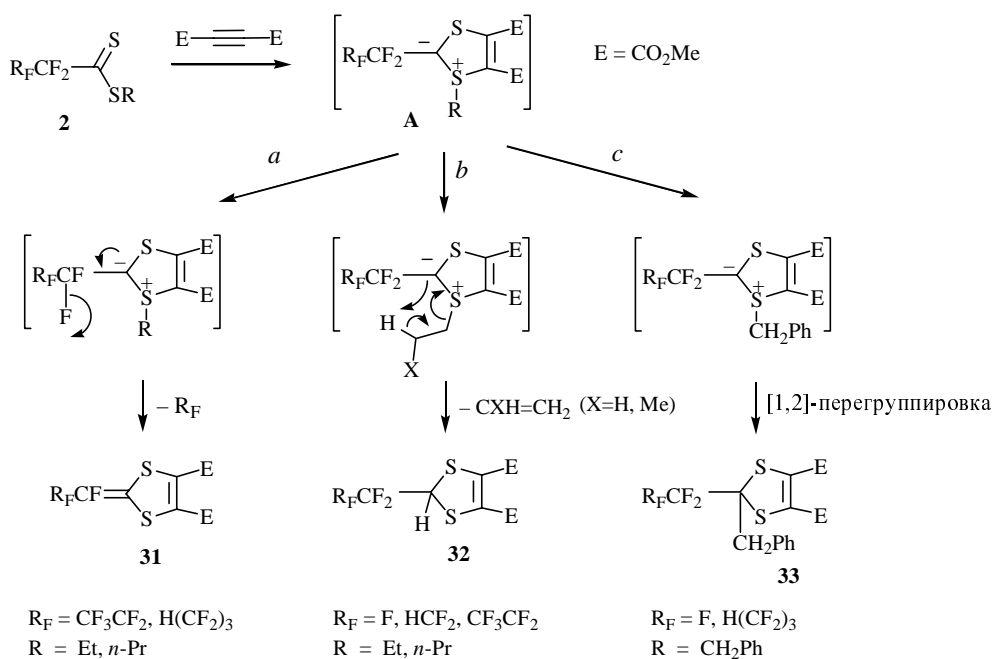


Схема 17

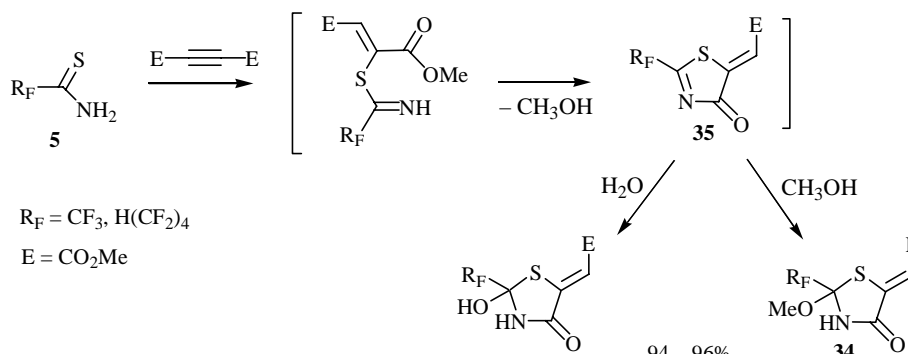


Схема 18

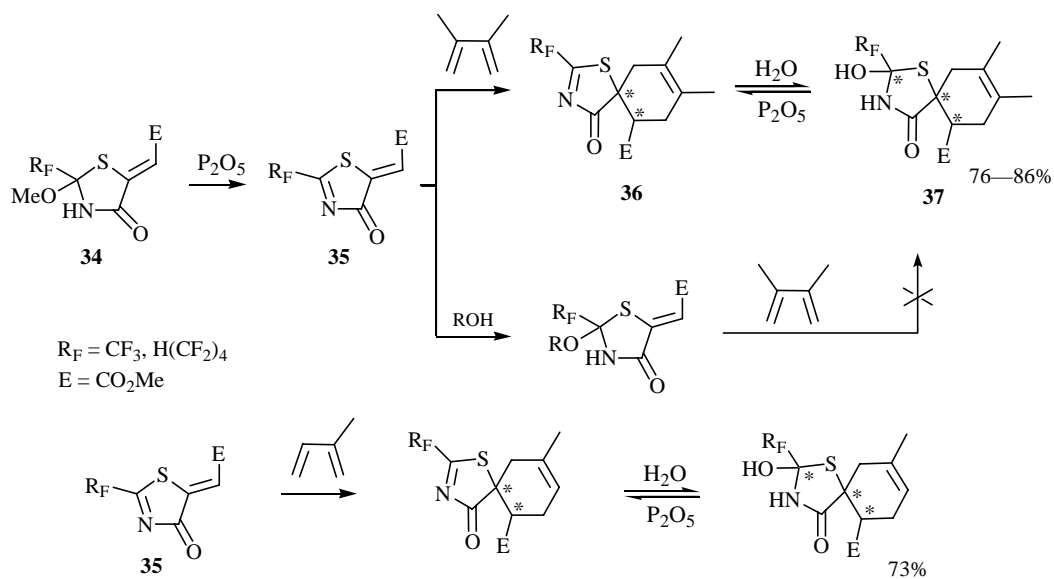


Схема 19

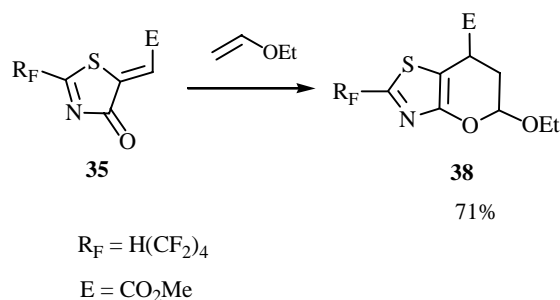


Схема 20

ведет к образованию только одного региоизомера с *para*-расположением заместителей в циклогексановом кольце [42].

Тиазолин-4-оны **35** могут также реагировать как 1,3-гетеродиены, что было продемонстрировано реакцией циклоприсоединения с винилэтиловым эфиром (схема 20) [42]. Реакция стереоселективна и приводит к образованию только одного из двух возможных диастереомеров дигидро-5*H*-пирана **38**, о чем свидетельствует только один набор сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{19}F .

В отличие от соединений **35** и **36**, в которых $\text{C}=\text{N}$ -связь легко присоединяет спирт или воду, соединение **38** не реагирует с водой, что обусловлено, по-видимому, ароматичностью образующегося тиазольного цикла.

Таким образом влияние полифторированных алифатических заместителей на свойства двойной связи $\text{C}=\text{S}$ в производных тионкарбоновых кислот приводит к активации дитиоэфиров в реакциях [2+4]-циклоприсоединения, а дитиоэфиров и амидов в реакциях [2+3]-циклоприсоединения. В результате реализации обоих процессов разработаны новые методы синтеза пяти- и шестичленных фторсодержащих гетероциклов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фурин Г.Г. Фторсодержащие гетероциклические соединения. Новосибирск: Наука, 2001, 304 с.
2. Hiyama T. Organofluorine compounds. Berlin, Heidelberg: Springer, 2000, 272 p.
3. Filler R., Kobayashi Y., Yagupolskii L. Organofluorine compounds in medical chemistry and biomedical applications. Amsterdam, London: Elsevier, 1993, 381 p.
4. Selective fluorination in organic and bioorganic chemistry. Ed. J.T. Welch. ACS Symposium Series: Washington, DC, 1991, v. 456, p. 136–155.
5. Shreeve J.M., Singh R.P. Tetrahedron, 2000, v. 56, № 39, p. 7613–7632.
6. Davis F.A., Kasu P.N.N. Org. Prep. Proc. Int., 1999, v. 31, p. 125–157.
7. Coe P.L., Mott A.W., Tatlow J.C. J. Fluor. Chem., 1990, v. 49, № 1, p. 21–31.
8. Doussot P., Portella C. J. Org. Chem., 1993, v. 58, № 24, p. 6675–6680.
9. Huang W.-Y., Lin Y., Lu L. Chin. J. Chem., 1994, v. 12, № 1, p. 79–84.
10. Elias A.J., Hope H., Kirchmeier R.L., Schreeve J.-M. Inorg. Chem., 1994, v. 33, № 2, p. 415–423.
11. Shermolovich Yu.G., Portella C., Tschenn O. Bull. Soc. Chim. Fr., 1997, v. 134, p. 697–702.
12. Shermolovich Yu., Timoshenko V. J. Fluor. Chem., 2002, v. 114, № 1, p. 157–161.
13. Timoshenko V.M., Tkachenko A.V., Shermolovich Yu.G. Ibid., 2005, v. 126, № 3, p. 369–372.
14. Shermolovich Yu.G., Timoshenko V.M., Listvan V.V., Markovsky L.N. Mendeleev Commun., 1998, № 6, p. 245–246.
15. Leger L., Saquet M. Bull. Soc. Chim. Fr., 1975, v. 112, p. 657–660.
16. Portella C., Shermolovich Yu.G. Tetrahedron Lett., 1997, v. 38, № 23, p. 4063–4064.
17. Bouillon J.-P., Shermolovich Yu.G., Portella C. Ibid., 2001, v. 42, № 11, p. 2133–2135.
18. Gosselin P., Masson S., Thuiller A. Ibid., 1980, v. 21, № 25, p. 2421–2424.
19. Rudnichenko A.V., Timoshenko V.M., Shermolovich Yu.G. J. Fluor. Chem., 2004, v. 125, № 3, p. 439–444.
20. Metzner P., Thuillier A. Sulfur Reagents in Organic Synthesis. London, San Diego: Academic Press, 1994, 199 p.
21. Shermolovich Yu.G., Slusarenko E.I., Timoshenko V.M. e. a. J. Fluor. Chem., 1991, v. 55, № 3, p. 329–333; Патент Японии № 06100555, CA v. 121, № 108523.
22. Beque J.-P., Bonnet-Delpon D. Tetrahedron, 1991, v. 47, № 20/21, p. 3207–3258.
23. Yemets S.V., Bandera Yu.P., Timoshenko V.M., Shermolovich Yu.G. J. Fluor. Chem., 2002, v. 115, № 2, p. 175–181.
24. Bandera Yu.P., Yemets S.V., Timoshenko V.M. e. a. Ibid., 2003, v. 123, № 2, p. 197–205.
25. Oteino M.A., Kensler T.W., Guyton K.Z. Free Radical Biol. Mol., 2000, v. 28, p. 944–952.
26. Kwak M.-K., Egner P.A., Dolan P.M. e. a. Mut. Res., 2001, v. 480–481, p. 305–315.
27. Begleiter A., Lange L. Int. J. Oncol., 2002, v. 20, p. 835–838.
28. Nguyen T.-T., Gourion Y., Salle M. e. a. Bull. Soc. Chim. Fr., 1996, v. 133, p. 301–308.
29. Pedersen C.T. Sulfur Rep., 1995, v. 16, № 2, p. 173–221.
30. Pashkevich K.I., Saloutin V.I., Bobrov M.B. Sulfur Lett., 1987, v. 6, № 3, p. 93–96.
31. Бобров М.Б., Салутин В.И., Пашкевич К.И. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1986, вып. 4, с. 879–884; Крохалев В.М., Салутин В.И., Пашкевич К.И. Там же, 1987, вып. 10, с. 2266–2272.
32. Патент США № 3394146, 1968.
33. Timoshenko V.M., Bouillon J.-P., Shermolovich Yu.G., Portella C. Tetrahedron Lett., 2002, v. 43, № 33, p. 5809–5812.
34. Rees C.W., Rakitin O.A., Marcos C.F., Torroba T. J. Org. Chem., 1999, v. 64, № 12, p. 4376–4380.
35. Timoshenko V.M., Bouillon J.-P., Chernega A.N. e. a. Eur. J. Org. Chem., 2003, № 13, p. 2471–2474.
36. Timoshenko V.M., Bouillon J.-P., Chernega A.N. e. a. Chem. Eur. J., 2003, № 9, p. 4324–4329.
37. Coe P.L., Milner N.E., Tatlow J.C., Wragg R.T. Tetrahedron, 1972, v. 28, № 1, p. 105–109; D'Amigo J.J., Tung C.C., Dahl W.E., Dahm D.J. J. Org. Chem., 1977, v. 42, № 17, p. 2896–2899.
38. Elgemele G.H., Sayed S.H. Synthesis, 2001, № 12, p. 1747–1771.
39. Berseneva V.S., Tkachev A.V., Morzherin Yu.Yu. e. a. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1998, № 15, p. 2133–2136.
40. Acheson R.M., Wallis J.O. Ibid., 1981, № 2, p. 415–422.
41. Мушкало Л.К., Янголь Г.Я. Укр. хим. журнал, 1955, т. 21, вып. 6, с. 732–737.
42. Rudnichenko A.V., Timoshenko V.M., Chernega A.N. e. a. J. Fluor. Chem., 2004, v. 125, № 9, p. 1351–1356.