

*На правах рукописи*



**Шафеев Михаил Айратович**

**СИНТЕЗ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ТИОАНАЛОГОВ  
2-ПОЛИФТОРАЛКИЛХРОМОНОВ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук**

Екатеринбург

2005

Работа выполнена на кафедре органической химии Уральского государственного университета им А М Горького, г Екатеринбург

Научный руководитель                      доктор химических наук  
Сосновских Вячеслав Яковлевич

Официальные оппоненты                    доктор химических наук  
Шкляев Юрий Владимирович

кандидат химических наук  
Чижов Дмитрий Леонидович

Ведущая организация                      Пермский государственный университет,  
кафедра органической химии

Защита состоится 19 декабря 2005 г в 15-00 ч на заседании диссертационного совета Д 212 285 08 в Уральском государственном техническом университете по адресу 620002, г Екатеринбург, ул Мира, 28, третий учебный корпус УГТУ–УПИ. аудитория Х-420.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Уральского государственного технического университета

Ваш отзыв в одном экземпляре, скрепленный гербовой печатью, просим направлять по адресу 620002. г Екатеринбург, К-2, Уральский государственный технический университет (УГТУ–УПИ), ученому секретарю совета университета, тел. (343) 275-45-74

Автореферат разослан "18" ноября 2005 г

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат химических наук



Поспелова Т А

2006-У  
25029

2239705

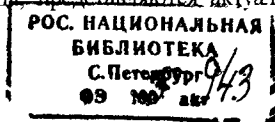
## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Синтез фторсодержащих гетероциклических соединений является актуальной и современной задачей. В первую очередь это связано с тем, что замена атомов водорода на атомы фтора в молекулах веществ, которые участвуют в биохимических процессах жизнедеятельности, часто приводит к проявлению этими соединениями выраженной биологической активности за счет процессов ингибирования метаболизма.

В последние годы введение  $CF_3$ -группы в биоактивные молекулы, особенно в места, ответственные за их биологическую активность, становится важным аспектом в фармацевтических исследованиях, что в свою очередь стимулирует работы, направленные на разработку методологии органического синтеза разнообразных  $CF_3$ -содержащих соединений, и поддерживает устойчивый интерес к этой проблеме. Существующие в настоящее время методы прямого фторирования и грифгорметилирования органических веществ далеко не всегда позволяют ввести  $CF_3$ -группу в нужное положение молекулы, в связи с чем более гибкий селективный подход, основанный на использовании простых и доступных фторорганических субстратов, к которым можно отнести и 2-полифторалкилхромоны и их производные, является хорошим дополнением к методам прямого введения фтора и приобретает в последние годы все большее значение.

Наличие электроноакцепторной  $R^F$ -группы в молекулах 2-полифторалкилхромонов ведет к увеличению электрофильности атома C(2), что существенно повышает реакционную способность этих соединений по сравнению с природными 2-алкилхромонами, и делает их ценными субстратами в синтезе различных фторсодержащих гетероциклов. В отличие от 2-полифторалкилхромонов, химия которых в настоящее время изучена достаточно подробно, сведения о тиоаналогах 2- $R^F$ -хромонов в литературе отсутствуют, что позволяет рассматривать их в качестве интересных и перспективных субстратов для получения новых  $R^F$ -содержащих гетероциклических соединений.

Принимая во внимание тот факт, что около 20% современных медицинских и 40% агрохимических препаратов содержат в своем составе по крайней мере один атом фтора, работы по модификации и изучению реакционной способности фторсодержащих хромонов и их производных, направленные на расширение синтетических возможностей пирилового кольца, представляются актуальными и пер-



спективными для дальнейших изысканий в области гетероциклической химии и поиска новых веществ с полезными свойствами

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 02-03-32706) и Американского фонда гражданских исследований и развития и Министерства образования Российской Федерации (гранты REC 005 и Y1-005-04)

**Цель работы.** Разработка методов синтеза тиааналогов 2-полифторалкил-хромонов – 2-полифторалкил-4*H*-хромен-4-тионов, 2-трифторметил-4*H*-тиохромен-4-она и 2-трифторметил-4*H*-тиохромен-4-тиона – и изучение их важнейших химических свойств с целью разработки новых региоселективных методов получения различных фторсодержащих гетероциклических соединений

**Новизна и научное значение.** Впервые синтезированы 2-полифторалкил-4*H*-хромен-4-тионы, 2-трифторметил-4*H*-тиохромен-4-он и 2-трифторметил-4*H*-тиохромен-4-тион и проведены их реакции с аминами, гидразинами, гидроксилатамином и боргидридом натрия. Показано, что несмотря на присутствие полифторалкильной группы в положении 2, эти соединения взаимодействуют с N- и C-нуклеофилами только по атому C(4), что резко контрастирует с изученными ранее 2-R<sup>F</sup>-хромонами, реагирующими главным образом по атому C(2). Наблюдаемое изменение направления нуклеофильной атаки при переходе от 2-R<sup>F</sup>-хромонов к их сернистым аналогам делает возможным получение региоизомерных R<sup>F</sup>-содержащих пиазолов, изоксазолов и других гетероциклов. Показано, что реакция  $\lambda$ -замещенных 2-полифторалкил-4-хинолонов с триметил(трифторметил)-силаном протекает по типу нуклеофильного 1,4-трифторметилирования и дает  $\lambda$ -замещенные 2,2-бис(полифторалкил)-2,3-дигидрохинолин-4-оны. На примере метилденных производных 2-трифторметил-4*H*-хромена впервые продемонстрирована возможность нуклеофильного 1,6-трифторметилирования сопряженной системы, ведущего к получению 4-замещенных 2,2-бис(трифторметил)-2*H*-хроменов.

**Практическая значимость.** В ходе проведенного исследования разработаны препаративные методы синтеза 2-полифторалкил-4*H*-хромен-4-тионов, 2-трифторметил-4*H*-тиохромен-4-она и 2-трифторметил-4*H*-тиохромен-4-тиона – ценных субстратов в синтезе R<sup>F</sup>-содержащих гетероциклов. На основе этих соединений синтезирован ряд новых азот-, кислород- и серусодержащих гетероциклов, что определяет научное и практическое значение данной работы. По-

тучены частично фторированные производные 2*H*- и 4*H*-хроменов и 2,3-дигидрохинолин-4-онов с потенциальной биологической активностью. Строение всех синтезированных соединений подтверждено данными ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$  спектроскопии, а также масс-спектрометрии и элементного анализа.

**Апробация работы и публикации.** Основные результаты диссертации доложены на 21 Международном симпозиуме по органической химии серы (ISOCS-XXI, Мадрид, Испания, 2004) Международной конференции по синтетической комбинаторной и медицинской химии (Москва, Россия, 2004) 17 Международном симпозиуме по химии фтора (Шанхай, Китай, 2005), VII Молодежной научной школе-конференции по органической химии (Екатеринбург, Россия, 2004), Всероссийской научной конференции молодых ученых и студентов (Краснодар, Россия, 2004)

По материалам работы опубликовано 3 статьи и 5 тезисов докладов

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, в котором рассмотрены синтез и химические свойства тиоаналогов хромена, четырех глав собственных исследований автора, экспериментальной части, выводов, списка использованной литературы, содержащего 125 наименований, и приложения. Объем работы составляет 114 страниц машинописного текста, включая 2 таблицы и 8 рисунков.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

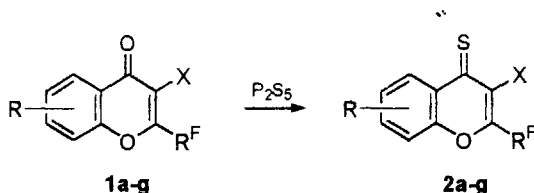
### *1. Синтез и реакционная способность 2-полифторакил-4*H*-хромен-4-тионов*

Известно, что хромены существенно отличаются по своей реакционной способности от более труднодоступных и в силу этого менее изученных тиоаналогов – 4*H*-хромен-4-тионов (тиохромонов), 4*H*-тиохромен-4-онов (тиохромонов) и 4*H*-тиохромен-4-тионов (дитиохромонов). Так, если хромены реагируют с нуклеофильными реагентами преимущественно по атому С(2) независимо от наличия и природы заместителя при этом атоме (1,4-присоединение с возможным раскрытием пиринового кольца), то реакции с тиохромонами и тioxромонами протекают главным образом по атому С(4) (1,2-присоединение). Наличие в положении 2 хромонов  $\text{R}^{\text{F}}$ -группы увеличивает реакционную способность таких соединений по сравнению с их нефторированными аналогами, что проявляется в особой чистоте

протекания реакций 2-R<sup>F</sup>-хромонов с N-, S- и C-нуклеофилами по атому С(2) В продолжение работ, проводимых на кафедре органической химии Уральского государственного университета по изучению химических свойств 2-R<sup>F</sup>-хромонов 1, представляло интерес выяснить, как будет изменяться реакционная способность 2-трифторметилхромона 1а при последовательном замещении в нем атомов кислорода на атомы серы, в связи с чем нам предстояло синтезировать и изучить реакционную способность тиоаналогов 2-R<sup>F</sup>-хромонов 1, свойства которых ранее не были исследованы.

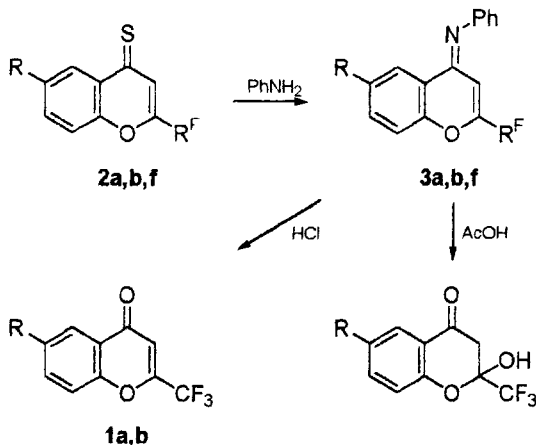
В первую очередь путем взаимодействия 2-R<sup>F</sup>-хромонов 1 с P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> мы впервые синтезировали ряд 2-полифторалкил-4*H*-хромен-4-тионов (2-полифторалкил-4-тионхромонов, 2) и изучили их реакции с различными N-нуклеофилами. Оказалось, что 2-R<sup>F</sup>-тионхромоны 2, несмотря на наличие в положении 2 электроноакцепторной R<sup>F</sup>-группы, взаимодействуют с анилином, фенилгидразином и гидроксиламином по атому С(4), что существенно отличает их от 2-R<sup>F</sup>-хромонов и делает возможным получение региоизомерных R<sup>F</sup>-содержащих гетероциклических соединений

Установлено, что при кипячении 2-R<sup>F</sup>-хромонов 1а-г с P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> в толуоле в течение 4 ч с выходами 49–93% образуются 2-R<sup>F</sup>-тионхромоны 2а-г, которые представляют собой окрашенные от зеленого до фиолетового цвета кристаллы. Наличие в положении 3 атома галогена не препятствует реакции. Замена карбонильного атома О на атом S ведет к существенному смещению в слабое поле сигналов протонов Н(3) и Н(5) (на ~0.7 и ~0.3 м.д. соответственно), что связано с большим дезэкранирующим эффектом атома S. В то же время на химическом сдвиге CF<sub>3</sub>-группы переход от хромона 1а к тионхромону 2а проявляется лишь незначительно (-72.2 м.д. в 1а и -71.5 м.д. в 2а)



	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>	<b>g</b>
R <sup>F</sup>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	(CF <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> H	(CF <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> H
R	H	6-Me	7-MeO	H	H	H	6-Me
X	H	H	H	Cl	Br	H	H

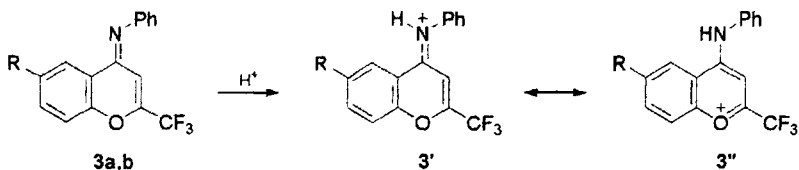
При кипячении в бутаноле в течение 4 ч тионхромоны **2a,b,f** взаимодействуют с анилином по атому С(4) и с выходами 55–79% дают анилы **3a,b,f**. При кипячении в этаноле в присутствии конц. HCl соединения **3a,b** гидролизуются до хромонов **1a,b**, а в среде водной AcOH реакция останавливается на стадии промежуточных 2-гидрокси-2-трифторметилхроман-4-онов



В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  анилов **3** присутствует только один набор сигналов, отвечающий *E*-конфигурации связи C=N, о чем можно было судить по величине химического сдвига протона H(5) ( $\delta$  8.13–8.37 м.д.). В *Z*-изомере из-за неблагоприятных стерических взаимодействий с *пер*и-водородом фенильный заместитель должен находиться преимущественно в непланарном положении по отношению к хромоновой системе и оказывать экранирующее влияние на протон H(5), который в результате этого должен проявляться в более сильном поле.

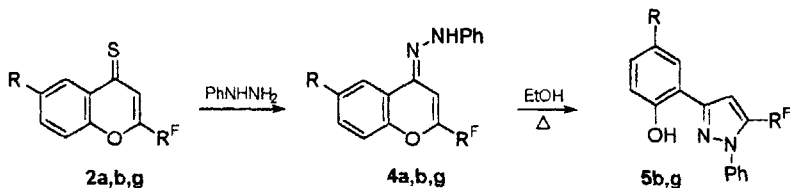
Следует отметить, что в отличие от  $\chi$ -алкилхромениминов, которые в растворе в  $\text{CDCl}_3$  протонируются как в присутствии  $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$ , так и  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , соединения **3a,b** образуют анилиевые катионы **3'** только с  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ . При этом сигналы всех протонов гетероциклической системы смещаются в слабое поле на 0.5–0.6 м.д., а в наибольшей степени дезэкранируется протон H(3), что, по-видимому, связано с увеличением вклада ароматического хромилиевого катиона **3''**. При до-

бавлении  $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$  химические сдвиги протонов в **3a,b** не изменяются что указывает на меньшую основность анилов **3** по сравнению с  $\lambda'$ -алкилхромениминами



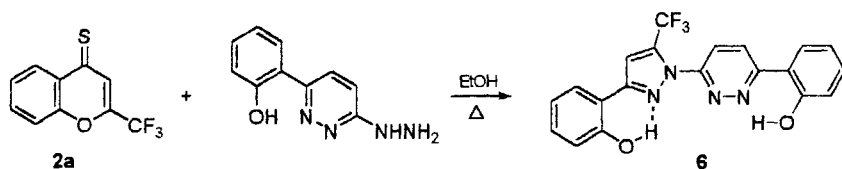
Алифатические первичные амины (бензиламин, 2-аминоэтанол) реагируют с тионхромонами **2** неоднозначно и приводят к образованию сложной смеси веществ, основными компонентами которой являются региоизомерные аминокеноны – продукты атаки аминогруппы по атомам C(2) и C(4) тионхромоновой системы с последующим раскрытием пиранового кольца. Данный факт резко контрастирует с хромонами, для которых реакция с первичными аминами, протекающая по атому C(2) с образованием 3-амино-1-(2-гидроксиарил)проп-2-ен-1-онов, является одной из наиболее характерных. С замещенными анилинами, такими как *o*-фенилендиамин и *o*-меркаптоанилин, индивидуальные продукты выделить также не удалось.

С фенилгидразином соединения **2a,b,g** реагируют уже при  $\sim 20^\circ\text{C}$ . При этом реакция сопровождается интенсивным выделением  $\text{H}_2\text{S}$  и в течение нескольких минут приводит к получению фенилгидразонов **4a,b,g** (выходы 37–78%), нефторированные аналоги которых были синтезированы ранее из 4-тионхромонов и 4-тионфлавонов в более жестких условиях. При кипячении в этаноле в присутствии конц.  $\text{HCl}$  фенилгидразоны **4b,g** почти количественно рециклизуются в 1-Ph-5- $\text{R}^{\text{F}}$ -пиразолы **5b,g**. Нахождение  $\text{R}^{\text{F}}$ -группы при атоме C(5), а не C(3), легко устанавливается при рассмотрении величин константы  $^3J_{\text{HF}}$  группы  $(\text{CF}_2)_2\text{H}$  в пиразоле **5g**, которая в растворе в  $\text{CDCl}_3$  составляет 3,2 Гц и по величине соответствует 5- $\text{R}^{\text{F}}$ -региоизомеру (ранее для 3- $\text{R}^{\text{F}}$ -региоизомера указывалось значение  $^3J_{\text{HF}} = 4,5$  Гц).



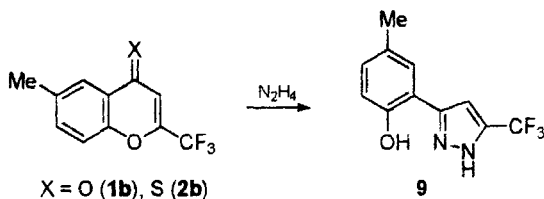


Пиразолы **5** могут быть получены и напрямую из тионхромон**ов** **2** при кипячении их в спирте с фенилгидразином. но с препаративной точки зрения эту реакцию лучше использовать только в случае твердых гидразинов, где приходится применять растворитель и не удается остановить реакцию на стадии фенилгидразона **4**. Так, из тионхромона **2a** и 3-гидразино-6-(2-гидроксифенил)пиридазина при кипячении в метаноле мы получили 1-пиридазинил-5- $\text{CF}_3$ -пиразол **6**. На принадлежность этого соединения к ряду 5- $\text{R}^{\text{F}}$ -пиразолов указывают величины химических сдвигов протонов H(6) 2-гидроксифенильных заместителей ( $\delta$  7.93 и 8.20 м.д.), которые характерны для планарного конформера, стабилизированного двумя внутримолекулярными водородными связями (ВМВС) (в случае 3- $\text{R}^{\text{F}}$ -региоизомера образование ВМВС между фенольным протоном и пиразольным кольцом становится невозможным). Хромон **1a** с гидразинопиридазин**ом** не реагирует.

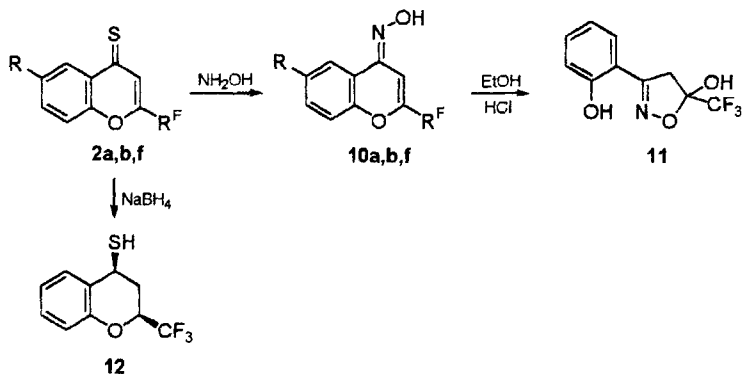


Интересно отметить, что реакция 2- $\text{R}^{\text{F}}$ -хромон**ов** **1** с фенилгидразином при кипячении в этаноле протекает по атому С(2) и в отличие от тионхромон**ов** **2** приводит к 1-Ph-3- $\text{R}^{\text{F}}$ -пиразолом. Таким образом, замена карбонильной группы в 2- $\text{R}^{\text{F}}$ -хромон**ах** **1** на тионную группу позволяет осуществить синтез региоизомерных *N*-замещенных пиразолов.

С гидразингидратом тионхромон **2b** взаимодействует также легко, как и хромон **1b**, давая с выходом 65% пиразол **9**. В этом случае в отличие от реакции с фенилгидразином образование в качестве промежуточного продукта гидразона хромона зафиксировать не удалось.

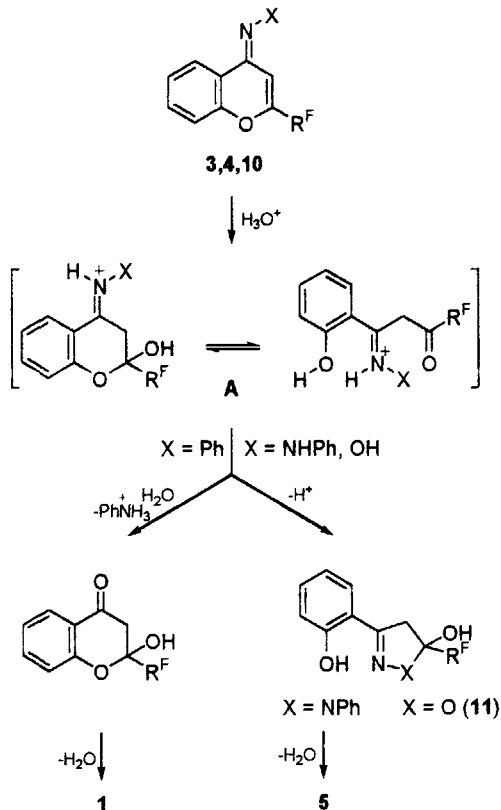


Известно, что 2- $R^F$ -хромоны **1** реагируют с  $NH_2OH$  по атому С(2) с образованием монооксимов соответствующих  $\beta$ -дикетонов, которые в кислой среде легко циклизуются в 3- $R^F$ -изоксазолы. В настоящей работе установлено, что 2- $R^F$ -тионхромоны **2** очень гладко и селективно взаимодействуют с  $NH_2OH$  по тионной группе, в результате чего с выходами 72–83% образуются оксимы хромонов **10a,b,f** (этанол,  $-20^\circ C$ , 5 мин). Судя по данным спектров ЯМР  $^1H$ , оксимы **10** образуются почти исключительно в виде *E*-изомеров, в которых сигналы протонов Н(5) и Н(3) наблюдаются при  $\delta$  7.71–7.94 и 7.15–7.17 мд соответственно. О незначительном содержании *Z*-изомеров (2–3% для **10a,b** и 6% для **10f**) можно было судить по слабополюному сигналу протона Н(5) при  $\delta$  8.95–8.97 мд и синглету протона Н(3) при  $\delta$  6.40–6.45 мд, что согласуется с литературными данными по химическим сдвигам атома Н(5) в изомерных оксимах 3-метилхромона.



Простой и эффективный синтез оксимов хромонов **10** представляет несомненный интерес, так как до последнего времени этот класс органических соединений оставался труднодоступным и малоизученным. При кипячении в спирте в присутствии  $HCl$  оксим **10a** превращается в изоксазолин **11**, из которого может быть получен 3-(2-гидроксифенил)-5-трифторметилизоксазол. Таким образом, переход от хромонов **1** к тионхромонам **2** приводит к изменению направления взаимодействия гидроксилamina с хромоновой системой, что позволяет получать региоизомерные 5- и 3-полифторалкилсодержащие изоксазолы. Восстановление тионхромона **2a** под действием  $NaBH_4$  с выходом 78% дает *цис*-2-трифторметилхроман-4-тиол **12**.

Образование различных продуктов при кипячении анинов **3**, фенилгидразонов **4** и оксимов **10** в спирте в присутствии конц HCl можно объяснить следующим образом. Катализируемая кислотой гидратация двойной связи пиридинового цикла ведет к интермедиату **A**, который, по-видимому, существует в виде равновесной смеси циклической и открытой форм. В случае анинов **3** он гидролиззуется в 2-гидрокси-2-полифторакилхроманон, устойчивый в слабо кислой среде, но легко дегидратирующийся в хромон **1** в присутствии HCl. При X = OH интермедиат **A** циклизуется в стабильный при данных условиях изоксазолин **11**, а при X = NPh – в пирозолин, который теряет молекулу воды и превращается в пирозол **5**.



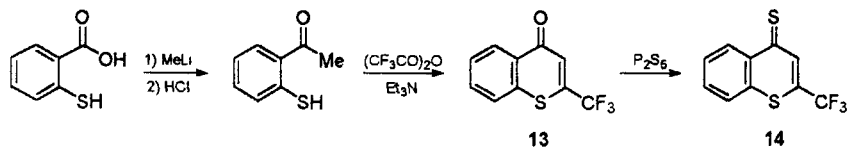
В заключение отметим, что с 2-CF<sub>3</sub>-тионхроманом **2a** нам не удалось провести целый ряд реакций, которые были характерны для 4-тионфлавона и 2-CF<sub>3</sub>-

хромонов **1**. Так в отличие от тионфлавона тионхромон **2a** не метилируется по атому серы при обработке MeI, не вступает в реакцию с  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$ , реагирующим с 2-CF<sub>3</sub>-хромоном по типу 1,4-присоединения, не взаимодействует с этилмеркаптоацетатом, с которым 2-CF<sub>3</sub>-хромоны дают дигидротиенонкумарины, и осматривается под действием фениллития при -50 °C.

Таким образом, в отличие от изученных ранее 2-R<sup>F</sup>-хромонов, 2-R<sup>F</sup>-тионхромоны реагируют с N-нуклеофилами главным образом по типу 1,2-присоединения, что позволяет получать недоступные другими методами анилы, фенилгидразоны и оксимы 2-R<sup>F</sup>-хромонов, представляющие интерес для дальнейших исследований в области региоконтролируемого синтеза полифторалкилсодержащих гетероциклических соединений.

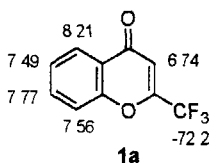
## 2. Синтез и реакционная способность 2-трифторметил-4H-тиохромен-4-она

Сведения о химических свойствах 4H-тиохромен-4-онов, имеющих при атоме C(2) полигалогеналкильную группу, в литературе отсутствуют. Впервые 2-трифторметил-4H-тиохромен-4-он (**13**) был получен в 1994 г. при взаимодействии 4,4,4-трифторбут-2-иновой кислоты с тиофенолом в присутствии KOH с последующей циклизацией фенилтиоакриловой кислоты под действием  $\text{PCl}_5$  и  $\text{AlCl}_3$  в бензоле. Мы разработали более простой и удобный метод синтеза 2-CF<sub>3</sub>-тиохромена **13**, который позволяет получать тиохромен **13** с выходом 57% и заключается в обработке 2-меркаптоацетофенона, синтезированного из тиосалициловой кислоты и метиллития, трифторуксусным ангидридом в присутствии триэтиламина в растворе ТГФ. Полученный таким образом тиохромен **13** при кипячении с  $\text{P}_2\text{S}_5$  в толуоле в течение 1 ч с выходом 66% дает неописанный ранее 2-CF<sub>3</sub>-дитиохромен **14**.

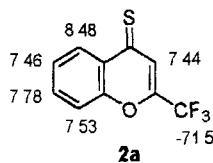


Данные спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>19</sup>F соединений **13** и **14** представлены ниже. Для сравнения приведены также спектральные данные по хромоному **1a** и тионхромоному

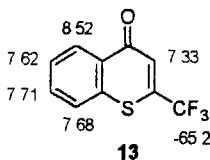
**2a** (указаны  $\delta_{\text{H}}$ ,  $\delta_{\text{F}}$ /м.д. и  $J$ /ц в растворе в  $\text{CDCl}_3$ , внутренние стандарты – ТМС и  $\text{CFCl}_3$ ) Замена любого из атомов кислорода в хроме **1a** на атом серы (**1a**  $\rightarrow$  **2a** или **1a**  $\rightarrow$  **13**) ведет к существенному смещению в слабое поле сигналов протонов Н(3) и Н(5) (на 0.6–0.7 и 0.3 м.д. соответственно). При переходе от **1a** к **14**, благодаря суммарному дезэкранирующему эффекту двух атомов серы, слабopольный сдвиг этих протонов составляет уже 1.42 и 0.67 м.д., в то время как сигналы протонов Н(6) и Н(8) смещаются в слабое поле лишь незначительно (на 0.11 м.д.) Замена атома О(1) на атом S вызывает уменьшение *орто*-констант  $J_{6,7}$  и  $J_{7,8}$  при одновременном увеличении *мета*-константы  $J_{5,8}$  и константы спин-спиновой взаимодействия между протоном Н(3) и группой  $\text{CF}_3$  ( $^1J_{\text{H,F}} = 0.8\text{--}0.9$  Гц). Кроме того, эта замена самым существенным образом отражается на химическом сдвиге  $\text{CF}_3$ -группы ( $\sim -72$  м.д. для **1a**, **2a** и  $\sim -65$  м.д. для **13**, **14**)



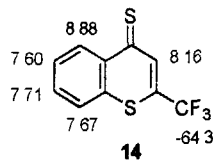
$$J_{5,6} = 8.0, J_{5,7} = 1.7, J_{5,8} = 0.4, \\ J_{6,7} = 7.2, J_{6,8} = 1.0, J_{7,8} = 8.6$$



$$J_{5,6} = 8.2, J_{5,7} = 1.7, J_{5,8} = 0.4, \\ J_{6,7} = 7.1, J_{6,8} = 1.1, J_{7,8} = 8.6$$



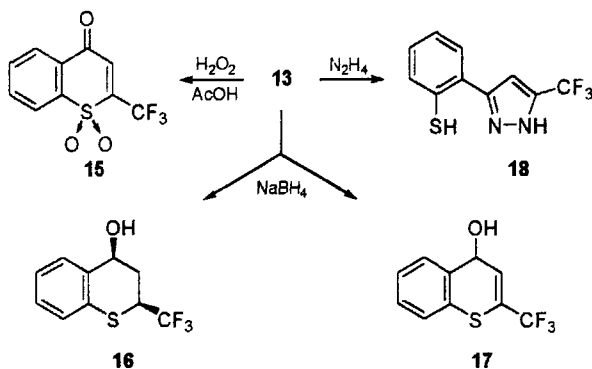
$$J_{5,6} = 8.1, J_{5,7} = 1.4, J_{5,8} = 0.7, \\ J_{6,7} = 6.5, J_{6,8} = 1.9, J_{7,8} = 8.2, \\ J_{3,\text{F}} = 0.8$$



$$J_{5,6} = 8.3, J_{5,7} = 1.4, J_{5,8} = 0.5, \\ J_{6,7} = 6.6, J_{6,8} = 1.8, J_{7,8} = 8.2, \\ J_{3,\text{F}} = 0.9$$

Мы нашли, что гиохромон **13** окисляется при нагревании с  $\text{H}_2\text{O}_2$  в  $\text{AcOH}$  с образованием сульфона **15** (выход 42%), а при кипячении с избытком  $\text{NaBH}_4$  в изопропанолe с выходом 53% восстанавливается до *цис*-2-(трифторметил)гиохроман-4-ола (**16**). В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  аксиальный протон Н(3a) проявляется при  $\delta$  1.90 м.д. в виде дублета триплетов с геминальной константой  $^2J_{\text{H}(3a),\text{H}(3e)} = 12.8$  Гц и

близкими по величине виндальными константами  ${}^3J_{\text{H}(3a),\text{H}(2a)} \sim {}^3J_{\text{H}(3a),\text{H}(4a)} \sim 10.6$  Гц, которые указывают на аксиальное расположение атомов H(2) и H(4). Таким образом, в растворе в  $\text{CDCl}_3$  молекулы тиохромона **16** находятся в виде конформации "почукреста" с *cis*-диэкваториальным расположением заместителей. При проведении восстановления тиохромона **13** в более мягких условиях ( $\sim 0^\circ\text{C}$ ) и с меньшим избытком  $\text{NaBH}_4$  реакцию удается остановить на стадии 2-трифторметил-4H-тиохромен-4-ола (**17**), получение которого указывает на большую реакционную способность атома C(4) в соединении **13**.



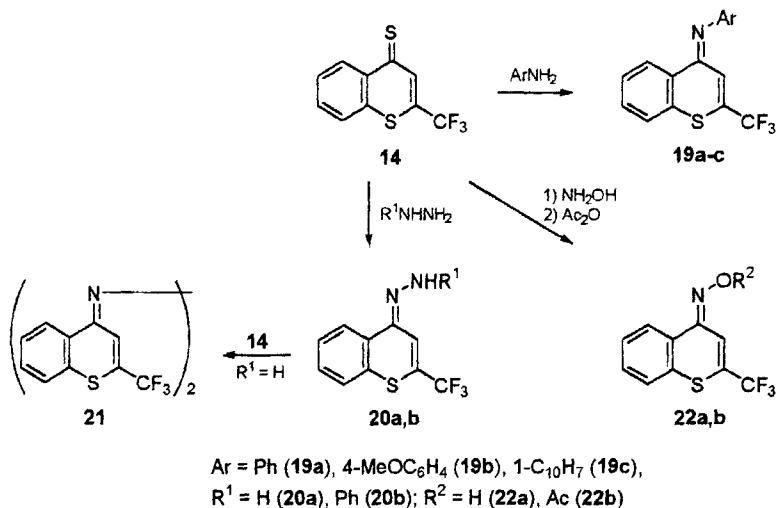
Обработка тиохромона **13** гидразингидратом при  $\sim 20^\circ\text{C}$  в течение 20 мин с выходом 62% дает пиразол **18**. С учетом того, что для тиохромонов наиболее реакционноспособным центром является атом C(4), можно было бы предположить, что эта реакция протекает через образование промежуточного гидразона **20a**, который далее рециклизуется в пиразол **18**. Однако попытка получить **20a** из **13** путем проведения реакции с гидразингидратом при  $\sim 0^\circ\text{C}$  не увенчалась успехом (синтез **20a** см главу 3). Следует также отметить, что нам не удалось осуществить взаимодействие тиохромона **13** с алифатическими и ароматическими аминами, фенилгидразином и гидроксиламином, что говорит о меньшей реакционной способности этого соединения по сравнению с хромомом **1a** и тиохромомом **2a**.

### 3. Синтез и реакционная способность 2-трифторметил-4Н-тиохромен-4-тиона

Полные сернистые аналоги хромонов – 4Н-тиохромен-4-тионы (дитиохромоны) относятся к малоизученному классу органических соединений. Нами показано, что дитиохромен **14** при кипячении в бутаноле в течение 1.5–6 ч взаимодействует с анилином, *n*-апиридином и  $\alpha$ -нафтиламином по тионной группе и с выходами 43–79% ведет к получению анилов **19а–с**. В отличие от ароматических аминов, аммиак и 2-аминоэтанол реагируют с дитиохромоном **14** неоднозначно, вызывая осмоление или образование сложной смеси продуктов. Несмотря на то, что для продуктов взаимодействия дитиохромена **14** с ароматическими аминами возможна геометрическая изомерия, в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  анилов **19а–с** присутствует только один набор сигналов, отвечающий *E*-конфигурации связи  $\text{C}=\text{N}$ , о чем можно было судить по величине химического сдвига протона  $\text{H}(5)$  ( $\delta$  8.62–8.85 м.д.)

Обработка дитиохромена **14** гидразингидратом при  $-0^\circ\text{C}$  с выходом 81% дает гидразон **20а**, который не удалось получить из тиохромена **13**. С фенилгидразином дитиохромен **14** реагирует при  $-20^\circ\text{C}$  в растворе эфира в течение суток, давая с выходом 57% фенилгидразон **20б**. Все попытки осуществить рециклизацию гидразонов **20а, б** в соответствующие пиразолы при нагревании их в этаноле в присутствии каталитических количеств  $\text{HCl}$  приводит к осмолению реакционной смеси. В то же время при кипячении гидразона **20а** с эквимолярным количеством дитиохромена **14** в бутаноле в течение 6 ч был получен азин **21** (выход 60%). Это соединение очень плохо растворяется в  $\text{CDCl}_3$  и  $\text{DMSO}-d_6$ , что не позволило записать его качественный ЯМР  $^1\text{H}$  спектр, на основании данных спектра ЯМР  $^{19}\text{F}$  в  $\text{DMSO}-d_6$ , в котором присутствовали три синглета  $\text{CF}_3$ -групп при  $-64.4$ ,  $-63.2$  и  $-62.6$  м.д. в соотношении 1:3:1 соответственно, можно заключить, что азин **21** образуется в виде смеси двух геометрических изомеров с *E, Z*- и *E, E*-конфигурациями с преобладанием последнего (2:3). С гидроксиламином дитиохромен **14** взаимодействует также легко, как и тиохромен **2а**, давая с выходом 85% оксим **22а**, который при обработке уксусным ангидридом в присутствии каталитических количеств конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ацетилируется в соединение **22б**. Судя по данным спектров ЯМР  $^1\text{H}$ , гидразоны **20а, б** и оксим **22а** образуются почти исключительно в виде *E*-изомеров, в которых сигнал протона  $\text{H}(5)$  наблюдается в области  $\delta$  8.12–8.33 м.д. Следовые количества ( $\sim 1\%$ ) *Z*-изомера наблюдались только в случае оксима **22а**.

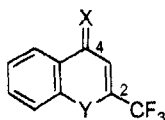
(дуплет протона Н(5) при  $\delta$  8 95 м.д.) В отличие от 2-трифторметилхромонов **1**, сигнал протона Н(3) во всех производных тиохромонов **13** проявляется в виде квантета с  $^4J_{\text{H}\Gamma} = 1.0\text{--}1.2$  Гц



Таким образом, тио- и дитиохромоны **13**, **14**, несмотря на наличие при атоме С(2) электроноакцепторной  $\text{CF}_3$ -группы, реагируют с нуклеофильными реагентами главным образом по атому С(4), что резко контрастирует с реакционной способностью хромона **1a**, для которого реакции по атому С(2) с последующим раскрытием пиранового кольца являются наиболее характерными. Существенные различия в реакционной способности хромона **1a** и его сернистых аналогов **2a**, **13**, **14** могут быть объяснены с привлечением полуэмпирических квантово-химических расчетов, выполненных с использованием метода РМЗ. Результаты расчетов показывают, что по величине атомных коэффициентов  $p_z$ -орбиталей атомов С(2) и С(4) и энергии НСМО соединения **1a** и **13** мало отличаются друг от друга. В то же время электронодонорный атом серы тиохромонов **13** увеличивает электронную плотность на атоме С(2) и тем самым способствует присоединению нуклеофила по атому С(4). При переходах **1a**  $\rightarrow$  **2a** и **1a**  $\rightarrow$  **14** наблюдается значительное понижение энергии НСМО с одновременным увеличением значений атомных коэффициентов  $p_z$ -орбиталей атомов С(4) по сравнению с атомами С(2),



что позволяет предсказать преимущественную атаку нуклеофильной частью положения 4 соединений **2a** и **14**

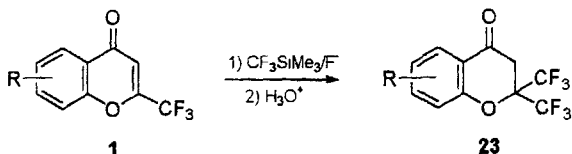


Соед	X	Y	Энергия НСМО (эВ)	Атомные коэф НСМО		Заряд	
				C-2	C-4	C-2	C-4
<b>1a</b>	O	O	1.15	-0.51	0.37	0.00	0.37
<b>2a</b>	S	O	-2.26	-0.40	0.56	-0.01	0.01
<b>13</b>	O	S	-1.44	-0.52	0.38	-0.26	0.35
<b>14</b>	S	S	-2.56	-0.40	0.54	-0.28	-0.02

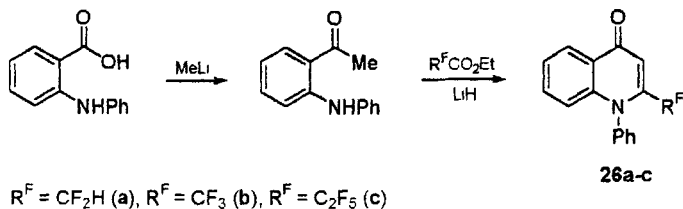
Таким образом, как и 2-R<sup>F</sup>-тиохромоны, 2-CF<sub>3</sub>-тио- и дитиохромоны реагируют с N-нуклеофилами главным образом по типу 1,2-присоединения, что является общим характерным свойством тиоаналогов хромоновой системы. Введение R<sup>F</sup>-группы в положение 2 этих соединений не привело к кардинальному изменению направления атаки N-нуклеофила. В связи с этим представляло интерес выяснить, как поведут себя тио- и тиохромоны с C-нуклеофилами, в частности, с триметил(трифторметил)силаном (реагент Руперта)

#### 4. Трифторметилирование аза- и тиоаналогов 2-полифторакилхромонов

Известно, что реагент Руперта легко реагирует как с насыщенными, так и  $\alpha,\beta$ -ненасыщенными карбонильными соединениями по типу 1,2-нуклеофильного присоединения с образованием соответствующих трифторметилированных карбинолов. Первый пример 1,4-трифторметилирования  $\alpha,\beta$ -еноновой системы обнаружен на примере реакции CF<sub>3</sub>SiMe<sub>3</sub> с 2-трифторметилхромоном в присутствии каталитических количеств Me<sub>3</sub>NF, которая с хорошим выходом и высокой региоселективностью дает 2,2-бис(трифторметил)хроман-4-оны **23**.



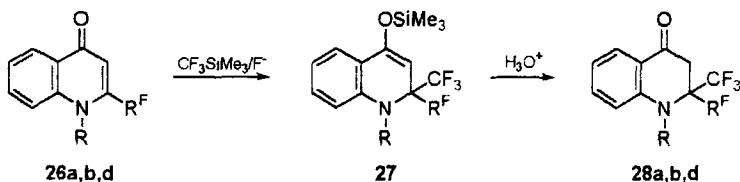
В связи с этим представляло интерес распространить реакцию 1,4-трифторметилирования на другие гетероаналоги хромоновой системы, такие как 2- $\text{R}^{\text{F}}$ -4-пиридоны и 2- $\text{CF}_3$ -тиохромон **13**. Мы разработали простой и эффективный синтез *N*-фенил-2-полифторалкил-4-хинолонов **26a-c** путем конденсации 2-анилиноацетофенона с  $\text{R}^{\text{F}}\text{CO}_2\text{Et}$  в кипящем ТГФ в присутствии LiH при молярном соотношении кетона к эфиру 1:2. Выходы хинолонов **26a-c** при этом составили 90–93%. 2-Анилиноацетофенон, использованный для этой реакции, был получен из *N*-фенилантралиновой кислоты и MeLi в ТГФ и Et<sub>2</sub>O при комнатной температуре в течение 4 ч с 81% выходом.



Характерной особенностью спектров ЯМР <sup>1</sup>H хинолонов **26a-c** является сигнал ароматического протона Н(8), сдвинутый в сильное поле ( $\delta$  6.62–6.72 м.д.). Такое значительное смещение протона Н(8), который проявляется при  $\delta$  7.61 м.д. в *N*-метил-2-трифторметил-4-хинолоне, может быть связано с конформацией, в которой фенильное кольцо выведено из плоскости молекулы хинотона и оказывает экранирующее влияние на атом Н(8). Сигнал протона Н(5) сдвинут в слабое поле ( $\delta$  8.43–8.45 м.д.) благодаря дезэкранирующему влиянию карбонильной группы. В ИК спектрах хинолонов **26a-c** наблюдается полоса поглощения при 1625–1630 см<sup>-1</sup>, характерная для С=О группы в аминокетонах.

Имея в своих руках хинолоны **26a-c**, мы изучили их поведение в реакции с реагентом Руперта с целью синтеза 2,2-бис(полифторалкил)-2,3-дигидрохинолин-4-онов. Установлено, что реакция 1,4-трифторметилирования с исполь-

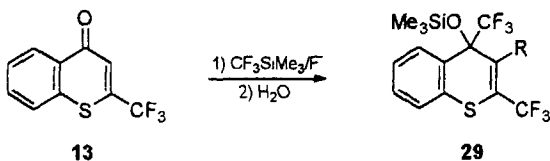
зованием  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  может быть с успехом применена к  $\nu$ -фенил-2-потиформаткил-4-хинононам **26a,b** и  $\nu$ -метил-2-трифторметил-4-хинонолу **26d**. Образующиеся при этом аддукты Михаэля **27** не были выделены, но наблюдались в спектрах ЯМР  $^{19}\text{F}$  реакционной смеси до гидролиза  $\nu$ -Замещенные 2,2-бис(потиформаткил)-2,3-дигидрохинолины-4-оны **28a,b,d** были получены после кислотного гидролиза с выходами 42–53%



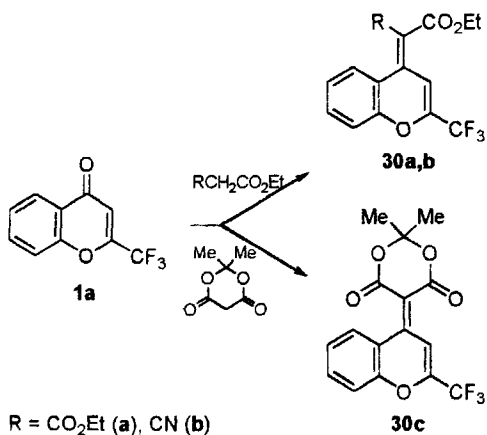
$\text{R} = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^{\text{F}} = \text{CF}_2\text{H}$  (a),  $\text{R} = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^{\text{F}} = \text{CF}_3$  (b),  $\text{R} = \text{Me}$ ,  $\text{R}^{\text{F}} = \text{CF}_3$  (d)

Строение соединений **28a,b,d** подтверждено данными ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$  и ИК спектров. В спектрах ЯМР  $^{19}\text{F}$  бис(трифторметильная) группа дигидрохинолонов **28b,d** проявляется в виде синглета при  $-69$  и  $-71$  м.д., а в **28a** – как дублет квинтетов при  $-70$  м.д. с  $^1J_{\text{F,F}} = 13,0$  Гц,  $^1J_{\text{F,F}} \sim ^1J_{\text{F,H}} \sim 1,5$  Гц из-за наличия хирального центра. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  дигидрохинолонов **28b,d** присутствуют сигналы ароматических протонов и синглет при  $3,16$ – $3,39$  м.д.  $\text{CH}_2$ -группы; протоны метиленовой группы соединения **28a** являются диастереотопными и проявляются в виде дублетов при  $3,20$  и  $3,43$  м.д. с  $^2J_{\text{AB}} = 16,6$  Гц. В ИК спектрах полоса поглощения  $\nu(\text{C}=\text{O})$  находится при  $1694$ – $1700$   $\text{cm}^{-1}$ .

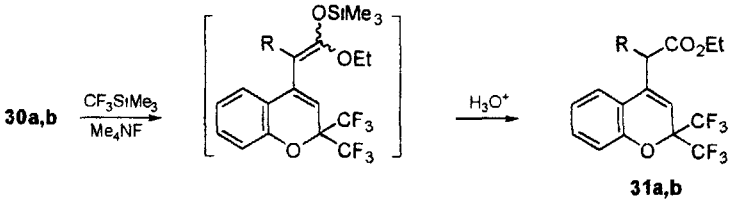
В отличие от хромонов **1** и хинолонов **28**, тиохромон **13** реагирует с  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  в аналогичных условиях с образованием в качестве единственного продукта триметилсилилового эфира **29** с 88% выходом после гидролиза водой. Этот результат показывает, что тиохромон **13** взаимодействует с  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$ , как и с  $\text{N}$ -нуклеофилами, только по пути нуклеофильного 1,2-присоединения. Тиохромон **2a** не вступает в эту реакцию и возвращается в неизменном виде.



С целью получения новых данных о возможности нуклеофильного трифторметилирования сопряженных систем, в том числе 1,6-трифторметилирования, мы синтезировали ряд метилidenовых производных 2-трифторметилхромона **1a** путем конденсации Кневенагеля хромона **1a** и тиохромона **2a** с соединениями с активной метиленовой группой (малоновый и циануксусный эфиры, кислота Мельдрума). Установлено, что соединения **1a** и **2a** взаимодействует с диэтилмалонатом, этилцианоацетатом и кислотой Мельдрума в присутствии  $TiCl_4$  и пиридина с образованием метилidenовых производных 4*H*-хромона **30a-c** (выходы 51–96%). В спектрах ЯМР  $^1H$  соединений **30a-c** синглет протона H(3) оказывается в области дезэкранирования карбонильного атома кислорода и сильно смещается в слабое поле ( $\delta$  8,22–8,95 м.д.) по сравнению с аналогичным протоном в исходном 2-трифторметилхромоне **1a** ( $\delta$  6,74 м.д.). При этом химический сдвиг  $CF_3$ -группы практически не изменяется  $\delta$  90,3–91,2 м.д. в соединениях **30a-c** и  $\delta$  90,7 м.д. в 2- $CF_3$ -хромоне **1a**.



При обработке растворов соединений **30a, b** в ПГФ триметил(трифторметил)-силаном (2 экв.) в присутствии безводного фторида тетраметиламмония (1,5 экв.) в атмосфере азота при  $-30^\circ C$  в течение 24 ч происходит нуклеофильное 1,6-присоединение  $CF_3$ -группы по сопряженной системе 4*H*-хроменов **30a, b**, ведущее после кислотного гидролиза к образованию 2,2-бис(трифторметил)-2*H*-хроменов **31a, b** в виде вязких жидкостей с выходами 80% и 71% соответственно. Соединение **30c** не реагирует с  $CF_3SiMe_3$  в аналогичных условиях.



В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  хроменов **31a,b** помимо сигналов карбокси группы и ароматических протонов наблюдаются синглеты метинового ( $\delta$  4.73–4.76 м.д.) и винильного ( $\delta$  5.84–5.99 м.д.) протонов. Метиленовые протоны  $\text{CO}_2\text{Et}$ -групп в хромене **31a** являются диастереотопными и проявляются в виде дублета кватертов с  $J = 10.8$  и  $7.1$  Гц.

Обнаруженная реакция является первым примером нуклеофильного 1,6-трифторметилирования, представляющего интерес для синтеза частично фторированных аналогов природных производных 2,2-диметил-2*H*-хромена.

## ВЫВОДЫ

1 Разработаны простые и эффективные методы синтеза 2-полифторалкил-4*H*-хромен-4-тионов, 2-трифторметил-4*H*-тиохромен-4-она, 2-трифторметил-4*H*-тиохромен-4-тиона и *N*-фенил-2-полифторалкил-4-хиолонов.

2 При изучении реакций 2-полифторалкил-4*H*-хромен-4-тионов с ароматическими аминами, гидразинами и гидроксиламином показано, что в отличие от 2-полифторалкилхромонов они реагируют с *N*-нуклеофилами по атому С(4) с образованием соответствующих анилов, гидразонов и оксимов хромонов. Фенилгидразоны и оксими при нагревании в спирте в присутствии конц.  $\text{HCl}$  рециклируются в 3-(2-гидроксиарил)-5-полифторалкил-1-фенилпиразолы и 5-гидрокси-3-(2-гидроксиарил)-5-полифторалкил- $\lambda^2$ -изоксазолины.

3 Показано, что 2-трифторметил-4*H*-тиохромен-4-тион, как и 2-полифторалкил-4*H*-хромен-4-тионы, реагирует с ароматическими аминами, гидразингидратом, фенилгидразином и гидроксиламином по атому С(4) с образованием соответствующих анилов, гидразонов, азина и оксима тioxромона.

4 Установлено что 2-трифторметил-4*H*-тиохромен-4-он окисляется перекисью водорода в AcOH до 2-трифторметил-4*H*-тиохромен-1,1,4-триона, восстанавливается под действием NaBH<sub>4</sub> до 2-трифторметил-4*H*-тиохромен-4-ола или *цис*-2-трифторметилтиохромен-4-ола, а при обработке гидразин гидратом дает 3(5)-(2-меркаптофенил)-5(3)-трифторметилпиразол

5 Показано, что реакция  $\chi$ -замещенных 2-полифторалкил-4-хинолонов с триметил(трифторметил)силаном в присутствии каталитических количеств безводного Me<sub>3</sub>NF протекает по типу нуклеофильного 1,4-трифторметилирования и дает  $\chi$ -замещенные 2,2-бис(полифторалкил)-2,3-дигидрохинолин-4-оны Аналогичная реакция с 2-трифторметил-4*H*-тиохромен-4-оном представляет собой 1,2-присоединение, ведущее к образованию 2,4-бис(трифторметил)-4*H*-тиохромен-4-ил триметилсилилового эфира

6 Конденсацией Кневенагеля 2-трифторметилхромена и -тиохромена с диэтилмалонатом, этилцианоацетатом и кислотой Мельдрума получены соответствующие метилиденовые производные 2-трифторметил-4*H*-хромена, из которых первые два реагируют с избытком триметил(трифторметил)силана в присутствии избытка безводного Me<sub>3</sub>NF по типу нуклеофильного 1,6-трифторметилирования с образованием 4-замещенных 2,2-бис(трифторметил)-2*H*-хроменов

7 Строение всех синтезированных соединений устанавливалось с помощью спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>19</sup>F, а также масс-спектрометрии и данных элементного анализа

***Основное содержание диссертации изложено в публикациях:***

1 Усачев Б И, Шафеев М А, Сосновских В Я Синтез и реакционная способность 2-полифторалкилтиохромен-4(4*H*)-тионов // Изв АН Сер хим 2004 N 10 С. 2188-2195

2 Usachev B I, Sosnovskikh V Ya, Shafeev M. A, Röschenhaler G -V A Novel and Simple Synthesis of 2-(Trifluoromethyl)-4*H*-thiochromen-4-ones // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat FI 2005 Vol 180 N 5-6 P 1315-1319

3 Усачев Б И, Шафеев М А, Сосновских В Я Синтез и реакционная способность 2-трифторметил-4*H*-тиохромен-4-она и 2-трифторметил-4*H*-тиохромен-4-тиона // Изв АН Сер хим 2005 N 12

*Работа апробирована на конференциях:*

1 Usachev B I, Shafeev M A, Barkov A Yu, Sosnovskikh V Ya Synthesis and reactivity of 2-(polyfluoroalkyl)-4*H*-chromene-4-thiones // Advances in Synthetic. Combinatorial and Medicinal Chemistry Book of Abstracts Moscow, Russia, 5–8 May, 2004, P15.

2 Usachev B I, Shafeev M A, Sosnovskikh V Ya Synthesis and reactivity of 2-(trifluoromethyl)-4*H*-thiochromen-4-ones and 2-(polyfluoroalkyl)-4*H*-chromene-4-thiones // 21<sup>st</sup> International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur ISOCS-XXI Book of Abstracts Madrid, Spain, 4–9 July, 2004, OA-32, p 60

3 Usachev B I, Shafeev M A, Sosnovskikh V Ya Synthesis and reactivity of 2-(trifluoromethyl)-4*H*-thiochromene-4-thione // 17<sup>th</sup> International Symposium on Fluorine Chemistry Book of Abstracts Shanghai, China, 24–29 July, 2005, p 172

4 Пермяков М Н, Усачев Б И, Шафеев М А, Сосновских В Я Простой синтез 3-алкил-2-трифторметилхромонов и -тиохромонов // VII Молод науч школа-конф по органической химии, Екатеринбург, УрО РАН, 2004, с 323

5 Усачев Б И, Шафеев М А, Сосновских В. Я. Синтез и реакционная способность 2-полифторалкил-4-тиохромонов // Современное состояние и приоритеты развития фундаментальных наук в регионах Всеросс науч конф молодых ученых и студентов, Краснодар, 27–30 09 2004, т 2, с 148.

Отпечатано в типографии  
 ООО «Издательство УМЦ УПИ»  
 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 17, С-134.  
 Заказ 1780 . Тираж 100 экз.

№ 23 5 5 8

РНБ Русский фонд

2006-4

25029