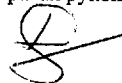


МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В.ЛЮМОНОСОВА

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи



Дружинин Сергей Витальевич

Новые реакции α,β -непредельных трифторметилкетонов

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2006

Работа выполнена на кафедре химии нефти и органического катализа Химического факультета Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор
Ненайденко В. Г.

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор
Варламов А.В. (Российский
Университет Дружбы Народов)

кандидат химических наук,
Вацадзе С. З.
(Химический факультет МГУ им.
М.В.Ломоносова)

Ведущая организация:

Иркутский институт химии им.
А.Е.Фаворского СО РАН (г.
Иркутск)

Защита диссертации состоится 22 сентября 2006 года в 11 час. 00 мин. на заседании Диссертационного совета Д 501.001.97 по химическим наукам при Московском государственном университете им. М.В.Ломоносова по адресу: 119992, Москва, Ленинские Горы, д.1, стр.3, Химический факультет МГУ, аудитория 446.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Химического факультета МГУ им. М.В.Ломоносова.

Автореферат разослан «21» августа 2006 года.

Ученый секретарь

Диссертационного совета,
кандидат химических наук



Ю.С.Кардашева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Трифторметильная группа является фармакофорным фрагментом широкого круга лекарств. Влияние ее на физиологическую активность обычно связано с повышением липофильности, за счет чего этот заместитель улучшает транспортные характеристики лекарственных препаратов, а также с прочностью связи C-F по сравнению со связью C-H, что позволяет избежать нежелательных метаболических трансформаций. В связи с этим введение CF_3 -группы становится важной и актуальной задачей. Существующие в настоящее время методы прямого фторирования и трифторметилирования органических веществ далеко не всегда позволяют ввести CF_3 -группу в нужное положение молекулы. Более гибкий синтонный подход, основанный на использовании простых и доступных фторорганических субстратов, приобретает в последние годы все большее значение.

α,β -Непредельные трифторметилкетоны являются удобными строительными блоками. Их применение не только расширяет арсенал уже имеющихся "строительных блоков", но и демонстрирует перспективность и широкие возможности этого подхода. Данные соединения обладают высоким синтетическим потенциалом. Они могут быть использованы для получения разнообразных карбо- и гетероциклических соединений, содержащих трифторметильную группу. Разработка подходов к синтезу данных соединений, ввиду их потенциально высокой физиологической активности, является важной и актуальной задачей.

Цель работы. Целью данной работы являлось исследование синтетического потенциала α,β -непредельных трифторметилкетонов в синтезе карбо- и гетероциклических соединений, содержащих трифторметильную группу.

Научная новизна. Впервые исследована реакция α,β -непредельных трифторметилкетонов с нитрометаном и этилнитроацетатом в присутствии безводного фторида калия. Установлено, что в реакции с этилнитроацетатом в зависимости от количества используемого основания наблюдается образование аддуктов Михаэля или продуктов их последующего гидролиза и декарбоксилирования - γ -нитротрифторметилкетонов.

Изучена реакция α,β -непредельных трифторметилкетонов, содержащих в β -положении арильные и гетарильные заместители, с цианидом натрия. Установлено, что в реакции образуются ранее неописанные 5-гидроксипроизводные пирролидона-2, содержащие CF_3 -группу. Дегидратация полученных 5-гидроксипроизводных

пирролидона-2, протекает в кислых условиях с миграцией двойной связи и образованием ранее неизвестных CF_3 -замещенных пирролин-3-онов-2.

Впервые исследована реакция α,β -непредельных трифторметилкетонов с этилцианоацетатом. Установлено, что реакция протекает как 1,4-сопряженное присоединение с образованием соответствующих аддуктов Михаэля.

Изучена реакция α,β -непредельных трифторметилкетонов с ароматическими α -цианокетонами. Реакция протекает стереоспецифично в присутствии безводного фторида калия с образованием ранее неизвестных CF_3 -производных α -гидроксидигидропирана.

Исследована ранее неизвестная трансформация α -гидроксипроизводных дигидропиранов в производные 6- CF_3 -никотинонитрила.

Впервые для α,β -непредельных трифторметилкетонов изучена реакция Бэйлиса-Хилмана с алкенами, содержащими различные электрооакцепторные группы. Обнаружено, что в случае акрилонитрила реакция протекает как 1,2-присоединение по карбонильной группе CF_3 -енонов.

Для α,β -непредельных трифторметилкетонов, содержащих в β -положении арильные и гетарильные заместители, впервые исследована реакция с енаминами циклических кетонов и получены ранее неописанные бициклические гидроксикетоны, содержащие CF_3 -группу.

Практическая значимость. Разработан универсальный метод синтеза γ -нитротрифторметилкетонов, основанный на реакции α,β -непредельных трифторметилкетонов с этилнитроацетатом. Показано, что данный подход применим к α,β -непредельным трифторметилкетонам, содержащим различные заместители.

На основе реакции α,β -непредельных трифторметилкетонов с цианидом натрия был разработан подход к синтезу CF_3 -замещенных производных пирролидина и пиррола. Достоинствами этого подхода является простота проведения реакций и высокие выходы продуктов.

Разработан диастереоселективный метод синтеза CF_3 -производных α -гидроксидигидропирана, основанный на реакции α,β -непредельных трифторметилкетонов с ароматическими α -цианокетонами. Целевые продукты образуются с высокими выходами в виде единственного диастереомера.

Разработан простой и эффективный подход к синтезу замещенных 6- CF_3 -никотинонитрилов, а также их дигидро- и тетрагидропроизводных. Целевые и промежуточные соединения могут быть выделены с весьма высокими выходами.

Реакцией Бэйлиса-Хилмана с акрилонитрилом были получены соответствующие диаллиловые спирты, являющиеся ценными синтетическими интермедиатами для использования в органическом синтезе.

Разработан простой способ получения бициклических гидроксикетонов, содержащих трифторметильную группу. Полученные соединения могут служить исходными веществами для синтеза разнообразных карбоциклических соединений, содержащих трифторметильную группу.

Публикации и апробация работы. По материалам диссертации опубликовано 5 статей. Основные результаты исследования были представлены на конференциях: *Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2003»* (Москва, 2003), *Международной конференции по химии гетероциклических соединений КОСТ 2005* (Москва, 2005), *7-й Всероссийской конференции «Химия Фтора»* (Москва, 2006).

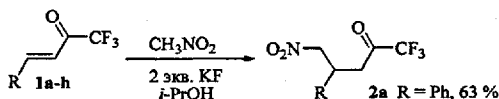
Объём и структура работы. Диссертационная работа изложена на 152 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов. Иллюстративный материал содержит 16 таблиц и 3 рисунка. Список цитируемой литературы состоит из 240 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Реакции α,β -непредельных трифторметилкетонов с нитроалканами

Изучение реакции присоединения нитрометана и других нитроалканов к α,β -непредельным карбонильным соединениям привлекает особое внимание, так как образующиеся в данной реакции γ -нитрокетоны различными способами могут быть восстановлены в производные пирролидина.

Нами была исследована реакция присоединения нитрометана к α,β -непредельным кетонам **1a-h** с различными заместителями. Реакция проводилась в изопропанол в присутствии 2 эквивалентов прокаленного фторида калия.

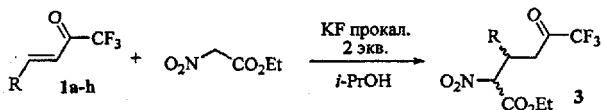


R = Ph, (**1a**); 4-MeC₆H₄, (**1b**); 3-MeC₆H₄, (**1c**); 3-MeOC₆H₄, (**1d**); 2,5-(MeO)₂C₆H₃, (**1e**); 2-тиенил, (**1f**); 3-индолил, (**1g**); 3-(2-метилиндолил), (**1h**)

Было обнаружено, что целевой γ -нитрокетон **2a** удается выделить со средним выходом только для α,β -непредельного трифторметилкетона **1a** с фенильным

заместителем. В случае кетонов с другими заместителями реакция приводит к трудноразделимой смеси продуктов.

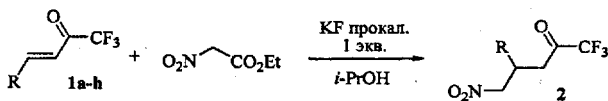
В качестве альтернативного подхода к синтезу γ -нитрокетонов нами было исследовано взаимодействие этилнитроацетата с кетонами **1a-h**. При исследовании данной реакции были получены весьма интересные результаты. При проведении реакции в изопропанол в присутствии 2 эквивалентов прокаленного фторида калия с почти количественным выходом были получены продукты присоединения этилнитроацетата **3** в виде смеси диастереомеров в приблизительно равных соотношениях.



Продукт	R	Соотношение	Выход, % ^a
3a	фенил	1 : 1	99
3b	4-метилфенил	1 : 1	92
3c	3-метилфенил	1 : 1.5	95
3d	3-метоксифенил	1 : 1.6	88
3e	2,5-диметоксифенил	1 : 3	95
3f	2-тиенил	1 : 1.7	87

^a кетоны **1g** и **1h** не реагируют в данных условиях

При проведении реакции с **1a** в тех же условиях, но с использованием 1 эквивалента прокаленного фторида калия, был получен неожиданный результат – вместо ожидаемого продукта присоединения этилнитроацетата с почти количественным выходом было получено соединение **2a**, идентичное полученному в реакции присоединения нитрометана к 4-фенил-1,1,1-трифторбутен-3-ону-2 **1a**. Таким образом, при проведении реакции в данных условиях протекает гидролиз сложноефирной и декарбоксилирование образовавшейся карбоксильной группы. Данная реакция была проведена для серии α,β -непредельных трифторметилкетонов **1a-f**.

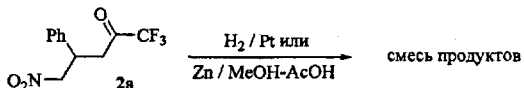


γ -нитрокетон	R	Время реакции, ч.	Выход, % ^a
2a	фенил	3	99
2b	4-метилфенил	5	99
2c	3-метилфенил	6	87
2d	3-метоксифенил	7	99
2e	2,5-диметоксифенил	12	98
2f	2-тиенил	6	99

^a кетоны **1g** и **1h** не реагируют в данных условиях

Таким образом, задачу получения трифторметилсодержащих γ -нитрокетонов, не образующихся прямым присоединением нитрометана, удалось решить с помощью использования реакции присоединения этилнитроацетата.

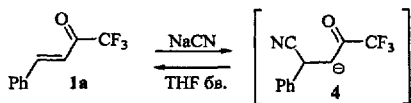
На модельном 5-нитро-4-фенил-6,6,6-трифторпентаноне-2 **2a** нами были проведены реакции восстановления для получения соответствующих CF_3 -замещенных производных пирролидина. В качестве восстановителей были использованы водород (катализатор платиновая чернь) и цинк в смеси метанол – уксусная кислота. В обоих случаях целевой 4-фенил-2-трифторметилпирролидин выделен не был из-за образования сложной смеси продуктов.



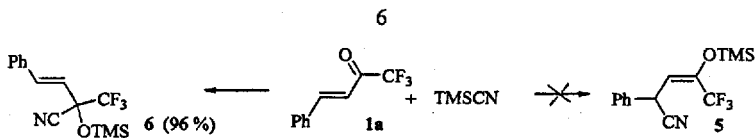
2. Реакция α,β -непредельных трифторметилкетонов с цианидом натрия

Сопреженное присоединение цианид-иона к различным акцепторам Михаэля, в том числе к α,β -непредельным кетонам, часто является прекрасным регио- и стереоселективным способом введения фрагмента C-N и C-1 в различные молекулы.

Мы исследовали реакцию 4-фенил-1,1,1-трифтор-бутен-3-она-2 **1a** с цианидом натрия. Было обнаружено, что реакция присоединения проходит за несколько часов при комнатной температуре, но продукт реакции **4** выделить не удалось, вследствие обратимости реакции. Из-за повышенной кислотности протонов в α -положении к трифторацетильной группе образовавшийся продукт реакции при выделении распадался на исходные соединения.

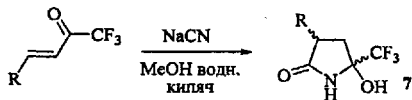


Мы предположили, что реакция 4-фенил-1,1,1-трифтор-бутен-3-она-2 с триметилсилилцианидом (TMSCN) в безводных условиях позволит нам выделить силильную форму продукта 1,4-присоединения **5** цианид-иона к кетону **1a**. При проведении данной реакции при -10°C в безводном тетрагидрофуране образование продукта **5** не наблюдается, с почти количественным выходом был выделен продукт 1,2-присоединения триметилсилилцианида – триметилсилиловый эфир соответствующего циангидрина **6**.



При использовании водных метанола и этанола, а также тетрагидрофурана, подкисленного уксусной кислотой, был выделен продукт, по данным ЯМР-спектров идентифицированный как смесь диастереомеров 3-фенил-5-трифторметилпирролидин-2-он-5-ола **7a** приблизительно в равных соотношениях.

Реакция с цианидом натрия носит общий характер. Нами был получен ряд 3-замещенных 5-гидрокси-5-трифторметилпирролидинонов-2 **7a-h**, представляющих собой смесь диастереомеров в приблизительно равных соотношениях, которые могут быть разделены на индивидуальные диастереомеры, используя колоночную хроматографию.



Соединение	R	Выход. %
7a	фенил	65
7b	4-метилфенил	60
7c	3-метилфенил	83
7d	3-метоксифенил	67
7e	2-тиенил	96
7f	2,5-диметоксифенил	73
7g	3-индолил	90
7h	3-(2-метилиндолил)	46

Для одного из диастереомеров **7a** методом РСА была установлена ориентация заместителей.

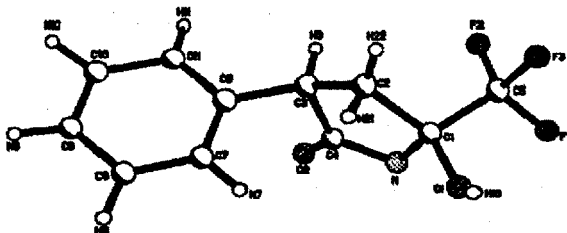


Рисунок 1. Структура **7a** по данным РСА

Данное превращение уникально для α,β -непредельных трифторметилкетонов. В условиях, аналогичных описанным для реакции с цианидом натрия, в случае

бензальцетона и бензальцетофенона нами идентифицированных продуктов выделено не было.

Дегидратация полученных 3-замещенных 5-трифторметил-5-гидроксипирролидинонов-2 **7** протекает с миграцией образующейся двойной связи в положение 3 и приводит к образованию замещенных пирролин-3-онов-2 **8a-g** с хорошими выходами. Полученные пирролин-3-оны-2 **8** представляют большой интерес, так как находят широкое применение в синтезе природных объектов и физиологически активных веществ.

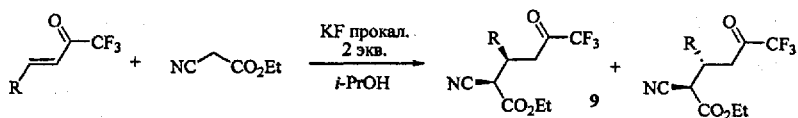


Соединение	R	Выход, %
8a	фенил	96
8b	4-метилфенил	91
8c	3-метилфенил	86
8d	3-метоксифенил	83
8e	2,5-диметоксифенил	37
8f	2-тиенил	89
8g	3-(2-метилиндолил)	64

3. Реакция α,β -непредельных трифторметилкетонов с этилцианоацетатом

Реакции α,β -непредельных соединений с нитрилами дикарбоновых кислот во многих случаях не останавливаются на стадии образования аддукта Михаэля, а происходит дальнейшая циклизация (гетероциклизация) с образованием соответствующих функционализированных производных карбо- и гетероциклических соединений. Мы предположили, что по аналогии с присоединением цианида-иона, присоединение цианоацетата с последующей гетероциклизацией позволит получить производные пиперидина.

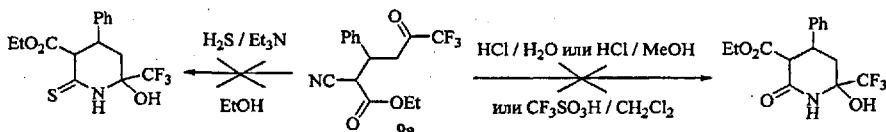
Нами была исследована реакция этилцианоацетата с серией α,β -непредельных трифторметилкетонов **1a-h**. Как было показано, при проведении реакции в водном этаноле со средними выходами образуется смесь диастереомеров соответствующих 4-замещенных этил-2-циано-5-оксо-6,6,6-трифторгексаноатов **9a-e** в приблизительно равных соотношениях. Также, как и в случае с этилнитроацетатом, в реакцию не вступают кетоны с 3-индолильным и 3-(2-метил)индолильным заместителями.



Продукт	R	Время реакции, ч.	Выход, % ^a
9a	фенил	3	51
9b	4-метилфенил	4	64
9c	3-метилфенил	4	49
9d	3-метоксифенил	6	55
9e	2-тиенил	6	44

^a кетоны 1g и 1h не реагируют в данных условиях

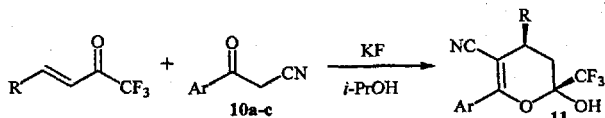
Для циклизации аддукта 9a были опробованы такие реагенты, как соляная кислота, метанол, насыщенный хлористым водородом, трифторметансульфоновая кислота в хлористом метиле, а также сероводород в этаноле в присутствии триэтиламина. Применение перечисленных реагентов приводило к образованию неразделимой смеси продуктов или полному осмолению реакционной смеси. Вероятно, это обусловлено наличием в молекуле аддукта 9a протона в α -положении к нитрильной и двух протонов в α -положении к трифторацетильной группе, высокая кислотность которых способствует легкости генерирования анионов в основной среде и енола в кислой, а также двух электрофильных центров – нитрильной и карбонильной групп.



4. Синтез CF₃-производных дигидропирана

Мы исследовали реакцию кетонов 1a-h с α -цианокетонами 10a-c, содержащими фенильный, 4-метоксифенильный и 4-нитрофенильный заместители. В качестве депротонирующего агента был использован фторид калия в изопропанол. Реакция протекает в мягких условиях при комнатной температуре, время протекания реакции варьируется от приблизительно 15 минут для α -цианокетона 10b с 4-метоксифенильным заместителем до нескольких часов для соединения 10c с 4-нитрофенильным заместителем. За исключением соединений 1g и 1h, α,β -непредельные трифторметилкетоны гладко реагируют со всеми тремя модельными α -цианокетонами с образованием дигидропиранов 11 с выходами, варьирующимися от хороших до практически количественных. В случае α,β -непредельных трифторметилкетонов 1g и 1h, с 3-индолил- и 3-(2-метилиндолил) заместителями,

продуктов реакции выделено не было, так как реакция протекает крайне медленно и со значительным осмолением.



Дигидропиридан	R	Ar	Выход, % ^a
11a	Ph	Ph	95
11b	4-MeC ₆ H ₄		87
11c	3-MeC ₆ H ₄		83
11d	3-MeOC ₆ H ₄		95
11e	2-Th		80
11f	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	73
11g	4-MeC ₆ H ₄		96
11h	3-MeC ₆ H ₄		85
11i	3-MeOC ₆ H ₄		94
11j	2-Th		91
11k	Ph	4-NO ₂ C ₆ H ₄	88
11l	4-MeC ₆ H ₄		96
11m	3-MeC ₆ H ₄		97
11n	3-MeOC ₆ H ₄		98
11o	2-Th		88

^a кетоны **1g** и **1h** не реагируют в данных условиях

Анализ спектральных данных позволил установить структуру образующегося производного дигидропирана. Реакция протекает стереоселективно, образуется единственный диастереомер α-гидроксидигидропирана **11**. Структура соединения **11g** была дополнительно подтверждена методом РСА. Более объемные трифторметильная и 4-метилфенильная группы занимают более энергетически выгодное экваториальное положение, а гидроксигруппа ориентирована аксиально.

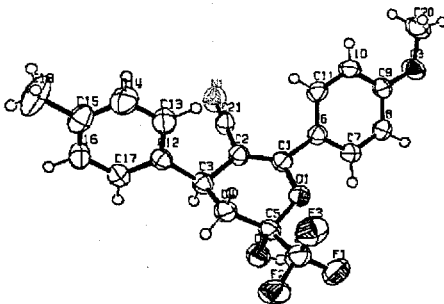
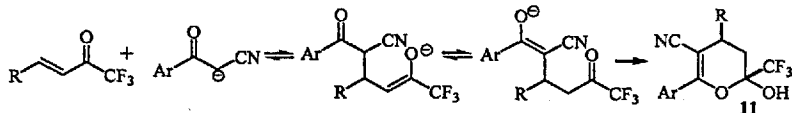


Рисунок 2 Структура соединения **11g** по данным РСА

Мы предполагаем, что первой стадией данной реакции является генерирование аниона из α-цианокетона под действием фторида калия. Второй стадией является

присоединение по Михаэлю образовавшегося аниона к α,β -непредельному трифтометилкетону с образованием циано-замещенного 1,5-дикетона, енолизированного по карбонильной группе трифторацетильного фрагмента, превращающегося в форму более стабильного енолята. Далее протекает циклизация с образованием полукетального центра, что весьма характерно для CF_3 -кетонсв.



Таким образом, нами был разработан метод получения нового класса соединений - α -гидроксидигидропиранов 11, содержащих CF_3 -группу. Дигидропирановое кольцо является структурным фрагментом широкого круга природных продуктов, в особенности антибиотиков и флавоноидов. До настоящего момента не существовало удобных методов синтеза производных дигидропирана, содержащих трифтометильную группу и, таким образом, разработанный эффективный метод получения этих соединений весьма полезен.

5. Синтез CF_3 -производных пиридина

Замещенные пиридины и их гидрированные производные являются весьма важными соединениями для исследования физиологической активности. Разработка подходов к синтезу 6- CF_3 -производных никотиновой кислоты, включая гидрированные аналоги, основанных на использовании простых, доступных и недорогих реагентов, являются весьма важной задачей.

Полученные ранее CF_3 -дигидропираны 11, являющиеся скрытой формой 1,5-дикетонсв, были использованы нами как исходные вещества в синтезе Ганча. Было обнаружено, что при кипячении этанольного раствора α -гидроксидигидропиранов 11 с ацетатом аммония, вместо ожидаемых 1,4-дигидропиридинов, наблюдается образование соответствующих α -гидрокситетрагидропиридинов 12. Устойчивость полукетального (как в исходных α -гидроксидигидропиранах 11), полуаминального, или полуамидального фрагмента весьма характерна для циклических CF_3 -производных. α -Гидрокситетрагидропиридины 12 были получены с выходами от высоких до практически количественных. Только в случае соединений с $\text{R}_1 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ реакция протекает гораздо медленнее и с сильным осмолением. Как следствие, выходы соответствующих тетрагидропиридинов, содержащих 4-

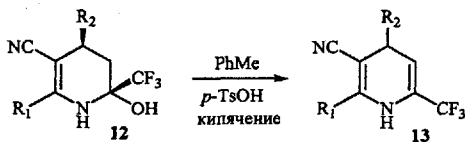
нитрофенильный заместитель, оказались значительно ниже. Из-за этого данные соединения были исключены из дальнейших превращений.



Тетрагидропиридин	R ₁	R ₂	Выход, %
12a	Ph	Ph	90
12b		4-MeC ₆ H ₄	87
12c		3-MeC ₆ H ₄	87
12d		3-MeOC ₆ H ₄	84
12e		2-Th	88
12f		Ph	95
12g	4-MeOC ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	91
12h		3-MeC ₆ H ₄	92
12i		3-MeOC ₆ H ₄	88
12j	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2-Th	93
12k		Ph	46
12l		4-MeC ₆ H ₄	38
12m		3-MeC ₆ H ₄	38
21n		2-Th	34

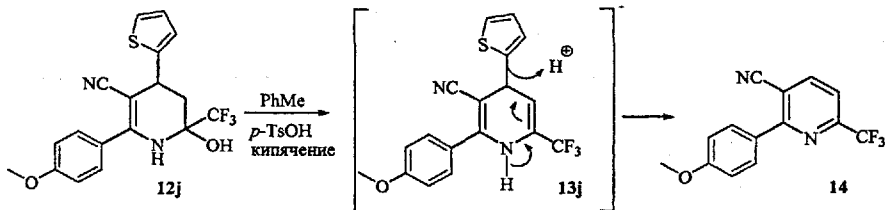
Реакция протекает стереоспецифично, α-гидрокситетрагидропиридины 12 образуются в виде единственного диастереомера. Спектральные ЯМР данные для соединений 12 весьма похожи на таковые для их структурных аналогов 11 и некоторых других шестичленных циклов, содержащих фрагмент CF₃-C-OH. Структура соединений 12 была установлена сравнением спектральных данных с таковыми для исходных α-гидроксицидигидропиранов 11, структура которых была установлена с помощью метода РСА.

В сильно кислых условиях α-гидрокситетрагидропиридины 12, в отличие от исходных α-гидроксицидигидропиранов 11, легко отщепляют молекулу воды с образованием соответствующих 1,4-дигидропиридинов 13. Реакция проводилась кипячением толуольного раствора соединений 12 в присутствии каталитических количеств *п*-толуолсульфокислоты в течение 5-6 часов. 1,4-Дигидропиридины 13 были получены практически с количественными выходами.

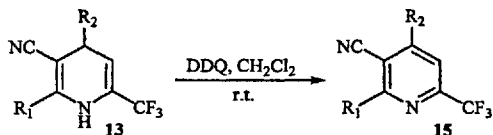


дигидропиридин	R ₁	R ₂	Выход, %	
13a	Ph	Ph	90	
13b		4-MeC ₆ H ₄	87	
13c		3-MeC ₆ H ₄	87	
13d		3-MeOC ₆ H ₄	84	
13e		2-Th	88	
13f	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	95	
13g		4-MeC ₆ H ₄	91	
13h		3-MeC ₆ H ₄	92	
13i		3-MeOC ₆ H ₄		
				88

Весьма необычный результат был получен при дегидратации α -гидрокситетрагидропиридина 12j. Вместо образования дигидропиридина 13j был получен пиридин 14. Реакция не останавливается на стадии дегидратации, а происходит элиминирование тиофена от молекулы дигидропиридина и образование пиридина 14. Данная реакция представляет редкий пример превращения дигидропиридина с расщеплением C-C связи.



Для ароматизации полученных дигидропиридинов 15 нами был использован DDQ. При применении DDQ были получены превосходные результаты. Реакция окисления протекает за несколько минут в растворе хлористого метилена при комнатной температуре. Целевые трифторметилпиридины 15 были получены практически с количественными выходами.



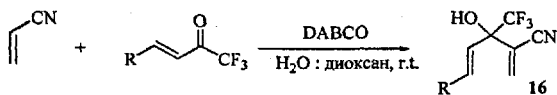
Пиридин	R ₁	R ₂	Выход, %	
15a	Ph	Ph	93	
15b		4-MeC ₆ H ₄	95	
15c		3-MeC ₆ H ₄	87	
15d		3-MeOC ₆ H ₄	99	
15e		2-Th	97	
15f	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	96	
15g		4-MeC ₆ H ₄	92	
15h		3-MeC ₆ H ₄	99	
15i		3-MeOC ₆ H ₄	3-MeOC ₆ H ₄	99

Представленная последовательность трех реакций представляет собой простой и эффективный метод получения 6-трифторметилпроизводных никотинитрила **15**, представляющих значительный интерес для медицинской химии. Преимуществами данного метода являются возможность выделения промежуточных ди- и тетрагидропиридинов **12** и **13**. Кроме того, нитрильная группа в данных соединениях может быть трансформирована или вовлечена в разнообразные реакции.

6. Реакция Бэйлиса-Хилмана

В настоящее время реакция Бэйлиса-Хилмана является одним из самых популярных методов создания С-С связи. Наличие в молекуле продуктов реакции как минимум трех функциональных групп (двойной связи, электроноакцепторной и гидроксильной групп) делает продукты реакции весьма привлекательными объектами для дальнейших превращений.

Нами изучено поведение в условиях данной реакции α,β -непредельных CF_3 -кетонов, содержащих арильные, алкокси- и диметиламино-заместители. В качестве активированных алкенов использовались метилакрилат, этилакрилат, метилвинилкетон, акролеин, фенилвинилсульфон и акрилонитрил. Мы применили обычно используемый 1,4-диазобисцикло[2.2.2]октан (DABCO) как катализатор и смесь диоксан : вода как растворитель, оказывающий заметное ускорение реакции. Для перечисленных выше активированных алкенов наблюдалось отсутствие взаимодействия с α,β -непредельными CF_3 -кетонами в течение нескольких месяцев. Положительные результаты были получены в случае реакции с акрилонитрилом. При использовании акрилонитрила реакция протекает как 1,2-присоединение карбаниона, генерируемого из акрилонитрила, к карбонильной группе CF_3 -кетона.



Продукт	R	Время реакции, ч	Выход, % ^a
16a	Ph	10	70
16b	4-MeC ₆ H ₄	12	76
16c	3-MeC ₆ H ₄	12	79
16d	3-MeOC ₆ H ₄	15	59
16e	2,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	72	65
16f	2-Th	12	66

^a кетоны 1g и 1h не реагируют в данных условиях

α,β -Непредельные трифторметилкетоны являются акцепторами Михаэля и для них описано много реакций с нуклеофилами, протекающих как 1,4-сопряженное присоединение, однако данная реакция протекает как 1,2-присоединение. Продукты присоединения акрилонитрила были получены с хорошими выходами, за исключением кетонов, содержащих EtO- и Me₂N-группы, а также кетонов с индолильными заместителями. Для данной реакции наблюдалась общая закономерность – кетоны, содержащие более электронодонорные заместители, реагировали медленнее. Время реакции при комнатной температуре для остальных кетонов варьировалось от 10 часов до нескольких дней.

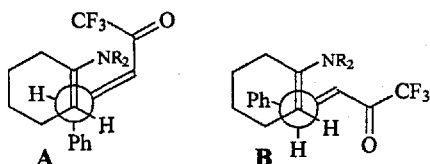
Описанные выше превращения представляют собой первый пример реакции Бэйлиса-Хилмана для α,β -непредельных трифторметилкетонов. Полученные продукты являются третичными диаллиловыми спиртами, весьма перспективными веществами для дальнейших трансформаций.

7. Взаимодействие CF₃-енонов с циклическими енаминами

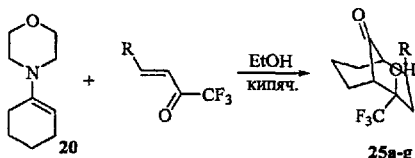
Енамины являются прекрасными C-бинуклеофилами, многие их реакции с биелектрофилами протекают как циклизации. Для исследования синтетического потенциала α,β -непредельных трифторметилкетонов в синтезе карбоциклических соединений, нами была использована реакция с циклическими енаминами.

Как оказалось, при использовании водного этанола в качестве растворителя, реакция алкокси-кетонов 17 и 18 с енаминами 19-23 приводит во всех случаях с почти количественным выходом к 4-(4-морфолино)-1,1,1-трифтор-бутен-3-ону-2 24. Реакция присоединения идет не по α -углеродному атому, а по атому азота аминного фрагмента енамина.

наличие межмолекулярной водородной связи между ними. Оказалось, что фенильный заместитель и гидроксильная группа занимают аксиальное положение, а трифторметильная группа – экваториальное. С точки зрения общих законов стереохимии фенильный заместитель в соединении **25a** должен занимать энергетически более выгодное экваториальное положение. Для объяснения этого, противоречивого на первый взгляд факта, необходимо рассмотреть проекции Ньюмана **A** и **B** промежуточно образующегося интермедиата, определяющего структуру продукта реакции. При протекания реакции через переходное состояние **B** минимизированы стерические затруднения между трифторацетильной группой и аминной частью енамина. Из-за этого 1,4-присоединение начинается через переходное состояние **B**, что в дальнейшем приводит к продукту с аксиальной ориентацией арильного заместителя.



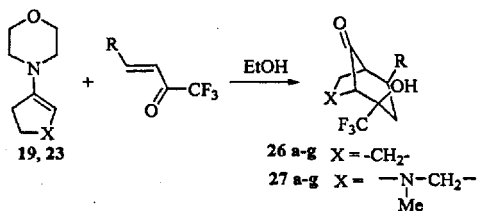
Далее реакция с 1-морфолиноциклогексеном **20** была проведена с серией кетонов **1b-h**. Для всех реакций наблюдается высокая стереоспецифичность – 4-арилзамещенные 2-гидрокси-2-трифторметилбicyclo[3.3.1]нонан-9-оны **25a-f** образуются в виде единственного диастереомера.



Соединение	R	Время реакции, ч.	Выход, % ^a
25a	фенил	6-7	95
25b	4-метилфенил	14	83
25c	3-метилфенил	12	98
25d	3-метоксифенил	16	92
25e	2-тиенил	16	99
25f	2,5-диметоксифенил	48	87

^a кетоны **1g** и **1h** не реагируют в данных условиях

Для сравнения реакционной способности и изучения поведения различных енаминов в реакции с CF_3 -енонами, нами были проведены реакции серии 4-замещенных 1,1,1-трифторбутен-3-онов-2 с 1-морфолиноциклопентеном **19** и 4-морфолино-1-метилпиперидином-3 **23**.



Соединение	R	Время реакции, ч.	Выход, % ^a
26a	фенил	6	99
26b	4-метилфенил	14	82
26c	3-метилфенил	12	94
26d	3-метоксифенил	16	88
26e	2,5-диметоксифенил	48	87
26f	2-тиенил	16	99
26g	3-индолил	48	52
27a	фенил	8	70
27b	4-метилфенил	12	61
27c	3-метоксифенил	16	79
27d	2,5-диметоксифенил	50	50
27e	2-тиенил	14	66
27f	3-индолил	50	51

^a кетон 1h не реагирует в данных условиях

Данные реакции протекают аналогично реакции с 1-морфолиноциклогексеном 20 и приводят к соответствующим 4-замещенным 2-гидрокси-2-трифторметилбicyclo [3.2.1]октан-8-онам 26a-g и 8-замещенным 4-гидрокси-3-метил-6-трифторметил-3-азабицикло[3.3.1]нонанон-9-онам 27a-f.

Как и следовало ожидать, из-за большего напряжения цикла 1-морфолиноциклопентен 19 проявляет гораздо более высокую реакционную способность по сравнению с 1-морфолиноциклогексеном 20 - реакция с ним протекает с достаточной скоростью даже при комнатной температуре.

Таким образом, были изучены реакции алкокси-CF₃-енонов 17 и 18 и кетонов 1a-h с арильными и гетарильными заместителями с енаминами 19-23. Направление реакции сильно зависит от природы заместителя в исходном кетоне. В случае кетонов 17 и 18 наблюдается преимущественная атака кетона по атому азота енамина с образованием 4-(4-морфолино)-1,1,1-трифтор-бутен-3-она-2 24. Кетоны 1a-h в условиях данной реакции с высокими выходами образуют соответствующие производные бициклических гидроксикетонов 25, 26 и 27 в виде единственного диастереомера.

ВЫВОДЫ

- 1) Исследована реакция α,β -непредельных трифторметилкетонов с этилнитроацетатом. Обнаружено, что в зависимости от количества используемого основания – фторида калия – наблюдается образование аддуктов Михаэля или продуктов их последующего гидролиза и декарбоксилирования - γ -нитротрифторметилкетонов. Установлено, что реакция присоединения нитрометана к α,β -непредельным трифторметилкетонам может быть использована для получения γ -нитротрифторметилкетонов только в случае CF_3 -соединения с фенильным заместителем.
- 2) Показано, что α,β -непредельные трифторметилкетоны вступают в реакцию с цианидом натрия с образованием замещенных гидроксипирролидонов-2 в виде смеси двух диастереомеров, которые были разделены методом колоночной хроматографии. Дегидратация полученных соединений приводит к соответствующим CF_3 -производным пирролинонов. Данная реакция позволяет получить производные пиррола и пирролидина, содержащие трифторметильную группу.
- 3) Изучена реакция α,β -непредельных трифторметилкетонов с этилцианоацетатом, которая протекает как сопряженное присоединение с образованием аддуктов Михаэля.
- 4) Разработан метод синтеза цианопроизводных α -гидроксидигидропиранов, содержащих трифторметильную группу, основанный на реакции α,β -непредельных трифторметилкетонов с ароматическими α -цианокетонами. Реакция протекает стереоспецифично с образованием единственного диастереомера. Показано, что при реакции цианопроизводных трифторметил- α -гидроксидигидропиранов с ацетатом аммония образуются тетрагидропроизводные 6-трифторметилникотинонитрила, которые легко дегидратируются в дигидропроизводные. Последние при окислении образуют замещенные 6-трифторметилникотинонитрилы. Изученные реакции носят общий характер.
- 5) Изучена реакция Бэйлиса-Хилмана α,β -непредельных трифторметилкетонов с рядом акцепторов Михаэля, таких как метилакрилат, этилакрилат, метилвинилкетон, акролеин и акрилонитрил. Целевые продукты были получены только в случае использования акрилонитрила. Реакция протекает

как 1,2-присоединение акрилонитрила по карбонильной группе CF_3 -енонов с образованием бис-аллиловых спиртов. Исследованное превращение является первым примером использования α,β -непредельных трифторметилкетонов в реакции Бэйлиса-Хилмана.

- 6) Изучена реакция α,β -непредельных трифторметилкетонов, содержащих в β -положении алкокси- или арильные (гетарильные) заместители, с 5-8 членными циклическими енаминами. Установлено, что направление реакции зависит от природы заместителя в CF_3 -еноне. В случае кетонов, содержащих алкокси-группы, образуются CF_3 -енаминокетоны. Для кетонов с арильными и гетарильными заместителями реакция протекает как 1,4-присоединение с образованием единственного диастереомера бициклического гидроксикетона. Исследованная реакция открывает простой и эффективный путь к производным бицикло[3.2.1]октана, бицикло[3.3.1]нонана и 3-азабицикло[3.3.1]нонана, содержащим трифторметильную группу.

Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:

- 1 В. Г. Ненайденко, С. В. Дружинин, Е. С. Баленкова. Синтез трифторметильных производных пиррола. Реакция α,β -непредельных трифторметилкетонов с цианидом натрия. // *Изв. АН. Сер. хим.*, **2003**, *11*, 2332-2337.
- 2 В. Г. Ненайденко, С. В. Дружинин, Е. С. Баленкова. Реакция α,β -непредельных трифторметилкетонов с циклическими енаминами. // *Изв. АН. Сер. хим.*, **2004**, *2*, 416-422.
- 3 V.G. Nenajdenko, S. V. Druzhinin, E. S. Balenkova. Reactions of CF_3 -enones with ethyl nitroacetate and nitromethane: synthesis of CF_3 - γ -nitroketones // *Tetrahedron Lett*, **2005**, *61*, 8853-8885.
- 4 V.G. Nenajdenko, S. V. Druzhinin, E. S. Balenkova. Efficient route to 6- CF_3 -substituted nicotinic acid derivatives // *J. Fluorine Chem*, **2006**, *127*, 856-873
- 5 V.G. Nenajdenko, S. V. Druzhinin, E. S. Balenkova. Diastereoselective synthesis of α -hydroxydihydropyranes containing CF_3 -group // *Mendeleev Communications*, **2006**, *16*, 180-182.
- 6 В. Г. Ненайденко, С. В. Дружинин, Е. С. Баленкова. Новые реакции реакция α,β -непредельных трифторметилкетонов // Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2003», Россия, Москва, 15-18 апреля (2003).
- 7 В. Г. Ненайденко, С. В. Дружинин, Е. С. Баленкова. Новые реакции реакция α,β -непредельных трифторметилкетонов: синтез трифторметилпиридинов // Международная конференция по химии гетероциклических соединений КОСТ 2005 (посвященная 90-летию со дня рождения профессора Алексея Николаевича Коста), Россия, Москва, 17-21 октября (2005).
- 8 В. Г. Ненайденко, С. В. Дружинин, Е. С. Баленкова. Новые реакции реакция α,β -непредельных трифторметилкетонов // 7-я Всероссийская Конференция «Химия фтора» (посвященная 100-летию со дня рождения академика И. Л. Кнулянца), Россия, Москва, 5-9 июня (2006).

Принято к исполнению 18/08/2006
Исполнено 21/08/2006

Заказ № 555
Тираж: 120 экз.

ООО «11-й ФОРМАТ» ИНН 7726330900
Москва, Варшавское ш., 36
(495) 975-78-56
(495) 747-64-70
www.autoreferat.ru

