

На правах рукописи



РОГОЗА
Андрей Викторович



**СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ ГЕТЕРОЦИКЛОВ С ПЕРФТОРАЛКИЛЬНЫМИ
ГРУППАМИ НА ОСНОВЕ ПЕРФТОР-2-МЕТИЛПЕНТ-2-ЕНА**

Специальность 02.00.03 - органическая химия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Иркутск - 2007

Работа выполнена в Новосибирском институте органической химии
им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук

Научный руководитель доктор химических наук, профессор
Фурин Георгий Георгиевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Лопырев Валентин Александрович

кандидат химических наук
Хлёткин Вадим Камильевич

Ведущая организация Институт органического синтеза
им. И. Я. Постовского УрО РАН

Защита состоится 20 марта 2007 года в 9 часов на заседании
диссертационного совета Д 003.052.01 по защите диссертаций на соискание
ученой степени доктора химических наук при Иркутском институте химии им.
А. Е. Фаворского СО РАН по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Иркутского
института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН (ИРИХ СО РАН).

Автореферат разослан « 7 » февраля 2007 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета д.х.н.



Тимохина Л. В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Разработка методов получения соединений с биологической активностью является одной из фундаментальных проблем органической химии. Введение атомов фтора и полифторированных остатков, в свою очередь, является одним из методов полезной модификации известных соединений углеводородного ряда и поиска соединений с новым углеродным скелетом. Во многих случаях существенным образом увеличивается биологическая активность уже существующего препарата. Так, например, фторсодержащие пестициды в 1977 году составляли примерно 4%, а в 1990 году – приблизительно 9% от общего объема, причём среди новых агрохимикатов фторсодержащие преобладают над любыми другими классами соединений (Х. Ёсиока, М. Симицу, 1990).

С учётом того, что доля гетероциклических соединений составляет более двух третей от известных биоактивных соединений, представляется вполне естественным сосредоточение исследований на методах получения гетероциклов с полифторированными остатками. К началу работы были проведены широкие исследования и развиты методы синтеза гетероциклических соединений с перфторалкильными группами на основе конденсации дикарбонильных соединений с подходящими бинуклеофильными реагентами, в основном содержащими группы NH_2 и OH . В то же время анализ имеющихся литературных данных показал, что получение гетероциклических соединений с использованием интернальных перфторолефинов изучено недостаточно. Публикация данных по биологической активности гетероциклических соединений, полученных из перфтор-2-метилпент-2-ена (O.Tokio et al., JP9304979, 1993), явилась важным толчком для развёртывания широких исследований в этой области. Несмотря на широкие возможности перфторолефинов для химических трансформаций, их реакции с бинуклеофильными реагентами, в частности, с амбидентными нуклеофилами на основе гетероциклических соединений, были представлены лишь единичными примерами; недостаточно изучены и реакции перфторолефинов с гетерокумуленовым заместителем. Фактически, к началу представленной работы существовал большой разрыв между практической потребностью в исследовании биологических свойств перфторалкилированных гетероциклов на основе перфторолефинов и возможностями синтетических методов получения таких соединений, для преодоления которого проведено настоящее исследование.

Работа выполнена в соответствии с планом НИР НИОХ СО РАН, а также по теме «Разработка научных основ принципиально новых подходов к синтезу фундаментальных гетероциклических структур – перспективных базовых соединений для направленного синтеза биологически важных соединений» (Постановление Президиума СО РАН от 16.06.97 №185), при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 96-03-33047 и грант 96-07-89187 (лицензия Кембриджского банка структурных данных)),

Министерства образования РФ (программа «Университеты России», грант ЮР.05.01.023), фонда «Volkswagen Stiftung» по гранту «Фторированные гетероциклы».

Основной целью являлся поиск подходов к синтезу потенциально биоактивных гетероциклических соединений с перфторалкильными заместителями, а также изучение их химических свойств и строения некоторых полученных соединений.

Объекты и методы исследования. В качестве объектов исследования нами были выбраны перфтор-2-метилпент-2-ен и его изоцианатное и изотиоцианатное производные в реакциях с нуклеофильными реагентами. Перфтор-2-метилпент-2-ен синтетически легко доступен и производится промышленностью, что при положительном результате поисковых исследований позволит непосредственно перейти к экономически выгодному крупномасштабному производству полезных соединений. Поиск синтетических методов потенциально биоактивных соединений проводился на основе результатов компьютерного моделирования и теоретических представлений о структуре, реакционной способности и биологических функциях подобных соединений, а также доступных нам результатов биотестирования. Установление структур полученных соединений производилось с использованием методов ИК и УФ-спектроскопии, ЯМР-спектроскопии на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F , и ^{31}P , хромато-масс-спектрометрии и масс-спектрометрии высокого разрешения, элементного и рентгеноструктурного анализов.

Научная новизна и практическая ценность. Систематическое изучение представителя интернальных перфторолефинов – перфтор-2-метилпент-2-ена и его изотиоцианатного и изоцианатного производных с нуклеофильными агентами позволило выявить ряд общих закономерностей поведения модифицированной фтором олефиновой системы в реакциях с нуклеофилами, что использовано в планировании и осуществлении синтеза гетероциклических соединений, содержащих атомы азота, кислорода, серы, как моноциклических, так и полициклических.

Данные собственного исследования указывают на ключевую роль внутримолекулярной нуклеофильной циклизации с участием полифторалкилсодержащей ненасыщенной молекулы в построении гетероциклической системы. В то же время, присутствие атомов фтора в стартовых материалах дает основу для формирования новых связей в молекуле.

Обнаружено, что при взаимодействии перфтор-2-метилпент-2-ена с пиразолом, имидазолом, 1,2,4-триазолом и бензотриазолом в присутствии триэтиламина в ацетонитриле образуются продукты замещения атома фтора при двойной связи соответствующим азолом.

Показано, что взаимодействие бензимидазолин-2-тиона с перфтор-2-метилпент-2-еном в присутствии триэтиламина приводит к (2E)-2-(тетрафторэтилиден)-3,3-бис-(трифторметил)-2,3-дигидро-[1,3]тиазоло-[3,2-a]бензимидазолу, а в реакциях с урацилом и 5-фторурацилом образуются продукты замещения атома фтора при двойной связи, которые при нагревании

претерпевают внутримолекулярную циклизацию с образованием (3*E*)-6-(*F* или *H*)-3-(тетрафторэтилиден)-2,2-бис-(трифторметил)-2,3-дигидро-7*H*-[1,3]-оксазоло-[3,2-*a*]пиримидин-7-она.

Перфтор-2-метилпент-2-ен с цианатом натрия дает продукт замещения атома фтора при двойной связи - перфтор-3-изоцианато-2-метилпент-2-ен, который реагирует далее с образованием 1,3-бис[3,3,3-трифтор-1-(пентафторэтил)-2-(трифторметил)проп-1-енил]-1,3,5-триазиан-2,4,6-триона.

При реакции перфтор-3-изоцианато-2-метилпент-2-ена с *N*-нуклеофилами (морфолином, дибутиламином, пиперидином) в ацетонитриле образуются продукты присоединения к изоцианатной группе - тиомочевины, а продуктом реакции с диэтиламином является 2-диэтил-амино-4-пентафторэтил-5-трифторметил[1,3]-тиазин-6-он. Полученные производные тиомочевины под действием оснований дают 2-диалкиламинопроизводные 6*H*-[1,3]тиазина, а 6,6-дифтор-4-(пентафторэтил)-2-пиперидин-1-ил-5-(трифторметил)-6*H*-1,3-тиазин легко гидролизуется, превращаясь в 4-(пентафторэтил)-2-пиперидин-1-ил-5-(трифторметил)-6*H*-1,3-тиазин-6-он.

Действие перфтор-3-изоцианато-2-метилпент-2-ена на *N,O*- и *N,S*-амбидентные нуклеофилы, за исключением бензимидазолин-2-тиона, в присутствии триэтиламина приводит только к 2-*N*-замещенным производным тиазолина.

При взаимодействии перфтор-3-изоцианато-2-метилпент-2-ена с азолами и фенотиразином в присутствии триэтиламина образуются (4*E*)-2-(1*H*-(азол или фенотиазин)-1-ил)-4-(тетрафторэтилиден)-5,5-бис(трифторметил)-4,5-дигидро-1,3-тиазолы, тогда как с пирролом - (4*E*)-4-(тетрафторэтилиден)-2-{1-[(4*E*)-4-(тетрафторэтилиден)-5,5-бис(трифторметил)-4,5-дигидро-1,3-тиазол-2-ил]-1*H*-пиррол-2-ил}-5,5-бис(трифторметил)-4,5-дигидро-1,3-тиазол.

Продуктами реакции (4*E*)-2-(1*H*-имидазол-1-ил)-4-(тетрафторэтилиден)-5,5-бис(трифторметил)-4,5-дигидро-1,3-тиазола с аммиаком, метиламином, вторичными аминами являются недоступные другими способами 2-аминозамещенные производные (4*E*)-4-(тетрафторэтилиден)-5,5-бис(трифторметил)-4,5-дигидро-1,3-тиазола, а с пиперазином - 1,4-бис[(4*E*)-4-(тетрафторэтилиден)-5,5-бис(трифторметил)-4,5-дигидро-1,3-тиазол-2-ил]пиперазин, то есть продукты переноса фторированного гетероцикла на атом азота нуклеофила.

Взаимодействие перфтор-3-изоцианато-2-метилпент-2-ена с *S*-нуклеофильными реагентами приводит к образованию соответствующих 2-тиозамещенных производных 4-(тетрафторэтилиден)-5,5-бис(трифторметил)-4,5-дигидро-1,3-тиазола; в случае реакции с ксантогенатами обнаружено выделение сероокиси углерода из первичного продукта реакции.

Продуктами реакции перфтор-3-изоцианато-2-метилпент-2-ена с 2-пирролидоном в присутствии триэтиламина и бутилмеркаптана в присутствии поташа являются как ожидаемые 1,3-тиазолины, так и продукты замещения изоцианатной группы нуклеофилом.

Предложены оригинальные условия проведения реакции перфтор-3-изотиоцианато-2-метилпент-2-ена с производными трёхвалентного фосфора, позволяющие избежать десульфирования изотиоцианатной группы, её внутримолекулярного алкилирования и образования продуктов со связями P-F, и направить её по новому пути. Так, взаимодействие перфтор-3-изотиоцианато-2-метилпент-2-ена с трифенилфосфином и трис(диметиламино)фосфином в присутствии тетрафторбората или тетрафенилбората натрия, а также иодида калия приводит к образованию фосфониевых солей с остатком (4E)-4-(тетрафторэтилиден)-5,5-бис(трифторметил)-4,5-дигидро-1,3-тиазола, а с триэтилфосфитом в присутствии триметилхлорсилана или с диметил(триметилсилил)фосфитом – соответственно к диэтил- и диметил[(4E)-4-(тетрафторэтилиден)-5,5-бис(трифторметил)-4,5-дигидро-1,3-тиазол-2-ил]фосфонатам.

Большая часть полученных соединений прошла биологические испытания, в результате которых были обнаружены новые классы высокоактивных фунгицидов и инсектицидов.

Апробация работы. Основные результаты были представлены на научных семинарах и конкурсах научных работ НИОХ СО РАН, а также на 6-ом Российско-Германо-Украинском симпозиуме по химии фтора (Новосибирск, 1996), Международной конференции по природным продуктам и физиологически активным субстанциям (Новосибирск, 1998).

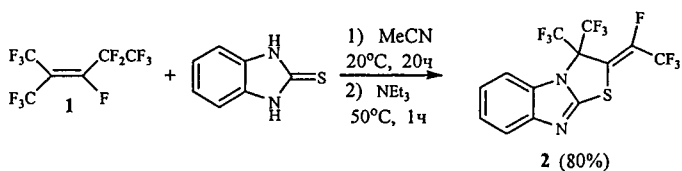
Публикации. Основной материал диссертации опубликован в 10 статьях в центральных журналах и 4 тезисах докладов на международных конференциях.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 188 стр., содержит 4 таблицы и 8 рисунков; состоит из введения, пяти глав, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 218 наименований, и приложения из 4 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

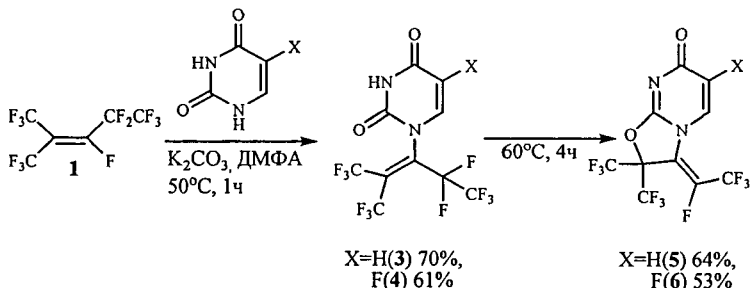
1. Реакции перфтор-2-метилпент-2-ена с гетероциклическими соединениями, имеющими два потенциальных нуклеофильных центра

Одним из методов получения гетероциклических соединений с перфторалкильными заместителями является действие бинуклеофильных реагентов на интернальные перфторолефины. В случае реакций нуклеофилов, имеющих два потенциальных нуклеофильных центра типа а-б-с, с зарядом на атоме а и несвязывающей электронной парой на атоме с, внутримолекулярная нуклеофильная циклизация протекает в присутствии оснований. Автором обнаружено, что при действии бензимидазолин-2-тиона на перфтор-2-метилпент-2-ен (1) в присутствии триэтиламина образуется (2E)-2-(тетрафторэтилиден)-3,3-бис(трифторметил)-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2a]бензимидазол (2) – конденсированный гетероцикл с фторированными заместителями:



Структура соединения **2** подтверждена данными спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F и рентгеноструктурного анализа.

В реакции перфтор-2-метилпент-2-ена (**1**) с урацилом и 5-фторурацилом, в скелете которых можно выделить как амидную, так и имидные группы, то есть, по крайней мере, два потенциальных нуклеофильных центра, можно ожидать получения гетероциклического соединения. Действительно, нами показано, что такой процесс реализуется при взаимодействии перфторолефина **1** с урацилом и 5-фторурацилом в ДМФА в присутствии поташа. Вначале образуются продукты замещения атома фтора **3** и **4**, соответственно. Повышение температуры реакции до 60°C и увеличение продолжительности реакции до 4-5 ч приводит к исчезновению соединений **3** и **4**, и образуются продукты внутримолекулярной нуклеофильной циклизации **5** и **6**, соответственно:

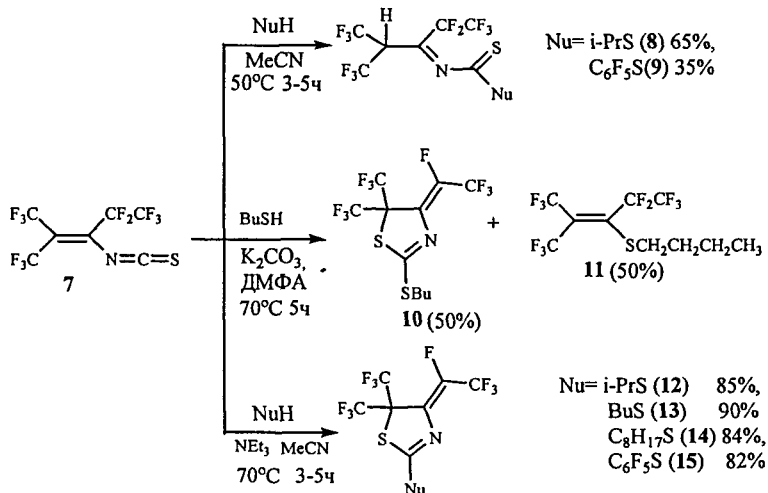


Строение соединений **3** – **6** подтверждено спектроскопическими данными.

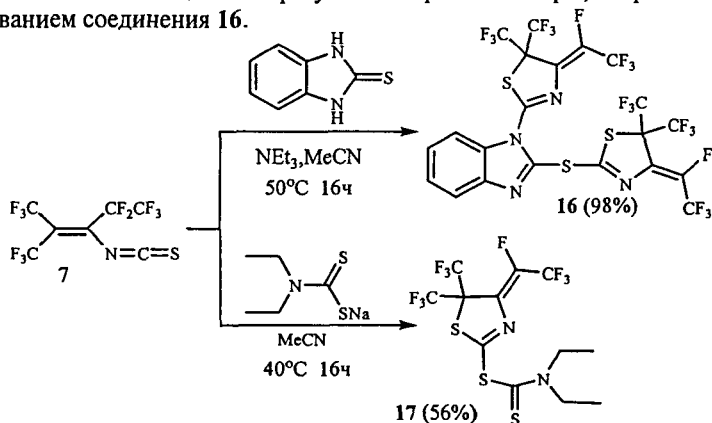
2. Исследование процессов получения гетероциклических соединений на основе перфтор-3-изотиоцианато-2-метилпент-2-ена и перфтор-3-изотиоцианато-2-метилпент-2-ена

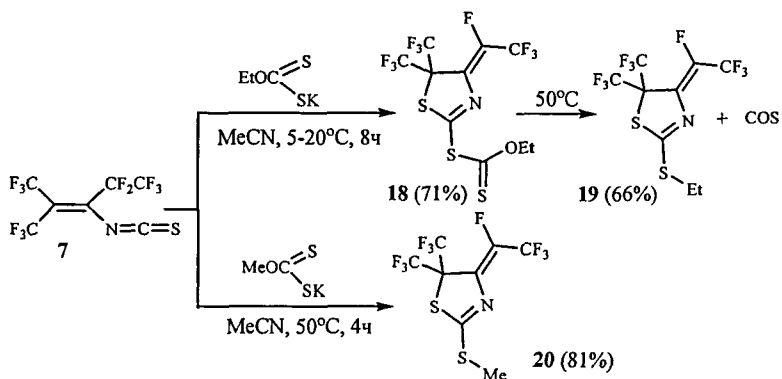
К началу наших исследований в литературе был описан пример действия на перфтор-3-изотиоцианато-2-метилпент-2-ен (**7**) двух C-нуклеофилов (В. Попкова и др., 1995), при этом получены производные 4,5-дигидро-1,3-тиазола с заместителем в положении 2, а при действии диизопропиламина было выделено 2-диалкиламино-производное 6Н-1,3-тиазина. В связи с наличием биологической активности у перфторалкилированных тиазолинов (О. Tokyo et al., JP9304979, 1993), нами изучены возможности получения изомерных им гетероциклов на основе перфтор-3-изотиоцианато-2-метилпент-2-ена (**7**) с использованием широкого ряда нуклеофильных реагентов. Продукты реакций

с S-нуклеофилами как в нейтральной форме (алкилмеркаптанами, пентафтортиофенолом, бензимидазолин-2-тионом), так и в заряженной (N,N-диэтилдитиокарбамате натрия, этил- и метилксантогенатами калия), а также алкилмеркаптанами и пентафтортиофенолом в присутствии оснований - триэтиламина и поташа, показаны на схемах ниже.



Меркаптаны присоединяются к изотиоцианатной группе соединения **7** с образованием производных дитиокарбаминовой кислоты. В то же время в присутствии поташа реакция соединения **7** с бутилмеркаптаном в диметилформамиде приводит к смеси 4,5-дигидро-1,3-тиазола (**10**) и 3-(бутилтио)-1,1,1,4,4,5,5,5-октафтор-2-(трифторметил)пент-2-ену (**11**). В реакциях прочих S-нуклеофилов образуются только перфторалкилированные производные 1,3-дигидротиазола. В реакции с бензимидазолин-2-тионом дигидротиазолиновые циклы образуются и при атоме серы, и при атоме азота с образованием соединения **16**.





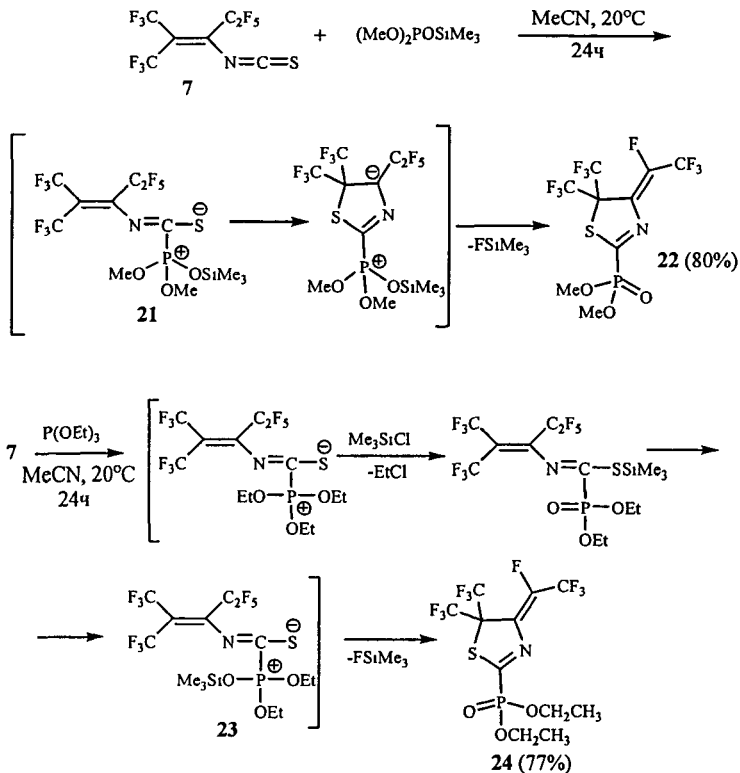
Реакции соединения 7 с ксантогенатами при повышенной температуре приводит к соединениям 19 и 20, представляющим собой продукты выделения сероокиси углерода из первоначально образующегося продукта нуклеофильной атаки. При проведении реакции и обработке смеси при комнатной температуре промежуточный продукт 18 удалось выделить. Строение соединений 8-20 подтверждено спектральными данными и элементным анализом.

Нами исследовано взаимодействие перфтор-2-метил-3-изотиоцианатопент-2-ена (7) с производными трехвалентного фосфора. В этих процессах образуются 2-фосфорзамещенные фторированные тиазолины. Известны препятствия при осуществлении такой синтетической схемы. Так, наиболее типичной реакцией изотиоцианатов с соединениями трехвалентного фосфора является десульфирование изотиоцианатной группы.

В реакциях соединений со связями P-O, сопровождающихся выделением фторид-иона, получают сложные смеси веществ, в которых из-за очень высокой энергии связи P-F часть атомов кислорода замещена на атомы фтора (P-F связи). Обмен атомов кислорода на атомы фтора может идти вплоть до образования аниона PF_6^- . Тем не менее, имеется единичный пример (С. Стерлин и др., 1969), в котором взаимодействие перфтор-1-изотиоцианато-2-метилпроп-1-ена с триэтилфосфитом протекало без десульфирования и образования гетероцикла.

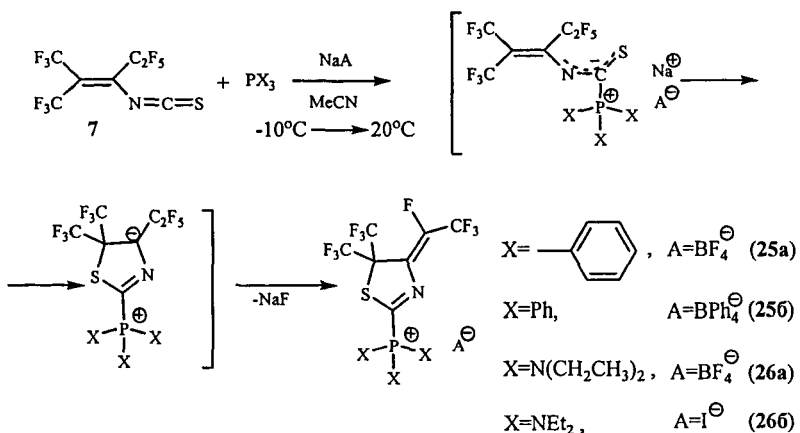
Для преодоления этих препятствий автором предложено использование диметил(триметилсилил)фосфита. Действительно, было обнаружено, что при взаимодействии этого реагента и соединения 7 с количественным выходом (ЯМР ^{19}F) образуется фосфонат 22, который был выделен с высоким выходом. Основываясь на предположительном механизме этой реакции, мы полагали, что если в реакцию с соединением 7 ввести электрофильный триметилхлорсилан и триэтилфосфит (которые в условиях реакции не реагируют между собой), то триметилсилильная группа сможет временно блокировать S-нуклеофильный

центр, приводя к интермедиату **23**, и впоследствии служить акцептором фторид-иона; эксперимент полностью подтвердил данное предположение – в результате с выходом ~100% (ЯМР ^{19}F) образуется искомый фосфонат **24**, выделенный с высоким выходом.



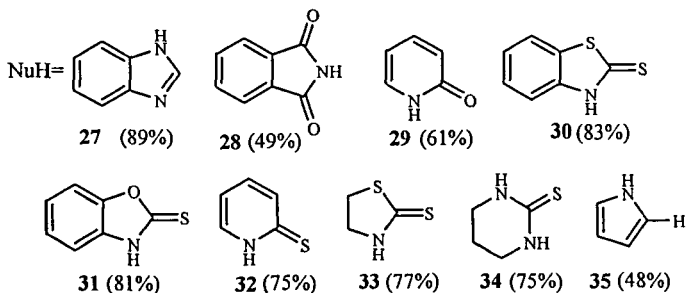
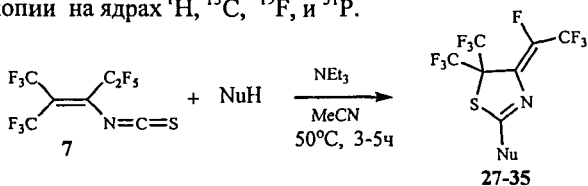
Строение соединений **22** и **24** установлено спектроскопическими методами и данными элементного анализа.

Для получения фосфониевых солей на соединение **7** действовали трифенилфосфин и трис(диметиламино)фосфином; с трис(пентафторфенил)-фосфином соединение **7** не реагирует. Выделяющийся фторид-ион из-за высокой растворимости фосфониевых солей в ацетонитриле делает реакцию обратимой. Для стабилизации цвиттер-иона и связывания фторид-иона автором использованы относительно липофильные соли – иодид калия, тетрафторборат и тетрафенилборат натрия, катионы которых образуют практически нерастворимые в ацетонитриле фториды. При этом соединение **7** гладко реагирует с трифенилфосфином и трис(диметиламино)фосфином, количественно (ЯМР ^{19}F) образуя соответствующие фосфониевые соли **25a,б** - **26a,б**.



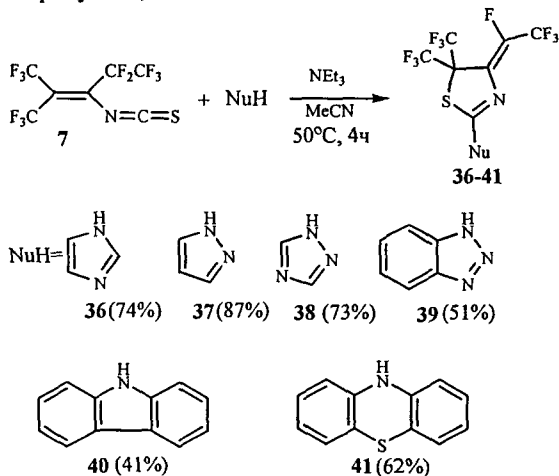
Выход по ЯМР $^{19}\text{F} = 100\%$

После удаления фторидов натрия (калия) и растворителя обнаружено, что данные вещества представляют собой ионные жидкости. Предложенные структуры солей **25a,б** - **26a,б** полностью согласуются с данными ЯМР-спектроскопии на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F , и ^{31}P .



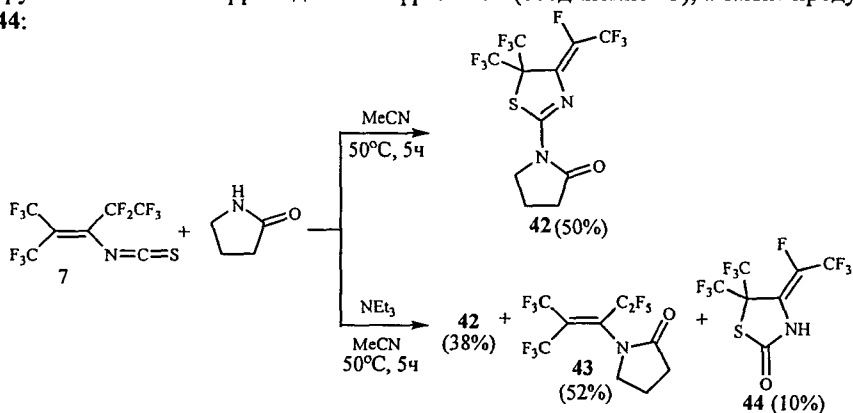
Реакции соединения **7** были изучены с рядом гетероциклических нуклеофилов, в результате чего были получены полициклические соединения **27-41**. При использовании амбидентных N,S- и N,O-нуклеофилов были выделены продукты реакции только по атому азота; в реакции с пирролом был получен продукт с перфторалкилированным 1,3-дигидротиазолом в положении 1 и 2 пиррола; продуктом реакции с тетрагидропиримидин-2(1H)-тионом является

трициклическое соединение с двумя дигидротиазольными циклами при обоих атомах азота. За исключением продукта **35**, соединения образуются с близким к количественному выходом (по данным ЯМР ^{19}F); указанные на схемах выходы приведены для продуктов, выделенных с аналитической чистотой.

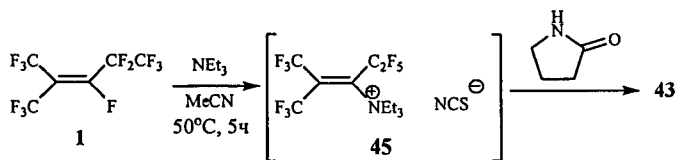


Строение соединений **27-41** установлено с использованием спектроскопических данных и элементного анализа; строение соединений **29-31**, **35** и **38** подтверждено данными рентгеноструктурного анализа.

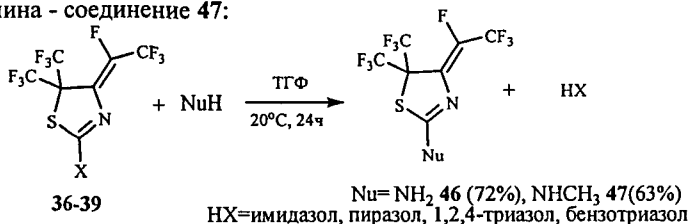
Реакция соединения **7** с 2-пирролидоном в ацетонитриле приводит к соединению **42**. Если же реакцию проводить в присутствии триэтиламина, то в качестве основного, наряду с соединением **42**, получается продукт замещения группы $\text{N}=\text{C}=\text{S}$ на пирролидоновый фрагмент (соединение **43**), а также продукт **44**:



Образование продукта **43** можно объяснить промежуточным образованием соли **45** и последующим замещением триэтиламиниевой группы 2-пирролидоном.

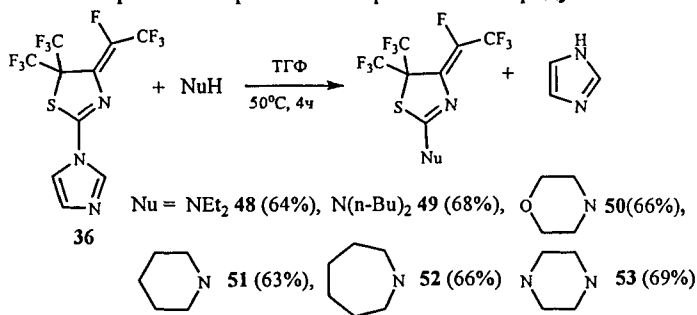


Полученные ранее соединения **36-39** представляли интерес и как потенциально биологически активные соединения, и как реагенты для переноса перфторалкилированного тиазолина, так как они структурно подобны реагентам Штааба – азолидам карбоновых кислот. Автором установлено, что при действии на соединения **36-39** аммиака получается соединение **46**, а на соединение **36** метиламина – соединение **47**:



Структуры соединений **46** и **47** подтверждаются результатами данных спектроскопии и элементного анализа; структура соединения **46** подтверждена рентгеноструктурным анализом.

Данная реакция соединения **36** была исследована на большом числе вторичных аминов; в результате, по данным ЯМР ¹⁹F, происходит практически количественное трансаминирование с образованием продуктов **48-53**:



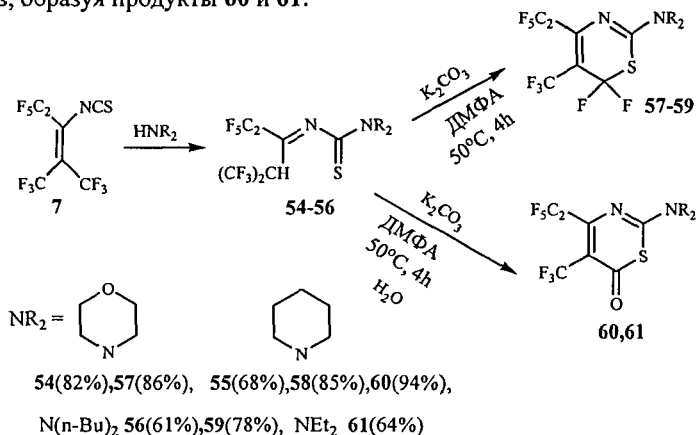
По-видимому, процесс осуществляется путём прямого нуклеофильного замещения азолидной группы, так как со стерически затруднёнными диизопропиламином и 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-оном, а также с анилином в этих условиях реакция не происходит.

Тем не менее, данный способ позволяет синтезировать большое число недоступных другими методами ранее неизвестных (4*E*)-4-(тетрафторэтилиден)-5,5-бис(трифторметил)-4,5-дигидро-1,3-тиазол-2-аминов. Эта реакция предложена как удобный для применения в комбинаторной химии

метод синтеза, так как позволяет после удаления растворителя и имидазола получать образцы достаточной для биоиспытаний чистоты.

Как было известно (В. Попкова и др., 1995), реакция соединения **7** с диизопропиламином в гексане привела лишь к получению производного 1,3-тиазина. Нами реакция соединения **7** была исследована с вторичными аминами с различной степенью стерического экранирования при атоме азота и варьированием полярности растворителя и температуры. Однако во всех исследованных случаях были получены только производные 1,3-тиазина.

Первоначально образуются продукты **54-56** присоединения к изотиоцианатной группе, которые при действии основания превращаются в соединения **57-59**, а при наличии влаги в растворителе или в окружающей среде претерпевают гидролиз, образуя продукты **60** и **61**.

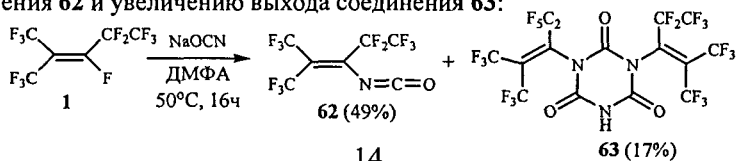


Для установления строения соединений **48-61** использованы спектроскопические методы и элементный анализ.

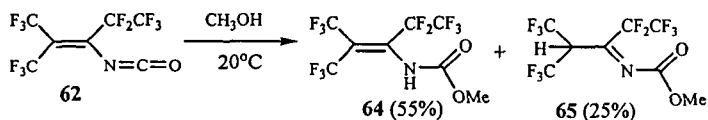
3. Реакции перфтор-2-метил-3-изоцианато-2-пентена с нуклеофильными реагентами

Нами изучена реакция перфтор-2-метилпент-2-ена (**1**) с цианатом натрия, который является амбидентным нуклеофилом. В диметилформамиде образуются смесь продукта замещения атома фтора при двойной связи **62** и гетероциклического соединения - 1,3-бис[3,3,3-трифтор-1-(пентафторэтил)-2-(трифторметил)проп-1-енил]-1,3,5-триазиан-2,4,6-триона (**63**).

Увеличение продолжительности реакции до 16 ч приводит к исчезновению соединения **62** и увеличению выхода соединения **63**:

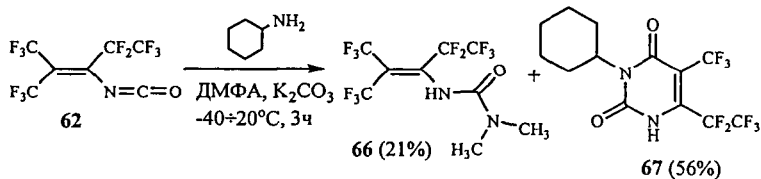


Образование производного триазинантриона не является неожиданным - ранее в подобных условиях были получены его углеводородные производные (А. Bielejewska et. al., 2001).



Нами изучена реакция соединения **62** с метиловым спиртом или с метилатом натрия, которая приводит к образованию двух изомерных продуктов **64** и **65**, соотношение которых определяется условиями процесса.

Эти данные позволили ожидать формирование производных мочевины при действии N-нуклеофильных реагентов на соединение **62**.

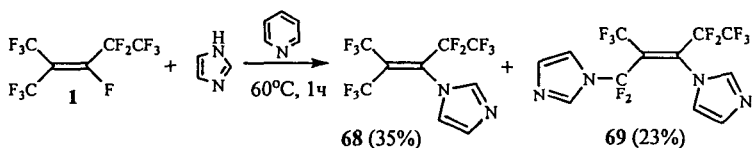


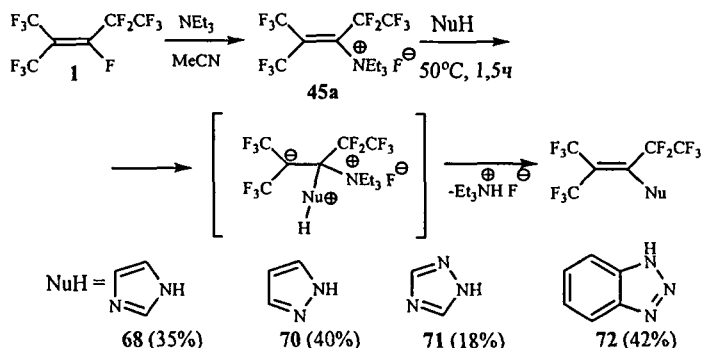
Действительно, в случае его взаимодействия с циклогексиламином в диметилформамиде в присутствии поташа получена смесь соединений **66** и **67**; соединение **66** образуется за счёт нуклеофильного присоединения по изоцианатной группе диметиламина (генерированного из диметилформамида): На основании спектроскопических данных и элементного анализа соединениям **64-67** приписана указанная структура.

4. Перфтор-2-метилпент-2-ен в реакциях с азолами

Нами изучены реакции перфтор-2-метилпент-2-ена (**1**) с некоторыми азолами (пиразолом, имидазолом, 1,2,4-триазолом и бензотриазолом).

Показано, что перфторолефин **1** с имидазолом в пиридине образует продукты замещения атома фтора при двойной связи - 1-[3,3,3-трифтор-1-(пентафторэтил)-2-(трифторметил)проп-1-енил]-1H-имидазол (**68**) и одновременно замещения атома фтора в группе CF_3 - 1-[(1E)-2-[дифтор(1H-имидазол-1-ил)-метил]-3,3,3-трифтор-1-(пентафторэтил)проп-1-енил]-1H-имидазол (**69**):





Для направления реакции только в сторону образования соединения **68** использована временная замена атома фтора при кратной связи на легко уходящую группу Et_3N^+ . Ранее (N. Ishikawa et. al., 1981) реакцией соединения **1** с Et_3N получен 2-трифторметилоктафторпентен-2-ил-3-триэтиламиний фторид (**45a**). Позднее (H. Yamanaka et. al., 1995) показано, что при взаимодействии подобного типа солей с диалкиламинами происходит замещение Alk_3N^+ -группы на диалкиламиногруппу.

Нами установлено, что соль **45a**, полученная по известной методике, реагирует с имидазолом, пиразолом, 1,2,4-триазолом и бензотриазолом, давая продукты **68**, **70-72**, соответственно. В продуктах реакции с имидазолом удалось также выделить соединение **69**, однако, в меньшем количестве, чем при проведении реакции в среде пиридина. Строение продуктов **68** и **70-72** установлено с использованием спектроскопических данных и элементного анализа.

Большинство из полученных в данной работе соединений прошли испытания в различных зарубежных компаниях на пестицидную активность. В результате было установлено, что соединения **17**, **28**, **35**, **36**, **37**, **49**, **52**, **71** и **72** обладают высокой инсектицидной и фунгицидной активностью.

ВЫВОДЫ

1. Проведено систематическое изучение реакций перфтор-2-метилпент-2-ена, его изотиоцианатного и изоцианатного производных с моно- и бинуклеофилами. Показано, что данные реакции приводят к гетероциклическим соединениям с перфторалкильными группами рядов 1,3-тиазина, 1,3-тиазола, урацила и триазинантриона, а также к продуктам перфторвинилирования и конденсированным гетероциклам с перфторалкильными группами.
2. Установлено, что в реакциях перфтор-3-изотиоцианато-2-метилпент-2-ена со вторичными аминами образуются только производные перфторалкилированного 1,3-тиазина, а в реакциях с азолами и фосфорсодержащими нуклеофилами – перфторалкилированные

производные 1,3-тиазола; взаимодействие с амбидентными N,S- и N,O-нуклеофилами приводит почти исключительно к N-замещённым перфторалкилированным 1,3-тиазолам.

3. При изучении реакций перфтор-3-изотиоцианато-2-метилпент-2-ена с рядом S-нуклеофилов найдены следующие закономерности:
 - а) взаимодействие с меркаптанами в нейтральной форме приводит к продуктам присоединения без образования гетероцикла, тогда как с заряженными S-нуклеофилами - к 2-тиозамещённым 4,5-дигидро-1,3-тиазолам с перфторалкильными группами;
 - б) реакции с меркаптанами в присутствии оснований могут протекать различным образом в зависимости от природы последних: при использовании триэтиламина образуются исключительно производные 2-замещённого 4,5-дигидро-1,3-тиазола, а при использовании карбоната калия в диметилформамиде дополнительно выделен продукт замещения изотиоцианатной группы перфтор-3-изотиоцианато-2-метилпент-2-ена на алкилтио-группу.
4. Изучено взаимодействие перфторзамещённых 2-азолил-4,5-дигидро-1,3-тиазолов с аммиаком, метиламином, вторичными аминами. Установлено, что реакция протекает с переносом перфторалкилированного гетероцикла на атом азота аминов. Эта реакция предложена как удобный для применения в комбинаторной химии метод синтеза ранее неизвестных (4E)-4-(тетрафторэтилиден)-5,5-бис(трифторметил)-4,5-дигидро-1,3-тиазол-2-аминов.
5. Разработан простой и эффективный способ получения 2-фосфорзамещённых производных (4E)-4-(тетрафторэтилиден)-5,5-бис(трифторметил)-4,5-дигидро-1,3-тиазолов действием Р-нуклеофилов на перфтор-3-изотиоцианато-2-метилпент-2-ен; в найденных условиях синтеза не происходят типичное десульфирование или внутримолекулярное алкилирование и образование продуктов со связями Р-F.

Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:

1. Рогоза А.В., Фурин Г.Г. Взаимодействие 2-метил-3-изотиоцианато-перфторпент-2-ена с азолами // Журн. орган. химии. – 1997. – Т. 33, вып. 5. – С. 777-781.
2. Фурин Г.Г., Прессман Л.С., Рогоза А.В., Салманов И.А. Получение производных 6Н-тиазина-1,3 с использованием перфтор-2-метил-3-изотиоцианпентена-2 // Журн. орган. химии. – 1997. – Т. 33, вып. 5. – С. 782-786.
3. Фурин Г.Г., Рогоза А.В., Багрянская И.Ю., Гатилов Ю.В. Синтез, свойства и молекулярная структура некоторых 2-замещённых производных перфтор-5,5-диметил-4-этилиден-4,5-дигидротиазола // Журн. орган. химии. – 1997. – Т. 33, вып. 5. – С. 787-795.

4. Рогоза А.В., Фурин Г.Г. Реакции вторичных аминов с 2-(имидазол-1-ил)-перфтор-5,5-диметил-4-этилиден-2-тиазолином // Изв. АН., сер. хим. – 1997. – № 4. – С. 831-834.
5. Фурин Г.Г., Рогоза А.В. Взаимодействие перфтор-2-метилпентена-2 с азолами // Изв. АН., сер. хим. – 1997. – № 4. – С. 835-837.
6. Рогоза А.В., Фурин Г.Г. Взаимодействие перфтор-2-метил-3-изотиоцианато-2-пентена с S-нуклеофильными реагентами // Журн. общ. химии. – 1999. – Т. 69, вып. 9. – С. 1491-1498.
7. Рогоза А.В., Фурин Г.Г., Гатиллов Ю.В., Багрянская И.Ю. Синтез производных 4,5-дигидротиазола взаимодействием перфтор-2-метил-2-пентен-3-илизотиоцианата с амбидентными N,O- и N,S-нуклеофилами // Изв. АН., сер. хим. – 2001. – № 6. – С. 1027-1031.
8. Рогоза А.В., Фурин Г.Г., Багрянская И.Ю., Гатиллов Ю.В. Синтез 2-(тетрафторэтилиден)-3,3-бис-трифторметил-2,3-дигидротиазол[3,2-a]-бензимидазола // Изв. АН., сер. хим. – 2001. – № 8. – С. 1446-1448.
9. Рогоза А.В., Фурин Г.Г. Беспрецедентная и эффективная тактика получения тиазолинов из перфтор-2-метил-3-изотиоцианато-2-пентена и некоторых P-нуклеофилов // Журн. общ. химии. – 2002. – Т. 72, вып. 6. – С. 1024-1029.
10. Furin G.G., Rogoza A.V. The development of perfluoroalkyl substituted uracil derivatives synthesis on the base of urea with perfluoroalkenyl groups // Fluorine Notes (online journal). – 2005. – Vol. 2, № 39. – P. 1-3.
11. Furin G.G., Rogoza A.V. Synthesis of the heterocyclic compounds from the internal perfluoroolefins // Sci. Progr. Abstr. 6th Russian-Ukraine-German Symposium on Fluorine Chemistry. – Novosibirsk, Russia. – 1996. – P. 64.
12. Rogoza A.V. Azolides and related derivatives of perfluoro-5,5-dimethyl-4-ethylidene-2-thiazolin-2-yl as combinatorial chemistry tools // Abstr. International Conference on Natural products and Physiologically Active Substances (ICNPAS-98). – Novosibirsk, Russia. – 1998. – P. 148.
13. Rogoza A.V. Superlipophilicity (xenophilicity) and microlipophilicity of perfluorinated saturated groups. Part 1. Qualitative selection criteria for biologically active substances containing perfluorinated fragments // Abstr. International Conference on Natural products and Physiologically Active Substances (ICNPAS-98). – Novosibirsk, Russia. – 1998. – P. 149.
14. Rogoza A.V., Gatilov Y.V. Synthesis, crystal structure and some physical properties of 2(1',2',2',2'-tetrafluoroethylidene)-3,3-bis-trifluoromethyl-2,3-dihydrobenzo[4,5]imidazo[2,1-b]thiazole // Abstr. International Conference on Natural products and Physiologically Active Substances (ICNPAS-98). – Novosibirsk, Russia. – 1998. – P. 150.

Изд. лиц. ИД № 04060 от 20.02.2001.
Подписано к печати и в свет 30.01.2007.
Формат 60x84/16. Бумага № 1. Гарнитура «Times New Roman».
Печать офсетная. Печ. л. 1,1. Уч.-изд. л. 1,0. Тираж 120. Заказ № 7.
Институт неорганической химии им. А.В.Николаева СО РАН.
Просп. Акад. Лаврентьева, 3, Новосибирск, 630090

