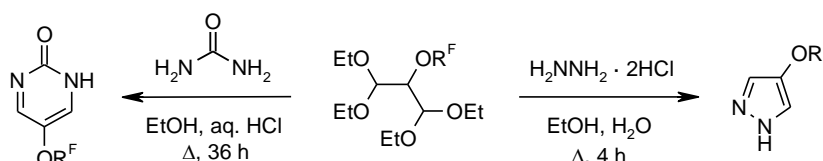


Полифторэтоксипроизводные ацетала малонового альдегида в синтезе гетероциклических соединений

Тарас М. Соколенко¹, Юлия А. Давыдова¹, Юрий Л. Ягупольский^{1*}

¹ Институт органической химии НАН Украины,
ул. Мурманская, 5, Киев 02660, Украина; e-mail: yagupolskii@ioch.kiev.ua

Поступило 19.03.2015
Принято 4.04.2015



Получены полифторалкоксильные производные диацетала малонового альдегида и показана возможность их использования для синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений.

Ключевые слова: бензимидазол, гидроксималоновый альдегид, пиразол, пиримидин, полифторалкилирование, циклизация.

Введение полифторалкоксильных заместителей в молекулы органических соединений позволяет тонко модулировать их свойства, оказывая влияние на электронную систему молекулы и повышая липофильность. Это очень важно при создании и оптимизации структуры биологически активных соединений, а также для решения проблем современного материаловедения. Несмотря на то, что фторалкильные эфиры бензольного ряда хорошо изучены и находят широкое практическое применение, их гетероциклические аналоги исследованы в значительно меньшей степени.^{1,2} Недавно нами было продемонстрировано, что удобным методом синтеза таких соединений является использование алифатических соединений, содержащих полифторалкоксильные группы. Так, на основе α -бром- α -фторалкоксиацетофенонов были получены производные тиазола³, а из полифторалкоксисодержащих енаминов – производные пиразола, оксазола и пиримидина.⁴

Мы продолжили поиск новых алифатических полифторалкоксисодержащих предшественников гетероциклических соединений и в настоящей работе сообщаем об использовании производных тетраэтилацетала малонового альдегида в синтезе пиразолов и пиримидинов, а также бензимидазола.

Нами было найдено, что 1,1,3,3-тетраэтоксипропан-2-ол (**1**) при атмосферном давлении и комнатной температуре в растворе ДМФА легко реагирует с тетрафторэтиленом или трифторхлорэтиленом, образуя с высокими выходами полифторалкоксильные производные ацетала малонового альдегида **2a,b** (схема 1).

С целью получения малонового альдегида, содержащего полифторалкоксильные заместители, нами были предприняты попытки проведения гидролиза диацетала **2a** в кислой среде. Однако получить желаемый продукт не удалось вследствие деструкции фторированного заместителя, о чем свидетельствует появление сигналов в области $-130 \div -135$ м. д. в спектрах ЯМР ^{19}F реакционных смесей. Точную структуру образовавшихся продуктов деградации установить не удалось. Вместе с тем известно,⁵ что для синтеза гетероциклических соединений можно использовать аналоги карбонильных соединений, в частности их ацетали.

Нами было найдено, что при кипячении в водном этаноле полифторалкоксипроизводные ацетала малонового альдегида **2a,b** вступают во взаимодействие с дигидрохлоридом гидразина, в результате чего с высокими выходами образуются 4-полифторалкоксипиразолы **3a,b** (схема 1). Использование замещенных

Схема 1

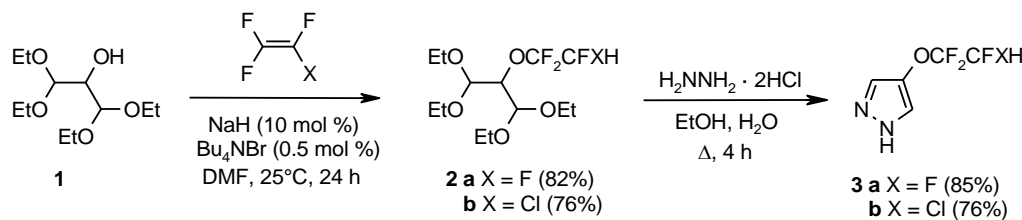
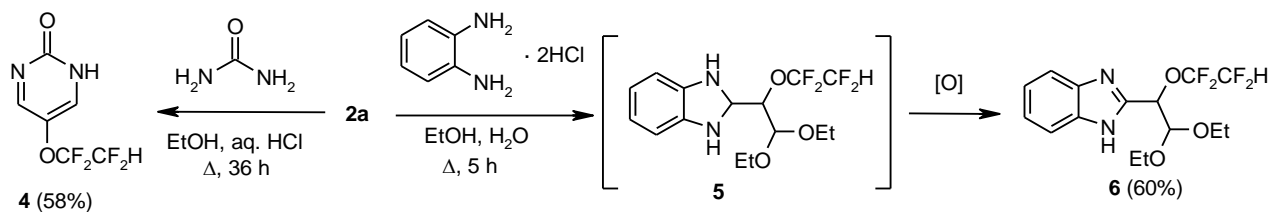


Схема 2



гидразинов – метил- или фенилгидразина в виде как моно-, так и дигидрохлоридов – в аналогичных условиях к образованию пиразолов не приводит. В случае моногидрохлоридов выделяются исходные соединения, а в случае дигидрохлоридов наблюдается деструкция фторсодержащего заместителя. Попытки проведения реакции в водно-диоксановом растворе, безводных этаноле или диоксане также оказались безуспешными.

Мы также исследовали взаимодействие ацетала **2a** с 1,3-бинуклеофильными соединениями с целью получения производных пиридина. При использовании амидинов (формамина, ацетамина и бензамина) в виде ацетатов или трифторацетатов взаимодействия не происходит, а в случае гидрохлоридов наблюдается деструкция тетрафторэтоксигруппы ацетала **2a**. Однако при проведении реакции указанного ацетала с мочевиной в присутствии избытка соляной кислоты удается получить 5-тетрафторэтоксипиридин-2-он (**4**) (схема 2). Мы предполагаем, что при использовании солей уксусной (pK_a 4.75) или трифторуксусной (pK_a 0.23) кислот⁶ кислотность реакционной среды недостаточна для активации ацетальной группы малонового альдегида **2a**, а при использовании солей более сильной соляной кислоты (pK_a –7) происходит дезактивация амидиновой функции (pK_{BH} ацетамина 12.40, бензамина 11.23)⁷. Вместе с тем в сильноокислой среде сохраняется активность бинуклеофильной системы мочевины (pK_{BH} 0.10),⁶ благодаря чему удается получить продукт циклизации.

При взаимодействии ацетала **2a** с дигидрохлоридом *орто*-фенилендиамина нами получен бензимидазол **6** (схема 2). Мы предполагаем, что вначале образуется бензимидазолин **5**, который в условиях реакции окисляется^{8,9} кислородом воздуха до бензимидазола **6**. Бензимидазолин **5** является аминалом малонового альдегида по одной из альдегидных групп, и стадия его образования обратима, а общий успех реакции определяется, по-видимому, необратимой стадией окисления.

Интересно отметить, что даже при использовании 5 экв. дигидрохлорида *орто*-фенилендиамина в реакции с диацеталем **2a** образуется бензимидазол **6**, а продукта реакции с участием двух ацетальных групп не обнаружено.

Таким образом, нами показано, что полифторалкокси-производные тетраэтилацетала малонового альдегида являются удобными реагентами для синтеза гетероциклических соединений, а стратегия построения гетероциклов из алифатических полифторалкокси-содержащих соединений весьма перспективна.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР 1H , ^{13}C и ^{19}F записаны на приборах Varian UNITY-Plus 400 (400 МГц), Bruker Avance DRX-500 (125 МГц) и Varian Gemini-200 (188 МГц) соответственно в $CDCl_3$ (соединение **4** в $DMCO-d_6$), внутренние стандарты: ТМС (для спектров ЯМР 1H и ^{13}C) и $CFCl_3$ (для спектров ЯМР ^{19}F). Хромато-масс-спектры зарегистрированы на приборах Agilent 1100 LS/MSD SL (LC/MS) и Hewlett-Packard HP GC/MS 5890/5972 (GC/MS), ионизация ЭУ, 70 эВ. Элементный анализ проведен на автоматическом анализаторе Carlo Erba-1100. Содержание хлора определено методом Шённигера.¹⁰ Температуры плавления определены на приборе SMP3 фирмы Stuart Scientific. В работе использован силикагель марки MN-Kieselgel-60. Для ТСХ использованы алюминиевые пластины с силикагелем марки Merck Kieselgel 60 F254. 1,1,3,3-Тетраэтоксипропан-2-ол (**1**) получен по описанному ранее методу.¹¹

Получение полифторалкоксильных производных 1,1,3,3-тетраэтоксипропана 2a,b (общая методика). К раствору 15.00 г (63.5 ммоль) спирта **1** в 50 мл безводного ДМФА добавляют 0.25 г (6.3 ммоль) 60% NaH и перемешивают в течение 2 ч. Добавляют 0.10 г (0.3 ммоль) тетрабутиламоний бромида и барботируют соответствующий этилен (тетрафторэтилен для соединения **2a** или трифторхлорэтилен для соединения **2b**) при 25 °С в течение 24 ч. Реакционную смесь выливают в 500 мл воды, продукт экстрагируют МТБЭ (5 × 100 мл), органический слой промывают насыщенным раствором NaCl (8 × 50 мл), сушат над $MgSO_4$. Растворитель отгоняют на ротаторном испарителе, остаток перегоняют в вакууме.

2-(1,1,2,2-Тетрафторэтокси)-1,1,3,3-тетраэтоксипропан (2a). Выход 17.50 г (82%), бесцветная жидкость, т. кип. 70–71 °С (0.5 мм рт. ст.). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.20 (12H, т, $^3J = 6.9$, $4CH_2CH_3$); 3.45–3.60 (4H, м, $2CH_2CH_3$); 3.65–3.80 (4H, м, $2CH_2CH_3$); 4.23 (1H, т, $^3J = 4.5$, $CHOCF_2$); 4.57 (2H, д, $^3J = 4.5$, $2CH(OEt)_2$); 5.79 (1H, т. т, $^2J_{HF} = 52.8$, $^3J_{HF} = 2.7$, CHF_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 14.7; 63.4; 64.2; 75.0; 100.3; 107.5 (т. т, $^1J_{CF} = 249.5$, $^2J_{CF} = 41.5$, CHF_2); 116.4 (т. т, $J_{CF} = 269.8$, $^2J_{CF} = 28.0$, CF_2). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): –136.7 (2F, д, $^2J_{FH} = 52.8$, CHF_2); –88.3 (2F, с, CF_2). Масс-спектр (LC/MS), m/z : 337.0 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 46.52; Н 7.26. $C_{13}H_{24}F_4O_5$. Вычислено, %: С 46.43; Н 7.19.

1,1,3,3-Тетраэтокси-2-(1,1,2-трифтор-2-хлорэтокси)-пропан (2b). Выход 17.00 г (76%), бесцветная жидкость, т. кип. 72–74 °С (0.5 мм рт. ст.). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.12 (12H, т, $^3J = 6.9$, $4CH_2CH_3$); 3.40–3.57 (4H, м, $2CH_2CH_3$); 3.65–3.84 (4H, м, $2CH_2CH_3$); 4.26

(1H, т, $^3J = 4.5$, CHOCF_2); 4.60 (2H, д, $^3J = 4.5$, $2\text{CH}(\text{OEt})_2$); 6.10 (1H, д, т, $^2J_{\text{HF}} = 48.2$, $^3J_{\text{HF}} = 4.8$, CHClF). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 15.0; 63.8; 63.9; 75.8; 95.4 (д, т, $^1J_{\text{CF}} = 249.8$, $^2J_{\text{CF}} = 41.5$, CHClF); 101.7; 118.5 (т, д, $^1J_{\text{CF}} = 268.4$, $^2J_{\text{CF}} = 25.3$, CF_2). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): -154.0 (1F, д, $^2J_{\text{FH}} = 48.2$, CHClF); $-88.4 \div -88.5$ (2F, м, CF_2). Масс-спектр (LC/MS), m/z : 355.0 $[\text{M}(^{37}\text{Cl})+\text{H}]^+$, 353.0 $[\text{M}(^{35}\text{Cl})+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 44.20; Н 6.92; Cl 10.01. $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 44.26; Н 6.86; Cl 10.05.

Получение пиразолов 3a,b (общая методика). К суспензии 6.0 ммоль ацетата **2a** или **2b** в смеси 1 мл EtOH и 1.5 мл воды добавляют 0.63 г (6.0 ммоль) дигидрохлорида гидразина и кипятят в течение 4 ч. Охлаждают до комнатной температуры, добавляют 2 мл воды, продукт экстрагируют МТБЭ (3 × 30 мл), органический слой промывают насыщенным раствором NaCl (3 × 20 мл), сушат над MgSO_4 . Растворитель отгоняют в вакууме, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент МТБЭ–гексан, 1:1).

4-(1,1,2,2-Тетрафторэтоксн)-1H-пиразол (3a). Выход 0.94 г (85%), бледно-желтое масло, R_f 0.5 (МТБЭ–гексан, 1:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 5.85 (1H, т, т, $^2J_{\text{HF}} = 52.8$, $^3J_{\text{HF}} = 2.7$, CHF_2); 7.50 (2H, с, Н-3,5); 10.80 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 107.1 (т, т, $^1J_{\text{CF}} = 246.4$, $^2J_{\text{CF}} = 40.6$, CHF_2); 115.8 (т, т, $^1J_{\text{CF}} = 270.0$, $^2J_{\text{CF}} = 28.6$, CF_2); 125.7; 131.7. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): -137.3 (2F, д, $^2J_{\text{FH}} = 52.8$, CHF_2); -91.0 (2F, с, CF_2). Масс-спектр (GC/MS), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 184 $[\text{M}]^+$ (100), 83 $[\text{M}-\text{CF}_2\text{CHF}_2]^+$ (25). Найдено, %: С 32.55; Н 2.20; N 15.21. $\text{C}_5\text{H}_4\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 32.62; Н 2.19; N 15.22.

4-(1,1,2,2-Трифтор-2-хлорэтоксн)-1H-пиразол (3b). Выход 0.91 г (76%), бледно-желтое масло, R_f 0.5 (МТБЭ–гексан, 1:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.19 (1H, д, т, $^2J_{\text{HF}} = 48.2$, $^3J_{\text{HF}} = 3.7$, CHClF); 7.51 (2H, с, Н-3,5); 10.37 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 94.2 (д, т, $^1J_{\text{CF}} = 250.0$, $^2J_{\text{CF}} = 40.7$, CHClF); 118.0 (т, д, $^1J_{\text{CF}} = 270.0$, $^2J_{\text{CF}} = 28.3$, CF_2); 126.1; 133.1. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): -154.5 (1F, д, $^2J_{\text{FH}} = 48.2$, CHClF); -87.4 (2F, с, CF_2). Масс-спектр (GC/MS), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 202 $[\text{M}(^{37}\text{Cl})]^+$ (32), 200 $[\text{M}(^{35}\text{Cl})]^+$ (100), 83 $[\text{M}-\text{CF}_2\text{CHClF}]^+$ (65). Найдено, %: С 29.95; Н 2.12; Cl 17.72; N 14.10. $\text{C}_5\text{H}_4\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 29.95; Н 2.01; Cl 17.68; N 13.98.

5-(1,1,2,2-Тетрафторэтоксн)-1H-пиримидин-2-он (4). Смесь 1.68 г (5.0 ммоль) ацетата **2a**, 0.30 г (5.0 ммоль) мочевины, 2 мл 30% водной HCl и 5 мл EtOH кипятят в течение 36 ч. Растворитель отгоняют в вакууме, полученный остаток растворяют в 10 мл воды и нейтрализуют насыщенным раствором NaHCO_3 до pH ~7. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой (3 × 20 мл), сушат в вакууме, промывают кипящим циклогексаном (3 × 50 мл) и сушат в вакууме. Выход 0.61 г (58%), бледно-желтый порошок, т. пл. 115–116 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.82 (1H, т, т, $^2J_{\text{HF}} = 52.8$, $^3J_{\text{HF}} = 2.7$, CHF_2); 8.45 (2H, с, Н-4,6); 9.90

(1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 107.7 (т, т, $^1J_{\text{CF}} = 247.6$, $^2J_{\text{CF}} = 39.6$, CHF_2); 116.3 (т, т, $^1J_{\text{CF}} = 269.6$, $^2J_{\text{CF}} = 28.6$, CF_2); 131.0; 152.5; 157.5. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): -137.3 (2F, д, $^2J_{\text{FH}} = 52.8$, CHF_2); -88.8 (2F, с, CF_2). Масс-спектр (LC/MS), m/z : 213.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 33.90; Н 2.02; N 13.33. $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 33.98; Н 1.90; N 13.21.

2-(2,2-Диэтоксн-1-(1,1,2,2-тетрафторэтоксн)этил)-1H-бензимидазол (6). К раствору 0.36 г (3,3 ммоль) орто-фенилендиамин в 10 мл EtOH добавляют 0.66 мл 10 М соляной кислоты, перемешивают в течение 10 мин, добавляют 1.00 г (3.0 ммоль) ацетата **2a** и кипятят в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляют 25 мл H_2O и нейтрализуют насыщенным раствором NaHCO_3 до pH ~7, продукт экстрагируют EtOAc (3 × 50 мл). Органический слой промывают насыщенным раствором NaCl (3 × 20 мл) и сушат над MgSO_4 . Растворитель отгоняют в вакууме, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент EtOAc–гексан, 1:1). Выход 0.62 г (60%), бесцветный порошок, т. пл. 177–178 °С, R_f 0.6 (EtOAc–гексан, 1:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.16 (3H, т, $^3J = 6.9$, CH_2CH_3); 1.22 (3H, т, $^3J = 6.9$, CH_2CH_3); 3.55–3.72 (2H, м, CH_2CH_3); 3.75–3.90 (2H, м, CH_2CH_3); 4.87 (1H, д, $^3J = 3.3$, CHOCF_2); 5.55 (1H, д, $^3J = 3.3$, $\text{CH}(\text{OEt})_2$); 5.70 (1H, т, т, $^2J_{\text{HF}} = 52.8$, $^3J_{\text{HF}} = 2.7$, CHF_2); 7.10–7.17 (2H, м, Н Ar); 7.60 (2H, уш. с, Н Ar); 9.98 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 14.7; 14.9; 64.1; 65.3; 71.1; 101.9; 106.7 (т, т, $^1J_{\text{CF}} = 251.3$, $^2J_{\text{CF}} = 41.5$, CHF_2); 115.3; 116.9 (т, т, $^1J_{\text{CF}} = 270.9$, $^2J_{\text{CF}} = 28.2$, CF_2); 122.6; 137.7; 147.9. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): -137.3 (2F, д, $^2J_{\text{FH}} = 52.8$, CHF_2); -90.8 (1F, д, $^2J_{\text{FF}} = 146.9$ CF_2); -88.3 (1F, д, $^2J_{\text{FF}} = 146.9$ CF_2). Масс-спектр (LC/MS), m/z : 351.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 51.40; Н 5.22; N 7.99. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 51.42; Н 5.18; N 8.00.

Список литературы

- Leroux, F.; Jeschke, P.; Schlosser, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 827.
- O'Hagan, D. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1071.
- Sokolenco, T. M.; Davydova, Y. A.; Yagupolskii, Y. L. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *136*, 20.
- Davydova, Y. A.; Sokolenco, T. M.; Yagupolskii, Y. L. *J. Fluorine Chem.* **2014**, *157*, 58.
- Джоуль, Д.; Миллс, К. *Химия гетероциклических соединений*; Мир: Москва, 2004, 728 с.
- Гордон, А.; Форд, Р. *Спутник химика*; Мир: Москва, 1976, с. 70.
- Hafelinger, G. In *The Chemistry of Amidines and Imidates*; Patai, S., Ed.; John Wiley & Sons: Bristol, 1975, p. 11.
- Vojtech, M.; Petrušová, M.; Sláviková, E.; Bekešová, S.; Petruš, L. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 119.
- Panda, S. S.; Jain, S. C. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 729.
- Гельман, Н. Э.; Терентьева, Е. А.; Шанина, Т. М. *Методы количественного органического элементного микроанализа*; Химия: Москва, 1987, с. 149.
- Кузнецов, Н. В.; Красавцев, И. И. *Укр. хим. журн.* **1976**, 404.