

Г. Г. Фурин, Э. Л. Жужгов^а

**СИНТЕЗ СЕРУСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ИЗОТИОЦИАНАТНЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ ПЕРФТОРОЛЕФИНОВ***

(ОБЗОР)

Приведены данные по синтезу гетероциклических соединений с перфторалкильными группами, основанные на взаимодействии тиоцианатных и изотиоцианатных производных перфторолефинов с моноклеофильными реагентами (С-, О-, S-, Р- и N-нуклеофилами). Показано, что такие производные являются перспективными синтонами для получения 1,3-тиазолов и -тиазолинов. Выявлены факторы, влияющие на формирование гетероциклической системы.

Ключевые слова: 3-метил-2-метиламино-6-пентафторэтил-5-трифторметил-3Н-пиримидин-4-тион, нуклеофильные реагенты, перфтор(3-изотиоцианато-2-метил-2-пентен), производные 4,5-дигидротиазола, 6Н-1,3-тиазина, нуклеофильное присоединение и внутримолекулярная циклизация, рециклизация.

Уникальность свойств соединений фтора обусловила возникновение новых направлений их использования [1–5]. Региоселективная замена водорода в ароматической или гетероциклической системах на перфторалкильную группу существенно изменяет физические и биологические свойства таких молекул, причем во многих случаях биологическая активность существующего препарата при введении атома фтора или перфторалкильной группы увеличивается [6–8]. Поэтому значительные усилия были направлены на развитие синтетических методов получения гетероциклических соединений с перфторалкильными группами [9–15].

Синтез гетероциклических соединений, содержащих атомы фтора – одна из наиболее важных частей фторорганической химии [10–12]. Его развитие связано с высокой биологической активностью, обнаруженной у некоторых функциональных производных фторсодержащих гетероциклов, а также с возможностью их использования для синтеза других практически полезных соединений.

Ключевые методы синтеза разнообразных гетероциклических соединений с перфторалкильными группами базируются на двух типах химических превращений [9, 10]. Первый тип объединяет процессы, протекающие с уже готовой гетероциклической системой, в которую вводится перфторалкильная группа. Прямые методы введения перфторалкильных групп в гетероциклические соединения объединяет генерация в качестве промежуточной и реакционной частицы перфторалкильных радикалов.

* К 80-летию академика Михаила Григорьевича Воронкова.

Вторую, наиболее интересную и интенсивно изучаемую группу методов составляют процессы, базирующиеся на внутримолекулярных циклизациях под действием гетеронуклеофилов и конденсациях нескольких молекул, имеющих подходящие функциональные группы. Заметим, что конструирование гетероциклических систем конденсацией хорошо изучено, а применение реакций внутримолекулярной циклизации характерно именно для полифторированных ненасыщенных соединений. Этот новый метод синтетической органической химии используется при получении разнообразных гетероциклических соединений с применением бидентантных нуклеофильных реагентов. Значительное число работ выполнено по синтезу гетероциклических соединений с перфторалкильными заместителями из перфторолефинов как главных "строительных" блоков, выступающих в качестве электрофилов в реакциях с бидентантными нуклеофилами, что позволяет осуществить процесс внутримолекулярной нуклеофильной циклизации, затрагивающий как имеющуюся в исходном субстрате кратную связь, так и генерируемую в ходе процесса новую кратную связь, особенно при наличии в системе достаточно сильного основания [11]. Эти исследования существенно расширили возможности синтеза фторированных гетероциклических соединений, которые могут представлять интерес при получении биологически активных соединений для медицины и сельского хозяйства. Развитие этого подхода формирования гетероциклической системы с использованием доступных перфторолефинов в качестве синтонов перспективно для синтеза гетероциклов и разработки новых соединений, необходимых в фармакологических исследованиях.

Присутствие атомов фтора в стартовых материалах дает основу для развития новых методологий формирования двойных связей в молекуле и построения гетероциклической системы, а также поиска новых маршрутов для введения фторсодержащих функциональных групп в кольца гетероцикла.

Одним из таких путей могло явиться использование моноклеофильных реагентов в реакции с производными перфторолефинов, содержащих при кратной связи функциональные группы с кратными связями, по которым протекает процесс нуклеофильного присоединения, причем в результате последнего возможна генерация нового нуклеофильного центра. Формирование гетероциклического остова при этом будет протекать за счет внутримолекулярной нуклеофильной циклизации с участием кратной связи олефина и нового нуклеофильного центра. Такими группами могли быть, например, SCN, N=C=S, C=O при фторированной кратной связи. Наличие последней в исходном субстрате не является обязательным – главное, чтобы в ходе реакции полифторированного соединения с нуклеофильным реагентом генерировалась кратная связь в α -положении к функциональной группе. Тогда наличие нуклеофильного центра в вводимом фрагменте и кратной связи обеспечит протекание внутримолекулярной нуклеофильной циклизации.

Ароматические аминотиоцианаты и алифатические енаминоотиоцианаты широко используются для синтеза тиазолов и бензотиазолов. Среди этих соединений найдены эффективные пестициды [15].

Созданию гетероциклических систем путем реакций циклоприсоединения и циклоконденсации на основе α, β -непредельных изотиоцианатов

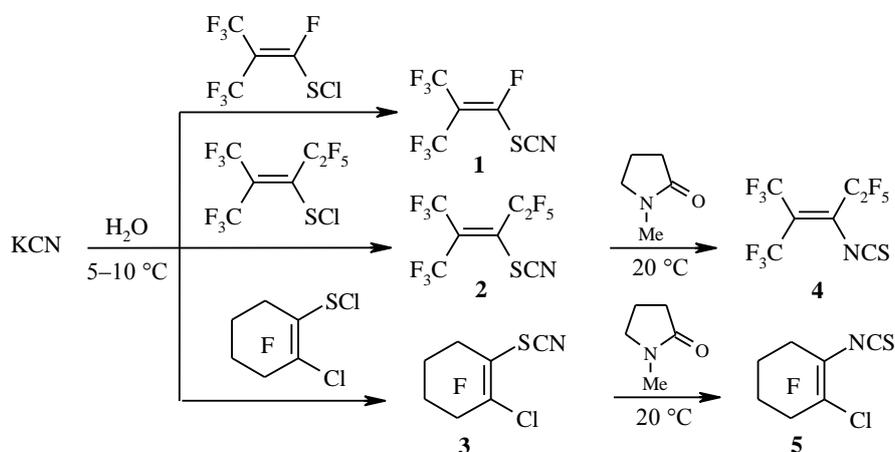
посвящена работа [16]. Реакции присоединения С- и N-нуклеофилов к этим соединениям проходят региоспецифично, с образованием тиоамидов и производных тиомочевины. Так, фторзамещенные α,β -непредельные изотиоцианаты имеют высокоэлектрофильную двойную связь С=С, способную к нуклеофильной атаке, и подвижные атомы фтора в аллильном положении, что в значительной степени расширяет синтетические возможности соединений этого класса [17–19].

В настоящем обзоре рассмотрены и обобщены данные по формированию 1,3-тиазольного остова с перфторалкильными группами на основе взаимодействия моноклеофильных реагентов с изотиоцианатными производными перфторолефинов [10, 17, 20].

1. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ИЗОТИОЦИАНАТНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПЕРФТОРОЛЕФИНОВ

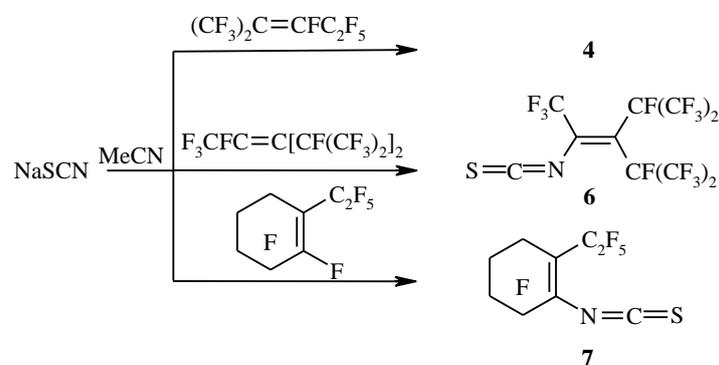
Синтез изотиоцианатных производных перфторолефинов может быть осуществлен: 1) изомеризацией тиоцианатных производных под действием оснований, 2) прямым замещением фтора при кратной связи действием роданида натрия или калия.

Синтез α,β -непредельных перфтортиоцианатов как линейного, так и циклического строения с успехом осуществляется заменой галогена у атома серы на нитрильную группировку в легко доступных α,β -ненасыщенных перфторированных сульфенхлоридах [21, 22].

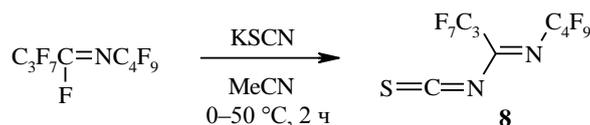


α,β -Непредельные тиоцианаты **1–3** устойчивы, самопроизвольно не изомеризуются в соответствующие им изотиоцианаты ни при $20\text{ }^\circ\text{C}$ в полярных растворителях (сульфолан, бензонитрил), ни при нагревании (автоклав, 6–7 ч, $150\text{ }^\circ\text{C}$). Это отличает указанные соединения от нефторированных аналогов. Такая изомеризация инициируется апротонными слабыми основаниями, например N-метилпирролидоном при $20\text{ }^\circ\text{C}$, диэтиловым эфиром при $230\text{ }^\circ\text{C}$ (в автоклаве), CsF или $KSCN$ в бензонитриле, и приводит к соединениям **4**, **5**. Тиоцианат **2** термодинамически менее стабилен по сравнению с изомерным изотиоцианатом **4** [22].

Взаимодействие роданида калия с перфторизобутиленом приводит к образованию с низким выходом перфторизобутилизоотиоцианата [21, 23, 24]. Однако реакция осложняется образованием в качестве главного продукта бис(трифторметилтиокетена) [21]. Роданиды щелочных металлов выступают в качестве амбидентных нуклеофильных реагентов, в силу чего возможно образование соответствующих тиоцианатов или изоотиоцианатов. Полагают [21], что образование перфторизобутилизоотиоцианата протекает через перфторизобутилтиоцианат, хотя его изомеризация в изоотиоцианат под действием оснований идет с невысоким выходом. В то же время 3-изоотиоцианатоперфтор-2-метил-2-пентен (**4**) получен при взаимодействии перфтор-2-метилпент-2-ена с роданидом натрия в ацетонитриле (ацетоне, тетрагидрофуране, сульфолане, моноглиме) при 50 °С (выход 80%) [25] или с роданидом калия в бензонитриле при 0 °С (выход 93%) [26]. Аналогично реагируют с роданидом натрия перфтор-3-изопропил-4-метил-2-пентен и перфтор-1-этилциклогексен, давая соответствующие изоотиоцианатные производные **6**, **7**.



Действие роданида калия на перфтор-5-азанон-4-ен в ацетонитриле в этих же условиях приводит к соответствующему изоотиоцианатному производному **8**.

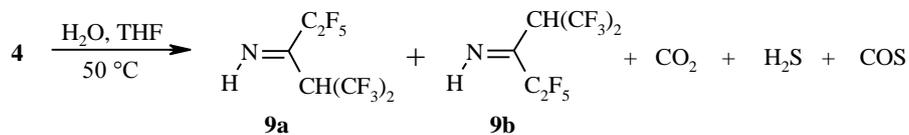


2. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ИЗОТИОЦИАНАТНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПЕРФТОРОЛЕФИНОВ В РЕАКЦИЯХ С НУКЛЕОФИЛАМИ

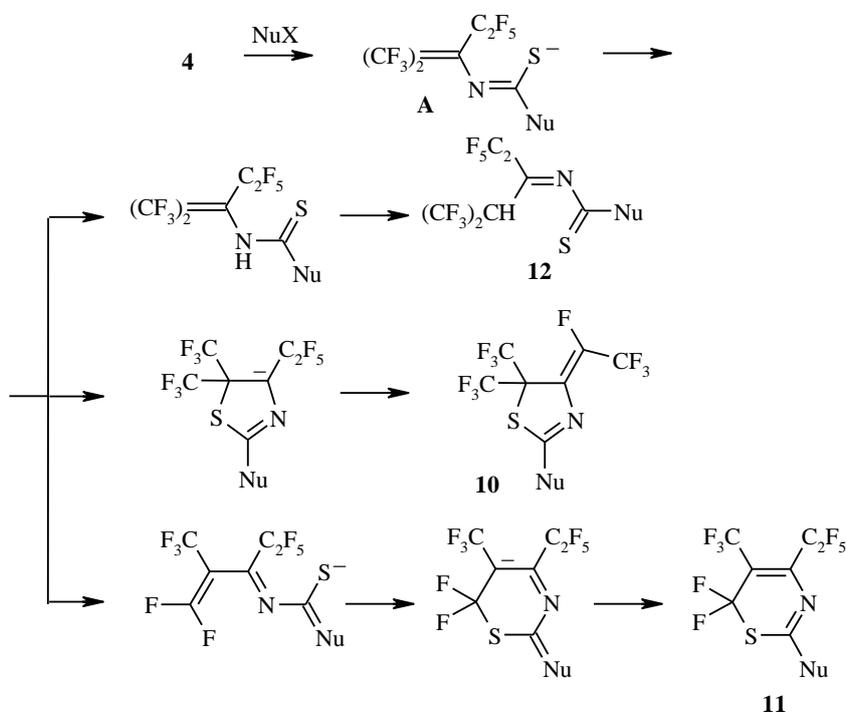
В качестве модельного соединения использовано соединение **4** вследствие его наибольшей доступности.

Известно [24], что изоотиоцианатная группа весьма реакционноспособна и энергично вступает в реакцию с нуклеофилами, давая продукты присоединения по связи N=C. Даже весьма слабые нуклеофилы (например, вода, спирты) вступают в реакцию с алкилизотиоцианатами. В случае реакции соединения **4** с водой в ТГФ при 50 °С, вероятно, из-за влияния электроноакцепторной перфторалкенильной группы происходит выделение газообразных продуктов (H_2S , CO_2 , COS) и образование изомерных

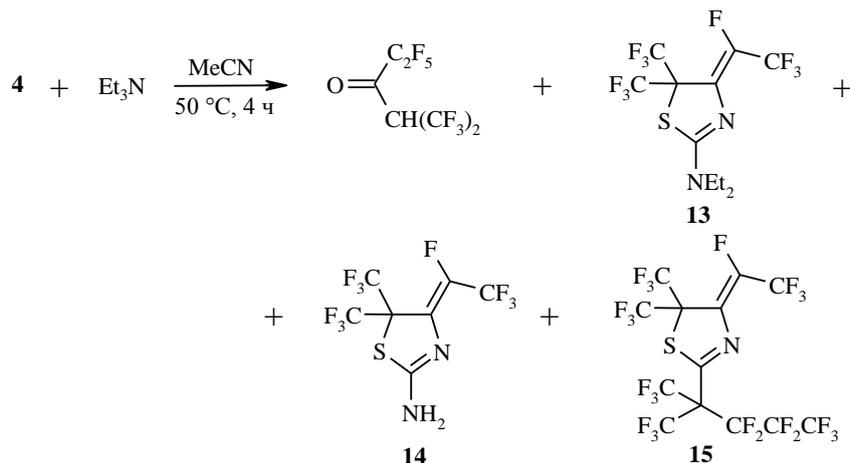
иминов перфтор(2Н-изопропил)этилкетона **9a,b** (1:1) [25]. Поэтому для проведения реакции соединения **4** с нуклеофильными реагентами следует использовать абсолютные растворители.



Присутствие в перфторолефине группы N=C=S, непосредственно связанной с кратной связью, ведет к первичной атаке нуклеофила по атому углерода связи N=C, что приводит к генерации заряженного S-нуклеофила **A**, который может циклизоваться с образованием пятичленного (**10**) или шестичленного (**11**) гетероцикла [27, 28]. Если генерируемый S-нуклеофил недостаточно активен, то происходит образование производных дитиоугольной кислоты **12**.



Можно было предположить, что природа нуклеофильного реагента должна играть определяющую роль в направлении формирования гетероциклической системы. Для осуществления всего процесса необходимо присутствие основания, которое участвует в элиминировании фторид-иона. В качестве оснований использованы, главным образом, триэтиламин (растворитель ацетонитрил) и поташ (растворитель ДМФА). Триэтиламин является активным нуклеофилом, способным реагировать по атому углерода группы N=C=S. Это должно приводить к образованию смеси продуктов [29]. В результате взаимодействия соединения **4** и триэтиламина получается смесь, основными продуктами которой являются производные 4,5-дигидротиазола **13–15** [29].

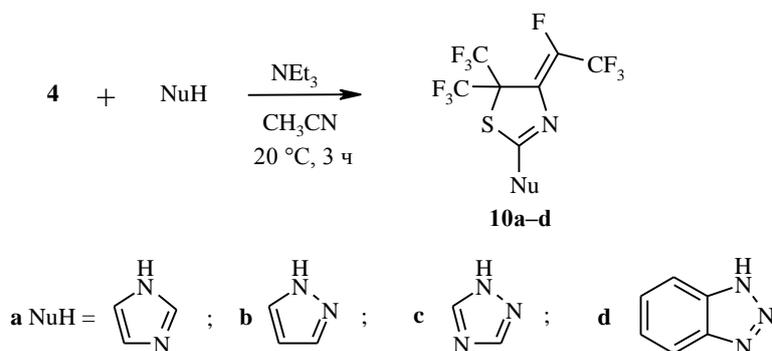


Однако такой процесс протекает с низкой скоростью и требует повышенных температур.

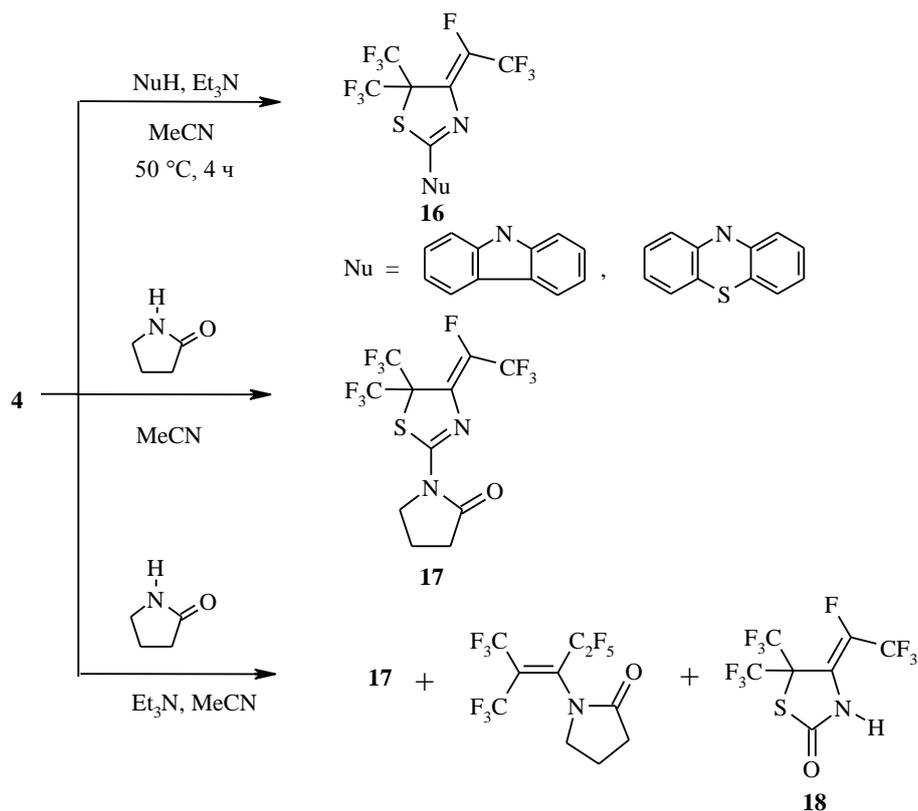
2.1. Реакции изотиоцианатных производных перфторолефинов с N-нуклеофилами

Реакция соединения **4** с типичным N-нуклеофильным реагентом – триэтиламином – указывает на формирование пятичленного гетероцикла, что следовало ожидать и для других нуклеофильных агентов.

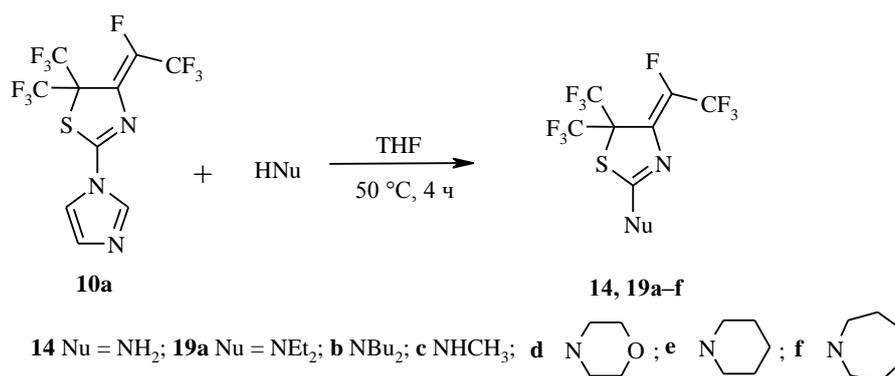
Реакции соединения **4** с азолами в ацетонитриле в присутствии эквивалентного количества триэтиламина приводят исключительно к пятичленным гетероциклам **10a–d** (производным Δ^2 -1,3-тиазолина) [30]. Структура 1-[4-(1,2,2,2-тетрафторэтилиден)-5,5-бис(трифторметил)-4,5-дигидро-1,2,4-триазол-2-ил]-1H-[1.2.4]триазола (**10b**) подтверждена рентгеноструктурным анализом (РСА) [28].



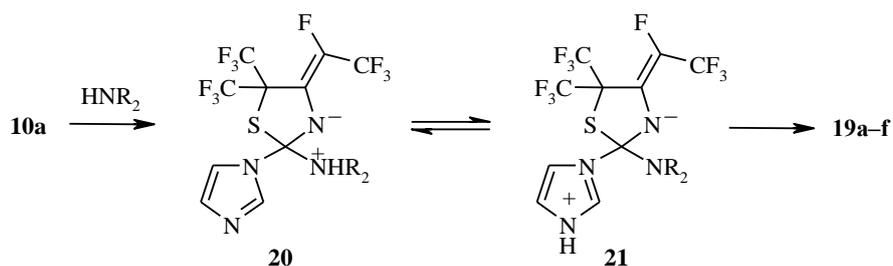
Взаимодействие соединения **4** и карбазола, фенотиазина и 2-пирролидона позволяет получать различные 2-замещенные производные перфтор(4-этилиден-5,5-диметил-4,5-дигидро-1,2,4-триазола) **16–18** [28], что открывает возможность широких исследований биологической активности этого класса соединений.



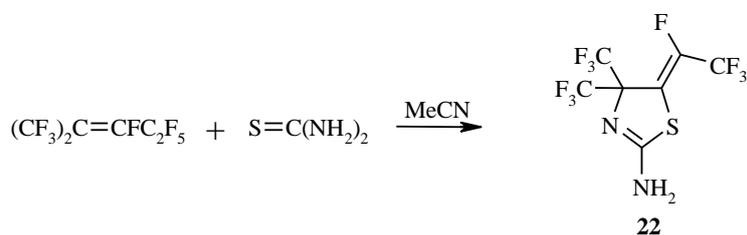
Реакция некоторых 2-замещенных 4,5-дигидротиазолов (например, **10a–d**) с азотсодержащими нуклеофильными реагентами приводит к 2-замещенным производным [31]. Так, из соединения **10a** действием нуклеофилов получены соединения **14**, **19a–f**. Структура 2-амино-4-(1,2,2,2-тетрафторэтилен)-5,5-бис(трифторметил)-4,5-дигидротиазола (**14**) подтверждена РСА [28].



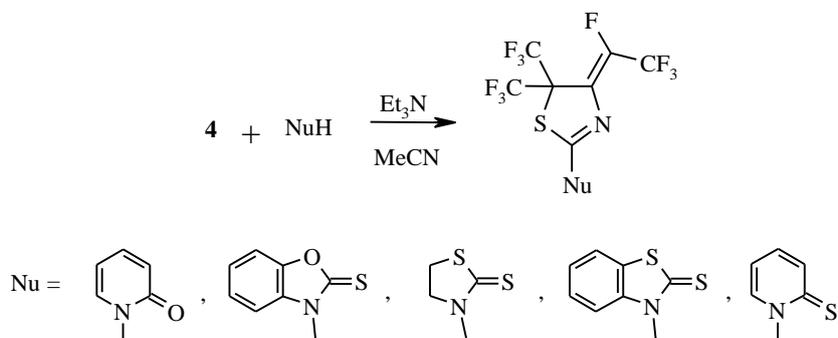
По-видимому, первоначально происходит присоединение N-нуклеофила по связи C=N соединения **10a** с образованием цвиттер-иона **20**. Превращение последнего в цвиттер-ион **21** путем переноса протона ведет далее к получению продуктов реакции **19a–f** за счет элиминирования имидазола.



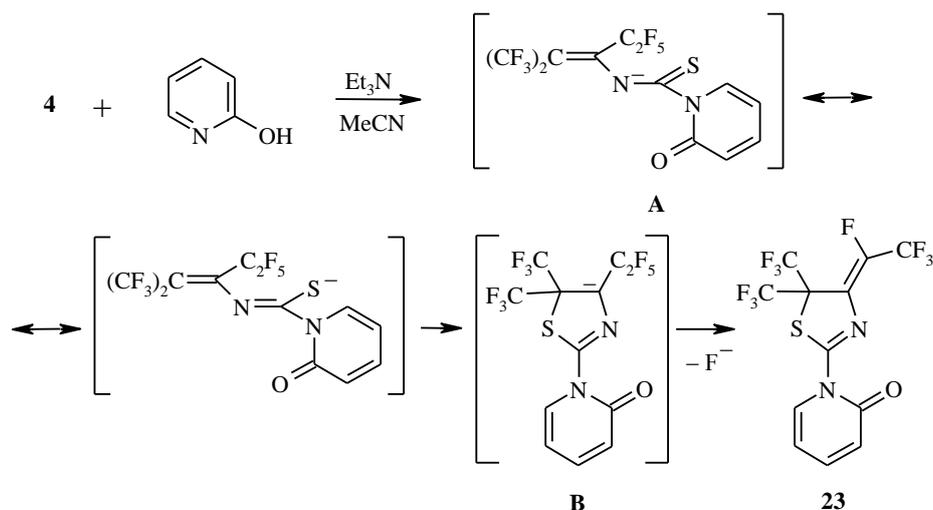
В случае реакции с аммиаком образуется 2-аминопроизводное **14** [28]. Его изомер **22** получен взаимодействием перфтор-2-метил-2-пентена с тиомочевинной [18, 32]. Строение обоих соединений подтверждено с помощью РСА.



При использовании бинуклеофильных реагентов главное правильно определить нуклеофильный центр, ответственный за первичное образование продукта, предшествующего внутримолекулярной нуклеофильной циклизации. В работе [33] это изучено для реакций N,S- и N,O-бинуклеофилов с соединением **4** – во всех случаях первичная атака осуществляется N-нуклеофильным центром.

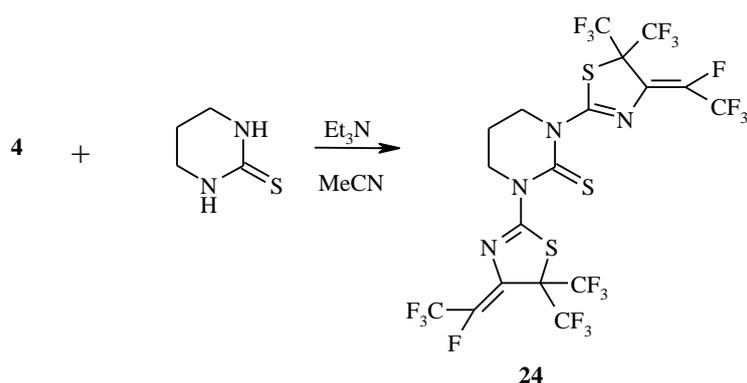


При взаимодействии соединения **4** с 2-оксипиридином в присутствии триэтиламина в ацетонитриле получается N-замещенное производное тиазолина – 2-[4-(1,2,2,2-тетрафторэтилиден)-5,5-бис(трифторметил)-4,5-дигидротиазол-2-илокси]пиридин (**23**), строение которого изучено методом РСА. По-видимому, первоначально происходит атака N-нуклеофильным центром 2-оксипиридина по атому углерода группы N=C=S с образованием аниона **A** и далее реакция протекает по схеме:



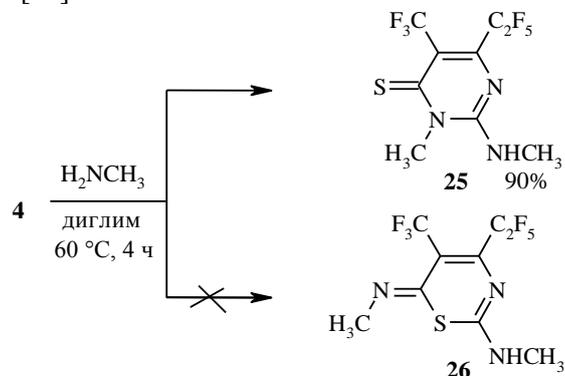
Ключевым моментом в этих превращениях является внутримолекулярная нуклеофильная циклизация, приводящая через карбанион **B** к гетероциклическому соединению **23**.

При взаимодействии соединения **4** с 2-меркаптобензотиазолом и 2-меркаптобензоксазолом в присутствии триэтиламина в ацетонитриле образуются производные тиазолина, строение которых подтверждено данными РСА. Установлено [33], что взаимодействие соединения **4** с 2-меркаптотиазолом и 2-меркаптопиридином в присутствии триэтиламина в ацетонитриле при $-10\text{ }^\circ\text{C}$ приводит к образованию 2-N-замещенных 2-[4-(тетрафторэтилиден)-5,5-бис(трифторметил)-4,5-дигидротиазола]. В то же время при взаимодействии перфтор-2-метилпент-2-ен-3-илизотиоцианата с 3,4,5,6-тетрагидро-2-меркаптопиримидином в присутствии триэтиламина в ацетонитриле при $-20\text{ }^\circ\text{C}$ образуется продукт **24**, структура которого указывает на атаку соединения **4** обоими N-нуклеофильными центрами.

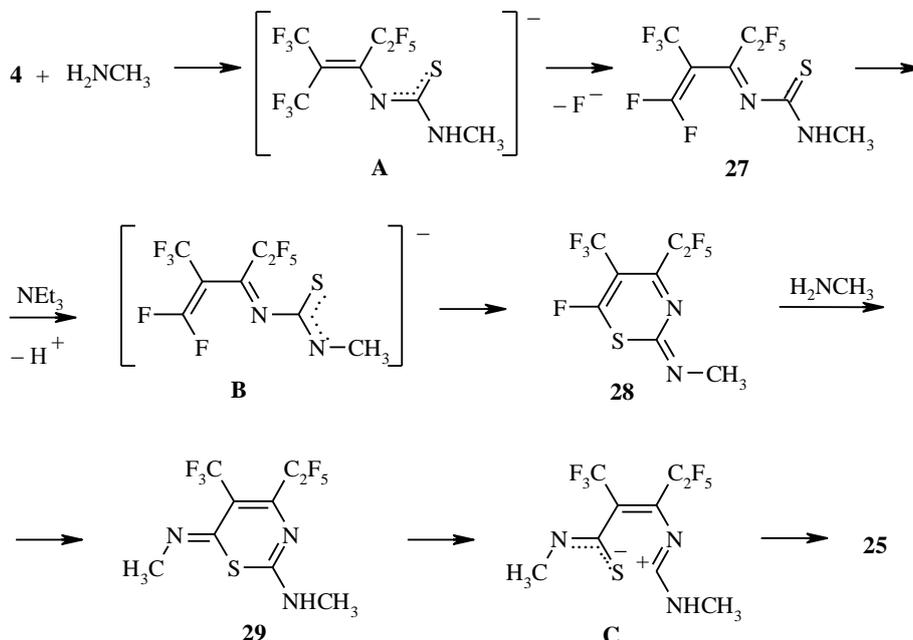


Таким образом, в реакциях N,O- и N,S-амбидентных нуклеофилов с соединением **4** получают исключительно 2-N-замещенные производные тиазолина.

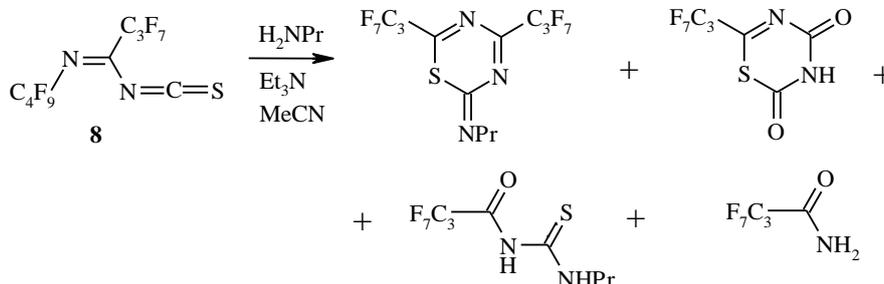
Реакция соединения **4** с избытком метиламина в диглиме приводит к образованию 3-метил-2-метиламино-6-пентафторэтил-5-трифторметил-3Н-пиримидин-4-тиона (**25**), а не 2-метиламино-6-метилимино-4-пентафторэтил-5-трифторметил-6Н-[1,3]тиазина (**26**) [34]. Структура соединения **25** подтверждена РСА [34].



Можно предположить следующий путь образования соединения **25**. Первоначально происходит атака метиламина по атому углерода группы $\text{N}=\text{C}=\text{S}$ с образованием аниона **A**, который стабилизируется отщеплением иона фтора, превращаясь в соединение **27**. В условиях основного катализа (триэтиламино) из соединения **27** генерируется анион **B**, который претерпевает внутримолекулярную нуклеофильную циклизацию с элиминированием аниона фтора, ведущую к соединению **28**. В этом соединении при двойной связи находится очень подвижный атом фтора, и при действии метиламина получается соединение **29**, рециклизация которого, протекающая через интермедиат **C**, приводит к соединению **25**.

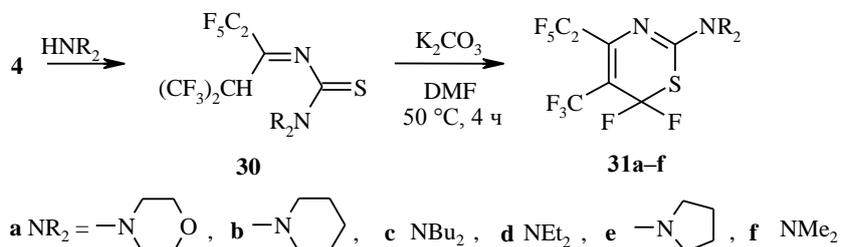


При взаимодействии соединения **8** и пропиламина в присутствии триэтиламина в ацетонитриле образуется смесь продуктов с низким содержанием гетероциклических соединений, главный продукт – производное тиюгольной кислоты.

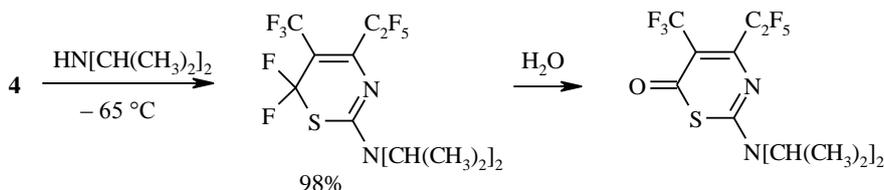


Это можно объяснить более глубокими превращениями промежуточно генерируемых N-анионов, включающими расщепление по связи N–C.

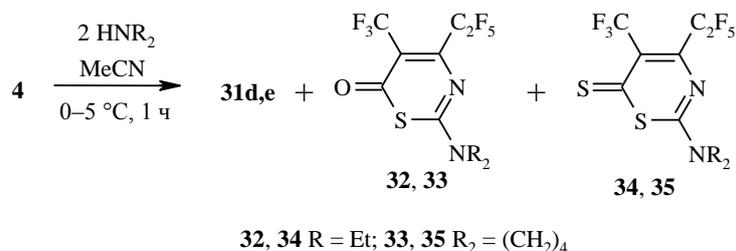
Отмечено необычное течение процесса с вторичными аминами, когда вместо пятичленного гетероцикла образуется шестичленный. В реакции соединения **4** с морфолином, пирролидином, пиперидином, бутиламино, диметиламино в ацетонитриле первоначально образуются продукты присоединения, причем более стабильными в этих условиях оказываются не пропенилтиомочевины, а пропилидентиомочевины **30**, при нагревании которых в ДМФА с поташом при 50 °С происходит образование шестичленных 1,3-тиазинов **31** [27, 35–37]. Подобное влияние на процесс циклизации оказывает триэтиламин.



Например, в присутствии триэтиламина взаимодействие соединения **4** с морфолином дает 6,6-дифтор-2-морфолино-4-пентафторэтил-5-трифторметил-6Н-[1,3]тиазин (**31a**) [35], а с диметиламино – 6,6-дифтор-2-диметиламино-4-пентафторэтил-5-трифторметил-6Н-[1,3]тиазин (**31e**) [36]. Образование 2-изопропиламиноперфтор-5-метил-4-этил-6Н-[1,3]тиазина с выходом 98% при реакции соединения **4** с изопропиламино описано в [17]. В этом соединении группа CF₂ легко подвергается гидролизу до кетогруппы.



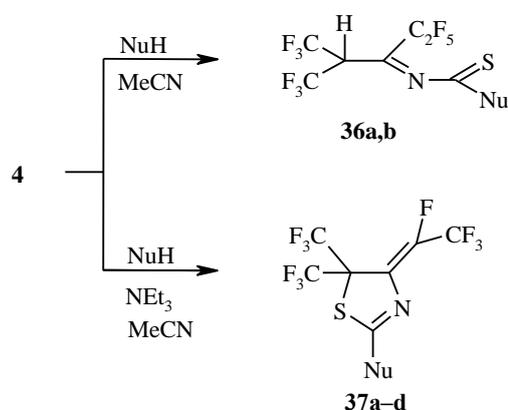
Реакция соединения **4** с диэтиламино и пирролидином приводит к образованию и других производных 6Н-тиазина, в частности за счет гидролиза образуются 2-диэтиламино-4-пентафторэтил-5-трифторметил-6Н-[1,3]тиазин-6-он (**32**) и 2-пирролидино-4-пентафторэтил-5-трифторметил-6Н-[1,3]тиазин-6-он (**33**), а также неожиданно 2-диэтиламино-4-пентафторэтил-5-трифторметил-6Н-[1,3]тиазин-6-тион (**34**) и 2-пирролидино-4-пентафторэтил-5-трифторметил-6Н-[1,3]тиазин-6-тион (**35**). Строение соединений **32** и **35** подтверждено РСА [36].



2.2. Взаимодействие 3-изотиоцианатоперфтор-2-метил-2-пентена с S-нуклеофилами

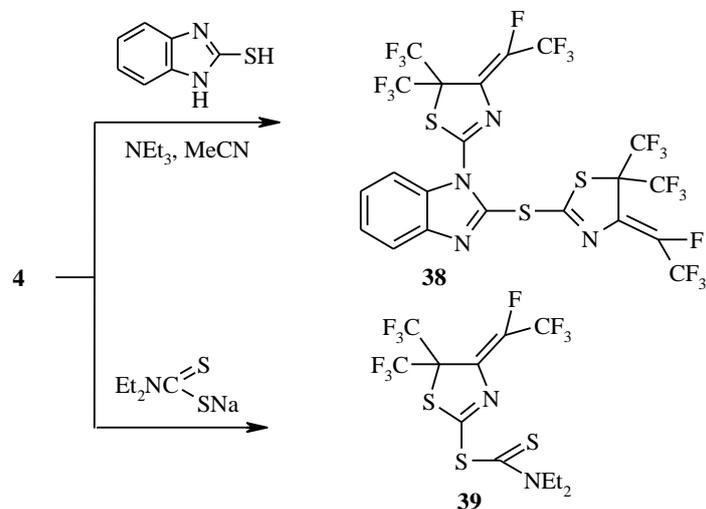
Действие S-нуклеофильных реагентов на соединение **4** гладко приводит к 2-замещенным производным 4,5-дигидротиазола. S-Нуклеофилы вводят в реакцию как в нейтральной форме (алкантиолы, пентафтортиофенол, 2-меркаптобензимидазол), так и в заряженной (N,N-диэтилдитиокарбамат натрия, этил- и метилксантогенаты калия), а также алкантиолы и пентафтортиофенол в присутствии оснований – триэтиламина и K_2CO_3 [38].

Соединение **4** гладко реагирует с изопропилмеркаптаном и пентафтортиофенолом в ацетонитриле при 40–50 °С, образуя изопропиловый и пентафтортиофениловый эфиры N-(перфтор-2-метил-2Н-пент-3-илиден)-дитиокарбаминной кислоты **36a,b**, тогда как в присутствии триэтиламина или K_2CO_3 образуются производные 4,5-дигидро-1,3-тиазола **37a-d**.

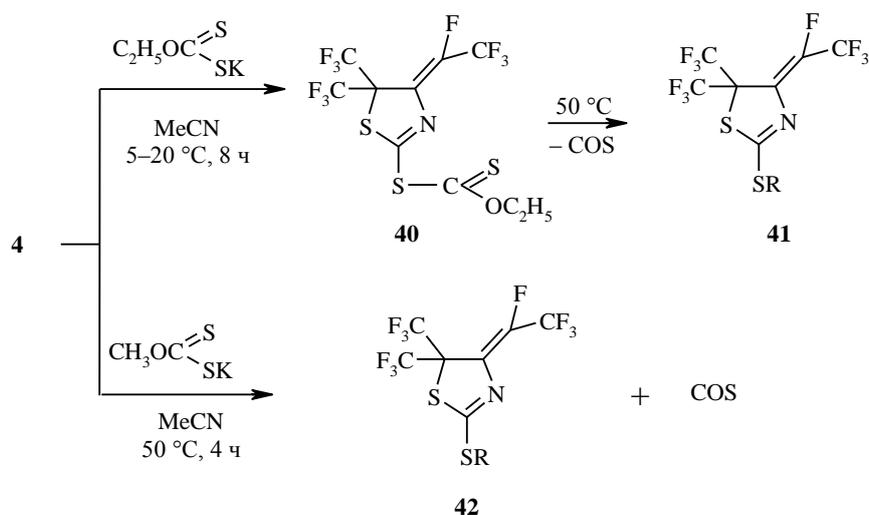


36 a Nu = *i*-PrS, **b** $\text{C}_6\text{F}_5\text{S}$; **37 a** *i*-PrS, **b** BuS, **c** $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{S}$, **d** $\text{C}_6\text{F}_5\text{S}$

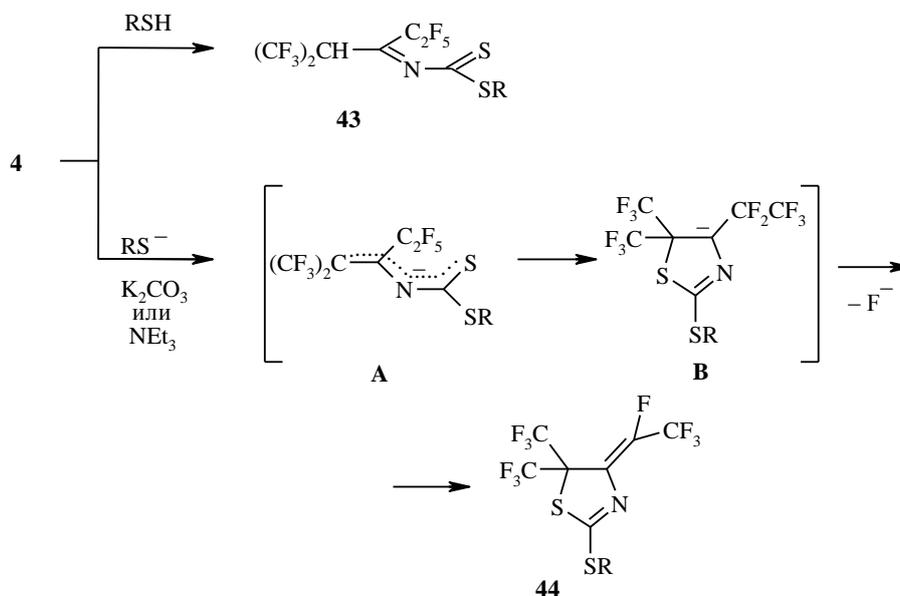
Реакция соединения **4** с амбидентным нуклеофильным реагентом – 2-меркаптобензимидазолом – в присутствии триэтиламина в ацетонитриле приводит к формированию двух дигидротиазольных циклов – образуется 1-(перфтор-5,5-диметил-4-этилиден-4,5-дигидротиазол-2-ил)-2-(перфтор-5,5-диметил-4-этилиден-4,5-дигидротиазол-2-илтио)бензимидазол (**38**) [38].



Заряженные S-нуклеофилы, в частности N,N-диэтилдитиокарбамат натрия и этилксантогенат калия, при взаимодействии с соединением **4** образуют 2-замещенные производные 4,5-дигидротиазола **39** и **40**. Соединение **40** при повышенной температуре (при нагревании реакционной смеси до 50 °С) или при перегонке превращается в соединение **41**. Оказалось, что на термическую стабильность дигидротиазола, содержащего в положении 2 группу S–C(S)OAlk, оказывает влияние строение алкоксильной группы. В реакции соединения **4** с метилксантогенатом калия (Alk = OCH₃) в этих условиях не удается выделить соответствующее производное 2-(О-метилксантогенато)-4,5-дигидротиазола – получается исключительно О-этиловый эфир S-(перфтор-5,5-диметил-4-этилиден-4,5-дигидро-1,3-тиазол-2-ил)дитиоугольной кислоты (**42**).

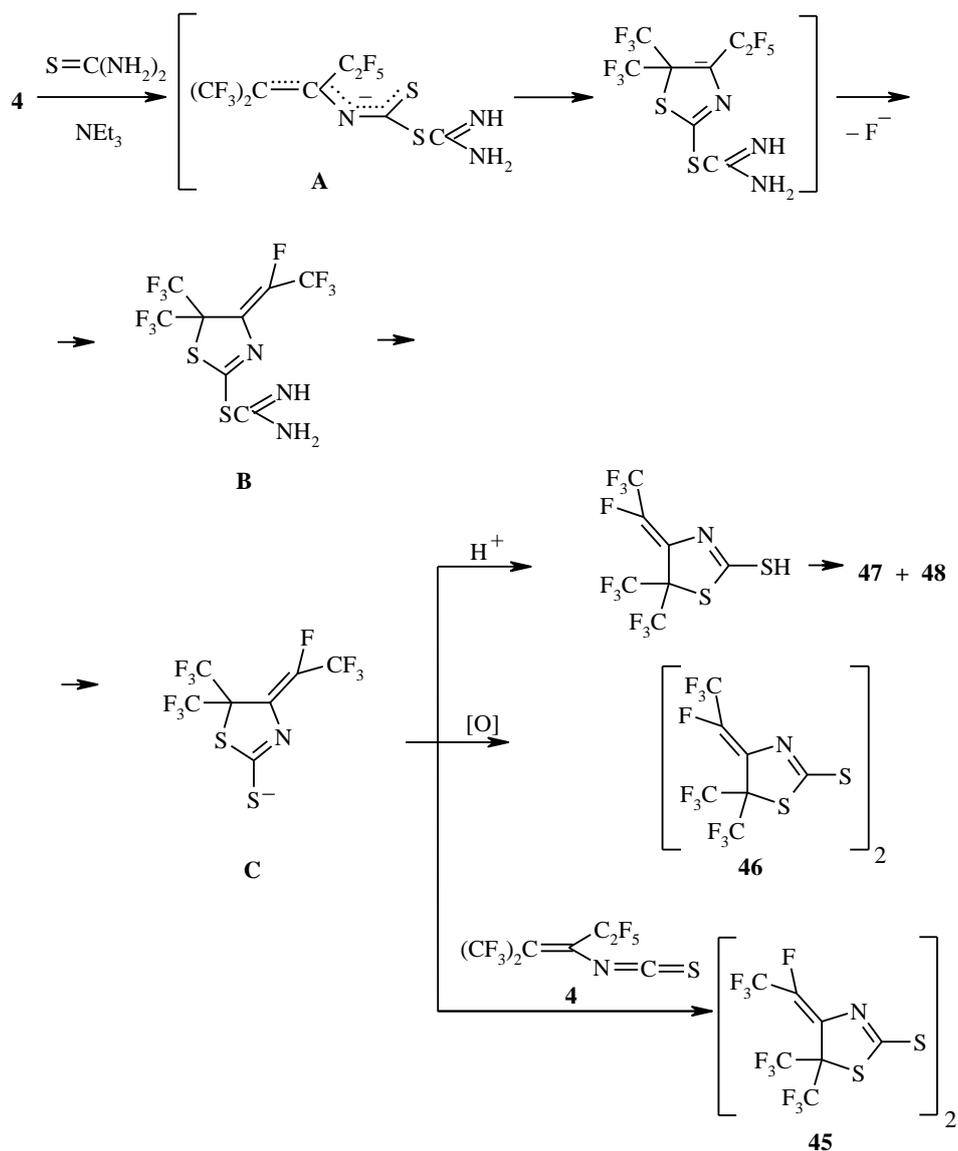


Для реакций соединения **4** с S-нуклеофильными реагентами можно предположить следующий путь протекания процесса. В отсутствие оснований алкантиолы взаимодействуют с соединением **4** с образованием продукта присоединения **43**. В присутствии оснований (триэтиламина, поташа) заряженный нуклеофил атакует атом углерода связи N=C соединения **4** и образуется анион **A**. Внутримолекулярная циклизация аниона **A** приводит к карбаниону **B**, который за счет элиминирования фторид-иона из фрагмента CF₂ превращается в производное 4,5-дигидротиазола **44**.



Реакция соединения **4** с тиомочевинной в присутствии триэтиламина приводит к смеси, содержащей как ожидаемые производные 4,5-дигидротиазола **45** и **46**, так и соединения **47** и **48** [39]. Вероятно первоначально через анион **A** получается 2-замещенное производное – тиоэфир **B**. Под действием оснований за счет расщепления связи C–S генерируется S-анион **C**. Реакция последнего с исходным соединением **4** приводит к сульфиду **45**, а с протоном системы дает тиол, который далее окисляется до дисульфида **46**, либо изомеризуется в более устойчивый тион **48**. Соединение **47** получается, вероятно, внутримолекулярной нуклеофильной циклизацией аниона **A** по фрагменту CF₂.

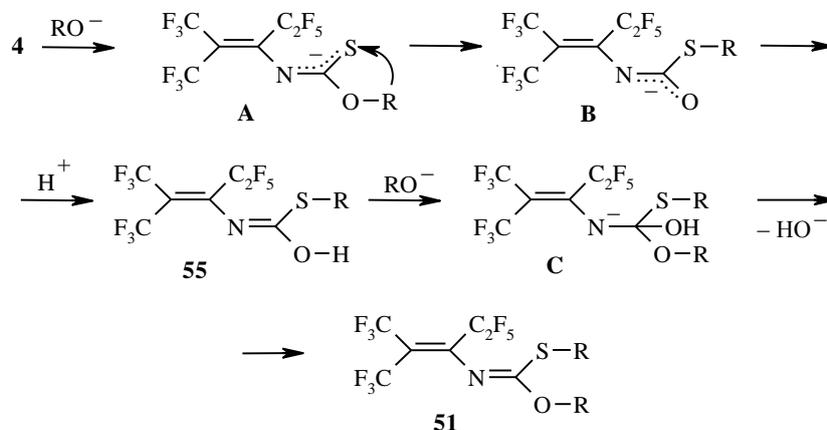
Таким образом, при изучении реакций соединения **4** с S-нуклеофилами найдены следующие закономерности: 1) взаимодействие с тиолами приводит к продуктам присоединения без образования гетероцикла; 2) действие заряженных нуклеофилов (N,N-диэтилдитиокарбамата натрия, этил- и метилксантогената калия) приводит к 2-замещенным 4,5-дигидротиазола; 3) реакции с тиолами в присутствии оснований протекают различным образом в зависимости от природы основания – в присутствии триэтиламина получают исключительно производные 2-замещенного 4,5-дигидротиазола, в присутствии K_2CO_3 в ДМФА, как показано на примере бутантиола, наряду с 2-замещенным 4,5-дигидротиазола возможно образование продукта формального замещения изотиоцианатной группы в соединении **4** на алкилтиогруппу.



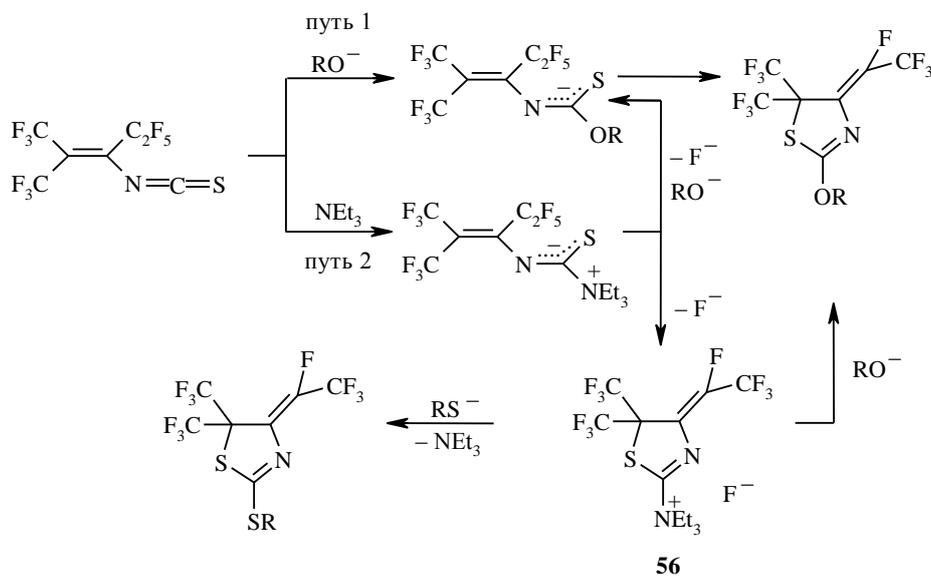
2.3. Реакции 3-изотиоцианатоперфтор-2-метил-2-пентена с O-нуклеофилами

Реакция соединения **4** со спиртами в отсутствие оснований приводит к продуктам присоединения **49**, тогда как в присутствии поташа или триэтиламина формируются 2-алкокси-5,5-бис(трифторметил)-4-перфторэтилен-4,5-дигидротиазолы **50** и алкокси(алкилтио)метил(1,1,1,4,4,5,5,5-октафтор-2-трифторметил-2-пентен-3-ил)амины **51** [29, 40, 41]. Кроме того, в реакции образуется 4-(1,2,2,2-тетрафторэтилен)-5,5-бис(трифторметил)тиазолин-2-он, строение которого подтверждено РСА [40].

в результате образуется анион **B**, который в реакции с протоном среды дает соединение **55**. Дальнейшее действие O-нуклеофила на этот анион по углероду связи C=N приводит к аниону **C**, превращающемуся в продукт реакции **51**.



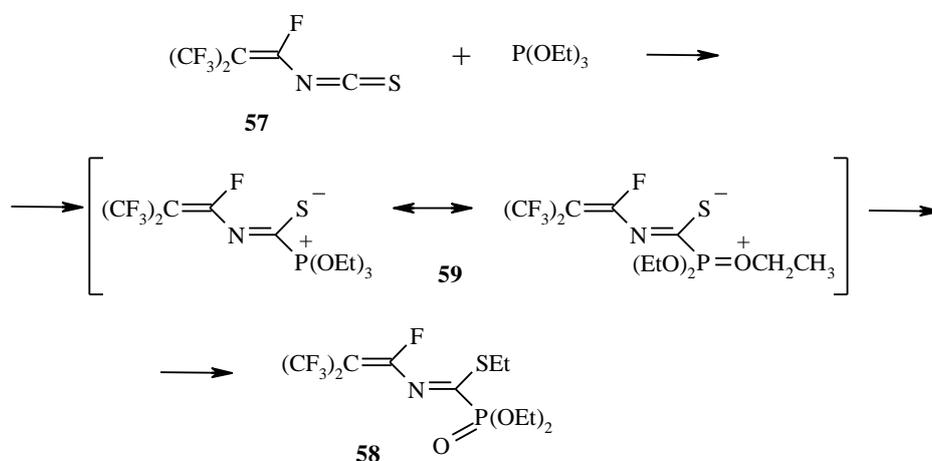
Формирование 2-замещенных производных 4,5-дигидротиазолов, вероятно, происходит тем же путем, что и S-нуклеофилов – главным моментом является генерация S-нуклеофильного центра на фоне образования терминальной двойной связи.



Возможно, триэтиламин в этих процессах выступает как активный нуклеофил, который реагирует по атому углерода группы N=C=S [29]. Так, триэтиламин реагирует с соединением **4** с образованием триэтил-аммониевой соли замещенного 4,5-дигидротиазола **56**. Далее при действии S- и O-нуклеофилов происходит замещение триэтиламмониевой группы, что приводит к продуктам реакции.

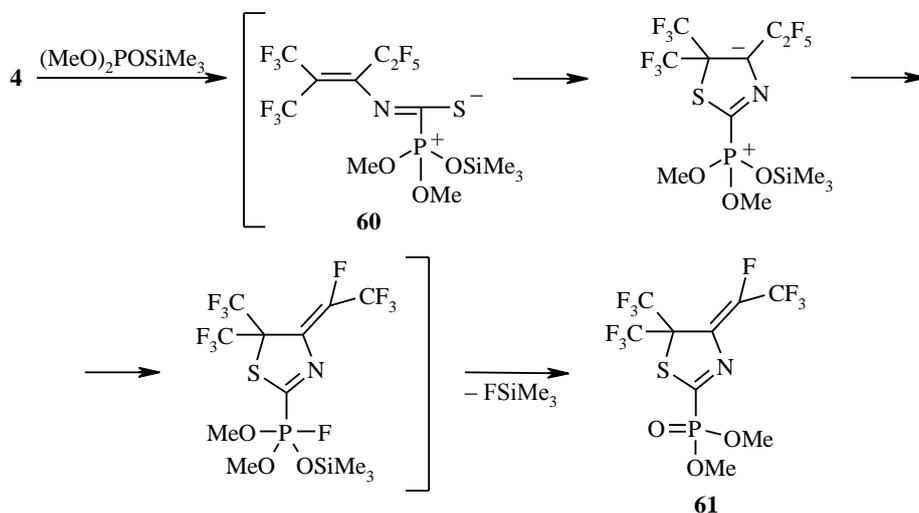
2.4. Реакции 3-изотиоцианатоперфтор-2-метил-2-пентена с Р-нуклеофилами

Получение 2-фосфорзамещенных фторированных тиазолинов взаимодействием соединения **4** и производных трехвалентного фосфора весьма интересно, так как, с одной стороны, можно ожидать повышенной биоактивности таких соединений благодаря наличию фрагмента P–C=N–C=CF; с другой стороны, получаемые фосфониевые соли и фосфонаты из-за наличия суперлипофильных групп могли бы представлять собой хорошие экстрагенты и катализаторы межфазного переноса. При получении таких соединений следовало ожидать по крайней мере двух препятствий. Первое заключается в том, что наиболее типичной реакцией изотиоцианатов с соединениями трехвалентного фосфора является десульфуризация изотиоцианатной группы [42–44]. Вторым, особенно для соединений со связями P–O, является термодинамическая выгодность образования связи P–F. По этой причине в реакциях, идущих с выделением фторид-иона, получаются сложные смеси продуктов, в которых часть атомов кислорода при атоме фосфора замещена на атомы фтора [45]. Более того, показано [46], что обмен атомов кислорода на атомы фтора может идти вплоть до образования аниона PF₆. Тем не менее, взаимодействие 1-изотиоцианатоперфтор-2-метил-1-пропена (**57**) с триэтилфосфитом может протекать без десульфуризации. Образование гетероцикла в этом случае отмечено не было, а получение продукта **58** авторы объяснили внутримолекулярным алкилированием атома серы образующегося цвиттер-иона **59** [24].

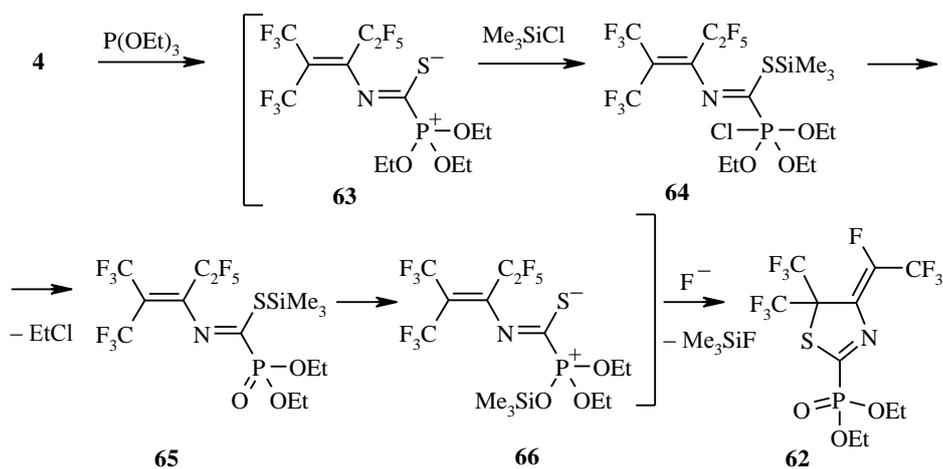


В случае реакции диметил(триметилсилил)фосфита с соединением **4** можно было ожидать уменьшения десульфуризации, поскольку триметилсилильная группа стабилизирует положительный заряд на атоме кислорода в предполагаемом интермедиате **60** лучше, чем алкильная. В нем, чтобы избежать ван-дер-ваальсового отталкивания атома серы и пentaфторэтильной группы, фрагмент =C–N=C–S предпочтительно находится в цисоидной конформации, что благоприятствует образованию гетероцикла. Из-за отталкивания групп SiMe₃ и C₂F₅ фрагменту S–C–P–OMe выгоднее находиться в трансоидной конформации, что должно препятствовать

десульфуризации и внутримолекулярному алкилированию. После замыкания цикла вследствие большой прочности связи Si–F образуются триметилфторсилан и диметилфосфонат **61** с отличным выходом [47].



Если в реакцию с соединением **4** ввести электрофильный триметилхлорсилан и триэтилфосфит (которые в условиях реакции не реагируют между собой), то триметилхлорсилан сможет временно блокировать S-нуклеофильный центр и служить акцептором фторид-иона. Действительно, данная реакция гладко протекает, приводя практически с количественным выходом к диэтилфосфонату **62** [47]. Предполагаемый путь реакции:

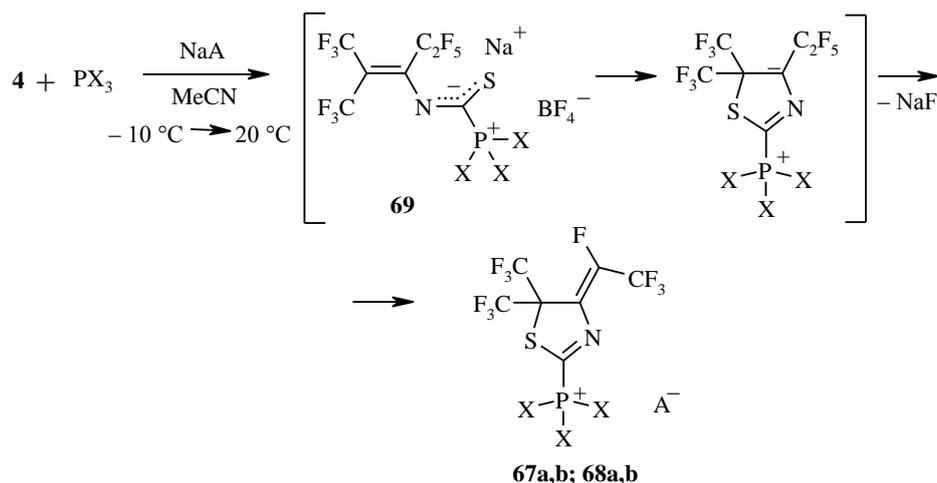


Образующийся вначале цвиттер-ион **63** реагирует с триметилхлорсиланом, давая фосфоран **64**, который после разложения с выделением EtCl приводит к фосфонату **65**. Последний, весьма вероятно, по причине

большей прочности связи Si–O изомеризуется в соединение **66**, совершенно аналогичное интермедиату **60**. После атаки S-нуклеофила по двойной связи олефина и отщепления триметилфторсилана образуется фосфонат **62**.

Другая тактика была избрана для получения фосфониевых солей действием трифенилфосфина и трис(диметиламино)фосфина [47]. В данном случае выделяющийся фторид-ион вследствие высокой растворимости фосфониевых солей в ацетонитриле делает реакцию обратимой.

Для стабилизации цвиттер-иона и связывания фторид-иона использованы относительно липофильные соли KI и NaBF₄, катионы которых образуют нерастворимые фториды. При этом соединение **4** гладко реагирует с трифенилфосфином и трис(диметиламино)фосфином, образуя количественно соответствующие фосфониевые соли **67a,b**, **68a,b** с перфторированным тиазолинильным заместителем [47]. Эти соли выдерживают нагревание их растворов в ацетонитриле минимум до 50 °С. Реакция соединения **4** с трис(пентафторфенил)фосфином не приводит к соответствующей соли.



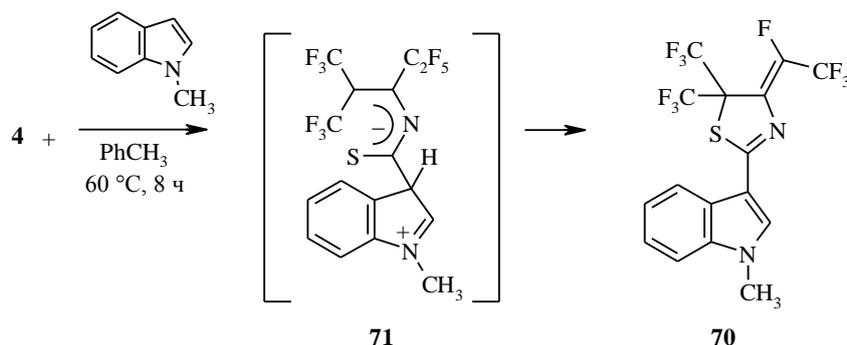
67 a X = Ph, A = BF₄; **b** X = Ph, A = BPh₄; **68 a** X = NEt₂, A = BF₄; **b** X = NEt₂, A = I

После атаки Р-нуклеофилом по атому углерода группы N=C=S, вероятно, образуется цвиттер-ион, который стабилизируется соответствующими противоионами BF₄⁻, I⁻ или BPh₄⁻ и далее подвергается внутримолекулярной циклизации. После замыкания гетероцикла фторид-ион выводится из реакции в виде NaF или KF.

Ввиду общности найденных методов можно ожидать их успешного применения как с другими Р-нуклеофильными реагентами, так и с иными электрофилами углеводородного и фторуглеродного рядов. Такие соединения могут представить интерес с точки зрения их биологической активности.

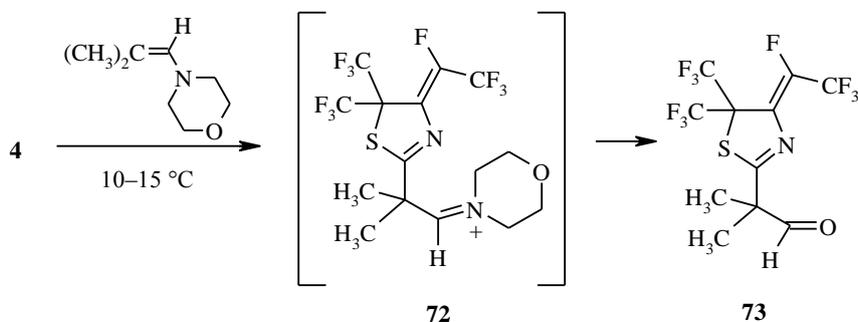
2.5. Реакции 3-изотиоцианатоперфтор-2-метил-2-пентена с С-нуклеофилами

При взаимодействии соединения **4** и С-нуклеофила, генерируемого из 1-метилендана (или 1-морфолиноциклогексена-1, 1-морфолиноциклопентена, 2-метил-1-морфолинопропена), образуются изомерные производные 4,5-дигидротиазола [48]. Так, реакция с 1-метилендом в толуоле при 60 °С (8 ч) с выходом 78% дает *E*-3-[5,5-бис(трифторметил)-4-тетрафторэтилиден]-4,5-дигидротиазол-2-ил]-1-метил-1Н-индол (**70**). Образование *E*-изомеров энергетически более выгодно, поскольку в этом случае стерическое расположение групп (CF₃)₂C и CF₃ обеспечивает максимальное удаление друг от друга этих двух функций.



E-Конфигурация группы CF₃ относительно экзоциклической двойной связи установлена по спектру ЯМР ¹⁹F. Реакция протекает через промежуточное образование за счет внутримолекулярной циклизации 3-аза-1-тиапентадиенильного аниона **71**. Последующее элиминирование фтористого водорода дает менее стерически затрудненный за счет групп (CF₃)₂C и CF₃ изомер **70** с *E*-конфигурацией [48].

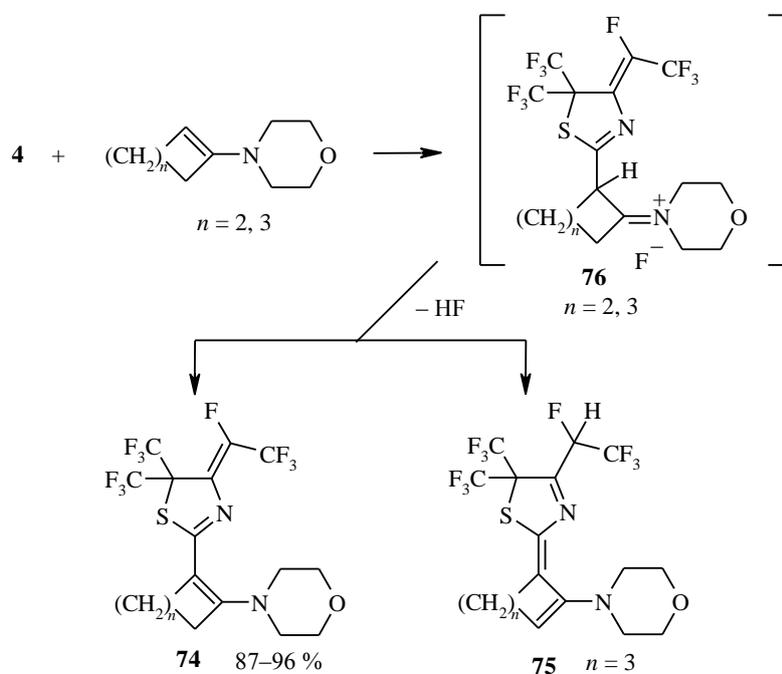
Подобная реакция соединения **4** с 2-метил-1-морфолино-1-пропеном приводит к образованию иминиевой соли **72** как продукта [1+5]-циклоприсоединения [48]. Гидролиз соли **72** дает стабильный 2-[5,5-бис(трифторметил)-4-(тетрафторэтилиден)-4,5-дигидротиазол-2-ил]-2-метилпропиональдегид (**73**), который весьма интересен как фторсодержащий строительный блок для синтеза гетероциклических соединений за счет реакций альдегидной группы.



Зависимость соотношения изомеров **74** и **75** от условий реакции

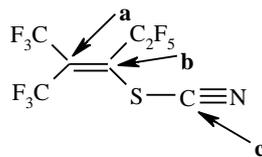
Субстрат : енамин	Растворитель	Температура, °C	Соотношение, %	
			74	75
1	—	2–20	92	8
1 : 2	Гексан	30–35	69	31
1 : 2	Ацетонитрил	0–2	84	16
1 : 2	Et ₂ O	–5–0	13	87
1 : 1	Et ₂ O	–5–0	100	—

1-Морфолино-1-циклогексен и 1-морфолино-1-циклопентен с соединением **4** в зависимости от условий реакции дают индивидуальные тиазолины **74** или их смеси с изомерами **75** (табл.). Предполагается, что изомеры формируются через общее промежуточное звено – иммониевую соль **76**, имеющую две возможности стабилизации путем депротонирования (получаются соединения **74** и **75**). Строение соединений **74** и **75** подтверждено РСА [49].

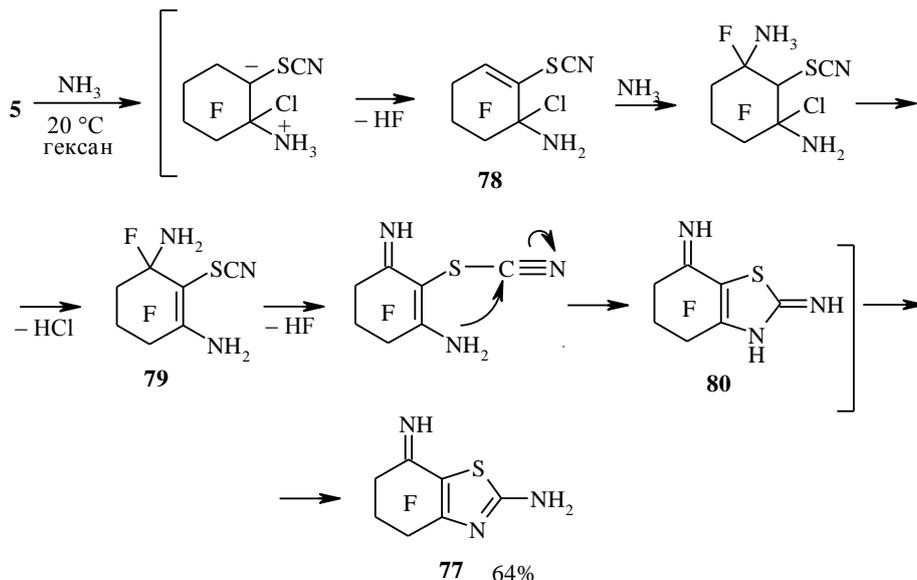


3. РЕАКЦИИ ТИОЦИАНАТНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НЕКОТОРЫХ ПЕРФТОРОЛЕФИНОВ С НУКЛЕОФИЛАМИ

Тиоцианатная группа также чувствительна к нуклеофильным реагентам, но, в отличие от изотиоцианатов, взаимодействие реализуется на стадии циклизации. Фторсодержащие α, β -непредельные тиоцианаты должны сочетать свойства перфторолефина и тиоцианата. Легко заметить, что такая молекула имеет три потенциальных центра для нуклеофильной атаки, как показано для соединения **2**:



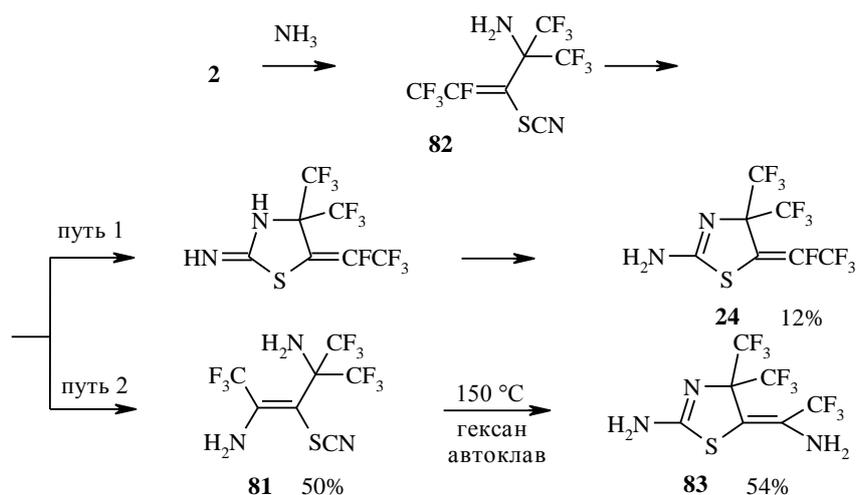
Так, аммонолиз 2-хлорперфтор-1-циклогексенилтиоцианата (**5**) сопровождается внутримолекулярной циклизацией по типу реакции Торпа, приводящей к 2-амино-7-иминоперфтор-4,5,6,7-тетрагидробензотиазолу (**77**) [18].



Присоединение аммиака по двойной связи приводит к соединению **78**, затем интермедиату **79** и, наконец, диимину **80**, который стабилизируется в форме амина **79**. Циклизация осуществляется спонтанно, и промежуточные продукты не были выделены.

Аммонолиз перфтор-2-метилпент-2-ен-3-илтиоцианата (**2**) протекает по Ad-E-механизму с одновременной заменой аллильных атомов фтора в γ -положении по отношению к атому серы на иминогруппу и приводит к образованию 2-амино(перфтор-4,4-диметил-5-этилиден)-4,5-дигидротиазола (**24**) и 2,4-диамино(перфтор-4-метилпент-2-ен-(3-ил)тиоцианата (**81**) [18]. Реакция проходит стереоспецифично с образованием исключительно *E*-изомера.

Нуклеофильная атака аммиака по двойной связи соединения **2** с последующим отщеплением HF приводит к образованию β -аминотиоцианата **82**. Дальнейшие превращения соединения могут протекать по пути 1 внутримолекулярной циклизации за счет атаки N-нуклеофила по атому углерода тиоцианатной группы с образованием соединения **24** [50], либо по пути 2 – за счет присоединения аммиака по двойной связи C=C и последующего элиминирования фторид-иона, что приводит к образованию тиоцианата **81** [18]. При нагревании соединения **81** в гексане при 150 °С (автоклав, 7 ч) образуется (*E*)-2-амино-4,4-бис(трифторметил)-4,5-дигидро-5-(1-аминотрифторэтилиден)тиазол (**83**). Строение соединений **24**, **81** и **83** также подтверждено данными РСА [18, 19].



Представленные данные позволяют заключить, что α,β -ненасыщенные тиоцианаты и изотиоцианаты перфторолефинов обеспечивают возможности синтеза различных замещенных, содержащих атомы фтора, гетероциклических соединений с N- и S-атомами. Среди них выявлены соединения с высокой биологической активностью и можно ожидать новых соединений с такой активностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Synthetic Fluorine Chemistry*, Eds. G. A. Olah, R. D. Chambers, G. K. S. Prakash, John Wiley & Sons, New York, 1992.
2. *Новое в технологии соединений фтора*, пер. с яп., под ред. Н. Исикава, Мир, Москва, 1984.
3. S. Scheithauer, R. Mayer, in *Topics in Sulfur Chemistry*, Ed. A. Senning, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1979, **4**, 373.
4. J. Elguero, A. Fruchier, N. Jogerovic, A. Werner, *Org. Prep. Prod. Int.*, **27**, 33 (1995); *Chem. Abstr.*, **122**, 187437 (1995).
5. R. D. Chambers, C. R. Sargent, in *Adv. Heterocycl. Chem.*, Ed. A. R. Katritzky, A. J. Boulton, Acad. Press, Inc., New York, **28**, 1 (1981).
6. *Studies in Organic Chemistry 48. Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications*, Eds. R. Filler, Y. Kobayashi, L. M. Yagupolskii, Elsevier Sci Publ., Amsterdam, 1993, 386.
7. J. T. Welch, S. Eswarakrishnan, *Fluorine in Bioorganic Chemistry*, Wiley, New York, 1991.
8. R. Filler, Y. Kobayashi, *Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry*, Elsevier Biomed. Press, Kodansha, Tokyo, New York, 1982.
9. G. G. Furin, *Chem. Rev.*, **20**, Pt. 4, 1 (1996); Overseas Publ. Assoc. Amsterdam B. V., Published in The Netherlands by Horwood Acad. Publ. GmbH, Printed in Malayaia.
10. Г. Г. Фурин, *ЖОрХ*, **30**, 1704 (1994).
11. G. G. Furin, *Targets in Heterocyclic Systems (Chemistry and Properties)*, Eds. O. A. Attanasi, D. Spinell, Italian Society Chemistry, Roma, **2**, 355 (1998); *Chem. Abstr.*, **131**, 87838 (1999).
12. K. Burger, U. Wucherpfenning, E. Brunner, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **60**, 1 (1994); *Chem. Abstr.*, **122**, 187423 (1995).
13. S. K. Ritter, C. Washington, *Chem. Eng. News*, **73**, 39 (1995).
14. K. Tanaka, *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi.*, **48**, 16 (1990).
15. T. Obata, K. Fujii, Y. Fukuda, K. Tsutsuminchi, Y. Yamanaka, Jpn Pat. 0504979 (1993); *Chem. Abstr.*, **118**, 207578 (1993).
16. *The Chemistry of Cyanates and Their Thio Derivatives*, Ed. S. Patai, Wiley, Chichester, 1977.

17. В. Я. Попкова, Дис. докт. хим. наук в виде науч. докл., Москва, 1995.
18. V. Ya. Popkova, M. Yu. Antipin, L. E. Vinogradova, L. A. Leites, Yu. T. Struchkov, *Heteroat. Chem.*, **3**, 101 (1992).
19. А. Б. Золотой, В. Я. Попкова, М. Ю. Антипин, Ю. Т. Стручков, *Изв. АН. Сер. хим.*, 343 (1992).
20. В. Я. Попкова, Л. Е. Виноградова, Л. А. Лейтес, В. К. Османов, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2366 (1991).
21. В. Я. Попкова, В. А. Никаноров, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2148 (1989).
22. В. Я. Попкова, Е. И. Мысов, М. В. Галахов, В. К. Османов, Л. С. Герман, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2862 (1990).
23. С. Р. Стерлин, Л. Г. Журавкова, Б. Л. Дяткин, И. Л. Кнунянц, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2517 (1971).
24. С. Р. Стерлин, Б. Л. Дяткин, Л. Г. Журавкова, И. Л. Кнунянц, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1176 (1969).
25. Г. Г. Фурин, *ЖОрХ*, **31**, 508 (1995).
26. V. Ya. Popkova, F. M. Dolgushin, M. Yu. Antipin, A. I. Yanovsky, Yu. T. Struchkov, K. Burger, *Heterocycles*, **40**, 1015 (1995).
27. G. G. Furin, E. L. Zhuzhgov, in *Abstr. of 12th Europ. Symp. on Fluorine Chemistry*, Berlin, Germany, 1998, PI-11.
28. Г. Г. Фурин, А. В. Рогоза, И. Ю. Багрянская, Ю. В. Гатилов, *ЖОрХ*, **33**, 787 (1997).
29. Г. Г. Фурин, Э. Л. Жужгов, *ЖОХ*, **67**, 1560 (1997).
30. А. В. Рогоза, Г. Г. Фурин, *ЖОрХ*, **33**, 777 (1997).
31. А. В. Рогоза, Г. Г. Фурин, Ю. В. Гатилов, И. Ю. Багрянская, *Изв. АН. Сер. хим.*, 831 (1997).
32. Г. Г. Фурин, Ю. В. Гатилов, *ХГС*, 253 (1993).
33. А. В. Рогоза, Г. Г. Фурин, Ю. В. Гатилов, И. Ю. Багрянская, *Изв. АН. Сер. хим.*, 1027 (2001).
34. Г. Г. Фурин, И. Ю. Багрянская, Ю. В. Гатилов, *Изв. АН. Сер. хим.*, 1355 (1997).
35. Г. Г. Фурин, Л. С. Прессман, А. В. Рогоза, И. А. Салманов, *ЖОрХ*, **33**, 782 (1997).
36. Г. Г. Фурин, Ю. В. Гатилов, В. Г. Кириянко, Т. В. Рыбалова, Э. Л. Жужгов, *ЖОрХ*, **35**, 1481 (1999).
37. G. G. Furin, in *Abstr. of 14th Intern. Symp. on Fluorine Chemistry*, Yokohama, Japan, 1994, 170.
38. А. В. Рогоза, Г. Г. Фурин, *ЖОХ*, **69**, 1491 (1999).
39. Г. Г. Фурин, Э. Л. Жужгов, *ЖОХ*, **67**, 1708 (1997).
40. Г. Г. Фурин, Л. С. Прессман, И. А. Салманов, Э. Л. Жужгов, *ЖОХ*, **69**, 1499 (1999).
41. Г. Г. Фурин, И. Ю. Багрянская, Ю. В. Гатилов, Э. Л. Жужгов, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2021 (1998).
42. T. Mukaiyama, N. Nambu, M. Okamoto, *J. Org. Chem.*, **27**, 3651 (1962).
43. *Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона, У. Д. Оллиса, пер. с англ., Химия, Москва, 1982, **3**, 660.
44. Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, Thieme Verlag, Stuttgart, 1963, **12/1**, 110.
45. А. В. Рогоза, Г. Г. Фурин, *ЖОХ*, **68**, 798 (1998).
46. С. А. Лермонтов, И. М. Раков, И. В. Мартынов, *VI Всесоюз. конф. по химии фторорганических соединений*, Тез. докл., Новосибирск, 1990, 193.
47. А. В. Рогоза, Г. Г. Фурин, *ЖОХ*, в печати.
48. V. Ya. Popkova, *J. Fluor. Chem.*, **58**, 343 (1992).
49. V. Ya. Popkova, K. Burger, E. Herdtweck, *J. Fluor. Chem.*, **75**, 131 (1996).
50. Daikin Kogyo Co., Ltd., Jpn. Pat. 8357371(1983); *Chem. Abst.*, **99**, 53740 (1983).

Новосибирский институт органической химии
им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,
Новосибирск 630090, Россия
e-mail: benzol@nioch.nsc.ru

Поступило в редакцию 27.04.2001

^aНовосибирский государственный университет,
Новосибирск 630090, Россия
e-mail: grant@fen.nsu.ru