

Новиков Максим Александрович

«Катализируемые соединениями меди превращения *гем*-фторхлор- и *гем*-фторбромциклопропанов с раскрытием цикла»

Шифр специальности 02.00.03

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002.222.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

Е-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института <http://zioc.ru/>

28 июня 2016 года

Дата приема к защите

5 июля 2016 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК vak2.ed.gov.ru

6 июля 2016 года

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук
(ИОХ РАН)

На правах рукописи



Новиков Максим Александрович

**Катализируемые соединениями меди превращения *гем*-фторхлор-
и *гем*-фторбромциклопропанов с раскрытием цикла**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2016

Работа выполнена в лаборатории химии карбенов и малых циклов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Волчков Николай Васильевич
кандидат химических наук,
старший научный сотрудник лаборатории
химии карбенов и малых циклов ИОХ РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Вацадзе Сергей Зурабович
доктор химических наук, профессор РАН
заместитель заведующего кафедрой органической химии
химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова

Чусов Денис Александрович
кандидат химических наук,
старший научный сотрудник группы
эффективного катализа ИНЭОС РАН

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Институт химии Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего профессионального образования
Санкт-Петербургского государственного университета

Защита диссертации состоится « 18 » октября 2016 г. в 11⁰⁰ часов на заседании Диссертационного совета Д 002.222.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на сайте ИОХ РАН
<http://zioc.ru/>

Автореферат разослан « ___ » _____ 2016 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д 002.222.01
доктор химических наук



Л.А. Родиновская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Соединения циклопропанового ряда представляют большой теоретический и синтетический интерес, обусловленный своеобразным строением, высокой структурной напряженностью трехчленного карбоцикла и его склонностью к специфичным процессам гомолитического, гетеролитического или согласованного раскрытия. Среди подобных превращений циклопропанов наиболее важными и синтетически ценными являются процессы циклопропил-аллильной трансформации, которые могут быть использованы в синтезе различных классов органических соединений.

Особый интерес эти процессы представляют в случаях фторсодержащих галогенциклопропанов за счет их способности претерпевать превращения с раскрытием цикла и сохранением атома фтора в продуктах реакции и получением разнообразных фторсодержащих ациклических, моно- и полициклических алкеновых структур. При этом легкость получения фторированных галогенциклопропанов из широкодоступных исходных соединений через реакции циклопропанирования олефинов фторсодержащими галогенкарбенами или карбеноидами делает синтетические методы, основанные на процессах раскрытия малых циклов, перспективной альтернативой методам прямого фторирования и методам, основанным на использовании других фторсодержащих синтонов.

Однако известные методы активации процессов циклопропил-аллильной трансформации (термолитический, сольволитический, активация под действием солей серебра) в случаях фторированных структур малоэффективны и требуют жестких условий проведения, вследствие чего эти реакции в большинстве случаев осложнены образованием значительных количеств побочных продуктов.

Цель работы. Целью диссертационной работы является разработка новых способов осуществления превращений *гем*-фторгалогенциклопропанов, прежде

всего ранее не известных методов каталитического инициирования таких процессов, изучение закономерностей этих превращений в зависимости от структуры циклопропанов и реакционных условий, а также выявление новых путей их практического использования в направленном синтезе фторорганических соединений различных классов.

Научная новизна. Разработан первый каталитический способ осуществления превращений *гем*-фторхлор- и *гем*-фторбромциклопропанов с раскрытием цикла по типу циклопропил-аллильной трансформации под действием соединений Cu^{I} в апротонных и протонных растворителях, а также в присутствии различных нуклеофильных субстратов с получением 2-фтораллилгалогенидов и функциональных фтораллильных структур. Выявлены основные закономерности и особенности протекания этих процессов в зависимости от строения исходных циклопропанов и реакционных условий.

Показано, что изомеризацией с раскрытием цикла алкил- и арилзамещенных *гем*-фторхлор- и *гем*-фторбромциклопропанов, их бициклических и спиросочлененных производных, катализируемой CuX ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$), CuCl/LiCl или ННС-комплексами Cu^{I} при нагревании в апротонных растворителях могут быть получены соответствующие 2-фтораллилхлориды или 2-фтораллилбромиды с выходами 60–99%. В аналогичных условиях 1-винил-2-фтор-2-хлорциклопропаны изомеризуются с образованием в качестве основных продуктов 2-фтор-5-хлорпента-1,3-диенов, а 2-фтор-2-хлор-1,1'-би(циклопропан) селективно превращается в (*E*)-6-хлор-2-фторгекса-1,3-диен.

Обнаружено, что при проведении катализируемых галогенидами меди (I) превращений *гем*-фторхлор- и *гем*-фторбромциклопропанов в присутствии *O*-,*N*-нуклеофильных субстратов (MeOH , H_2O , AcOH , NaOAc , HCO_2Na , HNR^1R^2) раскрытие цикла сопровождается процессами нуклеофильного замещения первично образующихся 2-фтораллилгалогенидов. В результате детального исследования и оптимизации этих процессов разработаны новые эффективные методы получения алкил-, арилзамещенных и циклических

2-фтораллиловых спиртов, метиловых эфиров, ацетатов, формиатов, первичных, вторичных и третичных аминов.

Продемонстрирована также принципиальная возможность использования в качестве нуклеофилов в катализируемых CuBr превращениях *гем*-фторбромциклопропанов с раскрытием цикла тиолов, сульфидов и енаминов с получением 2-фтораллилсульфидов, сульфидов или γ -фтор- γ,δ -непредельных кетонов соответственно.

Практическая ценность. Разработанный каталитический способ осуществления процессов циклопропил-аллильной трансформации *гем*-фторхлор- и *гем*-фторбромциклопропанов под действием соединений Cu^I представляет большой синтетический интерес для препаративного получения различных функциональных фтораллильных структур с ценными прикладными свойствами. В частности, на основе найденных превращений *гем*-фторгалогенциклопропанов нами разработаны простые эффективные методы синтеза 2-фтор-3-метилбут-2-ениламина — ключевого структурного фрагмента ряда биологически активных веществ, и новых фторированных аналогов противогрибковых и спазмолитических препаратов (нафтифина, циннаризина, флунаризина).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 3 статьи в научных журналах, рекомендуемых ВАК, и 5 тезисов докладов на научных конференциях.

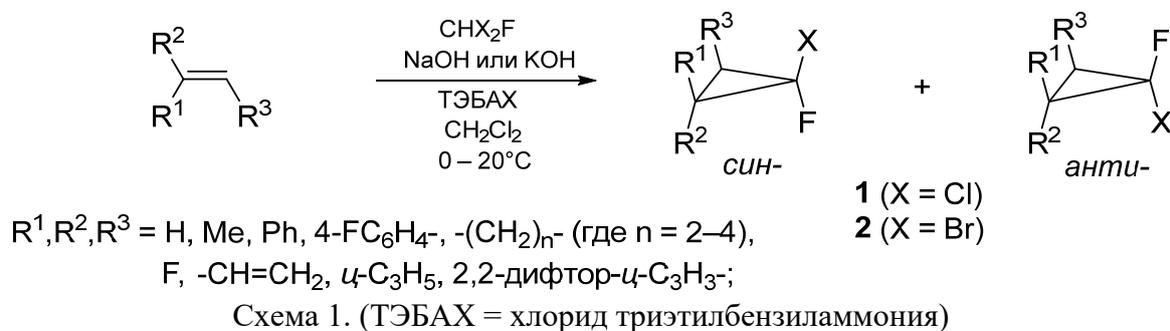
Апробация работы. Результаты диссертации были представлены на следующих конференциях: X Всероссийская конференция «Химия фтора 2015», Томск, 2–4 июня 2015 г.; “Molecular Complexity in Modern Chemistry MСМС-2014”, Russia, Moscow, September 13–19, 2014; Кластер конференций по органической химии «Оргхим-2013», Санкт-Петербург (пос. Репино), 17–21 июня 2013 г.; V Молодежная конференция ИОХ РАН, Москва, 28–29 марта 2012; XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, Волгоград, 25–30 сентября 2011.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 215 страницах и включает 151 схему, 16 таблиц и 2 рисунка. Работа состоит из введения, обзора литературы на тему «Методы получения фторорганических соединений на основе реакций раскрытия фторированных циклопропанов», обсуждения результатов, экспериментальной части и выводов. Список цитируемой литературы включает 228 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Получение *гем*-фторхлор- и *гем*-фторбромциклопропанов

Среди фторированных циклопропанов одними из наиболее доступных являются *гем*-фторхлор- и *гем*-фторбромциклопропановые структуры, легко получаемые карбеным циклопропанированием соответствующих олефинов при использовании фторхлор- или фторбромкарбенов, генерируемых из широко доступных источников — щелочным дегидрогалогенированием дихлорфтор- или дибромфторметана в условиях межфазного катализа (Схема 1).



Этим методом нами были получены различные алкил-, арил-, винил-, циклопропил-, фторзамещенные *гем*-фторхлор- и *гем*-фторбромциклопропаны и их бициклические и спиросочлененные производные из широко доступных олефинов (стирол, изобутилен, *транс*-1,2-бутен, циклогексен), либо олефинов, полученных по известным методикам. Во всех случаях фторгалогенциклопропанирование протекало с образованием смесей диастереомерных *син*- и *анти*-фторгалогенциклопропанов с преобладанием стерически более затрудненного *син*-изомера. Соотношение *син*/*анти*-изомеров

определяли по ^{19}F ЯМР и ГХ. Отнесение проводили на основании вицинальных КССВ $^1\text{H}-^{19}\text{F}$, $^{13}\text{C}-^{19}\text{F}$ либо двумерных корреляционных спектров $\{^{19}\text{F}-^{19}\text{F}\}$ -NOESY и $\{^1\text{H}-^{19}\text{F}\}$ -NOESY.

2. Реакции *гем*-фторхлор- и *гем*-фторбромциклопропанов с раскрытием цикла, катализируемые соединениями меди

2.1. Изомеризация *гем*-фторгалогенциклопропанов

Обнаружена способность галогенидов меди (I) катализировать изомеризацию *гем*-фторхлор- и *гем*-фторбромциклопропанов с раскрытием цикла по типу циклопропил-аллильной трансформации с получением 2-фтораллилхлоридов или 2-фтораллилбромидов.

Показано, что нагревание 2-фтор-2-хлор-1-фенилциклопропана **1a** в присутствии CuCl или смеси CuCl/LiCl в апротонных растворителях (MeCN, диоксане или диглиме) при 80–150°C приводит к полной конверсии **1a** с получением в качестве основных продуктов стереоизомерных (*Z*)- и (*E*)-2-фтор-3-фенилаллилхлоридов **3a**, а также небольших количеств 2-фтор-1-фенилаллилхлорида **4a** (Схема 2).

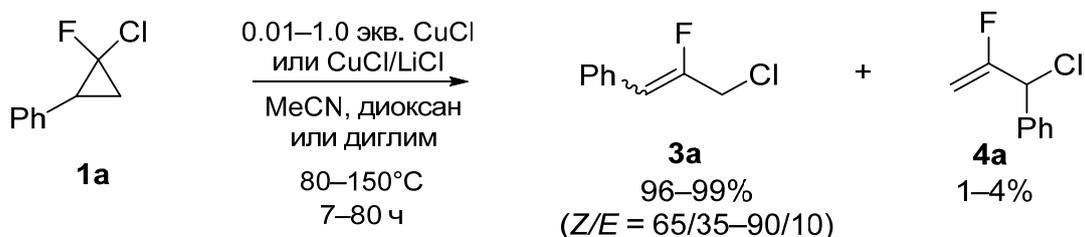


Схема 2

При этом соотношение (*Z,E*)-изомерных продуктов **3a** после достижения полной конверсии **1a** зависит от продолжительности реакции и количества используемого CuCl. Так, например, при использовании 0.2–0.5 экв. CuCl после 7 часов реакции конверсия *син*-изомера **1a** составляет 52–69% при практически полной конверсии *анти*-изомера **1a**, тогда как увеличение времени реакции до 20–50 часов или использование 1.0 экв. CuCl при времени реакции 7 часов обеспечивают полное превращение обоих изомеров. Увеличение продолжительности процесса после достижения полной конверсии **1a** приводит

к повышению содержания в смеси образующихся продуктов термодинамически наиболее стабильного *Z*-изомера **3a**, содержание которого возрастает с 64 до 89% при уменьшении количества *E*-изомера **3a** с 33 до 8%. Очевидно, что в ходе реакции происходят процессы обратимой изомеризации аллилхлоридов *Z*-**3a**, *E*-**3a** и **4a**, скорее всего через 1,3-аллильный сдвиг хлора.

Следует отметить, что в исследуемых превращениях **1a** наблюдается заметно бóльшая реакционная способность *анти*-**1a** по сравнению с *син*-**1a**, а также определенная корреляция на ранних стадиях процесса конверсии *анти*-**1a** с образующимся продуктом с (*Z*)-конфигурацией кратной связи *Z*-**3a** и конверсии *син*-**1a** с образующимся продуктом с (*E*)-конфигурацией кратной связи *E*-**3a**.

Полученные данные, в целом, согласуются с протеканием каталитических превращений **1a** в соответствии с известным электроциклическим механизмом циклопропил-аллильной трансформации, включающим разрыв галоген-углеродной связи и дисротаторное раскрытие циклопропанового кольца с поворотом заместителей, находящихся в *син*-положении к уходящему атому галогена, “внутри” раскрываемого цикла (Схема 3).

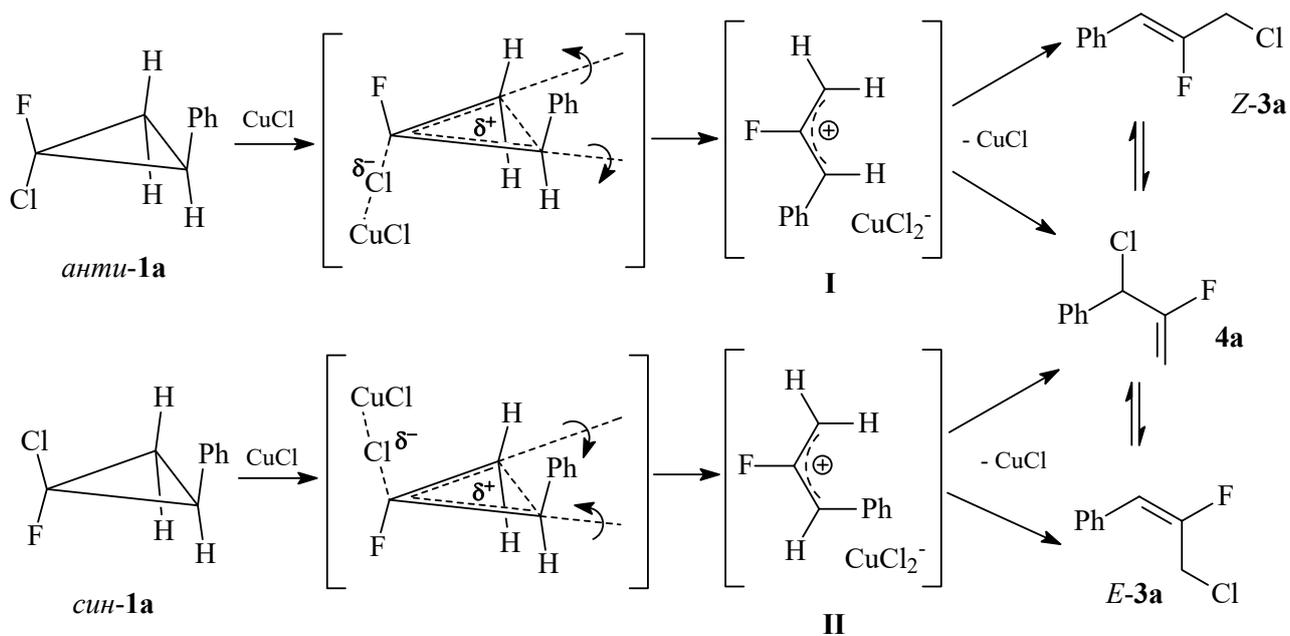
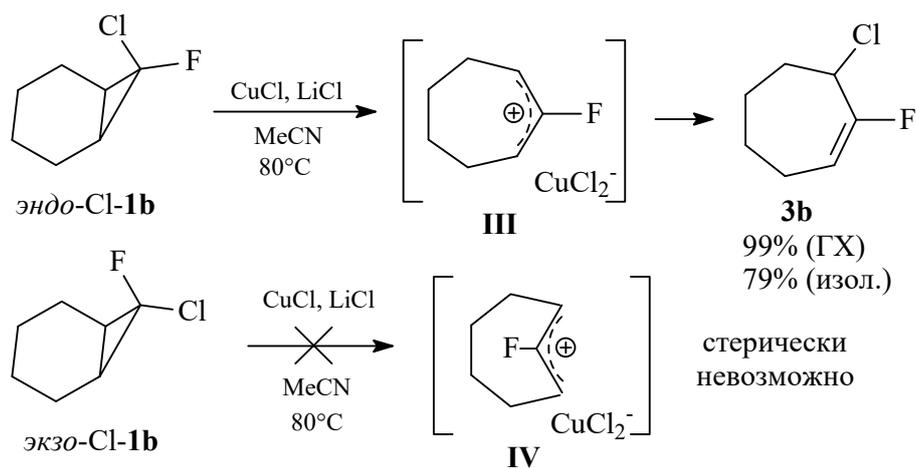


Схема 3

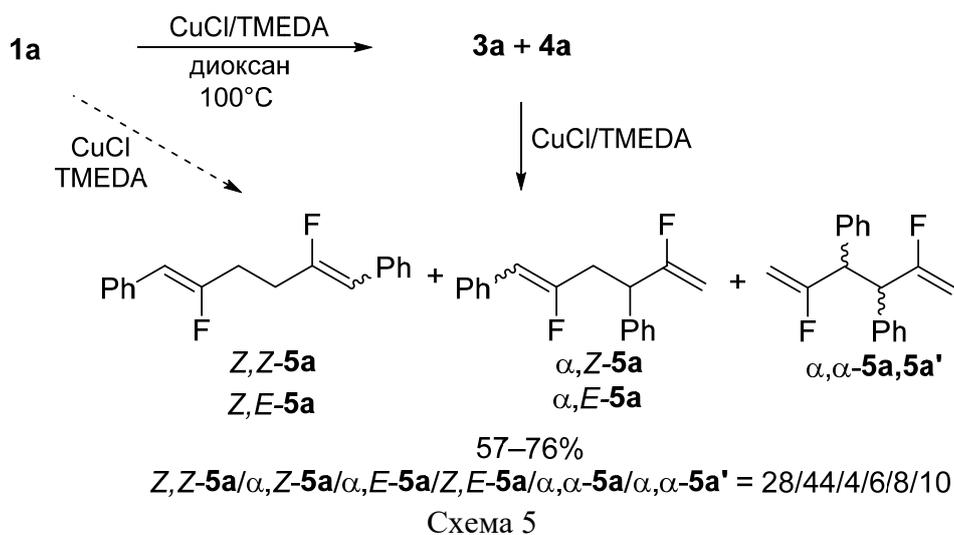
Этот механизм предполагает, что превращения *анти*-**1a** должны протекать через интермедиат **I**, давая конечный продукт *Z*-**3a** или **4a**, а *син*-**1a** — через интермедиат **II**, давая конечный продукт *E*-**3a** или **4a**. При этом бóльшая стерическая затрудненность **II** по сравнению с **I** может обуславливать наблюдаемые различия в реакционной способности *син*- и *анти*-изомеров **1a**.

Еще бóльшие различия в реакционной способности проявляются в случае скелетных превращений стереоизомерных 7-фтор-7-хлорбицикло[4.1.0]-гептанов **1b**. Так, при нагревании смеси 65% *эндо*- и 35% *экзо*-Cl-изомеров **1b** в MeCN в присутствии каталитических количеств CuCl и LiCl *эндо*-Cl-изомер практически количественно превращается во фторхлорциклогептен **3b**, в то время как *экзо*-Cl-**1b** в этих условиях не претерпевает заметных превращений (Схема 4).



Полученные данные хорошо согласуются с рассмотренным выше общим электроциклическим механизмом, предполагающим протекание перегруппировки *эндо*-Cl-**1b** через стерически не затрудненный интермедиат **III** (схема 5). В то же время, аналогичный разрешенный по симметрии согласованный путь перегруппировки *экзо*-Cl-**1b** с миграцией хлора должен предполагать образование стерически сильно затрудненного интермедиата **IV**, а альтернативный процесс с участием атома фтора не реализуется в используемых условиях из-за высокой прочности связи C–F.

Было исследовано влияние различных добавок и растворителей на протекание изомеризации **1a**. Показано, что при проведении реакции в диоксане или диглиме вследствие крайне низкой растворимости CuCl в этих растворителях требуется использование дополнительных количеств LiCl. Использование дополнительного лиганда *N,N,N',N'*-тетраметилэтилендиамина (TMEDA) при проведении реакции в диоксане приводит к образованию значительных количеств побочных димеров **5a** в виде смеси 6 изомеров (Схема 3).

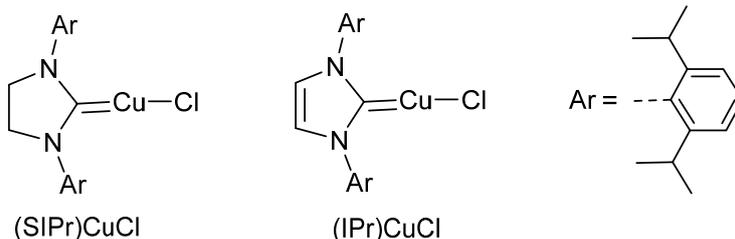


При этом нагревание реакционной смеси после достижения полной конверсии **1a** приводит к увеличению количества димеров **5a** в смеси продуктов реакции, что указывает на образование **5a** за счет вторичной реакции восстановительной димеризации 2-фтораллилхлоридов **3a**, однако не исключает их образование на стадии раскрытия циклопропанового кольца **1a**.

При использовании DMF в качестве растворителя изомеризация **1a** в присутствии 0.1–0.2 экв. CuCl полностью протекает за 5–10 час при 100°C, однако наблюдается образование побочных продуктов формальной димеризации фтораллильных радикалов **5a** с выходом 5–10%.

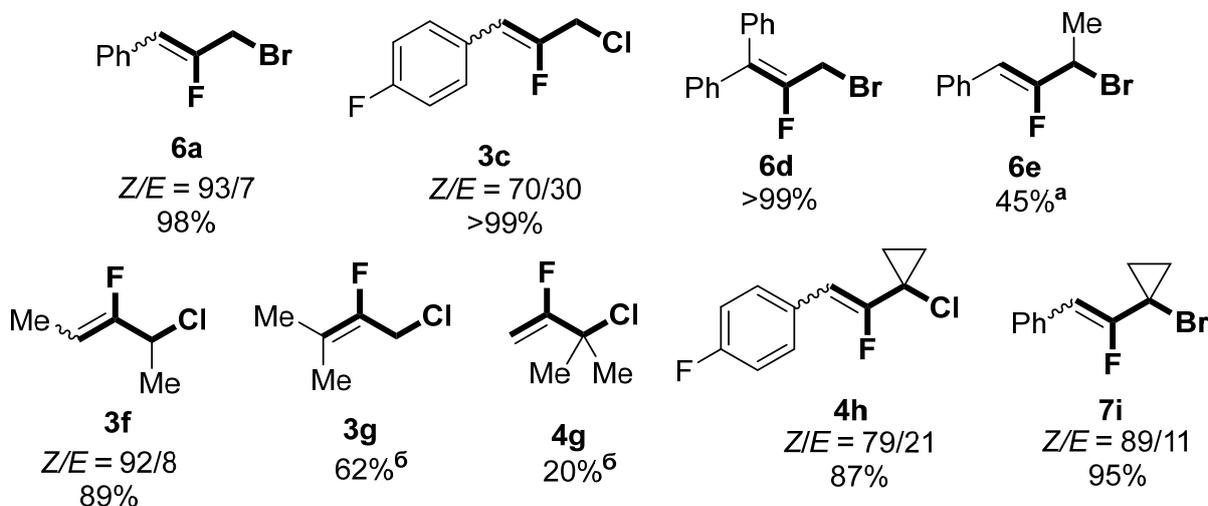
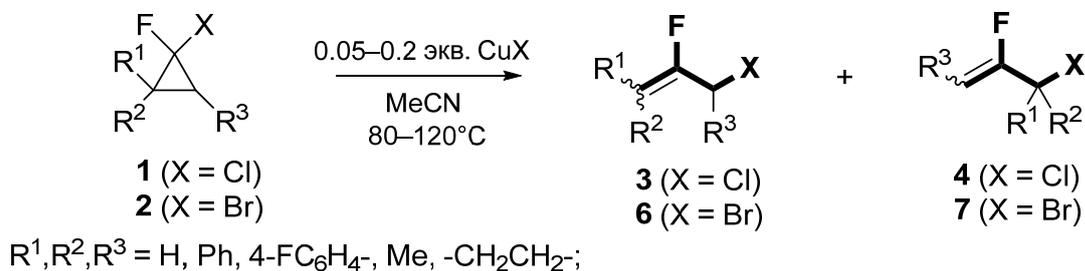
В отличие от CuCl NHC-комплексы (SIPr)CuCl и (IPr)CuCl не катализируют изомеризацию **1a** в MeCN при 80°C, в то время как в присутствии 0.10 экв. этих комплексов в диоксане, *o*-дихлорбензоле или CDCl₃ **1a**

полностью изомеризуется за 3–4 дня при 100°C, образуя 2-фтораллилхлориды **3a** с выходами >90%.



Добавление трифенилфосфина к CuCl приводит к потере ее активности в изученных превращениях, вероятно, вследствие образования инертного комплекса CuCl(PPh₃)₃.

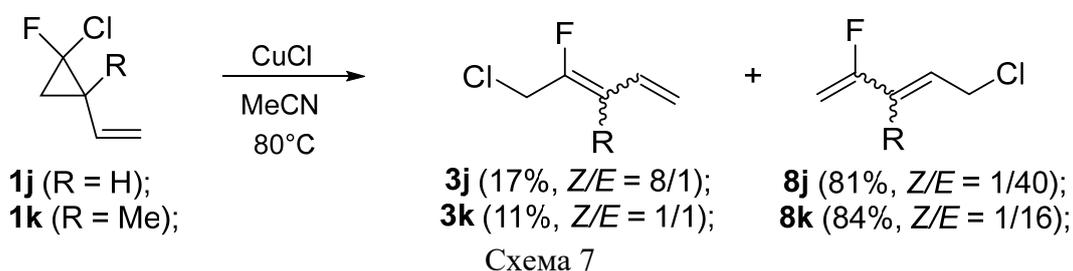
Разработанный метод каталитической изомеризации может быть использован для препаративного получения различных арил-, алкил-замещенных 2-фтораллилхлоридов и 2-фтораллилбромидов при проведении изомеризации соответствующих *гем*-фторхлор- или *гем*-фторбром-циклопропанов в присутствии CuX (X = Cl, Br) в MeCN при 80–120°C. Структуры и выходы полученных продуктов представлены на схеме 6.



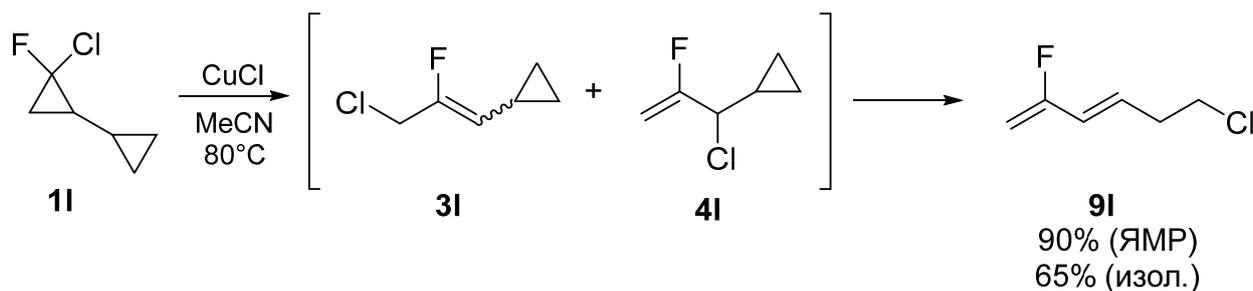
^a Выход по ЯМР для *Z*-**6e**; ^b Выход после фракционной перегонки смеси изомерных продуктов **3g** и **4g**;

Схема 6

Для некоторых типов циклопропанов изомеризация протекает специфичным образом. Так, винилциклопропаны **1j,1k** образуют типичные продукты циклопропил-аллильной изомеризации — соответствующие фторхлордиены **3j,k**, лишь в небольших количествах, а основными являются 2-фтор-5-хлорпента-1,3-диены **8j,k**, образующиеся в результате раскрытия циклопропанов **1j,k** с миграцией атома хлора к концевому атому углерода винильной группы или в результате изомеризации фторхлордиенов **3j,k** через [1,5]-сдвиг атома хлора (Схема 7):



В то же время, 2-фтор-2-хлор-1,1'-(бициклопропан) **1l** при нагревании в присутствии CuCl образует (*E*)-6-хлор-2-фторгекса-1,3-диен **9l** в качестве практически единственного продукта с высоким выходом за счет изомеризации промежуточных фтораллилхлоридов **3l,4l** по типу циклопропилкарбинил-гомоаллильной трансформации (Схема 8):



Проведение изомеризации циклопропанов **1j,k,l**, катализируемой CuCl, в присутствии *N*-фенилмалеимида или малеинового ангидрида приводит к получению циклоаддуктов **10j,k,11l** в результате перехвата диенофилом образующихся *in situ* диенов *E*-**8j,k,9l** (Схема 9):

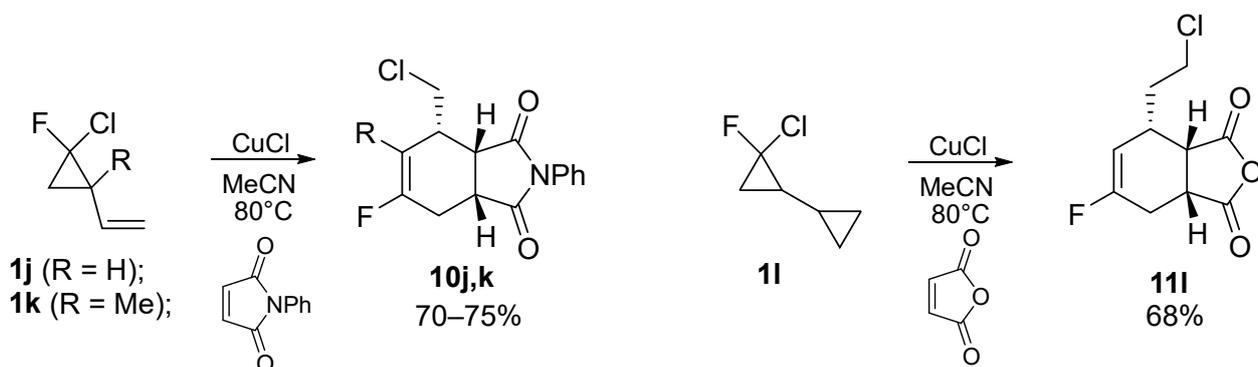


Схема 9

В случае 2-фтор-2-хлор-1-(4-фторфенил)спиро[2.3]гексана **1m** при нагревании в присутствии 0.10 экв. CuCl в MeCN при 80°C в течение 24 часов в качестве основного продукта образуется димер **12m** (Схема 10):

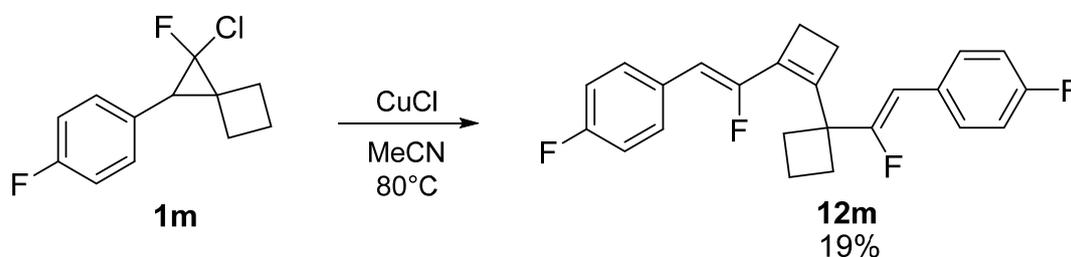


Схема 10

В случаях 1-фтор-1-хлорспиро[2.4]гептана **1n**, спиро[2.5]октана **1o**, 1,2-дифтор-2-хлор- и 1,2-дифтор-2-бром-1-фенилциклопропанов **1p, 2p** (Схема 11) в присутствии CuCl в MeCN при 80°C или смеси CuCl/LiCl в диоксане при 100°C наблюдается сильное осмоление реакционных смесей, вероятно, вследствие дегидрогалогенирования и/или полимеризации фтораллилгалогенидов как промежуточных продуктов изомеризации.

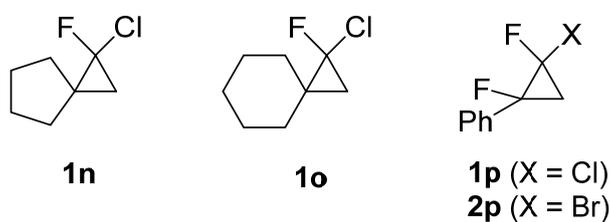


Схема 11

2.2. Раскрытие *гем*-фторгалогенциклопропанов в присутствии *O*-нуклеофилов

Катализируемые CuX превращения циклопропанов **1a,2a** в протонных растворителях (MeOH , AcOH , H_2O) или в присутствии *O*-нуклеофилов (NaOAc в AcOH или DMF , NaCO_2 в HCO_2H) приводят к образованию (2-фтораллил)метиловых эфиров **13a,14a**, 2-фтораллилацетатов **15a,16a**, формиатов **17a,18a** или спиртов **19a,20a** (Схема 12).

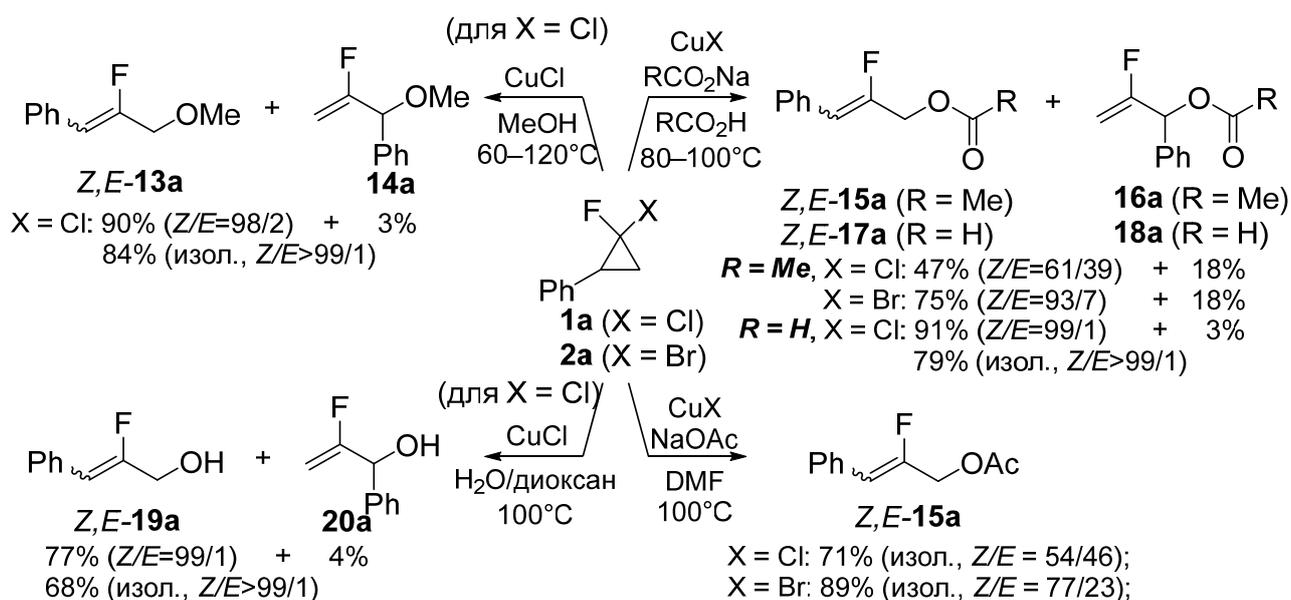


Схема 12

При этом обнаружено, что *O*-2-фтораллильные производные **13a–20a** образуются преимущественно в результате двухстадийного процесса, включающего изомеризацию циклопропанов **1a,2a** до аллилгалогенидов **3a,6a** с последующим нуклеофильным замещением атомов хлора или брома на *O*-нуклеофил. Так, образование значительных количеств промежуточных галогенидов **3a,6a** (до 50%) в условиях сольволиза **1a,2a** в MeOH , AcOH или водных средах обнаруживается даже при достижении полной конверсии исходных циклопропанов. При более длительном нагревании реакционной смеси галогениды **3a,6a** практически полностью превращаются в **13a–20a**. Проведение превращений **1a,2a** в присутствии дополнительного нуклеофила — RCO_2Na ($\text{R} = \text{H}$, Me), в AcOH , HCO_2H или DMF приводит к значительному

ускорению процессов нуклеофильного замещения, и в продуктах реакции галогениды **3a,6a** практически не обнаруживаются.

Сольволизом бициклогептана **1b** и 1,2-, 1,1-диметилциклопропанов **1f,g** в MeOH или AcOH в присутствии NaOAc, катализируемым CuCl, были получены соответствующие циклические и диметилзамещенные 2-фтораллиловые эфиры или ацетаты с выходами 14–89% (Таблица 1).

Таблица 1. Синтез алкилзамещенных *O*-2-фтораллильных производных

1b,f,g $\xrightarrow[\text{NaOAc/AcOH, 60-120}^\circ\text{C}]{\text{CuCl, MeOH}}$ **13,15** + **14,16**

$R^1+R^3=-(\text{CH}_2)_4-$, $R^2=\text{H}$ (**b**); $R^1=R^3=\text{Me}$, $R^2=\text{H}$ (**f**); $R^1=R^2=\text{Me}$, $R^3=\text{H}$ (**g**);

R				
Me	13b (71%) ^(a)	13f (74%) ^(b)	13g (14%) ^(b)	14g (30%) ^(b)
Ac	15b (75%)	15f (89%)	15g (14%)	16g (57%)

^a Выходы в расчете на *эндо*-Cl-**1b**; ^b *Z/E* = 85/15; ^B Выходы после разделения смесей изомерных продуктов фракционной перегонкой;

Процессы получения соответствующих спиртов прямым гидролизом **1b,f,g**, катализируемым CuCl, осложняются значительной долей побочных процессов дегидратации. Тем не менее, спирты **19b,f,g,20g** были получены разложением соответствующих ацетатов **15b,f,g,16g** действием K₂CO₃ в MeOH с выходами более 90% (Схема 13).

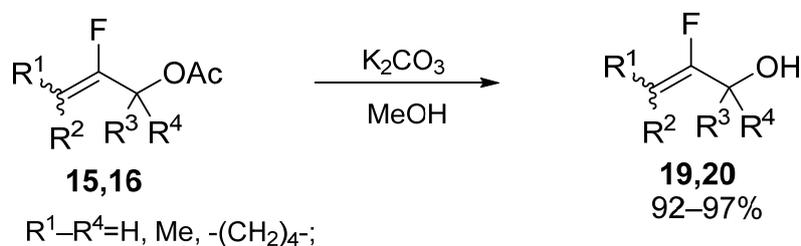


Схема 13

2.3. Превращения *гем*-фторгалогенциклопропанов в присутствии *N*-нуклеофилов

Катализируемые соединениями меди превращения *гем*-фторхлор- и *гем*-фторбромциклопропанов могут быть использованы для получения различных 2-фтораллиламинов.

Так, бициклогептаны *эндо*-Cl-**1b**, *эндо*-Br-**2b** при нагревании в присутствии каталитических количеств CuCl или CuBr и избытка морфолина **21a** в диоксане или DMSO при 100°C образуют *N*-(2-фторциклогепт-2-енил)морфолин **22ba** с выходами 74% и 95% соответственно (Схема 14).

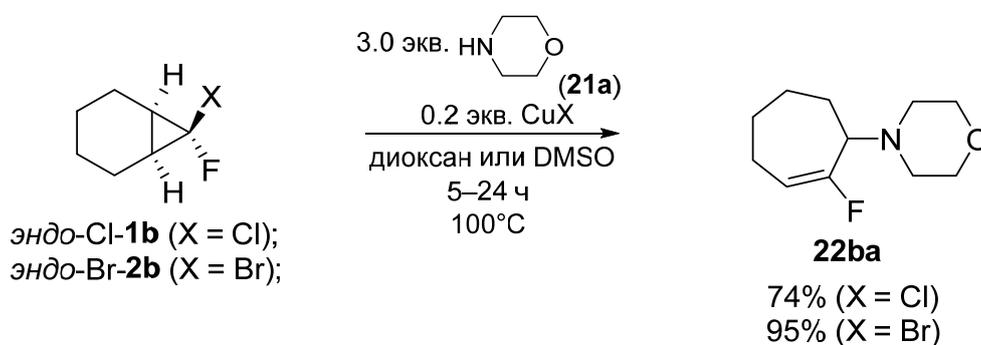


Схема 14

На примере *эндо*-Cl-**1b** было показано, что при уменьшении времени реакции или количества используемого морфолина до 1 экв. в смеси продуктов присутствует 2-фтораллилхлорид **3b** в количествах 13–44%, что позволяет предположить, что образование **22ba** происходит, как и в случае реакций в присутствии *O*-нуклеофилов (см. раздел 2.2), преимущественно в результате двухстадийного процесса, включающего изомеризацию *эндо*-Cl-**1b** с последующим нуклеофильным замещением.

При этом показано, что выходы 75–83% могут быть достигнуты при использовании NEt₃ или DIPEA (ди-*изо*-пропилэтиламин) в качестве оснований в случае аминирования с раскрытием цикла *эндо*-Br-**2b** в присутствии небольшого избытка морфолина (1.2 экв.) в диоксане или DMSO.

Установлено, что помимо галогенидов меди (I) катализировать процессы аминирования *гем*-фторбромциклопропанов могут также другие соединения меди (I) или (II). Так, при использовании в качестве катализаторов 0.20 экв.

Cu₂O, CuO, Cu(OAc)₂ или Cu(асас)₂ в диоксане в присутствии 1.2 экв. морфолина и 2.0 экв. NEt₃ при 100°C полная конверсия *эндо*-Br-**2b**, как и в случае CuBr, достигается за 5 часов, а выходы **22ba** составляют 74–84%.

Разработанные условия применимы для получения различных *N,N*-диалкил- и алкиларилзамещенных 2-фтораллиламинов аминированием с раскрытием цикла соответствующих 1-моно-, 1,1- и 1,2-дизамещенных алкил-, арил-*гем*-фторбромциклопропанов (Схема 15, метод А).

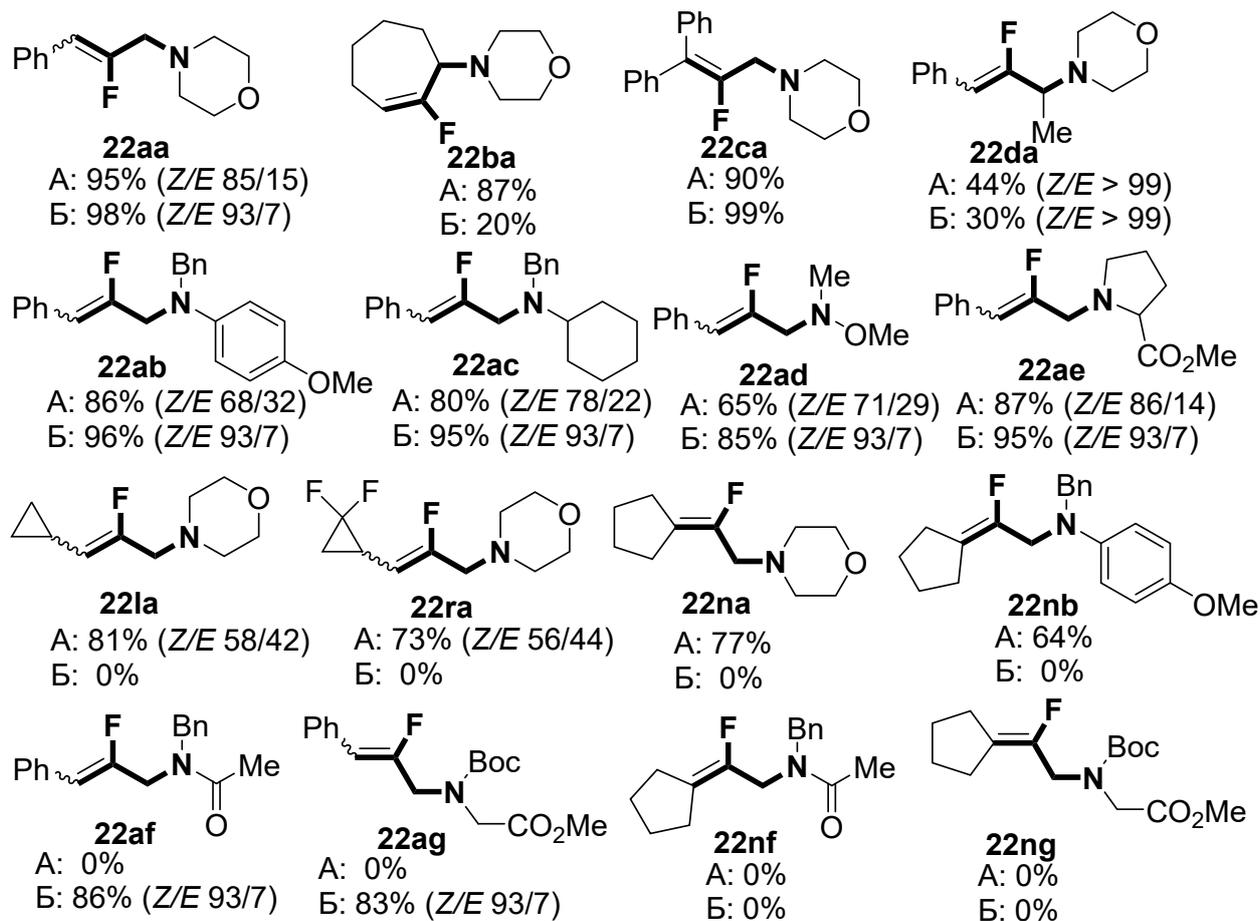
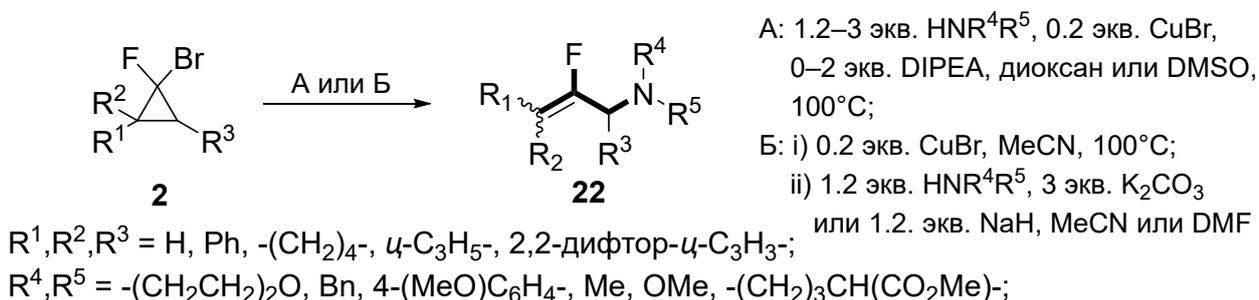


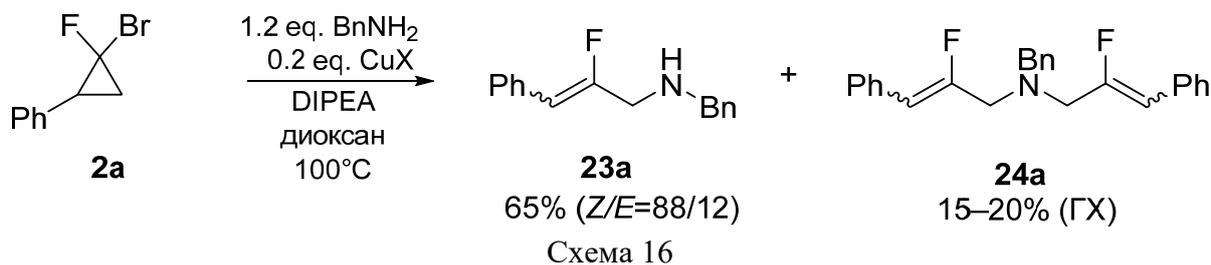
Схема 15

При этом, как следует из схемы 15, разработанный одностадийный метод А дает в ряде случаев более высокие выходы 2-фтораллиламинов по сравнению с двухстадийным методом, включающим предварительное получение 2-фтораллилбромидов катализируемой CuBr изомеризацией *гем*-фторбромциклопропанов (см. раздел 2.1) и их использование с выделением в чистом виде или *one pot* в реакциях с *N*-нуклеофилами. Принципиально важным является возможность получения соответствующих 2-фтораллиламиновых продуктов **22la,22na,nb,22ra** при раскрытии по методу А *гем*-фторбромспиро[2.4]гептана **2n** и 1,1'-(бициклопропанов) **2l,r**, для которых в условиях катализируемой CuBr изомеризации наблюдается полное протекание дегидрогалогенирования или вторичных изомеризационных превращений (см. раздел 2.1).

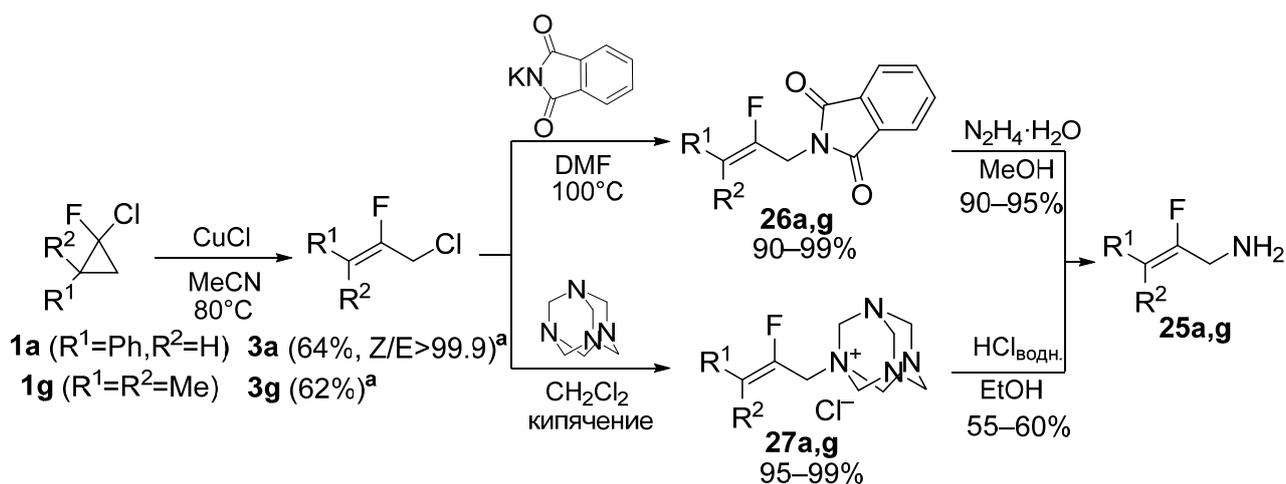
Для метода А при использовании в качестве нуклеофилов *N*-ацетил-*N*-бензиламина **21f** или метилового эфира *N*-(*трет*-бутилоксикарбонил)-глицина **21g**, нуклеофильность атома азота в которых сильно снижена за счет сопряжения с карбонильными группами, образования соответствующих продуктов аминирования, 2-фтораллиламидов или карбаматов не наблюдается. Вместо этого в случае фенилциклопропана **2a** основными являются аллилбромиды *Z,E*-**6a** и димер **5a**, а в случае спирогептана **2n** наблюдается полное осмоление реакционной смеси. При использовании более сильных оснований (K₂CO₃, NaN) происходит деактивация меди, вероятно, за счет образования прочных комплексов, и циклопропаны **2a,n** остаются полностью не прореагировавшими. Тем не менее, амид **22af** и карбамат **22ag** могут быть получены по двухстадийной схеме из фенилциклопропана **2a** с хорошими общими выходами (Схема 15, метод Б).

Далее была изучена возможность получения вторичных 2-фтораллиламинов каталитическим раскрытием *гем*-фторбромциклопропанов в присутствии первичных аминов в качестве нуклеофилов. Так, из фенилциклопропана **2a** в присутствии небольшого избытка VnNH₂ получен

продукт моноаллилирования **23a** с умеренным выходом в смеси с предполагаемым продуктом диаллилирования **24a** (Схема 16).



Для получения первичных 2-фтораллиламинов **25** может быть использована синтетическая схема, включающая промежуточное получение 2-фтораллилгалогенидов из *гем*-фторгалогенциклопропанов с последующим замещением атома галогена на аминогруппу по Габриэлю или Делепину (Схема 17).



Следует отметить, что 2-фтор-3-метилбут-2-ениламин **25g** находит широкое применение для получения новых агрохимикатов, потенциальных препаратов для лечения офтальмологических расстройств и противовоспалительных препаратов, а также соединений, проявляющих противовирусную активность.

2.4. Превращения *гем*-фторгалогенциклопропанов в присутствии *S,P,C*-нуклеофилов

На примерах реакций циклопропанов **2a** и *эндо*-**2b** продемонстрирована возможность использования тиолов, сульфидов и енаминов в качестве нуклеофилов в катализируемом CuBr раскрытии *гем*-фторбромциклопропанов.

Показано, что **2a** и *эндо*-**2b** при нагревании в DMF в присутствии CuBr и *n*-толилсульфината натрия в качестве нуклеофила образуют 2-фтораллилсульфонаты **28a,b** с высокими выходами (Схема 18). При использовании PhSH в присутствии DIPEA в качестве нуклеофила раскрытие цикла сопровождается образованием значительных количеств побочных продуктов, а выходы 2-фтораллилсульфидов **29a,b** заметно снижаются (Схема 18). Установлено, что нагреванием **2a** в присутствии CuBr и *N*-(циклопентенил)морфолина в качестве *C*-нуклеофила в DMF, DMSO, MeCN или диоксане может быть получен 2-(2-фтор-3-фенилаллил)циклопентанон **30a** (Схема 18). При этом реакция также осложнена образованием значительных количеств побочных продуктов, а выходы **30a** низки.

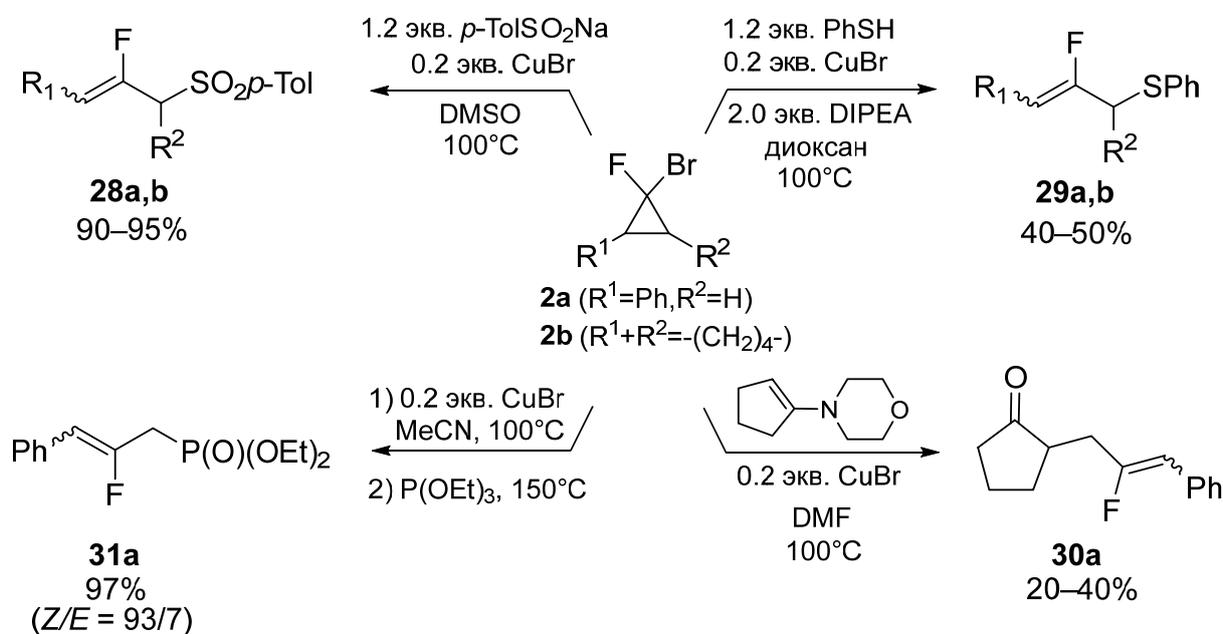


Схема 18

Как уже было показано выше, фосфины ингибируют катализируемые CuX превращения *гем*-фторгалогенциклопропанов с раскрытием цикла. Вследствие этого для получения *P*-фтораллильных производных раскрытием *гем*-фторгалогенциклопропанов требуется использование двухстадийной схемы, включающей изомеризацию с получением 2-фтораллилгалогенидов и последующее нуклеофильное замещение. В частности, этим способом был получен 2-фтораллилфосфонат **31a** с почти количественным выходом (Схема 18).

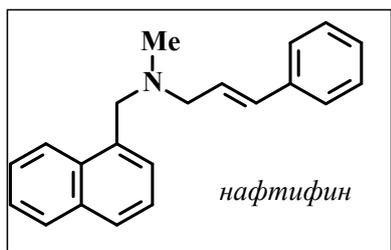
3. Синтетические применения процессов раскрытия *гем*-фторгалогенциклопропанов, катализируемых соединениями меди (I)

В связи с уникальным влиянием фтора на химические и биологические свойства органических молекул одним из перспективных подходов при синтетическом поиске новых лекарственных препаратов является направленный синтез и изучение новых фторсодержащих органических структур различных классов, а также модификация уже известных биологически активных соединений введением в их структуры атомов фтора.

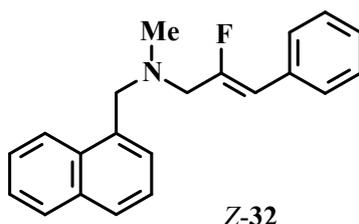
Нами был осуществлен синтез фторзамещенных и структурных аналогов противогрибкового препарата нафтифина, содержащих атомы фтора (избирательно или одновременно) в аллильном, фенильном и нафталиновом фрагментах, в том числе соединений, отличающихся стереохимической конфигурацией *N*-аллильных фрагментов, а также их структурных аналогов с диметил- и фторвинилзамещенными аллильными фрагментами.

С целью изучения влияния атомов фтора на противогрибковую активность фторированных аналогов нафтифина полученные соединения были переданы в Институт биохимии и физиологии микроорганизмов имени Г. К. Скрыбина РАН для проведения биологических испытаний *in vitro* против *Filobasidiella neoformans* IGC 3957 и *Candida albicans* JCM1542 (Схема 19).

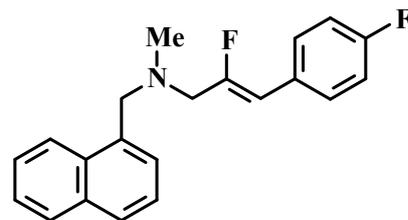
MIC(*F.n.*) - минимальная ингибирующая концентрация для *Filobasidiella neoformans* IGC 3957 (мг/мл)
 MIC(*C.a.*) - минимальная ингибирующая концентрация для *Candida albicans* JCM 1542 (мг/мл)



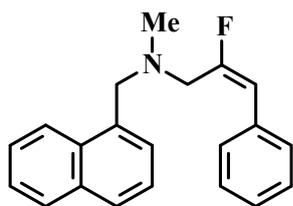
MIC(*F.n.*) = 0.12 мг/мл
 MIC(*C.a.*) = 0.6 мг/мл



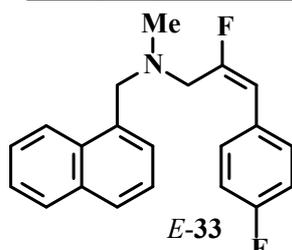
MIC(*F.n.*) = 0.03 мг/мл
 MIC(*C.a.*) = 0.3 мг/мл



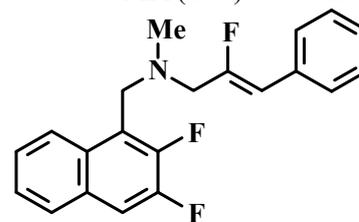
MIC(*F.n.*) = 0.15 мг/мл
 MIC(*C.a.*) > 0.6 мг/мл



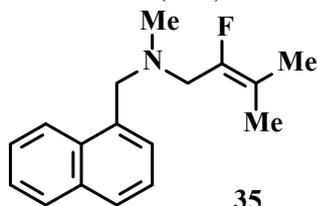
MIC(*F.n.*) = 0.6 мг/мл
 MIC(*C.a.*) > 0.6 мг/мл



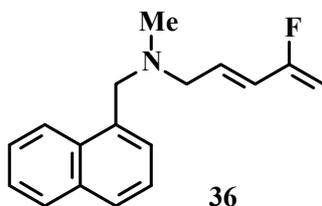
MIC(*F.n.*) > 0.6 мг/мл
 MIC(*C.a.*) = 0.15 мг/мл



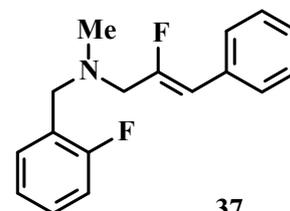
MIC(*F.n.*) > 0.6 мг/мл
 MIC(*C.a.*) > 0.6 мг/мл



MIC(*F.n.*) = 0.3 мг/мл
 MIC(*C.a.*) = 0.6 мг/мл



MIC(*F.n.*) = 0.3 мг/мл
 MIC(*C.a.*) > 0.6 мг/мл



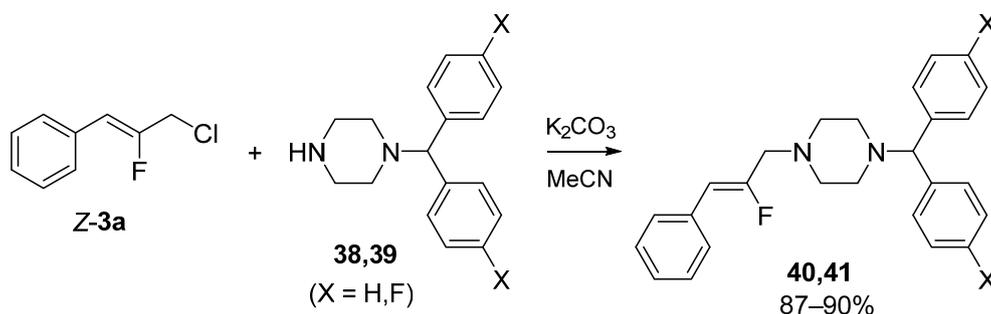
MIC(*F.n.*) = 0.03 мг/мл
 MIC(*C.a.*) = 0.6 мг/мл

Схема 19

При этом удалось показать, что практически все синтезированные соединения обладают противогрибковой активностью, сравнимой с активностью нафтифина. Так, введение атома фтора во 2-ое положение аллильного фрагмента нафтифина (соединение Z-32) приводит к возрастанию активности в 4 раза против *F. neoformans* и в 2 раза против *C. albicans*. Введение дополнительных атомов фтора в *para*-положение фенильной группы (соединение Z-33), в 2,3-положения нафтильной группы (соединение Z-34) либо изменение конфигурации кратной связи аллильного фрагмента (соединения E-32, E-33) приводят к снижению противогрибковой активности. Однако соединение E-33 с атомами фтора в аллильном и фенильном фрагментах и (E)-конфигурацией кратной связи обладает наибольшей активностью среди всех синтезированных в работе соединений против *C. albicans* — в 4 раза большей, чем у нафтифина. Замена циннамильного фрагмента нафтифина на

фторпренильный (соединение **35**) или фторпентадиенильный (соединение **36**) приводит к снижению активности. Обнаружено также, что соединение **37**, содержащее *орто*-фторфенильную группу вместо нафтильной, обладает, по сравнению с нафтифином, близкой активностью против *C. albicans* и в 4 раза большей активностью против *F. neoformans*.

Также был осуществлен синтез новых фторированных аналогов спазмолитических препаратов циннаризина и флунаризина, содержащих атом фтора во 2-ом положении аллильного фрагмента (Схема 20).



ВЫВОДЫ

- 1) Впервые установлена возможность каталитического осуществления процессов циклопропил-аллильной трансформации *гем*-фторхлор- и *гем*-фторбромциклопропанов под действием соединений Cu^I в апротонных и протонных растворителях, а также в присутствии различных нуклеофильных субстратов с получением 2-фтораллилгалогенидов и функциональных фтораллильных структур. Выявлены основные закономерности и особенности протекания этих процессов в зависимости от строения исходных циклопропанов и реакционных условий.
- 2) Показано, что алкил- и арилзамещенные *гем*-фторхлор- и *гем*-фторбромциклопропаны, а также их бициклические и спиросочлененные производные при нагревании в апротонных растворителях (80–150°C) в присутствии каталитических количеств CuX (X

= Cl, Br), CuCl/LiCl или NHC-комплексов Cu^I претерпевают циклопропил-аллильную изомеризацию с получением соответствующих 2-фтораллилхлоридов или 2-фтораллилбромидов с выходами 60–99%. В аналогичных условиях 1-винил-2-фтор-2-хлорциклопропаны изомеризуются с образованием в качестве основных продуктов 2-фтор-5-хлорпента-1,3-диенов, а 2-фтор-2-хлор-1,1'-(бициклопропан) селективно превращается в (*E*)-6-хлор-2-фторгекса-1,3-диен.

- 3) Установлено, что катализируемые CuX циклопропил-аллильные превращения *гем*-фторхлор- и *гем*-фторбромциклопропанов в присутствии *O*- или *N*-нуклеофильных субстратов (MeOH, H₂O, AcOH, NaOAc, HCO₂Na, HNR¹R²) сопровождаются процессами нуклеофильного замещения первично образующихся 2-фтораллилгалогенидов. В результате детального исследования и оптимизации этих процессов разработаны новые эффективные методы получения алкил-, арилзамещенных и циклических 2-фтораллиловых спиртов, метиловых эфиров, ацетатов, формиатов, первичных, вторичных и третичных аминов.
- 4) Показана возможность использования для получения 2-фтораллилсульфидов, сульфонов или γ -фтор- γ,δ -непредельных кетонов превращений *гем*-фторбромциклопропанов с раскрытием цикла, катализируемых CuBr в присутствии тиолов, сульфидов и енаминов.
- 5) На основе найденных превращений *гем*-фторгалогенциклопропанов разработаны простые эффективные методы синтеза 2-фтор-3-метилбут-2-ениламина — ключевого структурного фрагмента ряда биологически-активных веществ. Осуществлен синтез новых фторированных аналогов противогрибковых и спазмолитических препаратов (нафтифина, циннаризина, флунаризина).

Основные результаты диссертации изложены в работах:

1. M.A. Novikov, N.V. Volchkov, M.B. Lipkind, O.M. Nefedov. Copper(I)-catalyzed solvolysis of *gem*-chlorofluoro- and *gem*-bromofluorocyclopropanes. Preparation of 2-fluoroallylic ethers, esters and alcohols // *J. Fluorine Chem.* – **2015.** – V. 180. – P.131–143.
2. М.А. Новиков, Н.В. Волчков, М.Б. Липкинд, О.М. Нефедов. Каталитическая скелетная изомеризация *гем*-фторхлорциклопропанов под действием CuCl с получением фторхлоралкенов и фторхлоралкадиенов // *Изв. ак. наук, Сер. хим.* – **2013.** – №1. – С.71–82.
3. N. V. Volchkov, M.A. Novikov, M.B. Lipkind, O.M. Nefedov. CuCl-catalyzed isomerization of *gem*-chlorofluorocyclopropanes into chlorofluoroalkenes // *Mendeleev Comm.* – **2013.** – №1. – С.19-21.
4. М.А. Новиков, Н.В. Волчков, М.Б. Липкинд, О.М. Нефедов. Разработка методов получения 2-фтораллиловых спиртов и их производных на основе катализируемых галогенидами меди(I) сольволитических превращений *гем*-фторгалогенциклопропанов // *Тез. докл. X Всероссийской конференции «Химия фтора 2015»*, Томск – **2015.** – С. 106–108.
5. M.A. Novikov, N.V. Volchkov, M.B. Lipkind, O.M. Nefedov. Copper catalyzed cyclopropyl-allylic ring-opening transformations of *gem*-chlorofluoro- and *gem*-bromofluorocyclopropanes. Preparation of 2-fluoroallyl halides. // *Тез. докл. международной конференции “Molecular Complexity in Modern Chemistry MСМС-2014”*, Москва, Россия – **2014.** – С. 116.
6. М.А. Новиков, Н.В. Волчков, М.Б. Липкинд, О.М. Нефедов. Каталитические скелетные превращения *гем*-фторхлорциклопропанов под действием CuCl с получением функциональных фторхлоралкенов и фторхлоралкадиенов // *Тез. докл. Кластера конференций по органической химии «Оргхим-2013»*, Санкт-Петербург (пос. Репино) – **2013.** – С. 208.
7. М.А. Новиков, Н.В. Волчков, М.Б. Липкинд, О.М. Нефедов. Каталитические скелетные перегруппировки *гем*-фторхлорциклопропанов в присутствии

CuCl с получением функциональных фторалкенов и их использование в синтезе фторированных аналогов нафтифина // *Тез. докл. V Молодежной конференции ИОХ РАН*, Москва – **2012**. – С. 138–139.

8. М.А. Новиков, Н.В. Волчков, М.Б. Липкинд, О.М. Нефедов Каталитические превращения фторхлорциклопропанов под действием хлорида меди (I). Получение функциональных фторалкенов // *Тез. докл. XIX Менделеевского съезда по общей и прикладной химии*, Волгоград – **2011**. – Т. 1. – С. 322.