

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)**

Научный доклад об основных результатах подготовленной научно-
квалификационной работы (диссертации) по теме

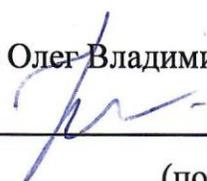
**ГЕНЕРАЦИЯ И СИНТЕТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ
СИЛИЛОКСИ(ГЕМ-ДИФТОР)ЦИКЛОПРОПАНОВ**

04.06.01 – «Химические науки»

02.00.03 – «Органическая химия»

Квалификация «Исследователь. Преподаватель-исследователь»

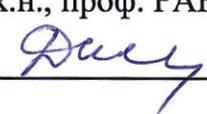
Исполнитель: Федоров Олег Владимирович



(подпись)

Научный руководитель: Дильман Александр Давидович

д.х.н., проф. РАН, зав. лаб. №8



(подпись)

Москва - 2018

Текст доклада предзащиты Федорова Олега Владимировича

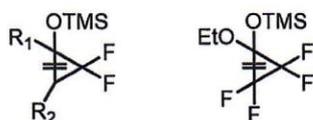
«Генерация и синтетическое использование силилокси(гем-дифтор)циклопропанов»

Слайд 1

Генерация и синтетическое использование силилокси-(гем-дифтор)циклопропанов

Федоров Олег Владимирович

Научный руководитель д.х.н., профессор РАН
Дильман Александр Давидович

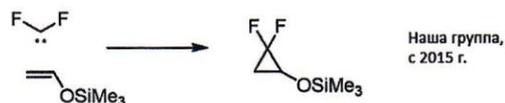


2018 г.

Добрый день, уважаемые слушатели, я представляю результаты работы по теме моей диссертации, которая посвящена изучению синтеза и трансформаций силилокси(гем-дифтор)циклопропанов.

Слайд 2

Введение



- практически не изучены
- умеренно стабильны

2

Геминальные дифторциклопропаны представляют собой важный класс соединений, интересных с синтетической точки зрения, как предшественники большого числа фторированных молекул, а также представляющих ценность для медицинской

химии и химии материалов. Значительный вклад в развитие химии дифторциклопропанов стали работы Долбиера. В своем фундаментальном обзоре 2003 года он описал методы синтеза и реакционную способность фторированных циклопропанов. *гем*-Дифторциклопропановый фрагмент отличается богатой реакционной способностью, в частности за счет процессов происходящих с раскрытием цикла, которое отличается региоселективностью, изменяемой в зависимости от условий и реагентов. Изучение трансформаций *гем*-дифторциклопропанов позволило разработать универсальные методы получения таких фторированных структур как, например, *гем*-дифтор кетоны, фторалкены, фторированные производные циклопентанона, соединения содержащие фтораллильный структурный фрагмент и многие другие моно- и ди- фторированные насыщенные и ненасыщенные производные. В настоящее время химия дифторциклопропанов интенсивно развивается, в частности благодаря тому, что некоторое время назад было предложено множество новых удобных дифторкарбеновых реагентов для получения дифторциклопропанов, что сделало эти структуры более доступными.

Характер реакционной способности и направления, по которым происходит трансформация дифторциклопропана значительно зависит от того, с какими функциональными группами связан циклический фрагмент. Одним из примечательных классов фторированных циклопропанов представляются силилокси(*гем*-дифтор)циклопропаны. Их особенностью является то, что они малоизучены, и в то время как представляют собой маскированный *гем*-дифторциклопропанол, они являются умеренно стабильными. На момент 2015 года трансформации с их участием были практически неизвестны. С 2015 года в нашей лаборатории ведется работа по поиску и изучению синтетических превращений силилокси-*гем*дифторциклопропанов.

Слайд 3

Предыдущие результаты



Концепт дифторгомологизации:

1. Получение силил-енолята кетона;
2. Дифторциклопропирование енолята;
3. Раскрытие дифторциклопропана в кислой среде.

«one pot»!

Kasobakov, M. D.; Levin, V. V.; Struchikova, M. I.; Dilman, A. D.
Org. Lett. 2015, 17, 760.

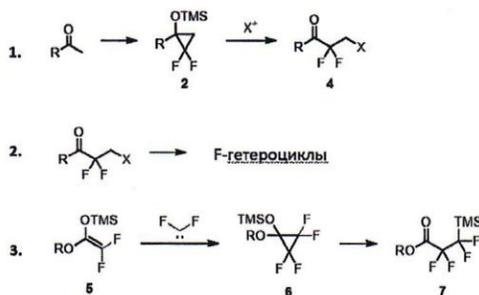
3

Так, некоторое время назад в нашей исследовательской группе был разработан концепт дифторгомологизации кетонов, основанный на получении силилокси-замещенных циклопропанов, с последующим раскрытием цикла при протонировании, что приводило к желаемым CF₂-гомологам. Помимо простоты превращения, удобство метода обеспечивает возможность осуществления всех стадий без замены реакционного сосуда.

Поскольку ключевой стадией этого процесса являлась атака электрофила, в данном случае протона, по связи циклопропана, в рамках дальнейшего развития направления нами было решено проварьировать природу электрофила.

Слайд 4 (задачи)

Задачи



4

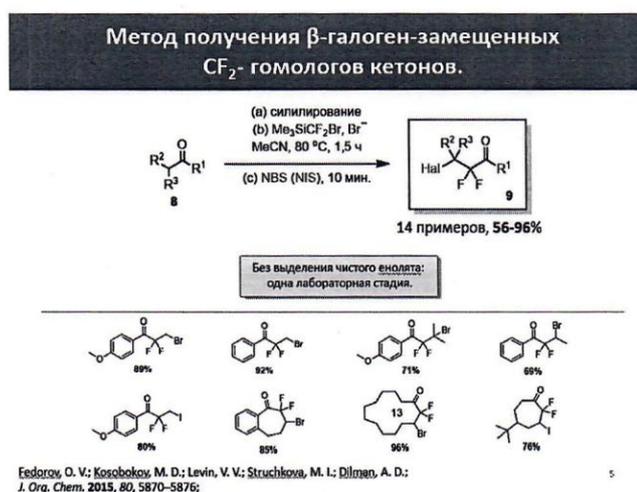
...нами было решено проварьировать природу электрофила. Это стало одной из первых задач представляемой работы. Нами были поставлены следующие цели:

1. Изучение трансформаций *гем*-дифторсилилоксициклопропанов в результате взаимодействия их с источниками электрофильного галогена.

2. Исследование свойств, а также поиск путей превращения получаемых α, α -дифтор-, β -галоген кетонов. Рассмотрение возможности их применения в качестве исходных блоков для сборки фторированных гетероциклических соединений.

3. А также изучение нового процесса перегруппировки фторированных циклопропанов, полученных присоединением дифторкарбена по двойной связи силилкетенацеталей. Создание и синтез на основе этого процесса нового кремниевого реагента для нуклеофильного фторалкилирования, и изучение его реакционной способности.

Слайд 5

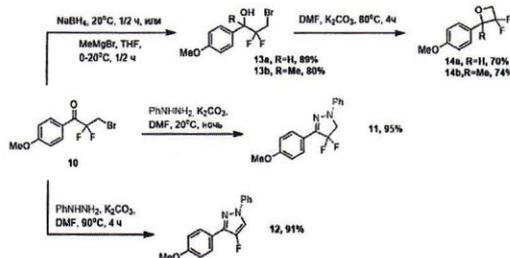


Fedorov, O. V.; Kosobokov, M. D.; Levin, V. V.; Struchkova, M. I.; Dillman, A. D.;
J. Org. Chem. 2015, 80, 5870-5876;

На основе разработанного нами метода дифторгомологизации, мы предложили метод трансформации кетонов в соответствующие β -галогензамещенные α, α -дифторкетоны. Метод включает в себя стадию силилирования кетона, дифторциклопропанирование енолята и галогенирование промежуточного силилоксидифторциклопропана. В результате оптимизации были найдены лучшие условия, позволившие нам синтезировать серию целевых веществ с выходами до 96%. Эффективность всего процесса определяется стадией присоединения дифторкарбена, а стадия галогенирования проходит быстро и селективно, за 10 минут при комнатной температуре, давая целевые продукты. В качестве источников галогена можно использовать бром, или такие источники электрофильных галогенов как ICl . Наиболее удобным с препаративной точки зрения оказались NBS и NIS. Все стадии процесса реализованы нами без выделения промежуточных продуктов, в одну лабораторную стадию.

Слайд 6

Реакции гетероциклизации



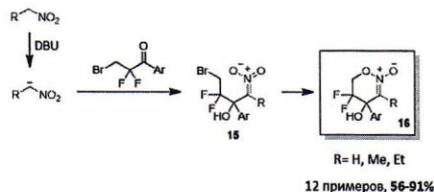
Fedorov, O. V.; Kosobokov, M. D.; Levin, V. V.; Struchkova, M. I.; Dilman, A. D.; *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5870–5876;

6

На следующем этапе работы мы изучали реакционную способность полученных кетонов. α,α -Дифтор- β -галогенкетоны могут рассматриваться как 1,3-дизэлектрофильные реагенты. При этом два атома фтора, присутствующие в их структуре, с одной стороны, повышают электрофильность карбонильной группы (по сравнению с нефторированными кетонами), а с другой – понижают активность фрагмента $\text{CH}_2\text{-X}$ в реакциях нуклеофильного замещения. Взаимодействие **10** с фенилгидразином в присутствии K_2CO_3 приводит к фтор-замещенным пиразолинам или пиразолам, в зависимости от условий проведения реакции. Присоединение по карбонильной группе гидрид-аниона или реагента Гриньяра дает соответствующие спирты **13**, которые под действием основания циклизуются в *гем*-дифторированные оксетаны **14**. Следует заметить, что в литературе не было описано до нас синтезов 3,3-дифторированных оксетанов такого типа, тогда как наш подход позволяет напрямую получать эти интересные продукты из простых кетонов.

Слайд 7

Тандемная циклизация в 6-членные нитронаты



В реакцию вступают: стерически незагруженные, преимущественно акцепторные арил-кетоны.
Условия: DBU, DMF (HMPA); $-10-20^\circ\text{C}$ 1.25 ч. Выделение при $\text{pH} = 6.5$.

Fedorov, O. V.; Levin, V. V.; Volodin, A. D.; Struchkova, M. I.; Korlyukov, A. A.; Dilman, A. D.; *Tetrahedron Letters* **2016**, *5*, 3639–3642

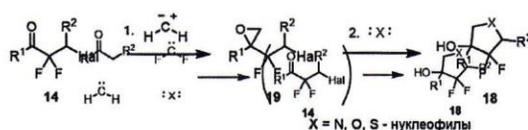
7

Нитросоединения также можно использовать в реакции сочетания с кетонами **9** как формальные 1,3-динуклеофилы. Депротонирование нитросоединения дает активный нитронат анион, который атакует по карбонильной группе соединения **9**, и после миграции атома водорода образующийся анион **15** способен циклизироваться за счет внутримолекулярного нуклеофильного замещения брома. Оптимальным основанием оказался DBU, а выделение необходимо производить при помощи буфера с pH 6.5, потому что получаемые нитронаты оказались нестабильны при экспозиции с основаниями. Реакции кетонов с нитрометаном и нитропропаном привели к пониженным выходам при стандартных условиях. Изменение растворителя на более полярный НМРА позволило значительно повысить выходы.

Разработанный нами метод позволяет получать *гем*-дифторированные нитронаты в две стадии из простых и широко доступных исходных соединений – кетонов и нитроалканов.

Слайд 8

Альтернативный подход к фторированным гетероциклам:



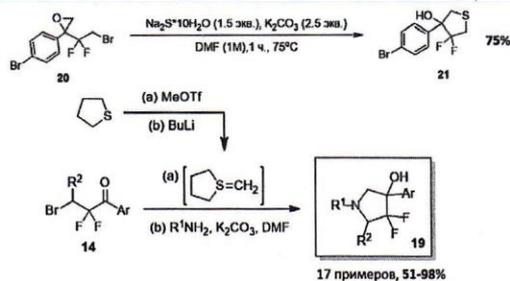
Сборка фторсодержащих гетероцилических соединений из кетонов, дифторкарбена и других простейших компонентов.

8

Далее мы предложили концепт сборки пятичленных фторированных гетероциклов из простых компонентов, таких как кетоны, дифторкарбен, 1,1 динуклеофилы. Ключевым интермедиатом являются кетоны X, для которых мы исследовали возможность эпексидирования с последующей реакцией эпексидов с N-, O-, и S- нуклеофилами для получения фторзамещенных гетероциклов. При взаимодействии с 1,1- динуклеофилами, эпексиды **19** выступают в роли 1,4- диэлектрофилов.

Слайд 9

Получение *gem*-дифторированных гидроксипирролидинов.



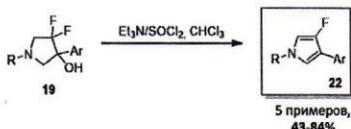
Преобразование реализовано в две стадии; метод мало чувствителен к природе первичного амина, возможно получение гидрокситиофенов.

Fedorov, O. V.; Struchkova, M. I.; Dillman, A. D.; *J. Org. Chem.* 2017, 82 (6), 3270–3275

Была синтезирована серия эпоксидов **19** в оптимальных условиях и после выделения соединения **19** были введены в реакцию циклизации с первичными аминами. Реакция легко протекает при повышенной температуре в присутствии карбоната калия. Небольшой избыток амина (1.5 экв.) был необходим для осуществления полной конверсии эпоксида. Целевые продукты **18** являются основными продуктами реакции, побочных продуктов не было обнаружено. Реакция достаточно универсальна, выходы высоки и незначительно зависят от природы выбранного первичного амина, так, даже стерически затрудненный 1-адамантиламин привел к отличному выходу целевого пирролидина. Разные линейные, разветвленные, стерически затрудненные амины использовались для проведения этой реакции. Было показано, что использование сульфид-аниона в качестве 1,1- нуклеофила в реакции с эпоксидами **19** позволяет получать фторированные тетрагидротиофены

Слайд 10

Реакции элиминирования.

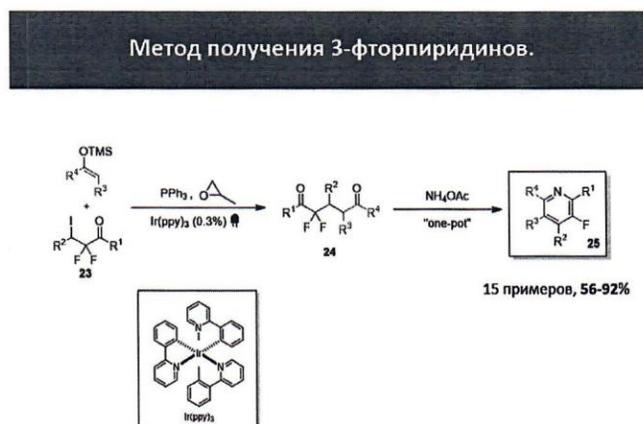


Процесс не останавливается на дегидратировании; происходит одновременное элиминирование воды и HF.

Fedorov, O. V.; Struchkova, M. I.; Dillman, A. D.; *J. Org. Chem.* 2017, 82 (6), 3270–3275

Было проведено изучение реакций элиминирования из полученных насыщенных пятичленных гетероциклов. Обнаружено, что при действии дегидратирующих агентов процесс не останавливается на дегидратировании, и легко происходит одновременное элиминирование воды и HF.

Слайд 11

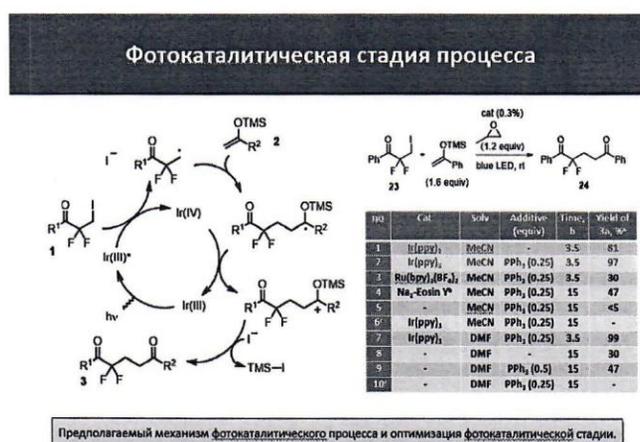


Scherbinina S.I., Fedorov O. V., Levin, V. V., Kokorekin V. A., Struchkova M. I., and Dilman, A. D.; *J. Org. Chem.*, 2017, 82 (24), pp 12967–12974

11

Нами был предложен концепт синтеза 3-фторпиридинов (схема 16), согласно которому йодкетоны сочетаются с другими простыми кетонами и аммиаком в одну экспериментальную стадию. Ключевая стадия формирования C-C связи происходит по реакции между йодидом и силил-енолятами у условиях фоторедокс-катализа.

Слайд 12



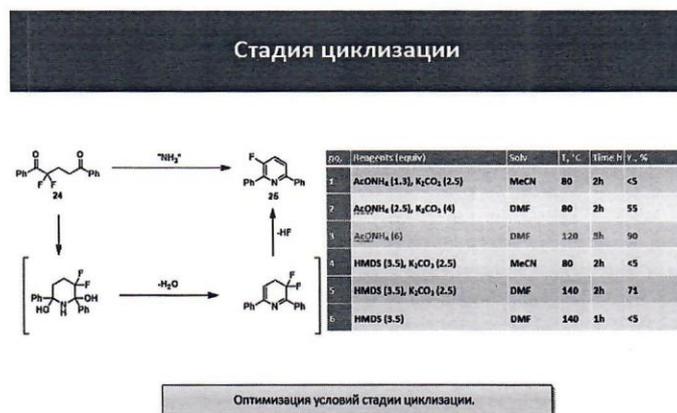
Scherbinina S.I., Fedorov O. V., Levin, V. V., Kokorekin V. A., Struchkova M. I., and Dilman, A. D.; *J. Org. Chem.*, 2017, 82 (24), pp 12967–12974

12

Сначала на модельных субстратах полученных из ацетофенона, была изучена реакция их фотокатализируемого сочетания. Реакционная масса, содержащая 0.3 мол.% *fac*-Ir(ppy)₃ облучалась синими светодиодами с $\lambda = 450$ нм, при поддержании постоянной

температуры в 25°C внешним охлаждением. В DMF реакция протекает быстрее, чем в ацетонитриле, и приводит к количественным выходам целевого дикетона.

Слайд 13



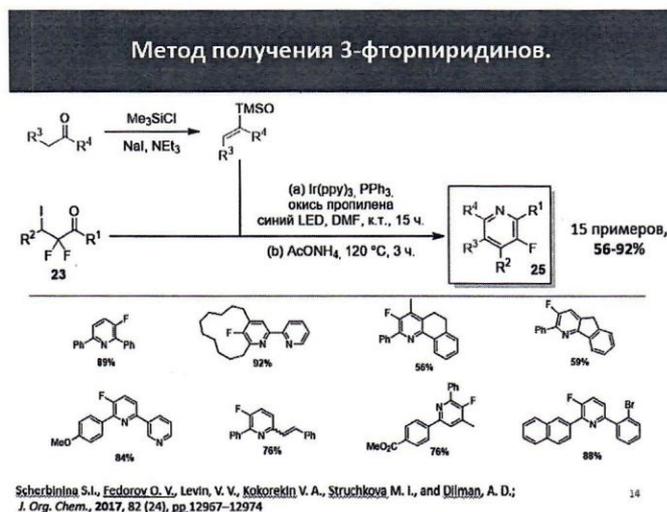
Scherbinina S.I., Fedorov O.V., Levin, V.V., Kokorekin V. A., Struchkova M. I., and Dilman, A. D.; *J. Org. Chem.*, 2017, 82 (24), pp 12967–12974

13

Нами была изучена трансформация промежуточного кетона 24 в 3-фторпиридин (таблица 4). Для полной конверсии всех промежуточных продуктов реакции в целевой пиридин 25 требуются повышенная температура.

“One-pot” метод, который заключается в прибавлении избытка ацетата аммония к реакционной смеси после фоторедокс-катализируемого сочетания, с последующим нагреванием позволил получить пиридин 25 с выходом 90% в пересчете на исходный йодкетон. Проведение реакции в одну лабораторную стадию, без выделения промежуточного дикетона значительно упрощает процесс.

Слайд 14



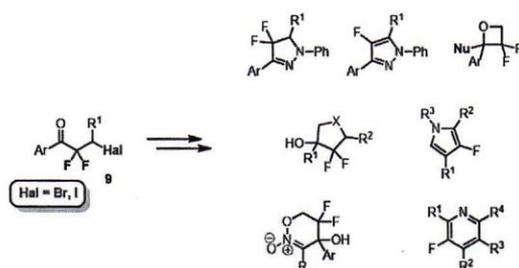
14

Поскольку силилирование кетонов протекает количественно, мы отказались от стадии предварительной очистки енолятов и предложили метод, в котором сырой продукт силилирования кетонов сразу вводится в фотокаталитическую реакцию с йодкетонами. Предложенный метод достаточно универсален, и различные первичные и вторичные йодиды дают целевые 3-фторпиридины с хорошими выходами. Важной отличительной чертой метода является разнообразие возможных полизамещенных 3-фторпиридинов. Он позволяет получить практически любую желаемую комбинацию заместителей, что делает этот метод довольно общим.

Важными моментами, на которые хотелось бы обратить внимание, является то, что обычными фторалкилирующими агентами в такого рода фотокаталитических превращениях являются перфторалкил иодиды, тогда как удаление электроноакцепторных фторов даже на одно CH_2 звено ухудшает реакционную способность таких иодидов. В нашем случае, активность бета иод кетона оказалась выше, чем модельного 1-иодо-2,2,2-трифторэтана.

Слайд 15

α, α -Дифтор- β -галогенкетоны как исходные блоки в гетероциклической химии:



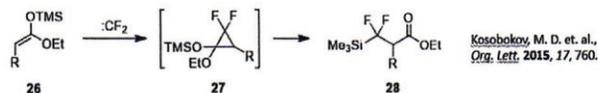
α, α -Дифтор- β -галогенкетоны 9 - предшественники в синтезе фторированных гетероциклов.

Подводя итог этой части работы, можно сказать, что мы показали, что исследуемые кетоны действительно являются ценными прекурсорами в синтезе фторированных гетероциклических соединений.

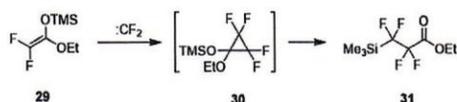
Слайд 16

Перегруппировка силил-ацеталей:

Предыдущие исследования



Настоящая работа

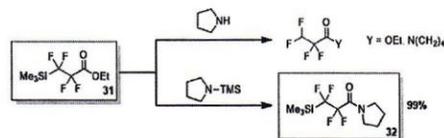
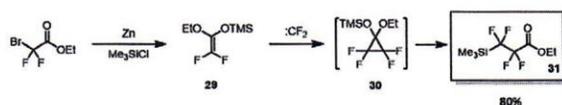


16

Ранее в нашей группе было показано, что при взаимодействии силилкетенацеталей **26**, полученных из сложных эфиров, с дифторкарбеном промежуточно образующийся дифторциклопропан **В** неустойчив и самопроизвольно перегруппировывается в продукт **28** с силилдифторметильной группой. В настоящей работе представлялось интересным применить этот процесс к дифторзамещенному кетенацеталу с образованием нового фторкремниевого реагента **31**.

Слайд 17

Получение фторкремниевого реагента:



Fedorov, O. V.; Struchkova, M. I.; Dillman, A. D.; *J. Org. Chem.* 2016, 81, 9455–9460;

17

Этилбромдифторацетат был введен в реакцию с цинком и триметилхлорсиланом, что позволило получить силилкетенацеталь **31** с выходом порядка 40%. Сырой продукт реакции получения силилкетенацетала ввели в реакцию с (бромдифторметил)триметилсиланом и НМРА в качестве активатора в сухом

дихлорметане. После выделения и очистки перегонкой в вакууме выход силана составил 80%.

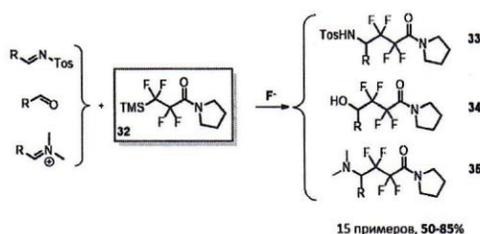
Ключевой стадией процесса является перегруппировка промежуточного неустойчивого циклопропана 30. Дифторкарбен, генерируемый из TMSCF_2Br в присутствии НМРА легко присоединяется по донорной связи силилкетенацетала

Таким образом, мы разработали подход к получению нового фторкремниевого реагента, содержащего CF_2CF_2 -звено. Особенностью этого подхода по сравнению с другими методами получения тетрафторэтилен-содержащих соединений является то, что в этом процессе создается С-С связь между двумя CF_2 фрагментами.

Мы предприняли попытку использовать силан в реакции нуклеофильного фторалкилирования бензальдегида, однако получили сложную смесь продуктов, из-за лабильности эфирной группы. Принимая во внимание большую стабильность амида по сравнению с эфиром мы решили модифицировать силан заменив эфирную группу на амид непосредственно в реагенте. Трансформации функциональных групп фторированных силанов должны производиться в ненуклеофильных условиях, иначе происходит легкое расщепление связи С-Si. Взаимодействие силана 31 с пирролидином привело к образованию смеси протодесилилированных продуктов, однако реакция 31 с триметилсилилпирролидином в пентане протекает количественно и позволяет получать силан 32 с выходом 99%.

Слайд 18

Реакции нуклеофильного фторалкилирования:



Был получен новый класс реагентов для введения C_2F_4 -функционального фрагмента в молекулу.

В оптимальных условиях серия альдегидов была введена в реакцию с силаном 32. В реакцию вступают ароматические и гетероароматические альдегиды, давая продукт

присоединения с хорошими выходами. Коричный альдегид и енолизуемые субстраты также показали хорошую реакционную способность. Кроме альдегидов была показана возможность проведения аналогичной реакции силана 32 с иминиевыми солями и N-тозил имидами. Предложенный нами реагент удобен для введения тетрафторэтиленового фрагмента в молекулу, и легко реагирует с такими активными субстратами как альдегиды и азометины.

Слайд 19

Список публикаций.

1. Fedorov, O. V.; Kosobokov, M. D.; Levin, V. V.; Struchkova, M. I.; Dilman, A. D.; *J. Org. Chem.* 2015, **80**, 5870–5876
2. Fedorov, O. V.; Struchkova, M. I.; Dilman, A. D.; *J. Org. Chem.* 2016, **81**, 9455–9460;
3. Fedorov, O. V.; Levin, V. V.; Volodin, A. D.; Struchkova, M. I.; Korlyukov, A. A.; Dilman, A. D.; *Tetrahedron Lett.* 2016, **5**, 3639–3642
4. Fedorov, O. V.; Struchkova, M. I.; Dilman, A. D. *J. Org. Chem.* 2017, **82**, 3270–3275
5. Scherbinina, S. I., Fedorov, O. V., Levin, V. V., Kokorekin, V. A., Struchkova, M. I., Dilman, A. D.; *J. Org. Chem.*, 2017, **82**, 12967–12974

19

Результаты проделанной работы отражены в представленных на слайде публикациях,

Слайд 20

The Fourth International Scientific Conference "Advances in Synthesis and Complexing" Moscow, Russia, 24–28 April 2017

«Synthesis of fluorinated heterocyclic compounds starting from α,α -difluoro- β -halogenketones», Fedorov, O. V., Levin, V. V., Dilman, A. D.

Winter School on Organic Chemistry "Modern Trends in Organic Chemistry" WSOC-2016

«Использование реакции дифторгомологизации кетонов для синтеза фтор-замещенных гетероциклов», Олег Федоров, Михаил Кособоков, Виталий Левин, Марина Стручкова, Александр Дильман.

BOSS XV 15th Belgian Organic Synthesis Symposium, July 10–15, 2016 - Antwerp, Belgium

«Difluorohomologation of Carbonyl Compounds», Oleg V. Fedorov, Mikhail D. Kosobokov, Vitalij V. Levin and Alexander D. Dilman.

International Congress on Heterocyclic Chemistry KOST-2015, October 18–23, 2015 - Moscow, Russia

«Synthesis of fluorine-substituted heterocycles using difluorocarbene», Alexander D. Dilman, Oleg V. Fedorov, Mikhail D. Kosobokov, Vitalij V. Levin.

IV Всероссийская конференция по органической химии, 2015 – Москва

«Метод получения β -галоген-замещенных CF₂-гомологов кетонов», Олег Федоров, Михаил Кособоков, Виталий Левин, Марина Стручкова, Александр Дильман

20

А также в ходе устных и стендовых докладов на всероссийских и международных конференциях.

Выводы

1. Предложен удобный метод получения α,α -дифтор- β -галогенкетонов из легкодоступных кетонов посредством генерации силилокси-гем-дифторциклопропанов последующим галогенированием.
2. Показано, что α,α -дифтор- β -галогенкетоны являются удобными синтетическими предшественниками в синтезе фторзамещенных гетероциклических соединений.
3. Предложен метод получения 5,5-дифторзамещенных шестичленных нитронатов, путем сочетания α,α -дифтор- β -бромкетонов с нитроалканами.
4. Предложен подход к получению 3-гидрокси-4,4-дифторзамещенных пирролидинов и тетрагидротиофенов путем трансформации карбонильной группы в эпоксидный фрагмент с последующей реакцией эпоксидов с аминами или сульфид-анионом.
5. Разработан подход к получению полизамещенных 3-фторпиридинов. Метод включает фоторедокс-катализируемую реакцию α,α -дифтор- β -йодкетонов с силиловыми эфирами енолов в присутствии $\text{fac-Ir}(\text{ppy})_3$ при облучении синим светом, с последующей циклизацией 1,5-дикетона под действием ацетата аммония.
6. Разработан новый фторкремниевый реагент, содержащий тетрафторэтиленовое звено. Ключевой стадией его получения присоединение дифторкарбена по двойной связи силилкетенацетала, с последующей перегруппировкой циклопропана с раскрытием цикла. Реагент был использован для проведения нуклеофильного фторалкилирования альдегидов и азометинов в присутствии фторид-аниона.

21

По результатам работы можно сделать выводы, которые представлены на слайде.

Спасибо за внимание!