

На правах рукописи



Хорошилова Олеся Валерьевна

ПРЕВРАЩЕНИЯ ТРИФТОРМЕТИЛЗАМЕЩЕННЫХ КАТИОНОВ БЕНЗИЛЬНОГО
ТИПА, ГЕНЕРИРУЕМЫХ ИЗ ПРОИЗВОДНЫХ ТИОФЕНА, ФУРАНА И БЕНЗОЛА

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Санкт-Петербург – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Васильев Александр Викторович

Официальные
оппоненты: **Анисимова Надежда Александровна**
доктор химических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна», профессор
Колтунов Константин Юрьевич
доктор химических наук, федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр «Институт катализа им. Г.К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук», ведущий научный сотрудник

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

Защита состоится 5 июня 2024 года в 16-00 часов на заседании диссертационного совета 24.2.383.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)» по адресу: 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, дом 24-26/49 литера А, Белоколонный зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета), <https://technolog.edu.ru/filecat/487>

Отзывы на автореферат в двух экземплярах, заверенные печатью, просим отправлять по адресу: 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, дом 24-26/49 литера А, Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Ученый совет, e-mail: dissowet@technolog.edu.ru

Автореферат разослан «___» 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Григорьева Татьяна Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Органические соединения, содержащие пятичленные ароматические гетероциклические фрагменты, широко распространены в природе. Принимая участие в ключевых биохимических процессах, такие соединения выполняют функции необходимые для существования живых организмов. Более того, гетероциклы, являясь биоизостерами бензола, позволяют улучшать физико-химические свойства целевой молекулы при сохранении или даже увеличении необходимой биологической активности. По этим причинам многочисленные лекарственные препараты на основе ароматических гетероциклических соединений разработаны для всех социально значимых терапевтических областей, включая самые известные сердечно-сосудистые и метаболические заболевания, расстройства центральной нервной системы, а также лечение рака, воспалений, язв и инфекций и т.д. Однако в последние годы всё большее значение приобретает поиск новых антимикробных агентов в связи с растущей устойчивостью бактерий к антибиотикам.

Тиофеновое кольцо является неотъемлемой частью широко используемых антибиотиков Цефокситина и Темоциллина, а также таких противогрибковых средств как Сертаконазол и Тиоконазол (Рисунок 1). Поэтому ряд последних исследований посвящен синтезу и изучению антимикробной активности новых производных тиофена, включая недавно выделенные природные соединения, тиофен-содержащие металлоорганические комплексы, олигомерные и полимерные материалы.

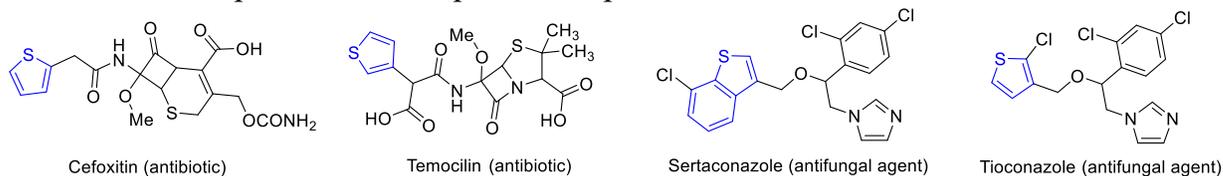


Рисунок 1 – Тиофен-содержащие антимикробные препараты

Среди фармакологически важных производных фурана особое место занимает семейство антибактериальных нитрофуранов. 5-Нитрофураны (Рисунок 2) уже более 60 лет используются в терапии различных инфекционных заболеваний, а также применяются при ожогах, поверхностных ранах, кожных инфекциях и т.д. Кроме того, включение фуранового фрагмента в биологически активные молекулы улучшает такие фармакокинетические параметры как растворимость и биодоступность. Например, представители второго и третьего поколения антибиотиков цефалоспоринового ряда Цефуроксим и Цефтиофур содержат в структуре фурановое кольцо (Рисунок 2). Также продолжаются исследования антимикробного действия природных фуранов, выделенных из фруктов, растений, масел и морепродуктов.

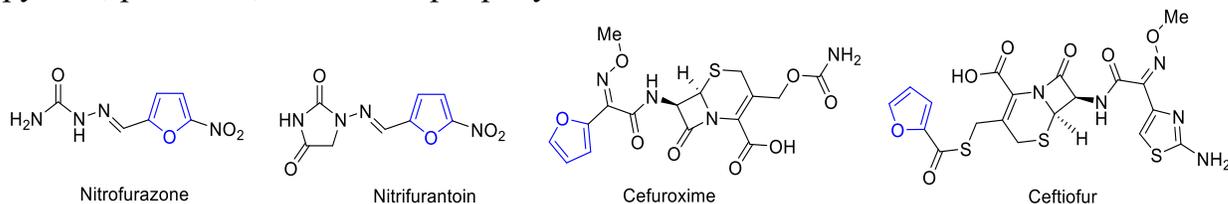


Рисунок 2 – Фуран-содержащие антимикробные препараты

В то же время фторорганические молекулы составляют более половины самых продаваемых препаратов, одобренных федеральным исполнительным департаментом США, и примерно пятую часть всех коммерческих фармацевтических препаратов. Согласно последним сведениям, два основных применения фторорганических лекарственных препаратов - лечение кожных заболеваний и противогрибковая терапия.

Среди фторсодержащих фармацевтических препаратов соединения, содержащие трифторметильную группу, составляют к настоящему моменту около 20%. Кроме того, было показано, что трифторметильная группа может успешно замещать алифатическую нитрогруппу в положительных аллостерических модуляторах каннабиноидных рецепторов СВ₁. Эта биоизостерическая замена повышает метаболическую стабильность соединений *in vitro* и сохраняет их активность *in vivo*. Более того, замена метильной группы на трифторметильную в органических соединениях может как способствовать протеканию электрофильных реакций, так и приводить к изменению направления наблюдаемых превращений.

В связи с этим разработка новых методов синтеза и модификации фторированных производных рядов тиофена и фурана является актуальной задачей не только в органической химии, но и в биологии и медицине.

Степень разработанности темы. Ранее электрофильные превращения триметилсилиловых (ТМС) эфиров 2-(арил-, бензо[*b*]фуран-2-ил- или тиофен-2-ил)замещенных 1,1,1-трифторпропан-2-олов и 1-((бензо[*b*])фуран-2-ил- или тиофен-2-ил)замещенных 2,2,2-трифторэтан-1-олов под действием (супер)кислот Бренстеда ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, FSO_3H , H_2SO_4) не исследовали.

Цели и задачи работы. Целью данной работы является разработка методов синтеза фторированных органических соединений на основе электрофильных превращений ТМС эфиров 2-(гет)арилзамещенных 1,1,1-трифторпропан-2-олов и 1-гетарилзамещенных 2,2,2-трифторэтан-1-олов рядов тиофена, (бензо)фурана и бензола. Для достижения цели поставлены следующие задачи:

1. Синтезировать исходные соединения – ТМС эфиры 2-(гет)арилзамещенных 1,1,1-трифторпропан-2-олов и 1-гетарилзамещенных 2,2,2-трифторэтан-1-олов рядов тиофена, (бензо)фурана, бензола путем трифторметилирования-триметилсилилирования соответствующих карбонильных производных.
2. Исследовать реакции исходных соединений в условиях суперэлектрофильной активации в сильных кислотах Бренстеда ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, H_2SO_4), выделить продукты реакций и установить их строение.
3. Исследовать методом ЯМР промежуточные трифторметилзамещенные катионы, генерируемые из исходных веществ в суперкислотах Бренстеда ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, FSO_3H).
4. Предложить обоснованные механизмы катионных превращений CF_3 -замещенных соединений в суперкислотах.
5. Провести испытания антимикробной активности полученных фторорганических соединений.

Научная новизна. Впервые исследованы многоканальные превращения ТМС эфиров 2-(гет)арилзамещенных 1,1,1-трифторпропан-2-олов и 1-гетарилзамещенных 2,2,2-трифторэтан-1-олов рядов тиофена, фурана и бензола под действием трифторметансульфоновой кислоты. Интермедиаты реакций – CF_3 -замещенные

карбокатионы – зафиксированы методом ЯМР. Предложены механизмы превращений трифторметилзамещенных катионов в (супер)кислотах Бренстеда ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, H_2SO_4).

Теоретическая и практическая значимость работы. Выявлены направления и закономерности реагирования CF_3 -замещенных катионов бензильного типа, генерируемых из производных тиофена, фурана и бензола, в зависимости от их строения и условий реакций. Разработаны методы синтеза новых трифторметилсодержащих соединений семейств тиофена, фурана и бензола на основе электрофильных реакций ТМС эфиров 2-(гет)арилзамещенных 1,1,1-трифторпропан-2-олов и 1-гетарилзамещенных 2,2,2-трифторэтан-1-олов в (супер)кислотах Бренстеда ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, H_2SO_4). Ключевые катионные интермедиаты реакций зафиксированы с помощью метода низкотемпературной спектроскопии ЯМР. Оценена антимикробная активность синтезированных трифторметилсодержащих соединений против штаммов дрожжеподобного грибка *Candida albicans* и бактерий *Escherichia Coli*, *Staphylococcus aureus*.

Методология и методы исследования. Установление структуры полученных соединений осуществляли с использованием современных методов исследования органических соединений, включая одномерную и двумерную спектроскопию ЯМР, хромато-масс-спектрометрию, масс-спектрометрию высокого разрешения, а также рентгеноструктурный анализ. Катионные интермедиаты реакций были исследованы с помощью низкотемпературной спектроскопии ЯМР в суперкислотах. Антимикробная активность полученных соединений оценена с помощью микропланшеточного метода.

Положения, выносимые на защиту.

1. Метод синтеза α -(трифторметил)стиролов, основанный на кислотном-прототируемом превращении ТМС эфиров 2-(гет)арил-1,1,1-трифторпропан-2-олов, получаемых путем трифторметилирования-триметилсилилирования нефторированных кетонов.
2. Синтез *цис*-/*транс*-1,3-ди(трифторметил)инданов и их гетероциклических аналогов с помощью электрофильной межмолекулярной циклизации ТМС эфиров 2-(гет)арил-1,1,1-трифторпропан-2-олов и/или соответствующих 2-арил-3,3,3-трифторпропенатов под действием TfOH и/или H_2SO_4 .
3. Синтез производных тиофен-2-она, основанный на гидролизе катионов, генерируемых из ТМС эфира 2,2,2-трифтор-1-(5-хлортиофен-2-ил)-1-фенилэтанола в ходе реакций под действием TfOH.
4. Региоселективные методы арилирования боковой цепи и гетероциклического кольца ТМС эфиров 2-гетарилзамещенных 1,1,1-трифторпропан-2-олов и 1-гетарилзамещенных 2,2,2-трифторэтан-1-олов на основе их взаимодействий с аренами под действием TfOH.
5. Механизмы катионных превращений ТМС эфиров 2-(гет)арилзамещенных 1,1,1-трифторпропан-2-олов и 1-гетарилзамещенных 2,2,2-трифторэтан-1-олов.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность и надежность полученных результатов экспериментальной работы обеспечены тщательным контролем условий проведения эксперимента, использованием современных теоретических представлений органической химии и применением физико-химических методов установления структуры синтезированных соединений, включая рентгеноструктурный анализ и двумерную спектроскопию ЯМР.

По теме диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах и 4 тезиса докладов.

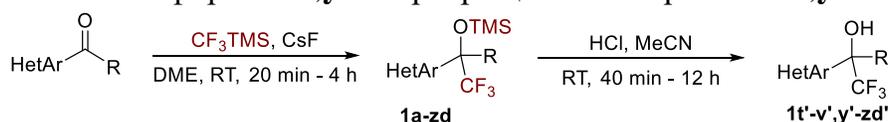
СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении к диссертации обоснована актуальность работы, сформулированы ее цели и задачи, научная новизна и практическая значимость. В литературном обзоре рассмотрены реакции 1-арил-2,2,2-трифторэтанолов и пятичленных ароматических гетероциклов с одним гетероатомом X (X = O, S) под действием кислотных реагентов, а также условия генерирования и физико-химические свойства трифторметилзамещенных бензильных карбокатионов и катионов, получаемых из пятичленных ароматических гетероциклов с одним гетероатомом X (X = O, S).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Синтез исходных соединений

Исходные триметилсилиловые эфиры α -CF₃-замещенных спиртов бензильного типа **1** были получены с помощью реакции трифторметилирования-триметилсилилирования соответствующих карбонильных соединений реагентом Рупперта-Пракаша (Рисунок 3). Дополнительно ТМС эфиры **1t-v,y-zd** превращены в спирты **1t'-v',y'-zd'**.



1a, R = H, HetAr = benzofuran-2-yl, 90%

1b, R = Me, HetAr = benzofuran-2-yl, 99%

1c, R = H, HetAr = 5-chlorofuran-2-yl, 58%

1d, R = Me, HetAr = thiophen-2-yl, 98%

1e, R = Me, HetAr = 5-methylthiophen-2-yl, 80%

1f, R = Me, HetAr = 5-chlorothiophen-2-yl, 85%

1g, R = Me, HetAr = 5-bromothiophen-2-yl, 92%

1j, R = H, HetAr = 5-bromothiophen-2-yl, 92%

1h, R = Ph, HetAr = 5-methylthiophen-2-yl, 69%

1i, R = Ph, HetAr = 5-chlorothiophen-2-yl, 91%

1k, R = H, HetAr = 5-iodothiophen-2-yl, 65%

1l, R = Me, Ar = 3,4,5-(OMe)₃C₆H₂, 99%

1m, R = Me, Ar = 2,4,5-Me₃C₆H₂, 92%

1n, R = Me, Ar = 4-(C₅H₁₁)C₆H₄, 87%

1o, R = Me, Ar = 3,4-(OMe)₂, 63%

1p, R = Me, Ar = 4-(OMe)C₆H₄, 77%

1q, R = Me, Ar = 2-MeC₆H₄, 81%

1r, R = Me, Ar = 2-FC₆H₄, 95%

1s, R = Me, Ar = 2-ClC₆H₄, 83%

1t, R = Me, Ar = naphthalen-2-yl, 82%; **1t'**, 91%

1u, R = Me, Ar = 4-PhC₆H₄, 97%; **1u'**, 93%

1v, R = Me, Ar = 2-CF₃C₆H₄, 83%; **1v'**, 100%

1w, R = Me, Ar = 4-MeC₆H₄, 91%

1x, R = Me, Ar = 4-FC₆H₄, 70%

1y, R = Me, Ar = Ph, 77%; **1y'**, 91%

1z, R = Me, Ar = 3-(OMe)C₆H₄, 64%; **1z'**, 92%

1za, R = Me, Ar = pyridin-2-yl, 78%; **1za'**, 52%

1za, R = Me, Ar = pyridin-3-yl, 91%; **1zb'**, 67%

1zc, Ar = Ph, R = *i*-Pr, 85%; **1zc'**, 77%

1zd, Ar = Ph, R = cyclohexyl, 99%; **1zd'**, 81%

Рисунок 3 – Синтез исходных ТМС эфиров **1a-zd** и спиртов **1t'-v',y'-zd'**

Исследование реакций ТМС эфиров α -CF₃-замещенных спиртов бензильного типа в отсутствие внешних С-нуклеофилов

Исходные соединения **1b,l-t,v**, содержащие трифторпропильный фрагмент в боковой цепи (заместитель R = Me), под действием TfOH в растворе CH₂Cl₂ превращаются в соответствующие α -(трифторметил)стиролы **2** с выходами 16-90% (Рисунок 4). Количество кислоты и время реакции зависит от структуры исходного соединения. ТМС эфиры, имеющие электронодонорные заместители, требуют меньшего количества кислоты и/или меньшего времени реакции. Синтез соединений **2l-n** также можно осуществить, используя более слабую серную кислоту H₂SO₄. Нагрев необходим для достижения полной конверсии исходных соединений **1t, u'**, однако образование производного нафталина **2t** сопровождается значительной олигомеризацией, что наблюдается и при синтезе данного стирола из спирта **1t'** при комнатной температуре.

Ряд ТМС эфиров (**1b,d-f,o,p,w-y**) под действием TfOH сразу же трансформируется в димерные индановые структуры, однако в случае исходных соединений **1o** и **1p** димеризацию удается подавить с помощью уменьшения количества и концентрации

кислоты. Снижение концентрации TfOH для реакции бензофурана **1b** позволяет выделить CF₃-стирол **2b** с низким выходом из-за предпочтительного образования индана **5b** в ходе реакции.

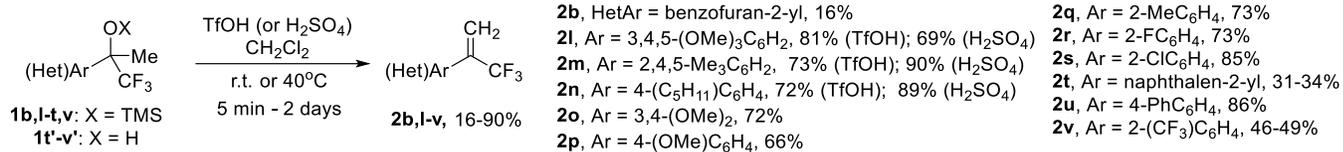


Рисунок 4 – Синтез α-(трифторметил)стиролов **2**

Под действием избытка TfOH как карбоциклические соединения **1** с трифторпропильной группой (R = Me), так и алкены **2**, не содержащие *орто*-заместителей в арильном фрагменте, могут быть превращены в соответствующие *цис*-/*транс*-ди(трифторметил)инданы **3** с выходами вплоть до количественных с заметной диастереоселективностью: в большинстве случаев преимущественно образуется изомер с *транс*-конфигурацией трифторметильных групп (Рисунок 5). Побочной реакцией является образование алкенов **4** при наличии в исходном соединении **1** или **2** незамещенного *пара*-положения в фенильном кольце.

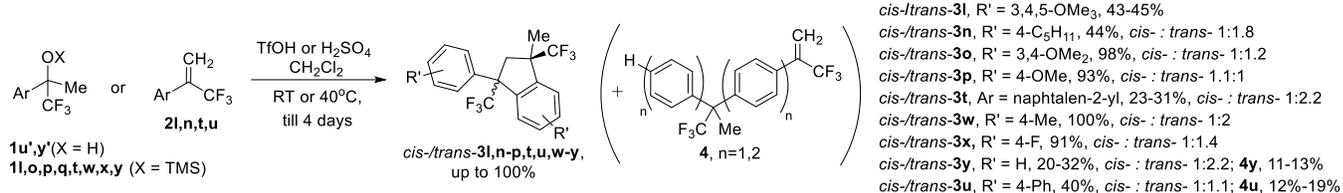


Рисунок 5 – Синтез *цис*-/*транс*-ди(трифторметил)инданов **3**

Характеристичными сигналами индановых структур **3** в спектрах ЯМР ¹H являются дублеты метиленовой группы CH₂ пятичленного кольца, лежащие в области δ 2.4-3.2 м.д. Значения констант ССВ ²J_{H-H} составляют около 15 Гц для *транс*-изомеров и 13.5 Гц для *цис*-изомеров. Stereoхимия полученных инданов определена с помощью корреляций в двумерных спектрах ЯМР NOESY ¹H-¹⁹F протонов групп CH₃, CH₂ и атомов фтора групп CF₃, как это показано на рисунке 6 на примере смеси инданов *цис*-/*транс*-**3u**.

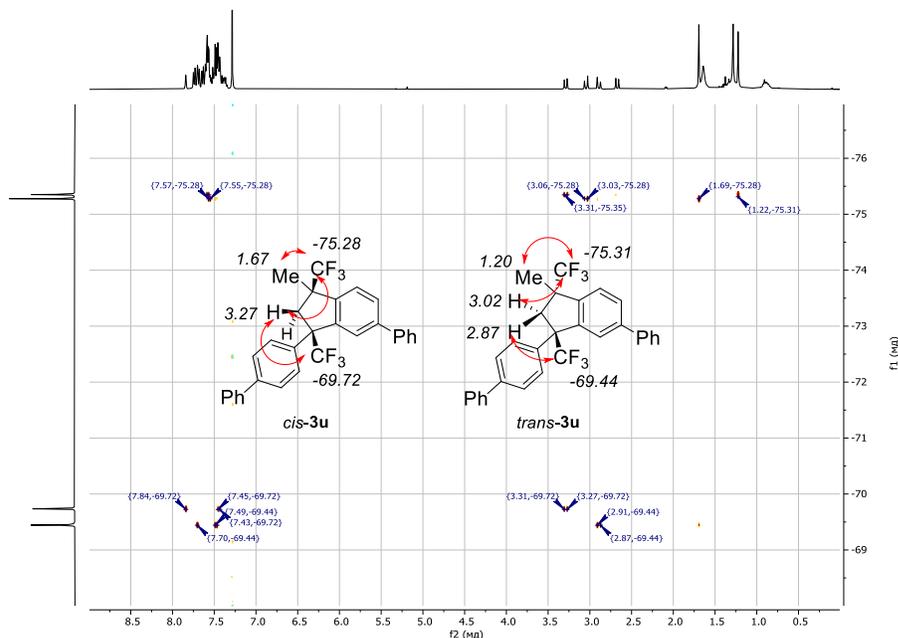


Рисунок 6 – Спектр ЯМР HOESY ^1H - ^{19}F смеси инданов *цис*-**3u** и *транс*-**3u** (CDCl_3 , 400-376 МГц)

Аналогичное превращение в инданоподобные структуры **5** под действием TfOH претерпевают и гетероциклы **1b,d-g** (Рисунок 7). Реакция идет со средними выходами и дает, в отличие от карбоциклических структур, преимущественно *цис*-инданы **5d-g** с соотношением *цис*-/*транс*-изомеров 2:1 для тиофенов и только *цис*-изомер **5b** для производного бензофурана. Монозамещенный тиофен **1d** подвергается электрофильному ароматическому замещению, давая в качестве основного продукта алкен **6d**, аналогичный соединениям **4u, y**.

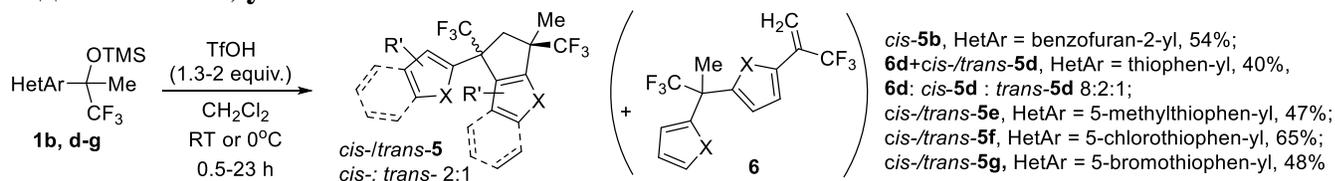


Рисунок 7 – Синтез инданоподобных структур **5**

Структуры циклопентабензофурана *цис*-**5b**, а также инданов *транс*-**3t** и *цис*-**3o** дополнительно подтверждены РСА (Рисунок 8).



Рисунок 8 – Структуры инданов *транс*-**3t** (слева), *цис*-**3o** (по центру) и циклопентабензофурана *цис*-**5b** (справа), определенные методом РСА

Предполагаемый механизм реакции включает протонирование атома кислорода TMSO группы соединений **1** и её последующее отщепление, что ведет к катионам **A**,

которые после депротонирования дают стиролы **2** (Рисунок 9). Последние могут взаимодействовать с присутствующими в реакционной смеси катионами **A** одним из реакционных центров: незамещенным атомом углерода двойной связи или незамещенным атомом углерода ароматического кольца, что ведет к индановым структурам **3**, **5** или димерным алкенам **4**, **6**.

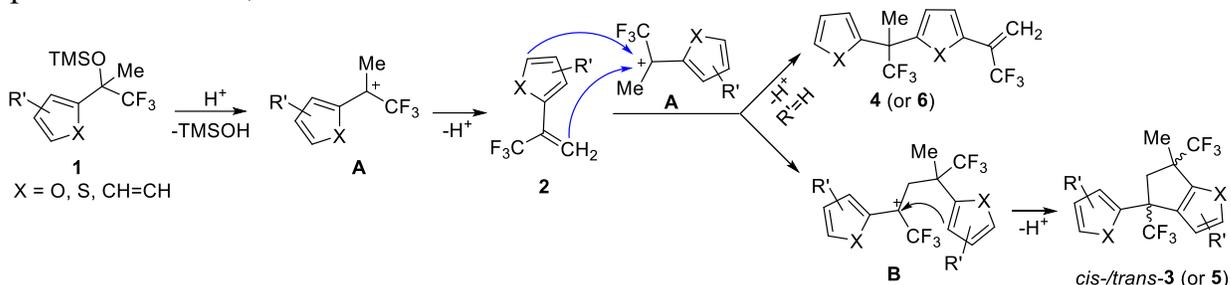


Рисунок 9 – Предполагаемый механизм реакции образования соединений **2-6**

В отсутствие внешних *S*-нуклеофилов под действием 5 экв. TfOH за 19 ч тиофен **1i** переходит в эквимольную смесь *E*-/*Z*-тиофенонов **8i** с суммарным выходом 83% (Рисунок 10). Двукратное увеличение времени реакции и количества кислоты позволяет получить полицикл **9i**, также содержащий тиофеноновый фрагмент, с выходом 55%. Конфигурация соединений **8i**, **9i** была установлена с помощью корреляций группы CF₃ с протонами тиофенового и фенильного кольца в двумерных спектрах ЯМР HOESY ¹H-¹⁹F. Структура соединения **9i** дополнительно подтверждена РСА.

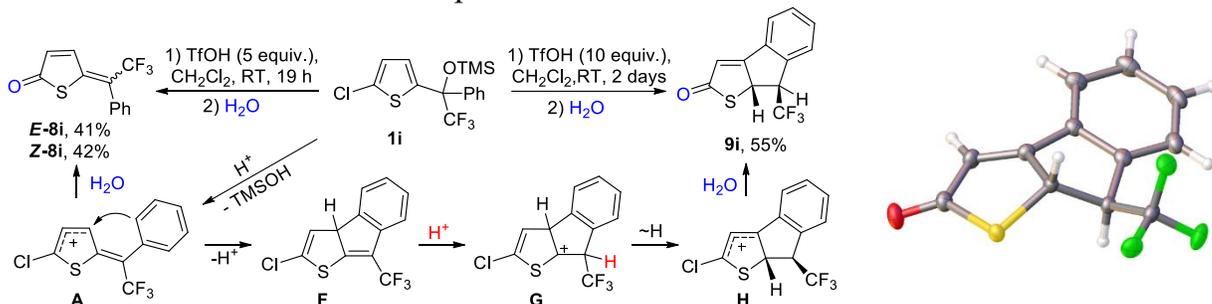


Рисунок 10 – Синтез тиофенонов *E*-/*Z*-**8i**, **9i** и предполагаемый механизм их образования (слева); структура соединения **9i**, определенная методом РСА (справа)

Механизм образования тиофенонов *E*-/*Z*-**8i** должен включать *O*-нуклеофильную атаку хлорзамещенного атома углерода катиона **A** при обработке реакционной смеси водой (Рисунок 10). Альтернативным путем реакции частицы **A** является внутримолекулярная циклизация фенильного заместителя на атом С3 с образованием полицикла **F**, который после протонирования трифторметилзамещенного углерода двойной связи дает катион **G**. 1,2-Гидридный сдвиг в последнем ведет к частице **H**, гидролиз которой приводит к образованию полицикла **9i**.

Исследование реакций ТМС эфиров α-CF₃-замещенных спиртов бензилового типа с аренами

Под действием TfOH за 1 мин - 2 ч в присутствии аренов гетероциклические соединения **1a-j** подвергаются арилированию боковой цепи с образованием веществ **10** с выходами от 23 до 100% (Рисунок 11). Для большинства ТМС эфиров реакция протекает

при комнатной температуре, хотя реакции тиофенов **1f-h,j** проводили при низких температурах (-60 или -40°C) для предотвращения побочных процессов. В целом, реакция требует использования π -донорных нуклеофилов и протекает региоселективно, так как образуются только продукты *para*-замещения аренов, что, по-видимому, связано с высокой стерической загруженностью реакционного центра.

В реакции с бензолом продукты фенилирования **10ca,fa,jf** с выходами 40-78% были получены только для гетероциклов **1c,f,j**, соответственно. Причем, реакции тиофенов **1f** с бензолом и фторбензолом ведут к смеси инданов *цис*-/*транс*-**5f** и продукта арилирования, что говорит об относительно низкой нуклеофильности бензола и фторбензола по сравнению с образующимся в ходе реакции стиролом **2f**.

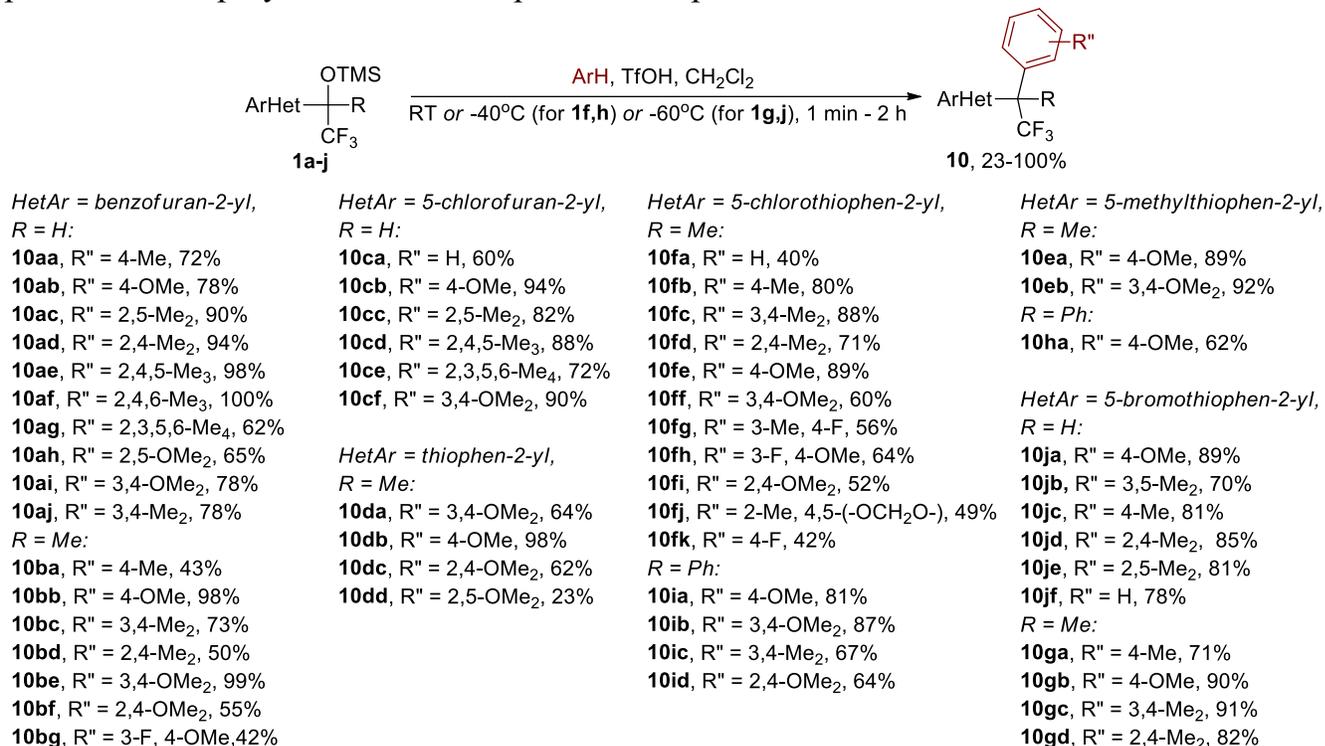


Рисунок 11 – Синтез арилированных по боковой цепи гетероциклов **10**

Реакции бромзамещенных тиофенов **1g,j**, а также иодзамещенного тиофена **1k** с аренами могут сопровождаться гидродегалогенированием с образованием веществ **11** (Рисунок 12). За исключением реакций с псевдокумолем, дурилом и мезителеном, ведущим только к веществам **11jg-ji**, бромзамещенные тиофены **1g,j** могут быть селективно превращены как в соединения **10**, так и **11**. Реакции гидродебромирования в большей степени способствует повышение температуры с -60 до -40°C, а также увеличение времени реакции.

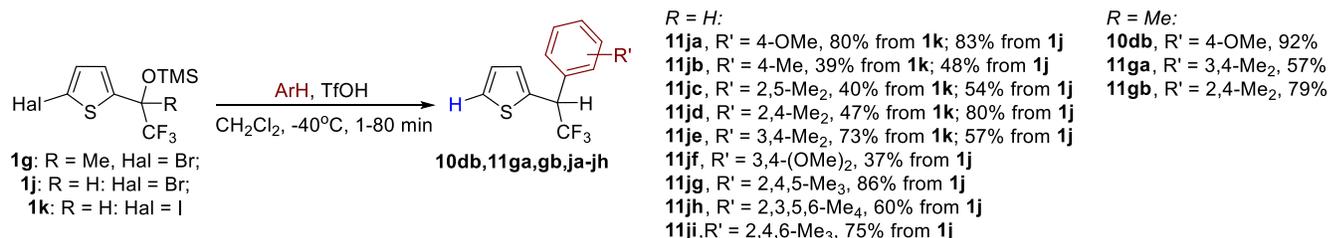


Рисунок 12 – Синтез арилированных по боковой цепи монозамещенных тиофенов **11**

Постепенное повышение температуры от -40 до -10°C реакции бромзамещенного тиофена **1g** с аренами ведет к миграции атома брома из α -положения тиофенового кольца в соседнее β -положение с образованием соединений **12ga-gc**. Это превращение сопровождается частичным дебромированием, ведущим к тиофенам **10db**, **11ga** (Рисунок 13).

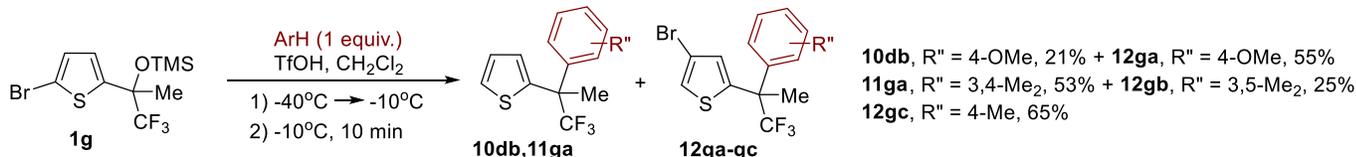


Рисунок 13 – α,β -Миграция атома брома в реакциях арилирования боковой цепи гетероцикла **1g** при увеличении температуры реакции

Тип замещения ароматического кольца может быть легко установлен по спектру ЯМР ^1H . В случае α -бромзамещенных соединений протоны H3 и H4 тиофенового кольца представляют собой дублеты с константой $^3J_{\text{H3-H4}} \sim 3.9$ Гц, в то время как атомы H3 и H5 в β -бромзамещенных тиофенах дают в спектре уширенные синглеты или дублеты с константой $^4J_{\text{H3-H5}}$ около 1.5 Гц.

Увеличение времени взаимодействия хлортиофена **1f** с аренами до 6 ч ведет к повторной нуклеофильной атаке арена на гетероциклическое кольцо с образованием 2-алкил-4-арилзамещенных тиофенов **13fa-fd** с умеренными выходами (Рисунок 14). Реакция может быть реализована с использованием разных аренов при последовательном их добавлении в реакционную смесь. Так, несимметрично замещенные тиофены **14fa-fc** получены с выходами 40-55%. Использование в качестве второго арена псевдокумола ведет к смеси продуктов α - и β -арилирования гетероциклического кольца **14fe** и **15fe** в соотношении 1:1, что может свидетельствовать о миграции атома хлора, аналогично брому.

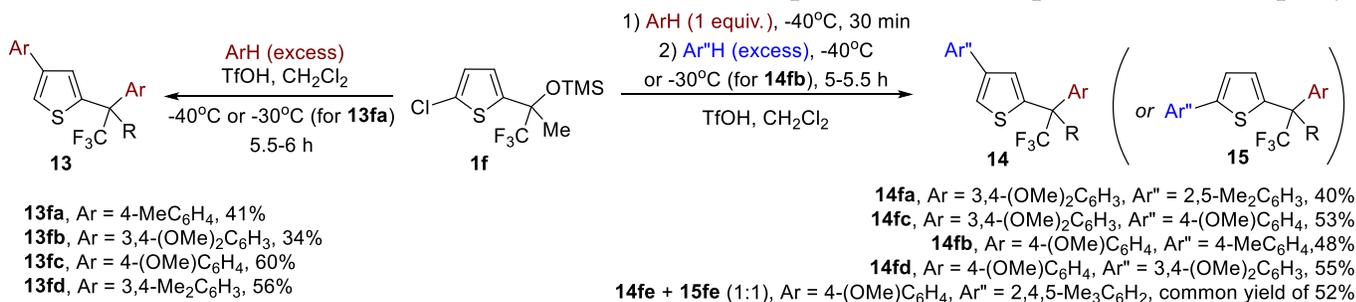


Рисунок 14 – Реакции диарилрования ароматического кольца и боковой цепи тиофена **1f**

Соединения **14** могут быть синтезированы напрямую из арилированных по боковой цепи тиофенов **10** в аналогичных условиях при наличии донорных заместителей в арильном фрагменте с хорошими выходами (Рисунок 15).

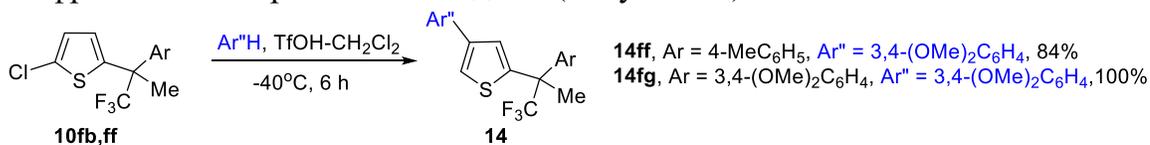


Рисунок 15 – Арилирование гетероциклического кольца тиофенов **10fb,ff**

Реакции бромзамещенных тиофенов **1g,j** также ведут к продуктам диарилрования **13,16**, хотя основным направлением реакции после протонирования тиофенового кольца

является гидродебромирование с образованием соединений **11** с выходами 48-66% (Рисунок 16). В отличие от реакции хлортиофена **1f**, взаимодействие бромтиофенов с *орто*-ксилолом ведет не к β -, а к α -арилзамещенным продуктам **16ga,ja**.

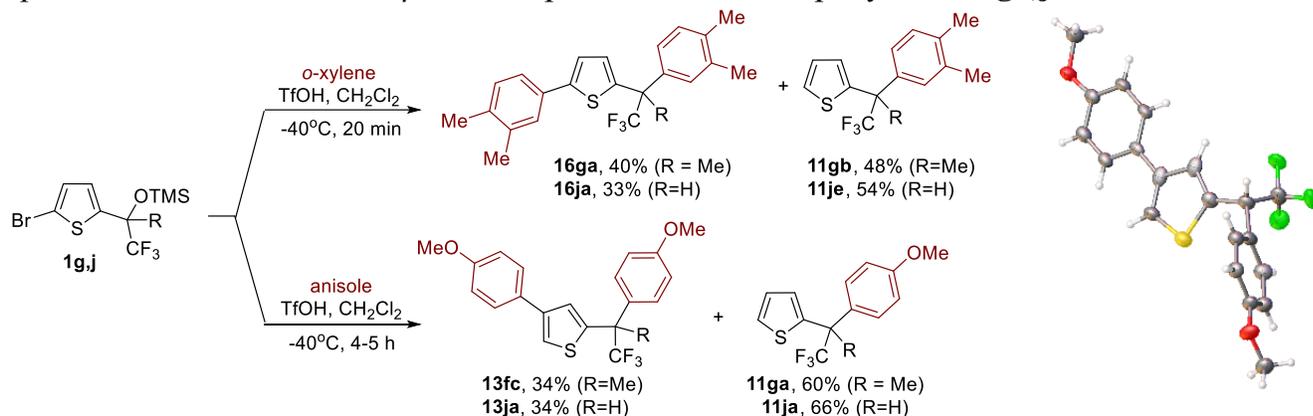


Рисунок 16 – Реакции бромзамещенных тиофенов **1g,j** с анизолом и *орто*-ксилолом (слева); структура соединения **13ja**, определенная методом РСА (справа)

Предложен следующий механизм исследованных превращений (Рисунок 17). После образования катиона **A** происходит электрофильное ароматическое замещение в молекуле арена с образованием соединений **10**. Последующее протонирование галогензамещенного атома углерода тиофенового кольца ведет к катиону **I**, который может подвергаться дегалогенированию с образованием монозамещенных тиофенов **11** или взаимодействовать со второй молекулой арена, давая β -арилзамещенные гетероциклы **13**, **14**, или изомеризоваться в частицу **J**. Дальнейшие превращения последней включают либо отщепление протона с образованием 4-бромзамещенных соединений **12**, либо взаимодействие с молекулой арена, которое ведет к получению α,α -дизамещенных тиофенов **16**.

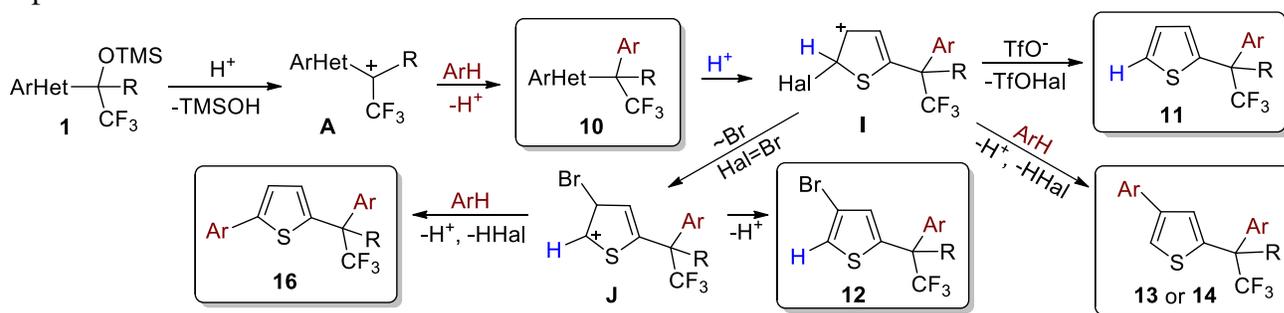


Рисунок 17 – Предполагаемый механизм образования соединений **10-16**

Нуклеофильная атака арена на гетероциклическое кольцо также наблюдается в реакциях гетероциклов **1b,d** с 1,3-диметоксибензолом при увеличении времени реакции и количества TfOH , а также при взаимодействии тиофена **1i** с псевдокумолем, и ведет к продуктам гидрирования боковой цепи и арилирования кольца **17** с хорошими выходами (Рисунок 18).

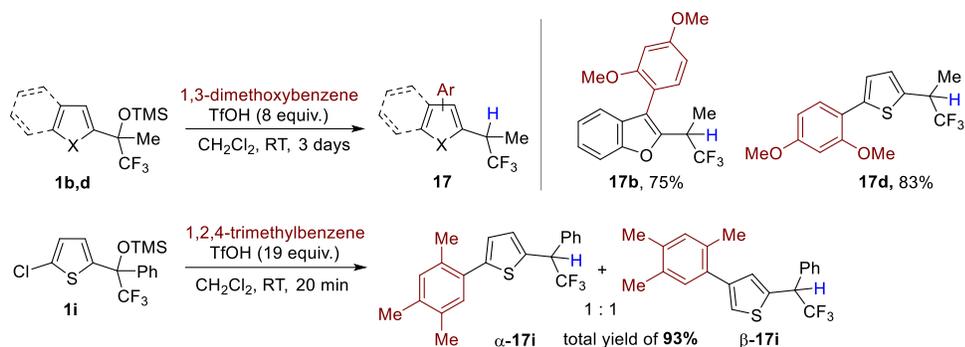


Рисунок 18 – Арирование гетероциклического кольца и гидрирование боковой цепи ТМС эфиров **1b,d,i**

В этом случае нуклеофильная атака арена происходит не по бензильному атому углерода катиона **A**, а по одному из электрофильных центров гетероциклического кольца: бензофуран **1b** подвергается атаке по 3-ему положению фуранового кольца, а тиофены **1d,i** – по α -атому углерода: незамещенному для тиофена **1d** и несущему атому хлора для **1i** (Рисунок 19). Образовавшиеся соединения **K**, **L** подвергаются повторному протонированию по двойной связи боковой цепи с образованием катионов **M**, **N**, которые депротонируются, давая соединения **17b,d**. В свою очередь, производное тиофена **1i** может отщеплять Cl^+ в составе трифлата (TfOCl) с образованием соединения α -**17i** либо сначала подвергаться последовательным 1,2-арильному и 1,2-гидридному сдвигам и затем отщеплять TfOCl , давая изомерный продукт β -**17i**.

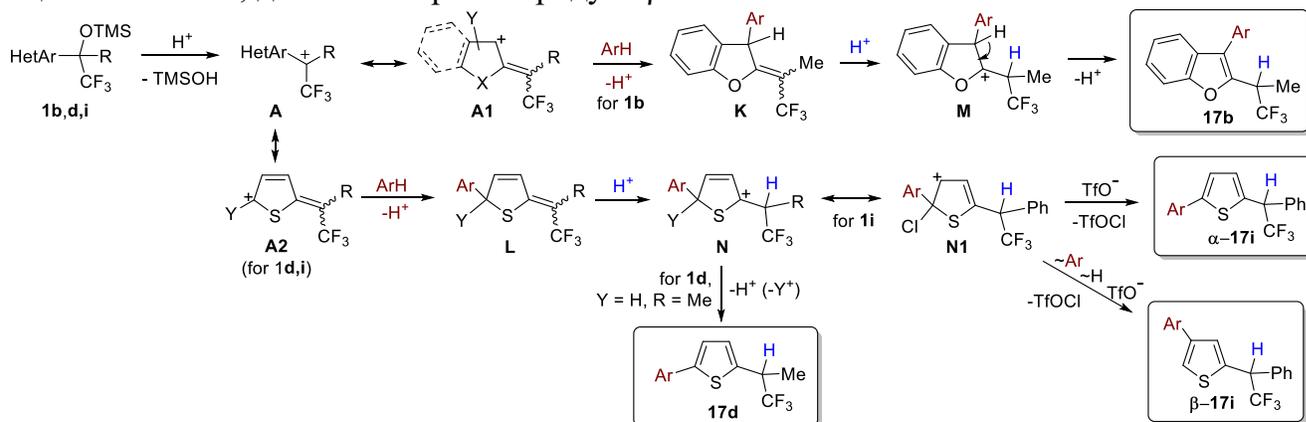


Рисунок 19 – Предполагаемый механизм образования соединений **17**

В спектрах ЯМР ^1H сигналом, позволяющим различить изомерные соединения **17b,d** и **10bf,dc**, соответственно, является сигнал алифатической группы CH в боковой цепи. Он представляет собой сложный мультиплет с химическим сдвигом в районе 3.7 м.д. для соединений **17b,d** (или кватер при 4.9 м.д. для фенилзамещенных веществ α,β -**17i**).

Аналогичная реакция тиофена **1i** с *мета*-ксилолом и толуолом сопровождается внутримолекулярной циклизацией фенильного заместителя на тиофеновое кольцо, что приводит к полициклам **18i** и **19i**, соответственно (Рисунок 20). Взаимодействие с *пара*-ксилолом ведет к продукту ионного гидрирования **20i**.

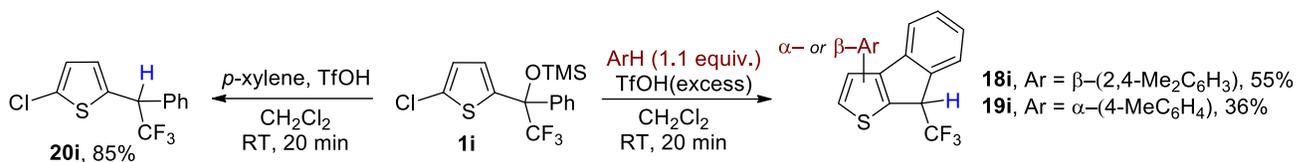


Рисунок 20 – Взаимодействие тиофена **1i** с толуолом, *орто*- и *пара*-ксилолами

Для установления типа замещения в полицикле **18i** была использована комбинация методов COSY ¹H-¹H и NOESY ¹H-¹H (Рисунок 21). Это позволило сначала определить химические сдвиги *орто*-протонов фенильного и диметилфенильного фрагментов, а также идентифицировать ближайшую к тиофеновому кольцу метильную группу с помощью данных COSY ¹H-¹H, а затем найти пространственные корреляции в спектре NOESY ¹H-¹H. Выводы о стереохимии полицикла **19i** сделаны на основе данных РСА монокристалла (Рисунок 22) из-за одинаковых химических сдвигов *орто*-протонов фенильного и толильного фрагментов.

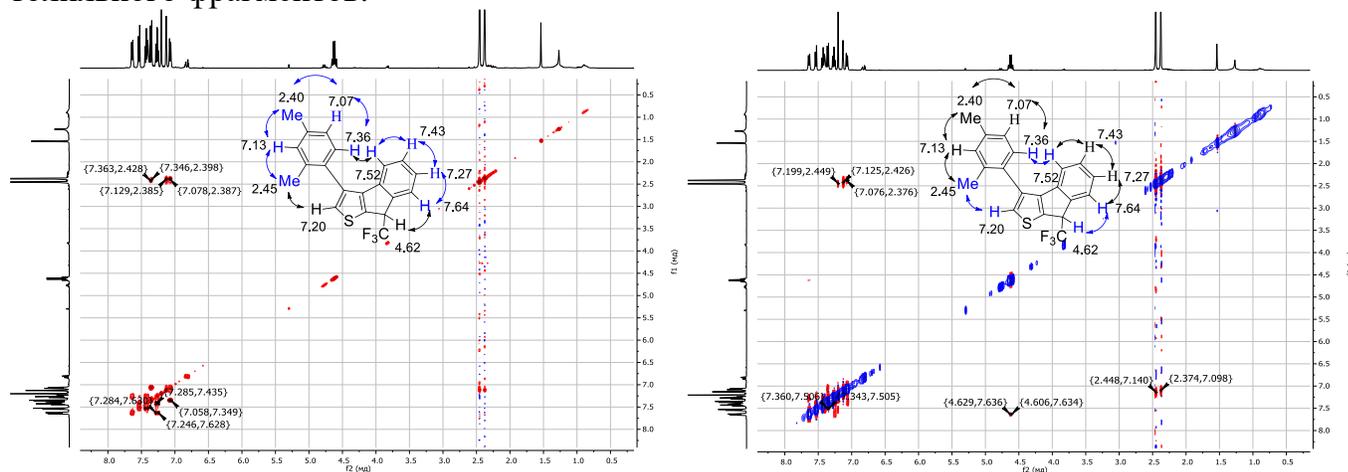


Рисунок 21 – Спектры ЯМР COSY (слева) и NOESY ¹H-¹H (справа) тиофена **18i** (CDCl₃, 400 МГц)

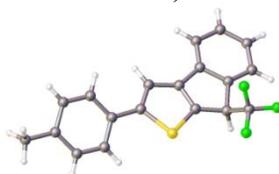


Рисунок 22 – Структура полицикла **19i**, определенная методом РСА

Образование соединений **18**, **19**, в отличие от гетероциклов **17**, должно включать на второй стадии атаку внутреннего, а не внешнего нуклеофила на катионный центр частицы **A1** с генерированием структуры **O** (Рисунок 23). Дальнейшее протонирование трифторметилзамещенного атома углерода дает частицу **P**, которая изомеризуется в более устойчивый сопряженный катион **R** ↔ **R1**, после чего происходит ароматизация пятичленного цикла. Образовавшийся полицикл **S** претерпевает протонирование по хлорзамещенному атому углерода, что может приводить к циклическому хлорониевому катиону **T**. Можно предположить, что трехчленный цикл последнего может быть атакован молекулой нуклеофила как по α -, так и β -положению, что ведет к продуктам α - и β -арилирования кольца **19i**, **18i** после отщепления HCl.

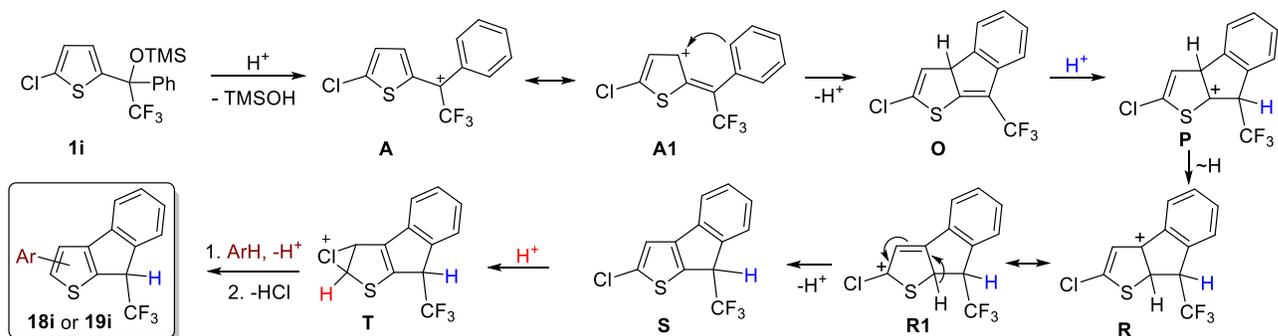


Рисунок 23 – Предполагаемый механизм образования 8*H*-индено[2,1-*b*]тиофенов **18i**, **19i**

Арилирование и боковой цепи, и гетероциклического кольца происходит при взаимодействии тиофена **1i** с 2.5 экв. вератрола в избытке кислоты за 1.5 ч и ведет к полициклу **21i** со средним выходом (Рисунок 24). Уменьшение количества вератрола до 1 экв. при сохранении избытка TfOH ведет к полициклу **22i**, содержащему карбонильную группу, образуемую в результате гидролиза содержащегося в реакционной смеси катиона.

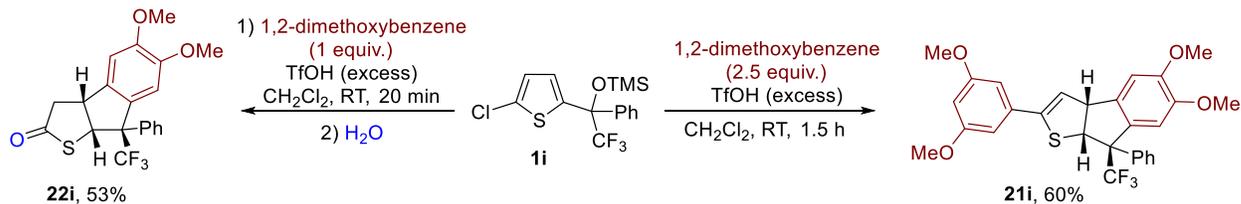


Рисунок 24 – Синтез полициклических производных тиофена **21i**, **22i**

Полициклические продукты **23**, содержащие неароматический фрагмент, также были получены в результате реакций бензофурана **1a** с сильными нуклеофилами - псевдокумолем и вератролом - при увеличении количества TfOH и времени взаимодействия реагентов по сравнению с синтезом соответствующих веществ **10** (Рисунок 25).

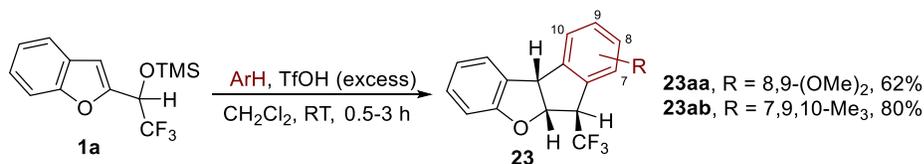


Рисунок 25 – Синтез полициклических производных бензофурана **23**

Все полученные полициклы **21-23** обладают аналогичной стереохимией: группа CF₃ находится по одну сторону с протонами гетероциклического фрагмента. Наблюдаемая диастереоселективность может быть связана со стерическими факторами. Структуры соединений **22i**, **23ab** подтверждены данными РСА (Рисунок 26).

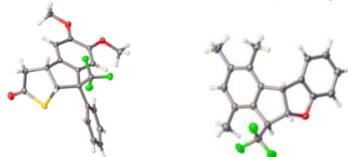


Рисунок 26 – Структуры соединений **22i** (слева) и **23ab** (справа), определенные методом

РСА

Образование полициклов **21-23** должно включать стадию формирования веществ **10**, далее подвергающихся протонированию гетероциклического кольца с образованием катионов **X** (Рисунок 27). Последующая внутримолекулярная атака арильного заместителя боковой цепи на атом углерода C3 ведет к полициклам **22**. Производное тиофена **1i** подвергается повторному протонированию гетероциклического кольца по β -атому из-за большей стабилизации через атом серы. Гидролиз данного катиона **Y** при обработке реакционной смеси ведет к тиофенону **22i**. В избытке арена катион **Y** подвергается атаке C-нуклеофила с образованием катиона **Z**, что дает соединение **21i** после отщепления HCl и формирования сопряженной с арильным фрагментом двойной связи.

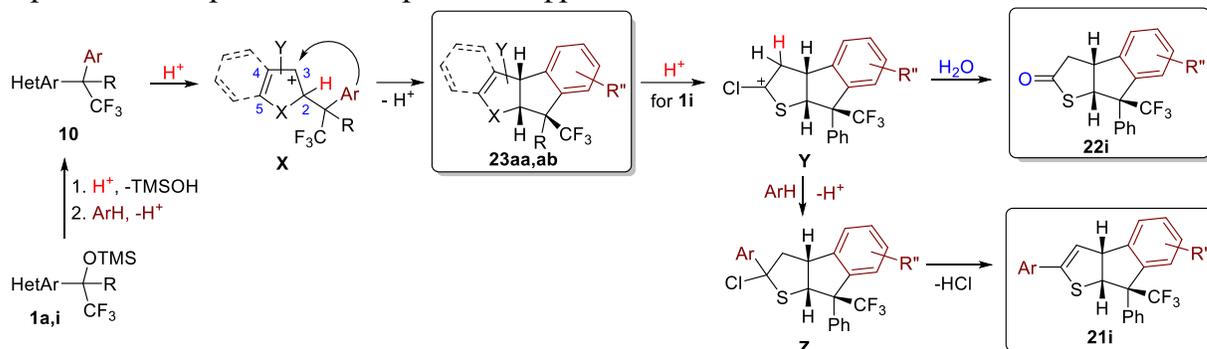


Рисунок 27 – Предполагаемый механизм образования полициклов **21-23**

Синтез в микромолярном масштабе

Для того, чтобы продемонстрировать синтетическую значимость разработанных методик, были проведены два синтеза в микромолярном масштабе. Показано, что реакции тиофенов **1i** и **1d** с аренами дают соединения **10ib** и **17d** с хорошими выходами 70-80% (Рисунок 28).

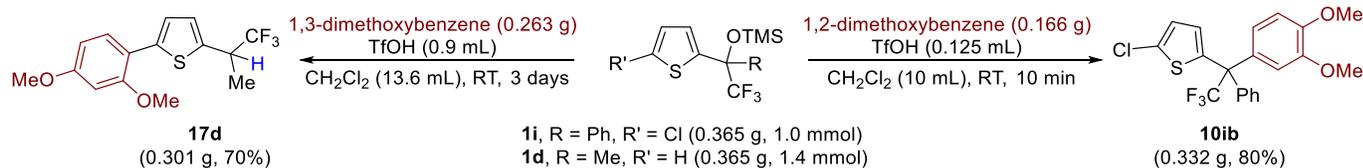


Рисунок 28 – Синтез тиофенов **10id**, **17d** в микромолярном масштабе

Исследование промежуточных катионных интермедиатов реакций методом низкотемпературного ЯМР в суперкислотах

Для обоснования предложенных механизмов реакций проведено исследование катионных интермедиатов методом низкотемпературного ЯМР в суперкислотах. Установлено, что протонирование тиофенов **1f,g** по атому кислорода группы TMSO с последующим отщеплением TMSOH во фторсульфоновой кислоте FSO₃H при -75°C приводит к образованию гетероароматических катионов бензильного типа, CF₃-тиенилкарбокатионов **Af** и **Ag**, соответственно (Рисунок 29). Данные катионы существуют в виде почти эквимольных смесей *E*, *Z*-изомеров из-за заторможенного вращения вокруг связи C5–C6, что указывает на значительную делокализацию положительного заряда в тиофеновое кольцо, т.е. существенный вклад резонансных форм **A1**↔**A2** в стабилизацию катионных частиц. Катионы **A** являются первичными интермедиатами превращений TMS эфиров **1** в кислотах (см. рисунки 9, 10, 17, 19, 23).

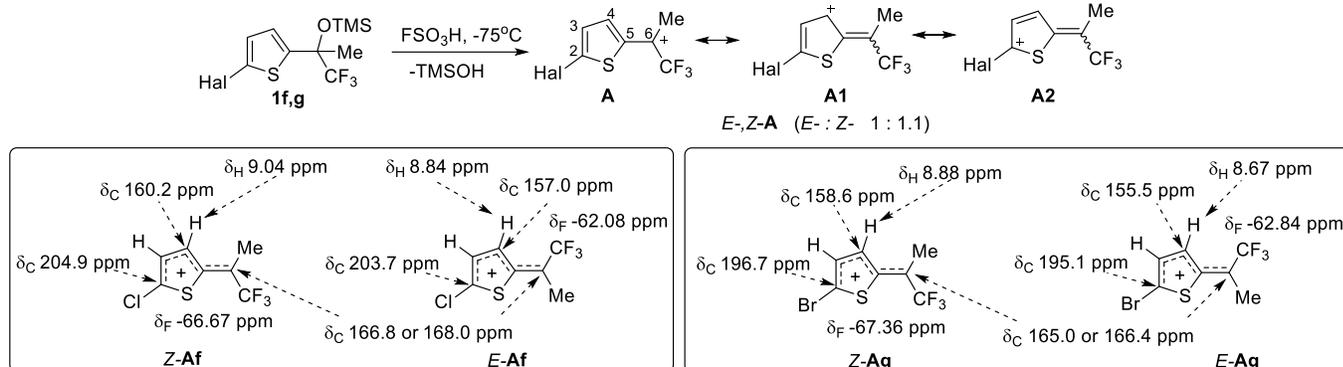


Рисунок 29 – Генерирование катионов **Af,g** из тиофенов **1f,g** в FSO_3H (-75°C) и их характеристика методами ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$

В углеродных спектрах ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ сигналы углеродов C2 и C6 катионов **Af,g** смещены в слабое поле примерно на $\Delta(\delta_{\text{C}2}) \sim 73\text{-}83$ м.д. и $\Delta(\delta_{\text{C}6}) \sim 89\text{-}92$ м.д. по сравнению с химическими сдвигами сигналов этих атомов в нейтральных исходных соединениях **1f,g**. Слабополяные сдвиги наблюдаются для тиофеновых протонов ($\Delta\delta \sim 2$ м.д. для атомов H4) и группы CF_3 ($\Delta\delta \sim 17\text{-}20$ м.д.) в спектрах ЯМР ^1H и $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ катионов **Af,g**. Спектры ЯМР ^1H и $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ катионных частиц (E, Z)-**Af** представлены на рисунках 30, 31.

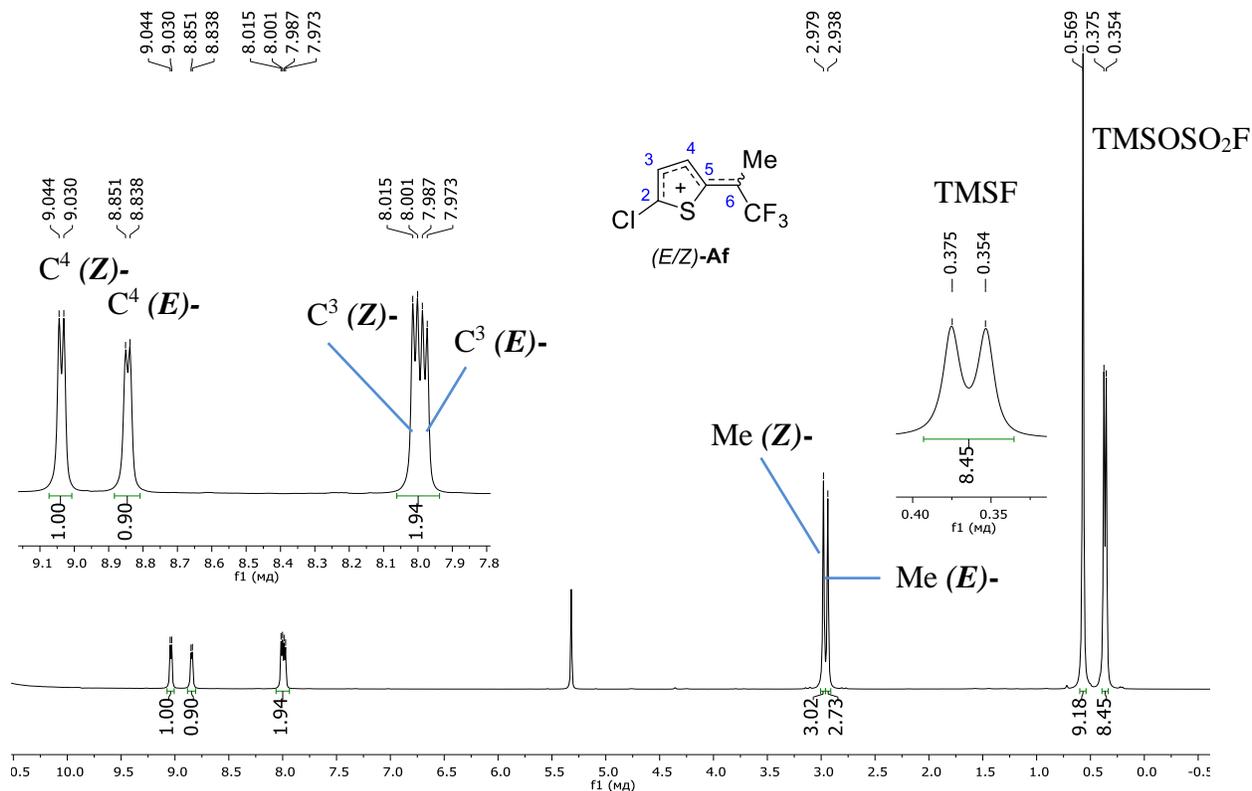


Рисунок 30 – Спектр ЯМР ^1H катионов (E, Z)-**Af** (FSO_3H , CH_2Cl_2 , 101 МГц, -75°C)

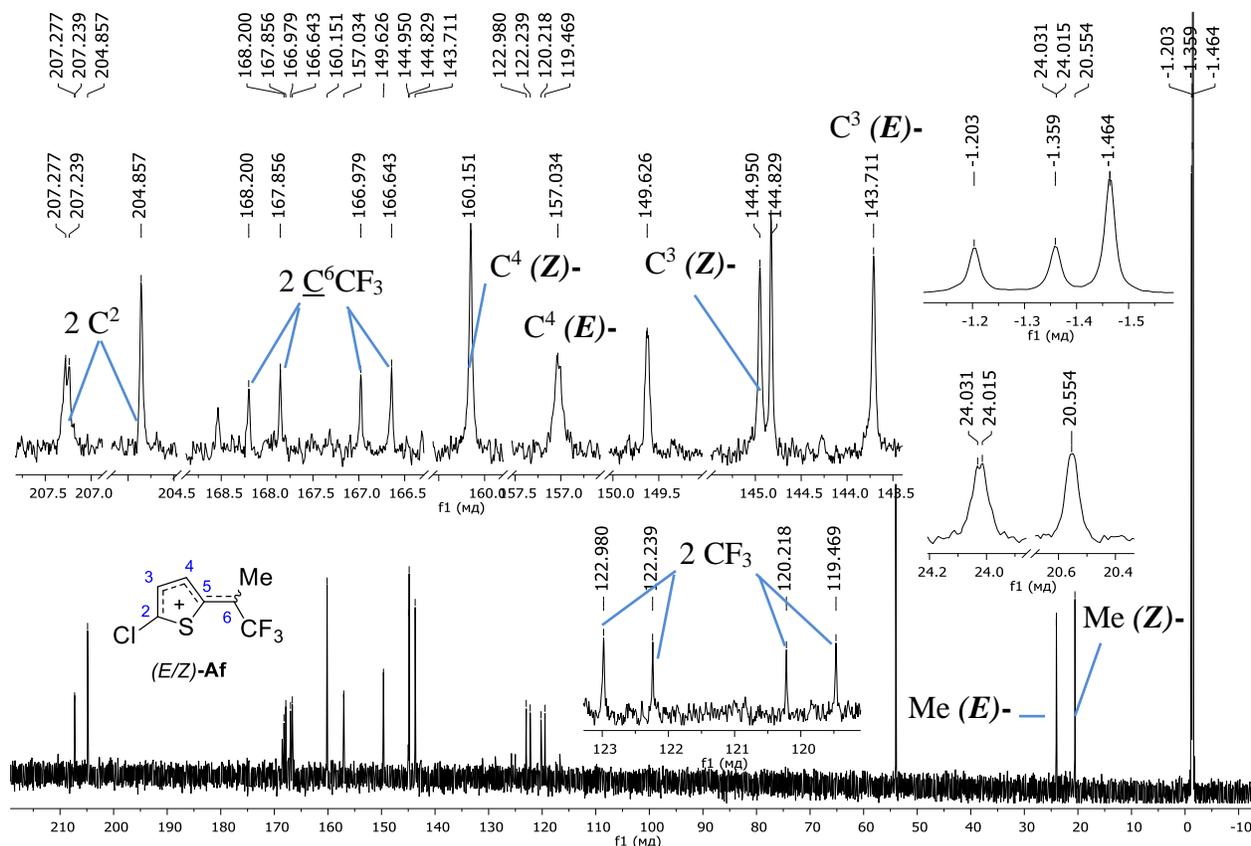


Рисунок 31 – Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ катионов (*E*, *Z*)-Af (FSO₃H, CH₂Cl₂, 101 МГц, -75°C)

Далее исследование было сосредоточено на получении катионов **I**, являющихся интермедиатами в синтезе веществ **11-16** (см. рисунок 17). Тиофениевые CF₃-катионы **I1fb**, **I2fb** и **I1fe**, **I2fe** были получены при протонировании тиофенового кольца арилированных по боковой цепи тиофенов **10fb** и **10fe** в TfOH при -35°C непосредственно в ЯМР-ампуле (Рисунок 32). Данные частицы существуют в виде смеси двух диастереомеров **I1** и **I2** в соотношении ~ 1: 2, однако установить, какой из диастереомеров образуется в большем количестве, не удалось.

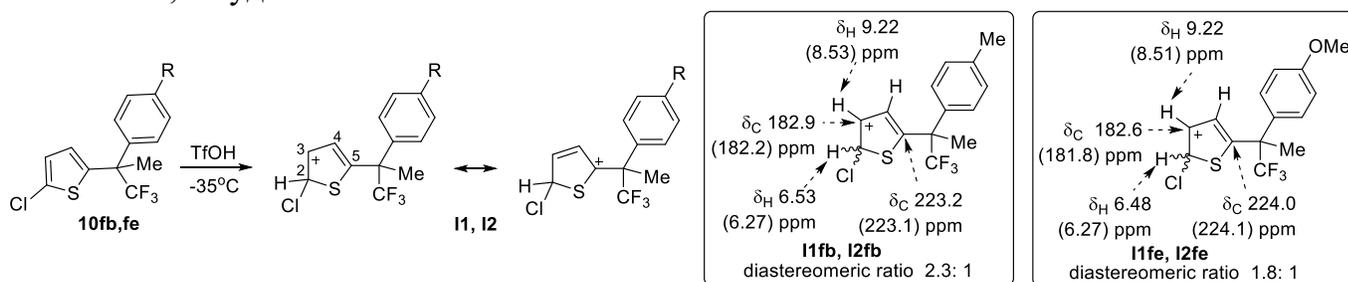
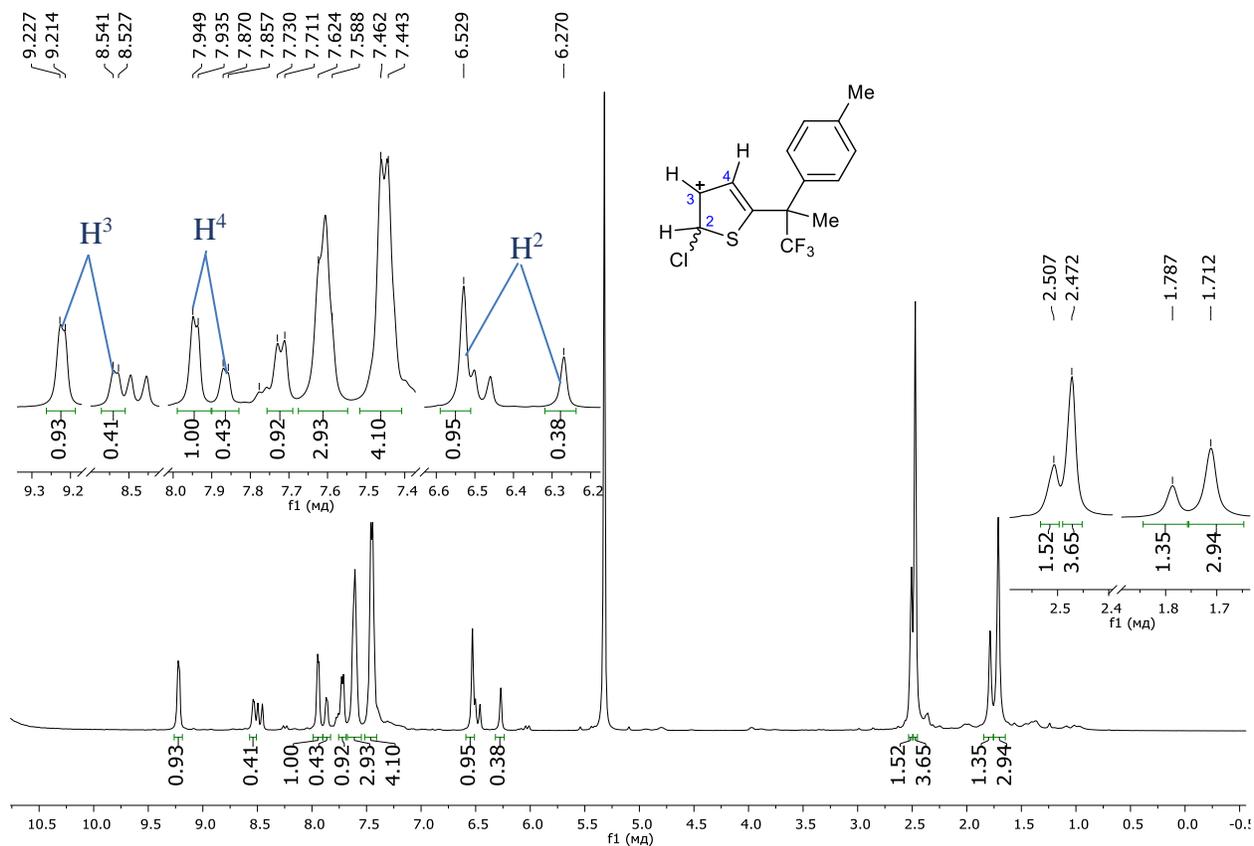
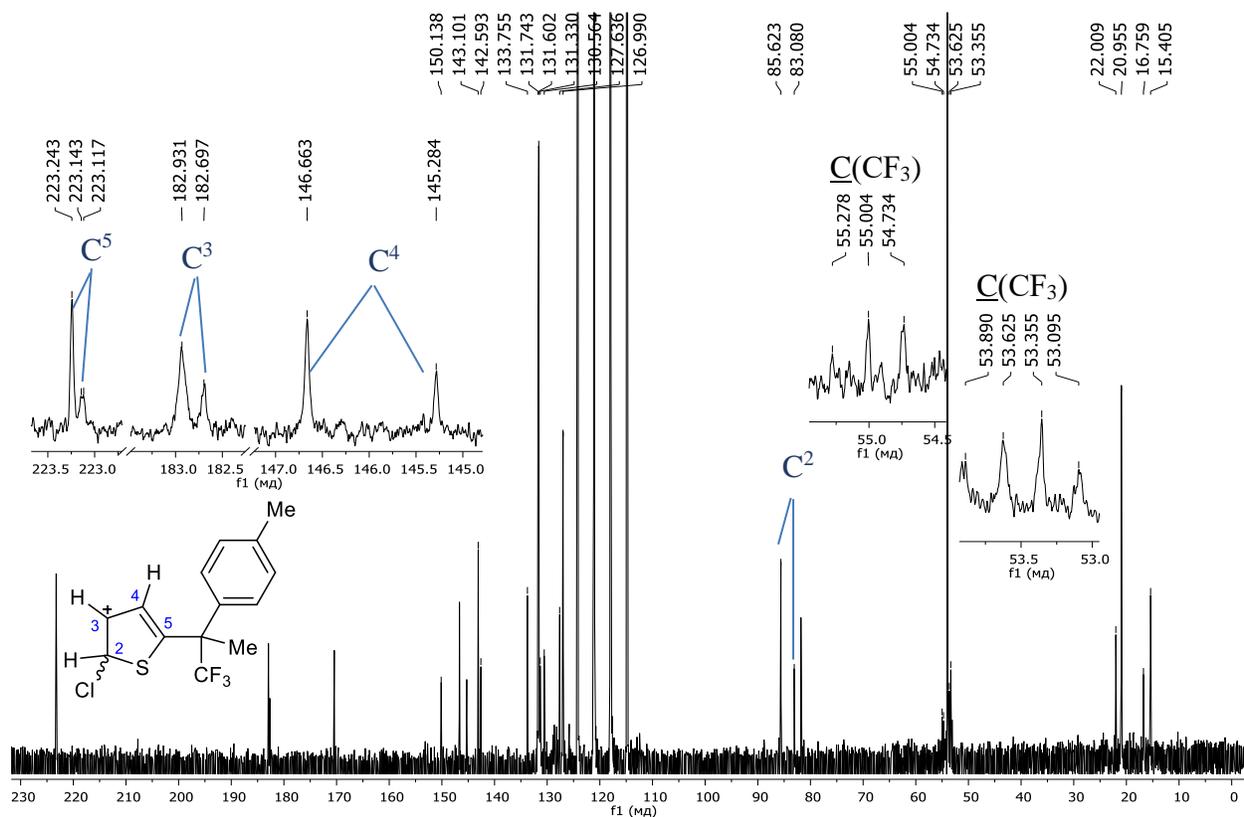


Рисунок 32 – Генерирование катионов **I1fb**, **I2fb** и **I1fe**, **I2fe** из тиофенов **10fb**, **10fe** в TfOH (-35°C) и их характеристика методами ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

В спектрах ЯМР ^1H и $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ катионов слабopольные сдвиги наблюдались для атомов Н3 ($\Delta\delta \sim 2$ м.д.), С3 ($\Delta\delta \sim 56$ м.д.) и С5 ($\Delta\delta \sim 80$ м.д.) по сравнению с такими же сигналами в нейтральных прекурсорах **10fb**, **10fe**. Таким образом, наибольший положительный заряд локализован на атомах С3 и С5. Спектры ЯМР ^1H и $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ частиц **I1fb**, **I2fb** представлены на рисунках 33, 34.

Рисунок 33 – Спектр ЯМР ^1H катионов **I1fb**, **I2fb** (TfOH, CH_2Cl_2 , 400 МГц, -35°C)Рисунок 34 – Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ катионов **I1fb**, **I2fb** (TfOH, CH_2Cl_2 , 101 МГц, -35°C)

Испытания биологической активности

Для оценки практической значимости синтезированных соединений, было проведено исследование антимикробной активности 95 образцов микропланшетным методом в соответствии с ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 для бактерий и в соответствии с ГОСТ Р ИСО 16256-2015 для грибов. Определение антимикробной активности тестируемых объектов проводили в концентрациях равных: 256; 128; 64; 32; 16; 8; 4; 2; 1 мкг/мл. В качестве тест-системы использовали штаммы из музея лаборатории микробиологии: бактерии *Escherichia coli* ATCC 25922 (ВКПМ В-6645), *Staphylococcus aureus* ATCC 29213; дрожжеподобные грибы *Candida albicans* (ATCC 10231) ВКПМ У-3108. Исследования проводили сотрудники АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»»: Никифорова Л. Р., Салмова Ю. В., Тараскин А. О. и Борвокова К. Е.

Минимальная подавляющая концентрация (МПК) большинства протестированных соединений (66 из 95) составили 256 мкг/мл для бактерий *S. aureus* и 128 мкг/мл для штаммов *E. coli* и *C. albicans*. Три соединения продемонстрировали более высокую антимикробную активность: тиофены **11kb** и **10dd** ингибировали рост всех штаммов в концентрации 128 мкг/мл, а фуран **10cf** подавлял грибок *C. albicans* уже в концентрации 64 мкг/мл (Рисунок 35). Напротив, три соединения (диариллированные тиофены **13ja**, **16ja** и фураноиндан **23ab**) не проявили биологической активности в заданном диапазоне концентраций.

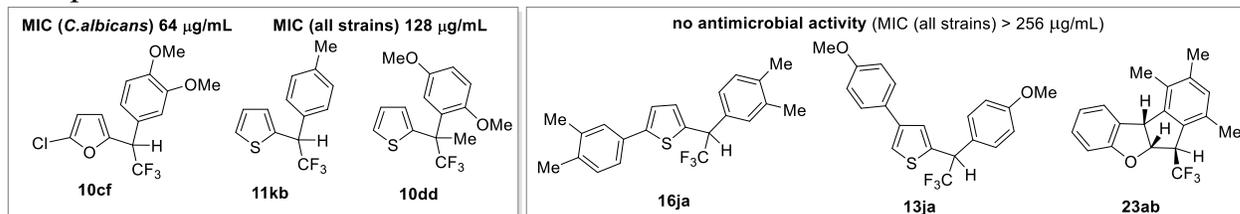


Рисунок 35 – Значения МПК некоторых тестируемых объектов

Заключение

1. Под действием трифторметансульфоновой кислоты $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (TfOH) ТМС эфиры 2-(гет)арил-1,1,1-трифторпропан-2-олов и соответствующие спирты подвергаются элиминированию TMSOH (или H_2O) с образованием α -(трифторметил)стиролов (2-(гет)арил-3,3,3-трифторпропен). Увеличение времени реакции и/или количества кислоты ведёт к формированию *цис*-/*транс*-1,3-ди(трифторметил)инданов и их гетероциклических аналогов. Соединения, содержащие *орто*-заместитель в арильном кольце, не образуют индановых структур, вероятно, из-за стерических препятствий. Отсутствие *пара*-заместителя в арильном (или α -заместителя в тиофеновом) фрагменте способствует протеканию конкурентного процесса электрофильного ароматического замещения в *пара*- (или α)-положение.

2. Под действием TfOH в отсутствии арена (или при его эквимольном количестве) катионы, генерируемые из ТМС эфира 2,2,2-трифтор-1-(5-хлортиофен-2-ил)-1-фенилэтанола в условиях реакций, гидролизуются при обработке реакционных смесей до производных тиофен-2-онов и инданотиофен-2-онов.

3. ТМС эфиры α -гетарил- α -(трифторметил)замещенных метанолов под действием TfOH вступают в реакцию с аренами, образуя продукты арилирования бензильного

положения гетероциклов. Реакция региоселективна и ведет к образованию продуктов *para*-замещения аренов.

4. ТМС эфиры α -CF₃-замещенных спиртов бензилового типа, в зависимости от их структуры и нуклеофильности арена, подвергаются многоканальным превращениям в TfOH при увеличении времени реакции:

- преимущественно повторному арилированию гетероциклического кольца по соседнему с галогензамещенным атомом β -положению (Hal = Cl) или гидродегалогенированию (Hal = Br, I) в случае ТМС эфиров α -(5-галогентиофен-2-ил)замещенных этанолов и пропанолов;

- моноарилрованию гетероциклического кольца производных α -(бензофуран-2-ил- и тиофен-2-ил)замещенных пропанолов, сопровождающемуся гидрированием боковой цепи;

- арилированию боковой цепи с последующей внутримолекулярной циклизацией ТМС эфиров α -(бензофуран-2-ил)- и α -фенил- α -(5-хлортиофен-2-ил)замещенных этанолов с образованием индановых структур, сочлененных с гетероциклическим фрагментом.

5. Предложены механизмы электрофильных реакций ТМС эфиров α -CF₃-замещенных спиртов бензилового типа в кислотах. Первичные интермедиаты исследуемых превращений зафиксированы методом ЯМР при -75°C в FSO₃H на примере ионов (*E/Z*)-2-(5-галогентиофен-2-ил)-1,1,1-трифторпроп-2-илия. Также найдено, что 2-(2-арил-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-5-хлортиофены при -35°C в TfOH протонируются по тиофеновому кольцу и образуют соответствующие 2*H*-5-(2-арил-1,1,1-трифторпроп-2-ил)-2-хлортиофениевые катионы.

6. Выявлено, что полученные (трифторметил)содержащие карбо- и гетероциклы проявляют антимикробную активность в отношении штаммов дрожжеподобных грибов *Candida albicans*, а также бактерий *Escherichia Coli* и *Staphylococcus aureus*. Значения МПК протестированных объектов составляют 64-256 мкг/мл.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Khoroshilova, O. V. Generation and NMR Study of Short-Lived and Reactive Trifluoroalkyl Carbocations of the α -Halogenothiophene Series in Brønsted Superacids: Reactions of the Cations with Arenes / A. V. Vasilyev // The Journal of Organic Chemistry – 2020. – Vol. 85. – P. 5872-5883.
2. Khoroshilova, O. V. Synthesis of α -(Trifluoromethyl)styrenes and 1,3-Di(trifluoromethyl)indanes via Electrophilic Activation of TMS Ethers of (Trifluoromethyl)benzyl Alcohols in Brønsted Acids / I. A. Boyarskaya, A. V. Vasilyev // The Journal of Organic Chemistry – 2022. – Vol. 87. – P. 15845-15862.
3. Khoroshilova, O. V. TfOH-Promoted Multichannel Transformations of Trifluoromethyl Side Chain Substituted Thiophene and Furan Families to Access Antimicrobial Agents / K. E. Borovkova, L. R. Nikiforova, J. V. Salmova, A. O. Taraskin, D. V. Spiridonova, A. V. Vasilyev // New Journal of Chemistry – 2023. – Vol. 47. – P. 18492-18516.
4. Хорошилова, О. В. Реакции 2-галоген-5-(α -Me₃SiO-трифторалкил)тиофенов с аренами под действием CF₃SO₃H / А. В. Васильев // Сборник тезисов докладов Молодежной всероссийской конференции с международным участием «Марковниковские чтения.

Органическая химия: от Марковникова до наших дней» (Красновидово, Россия, 18-21 января 2019) – С. 95.

5. Khoroshilova, O. V. Synthesis of 1,3-Di(trifluoromethyl)indanes and α -(Trifluoromethyl)styrenes via Superelectrophilic Activation of (α -Me₃SiO-trifluoropropyl)(het)arenes / A.V. Vasilyev // Book of abstracts at International Student Conference Science&Progress 2021 (St. Petersburg — Peterhof, Russia, 9-11 November 2021) – P. 25.

6. Хорошилова, О. В. Реакции (α -Me₃SiO-трифторалкил)-тиофенов и фуранов в CF₃SO₃H / А. В. Васильев // Сборник тезисов докладов Всероссийского конгресса «KOST 2021» по химии гетероциклических соединений (Сочи, Россия, 12-16 октября 2021) – С. 152.

7. Khoroshilova, O.V. Reactions of 2-(1'-Me₃SiO-1'-trifluoromethylated)thiophenes and furans in CF₃SO₃H / A.V. Vasilyev // Book of abstracts at The Sixth International Scientific Conference “Advances in Synthesis and Complexing” (RUDN University, Moscow, Russia, 26-30 September 2022) – P. 90.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 21-13-00006). Физико-химические исследования проведены с использованием оборудования ресурсных центров Научного парка СПбГУ «Магнитно-резонансные методы исследования», «Методы анализа состава вещества», «Рентгенодифракционные методы исследования», «Криогенный отдел».

Автор выражает глубокую благодарность научным сотрудникам Никифоровой Л.Р. и Салмовой Ю.В., младшему научному сотруднику Тараскину А.О. и руководителю лаборатории микробиологии АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»» Боровковой К.Е. за помощь в проведении испытаний биологической активности полученных соединений, Боярской И.А. за проведение квантово-химических расчетов и научному руководителю Васильеву А.В. за неоценимую помощь, оказанную в ходе исследования.