

Присоединение тиолов к *гем*-дифторалкенам в условиях фотоактивации

С.С. Аширбаев,^{1,2} В.В. Левин,¹ М.И. Стручкова,¹ А.Д. Дильман*,¹

¹*Институт Органической Химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук,
Российская Федерация, 119991 Москва, Ленинский просп., 47.*

dilman@ioc.ac.ru

²*Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, Российская Федерация, 119991 Москва,
Ленинские горы 1-3*

Аннотация *гем*-Дифторалкены взаимодействуют с тиолами а присутствии каталитических количеств дисульфидов с образованием α,α -дифторзамещенных сульфидов. Реакция проводится при комнатной температуре при активации светом с длиной волны 400 нм.

Ключевые слова *гем*-дифторалкены, тиолы, фотокатализ

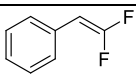
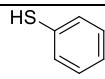
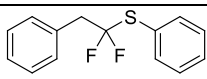
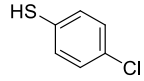
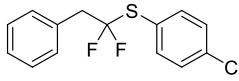
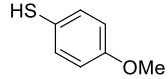
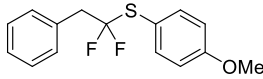
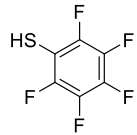
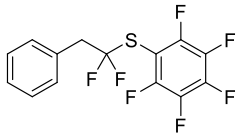
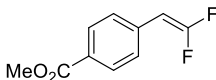
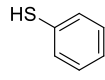
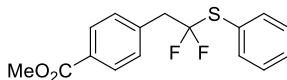
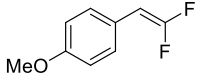
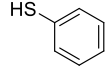
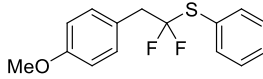
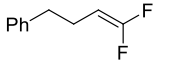
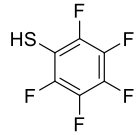
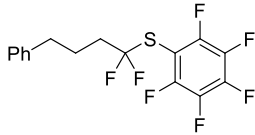
гем-Дифторалкены представляют собой важный класс фторорганических соединений. С одной стороны, они востребованы в медицинской химии, и известно несколько примеров биологически активных молекул с дифторвинильным фрагментом [1]. А с другой стороны, дифторалкены могут выступать в качестве предшественников в синтезе широкого круга монофтор- [2], дифтор- [3], а также трифтор-замещенных соединений [4]. При этом, дифторолефины могут быть легко получены из карбонильных соединений [5], диазоалканов [6], а также другими методами [2,7].

Недавно была описана реакция присоединения тиолов к дифторалекенам, катализируемая основанием 1,1,3,3-тетраметилгуанидином [8]. Эта реакция включает нуклеофильную атаку тиолят-аниона по электронодефицитной двойной связи с последующим протонированием и проходит при повышенной температуре. Ранее отмечалось, что присоединение тиолов к дифторалкенам может быть проведено в присутствии бензоилпероксида, однако также требовалось нагревание, а продукты получались с невысокими выходами [9]. В настоящей работе мы сообщаем, что реакция присоединения может быть эффективно осуществлена в мягких нейтральных условиях при облучении светом.

Реакцию дифторалкенов **1** с тиолами **2** проводили в хлористом метиле при комнатной температуре при облучении светодиодной лентой с длиной волны излучения 400 нм (Таблица 1). В качестве катализатора применялись соответствующие дисульфиды в количестве 5-10 мольных %. Реакции с дифторалкенами, содержащими ароматический заместитель, проходили с выходами более 90%, причем наиболее быстрая реакция

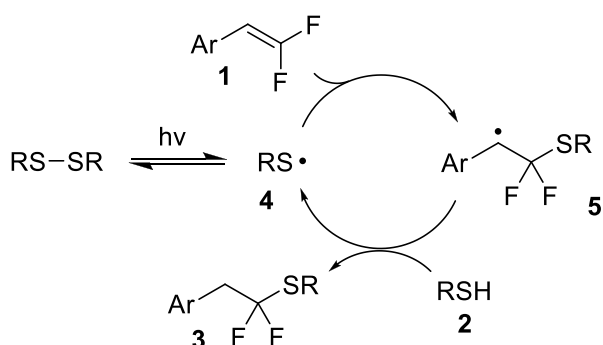
наблюдалась с участием перфтортиофенола **2d**. В тоже время, взаимодействие алкил-замещенного субстрата **1d** с перфтортиофенолом происходит очень медленно, и даже через два дня выход целевого продукта **3g** составил всего 45%.

Таблица 1. Реакция дифторалкенов с тиолами.

$\text{R}^1\text{CH}=\text{CF}_2 + \text{R}^2\text{SH} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 400 \text{ nm, rt}]{\text{R}^2\text{SSR}^2 (5-10\%)} \text{R}^1\text{CH}_2\text{CF}_2\text{SR}^2$							
Алкен	Тиол	RSSR, mol %	Время, ч	Продукт	Выход, %		
	1a 	2a 5	2		3a 99		
	1a 	2b 10	4		3b 99		
	1a 	2c 5	3		3c 90		
	1a 	2d 5	1		3d 95		
	1b 	2a 5	6		3e 99		
	1c 	2a 5	2		3f 97		
	1d 	2d 10	48		3g 45		

Предполагаемый механизм реакции включает генерацию S-центрированного радикала **4** из дисульфида при воздействии света (Схема 1). Последующее присоединение этого радикала по двойной связи дифторалкена приводит к интермедиату **5**, который отрывает атом водорода от исходного тиола с образованием продукта и регенерацией радикала **4**.

Схема 1. Предполагаемый механизм реакции.



Таким образом, мы показали, что присоединение тиолов к *гем*-дифторалкенам может быть реализовано при воздействии света. Мягкие условия и простота проведения эксперимента делают этот метод привлекательным для получения α,α -дифторзамещенных сульфидов.

Экспериментальная часть.

Получение дисульфидов 3 (общая методика). В атмосфере аргона раствор дифтороралкена **1** (0.75 ммоль), тиола **2** (0.94 ммоль) и дисульфида (для **3a,c-f**, 0.038 ммоль; для **3b,g**, 0.075 ммоль) в хлористом метиле (2 мл) перемешивали при облучении светодиодами (2x smd 3528, Arlight RT 2-5000 12V UV400 2X), охлаждая реакционный сосуд водой комнатной температуры. Время реакции приведено в Таблице 1. Затем реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле.

[(1,1-Дифторо-2-фенилэтил)тио]бензол (**3a**) [10].

Выход 190 мг (99%), бесцветное масло, R_f 0.30 (EtOAc/гексан, 1/30). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 3.52 (т, 2H, $J = 14.8$ Гц) 7.36–7.50 (м, 8H), 7.68 (дд, 2H, $J = 7.8, 1.4$ Гц). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 45.3 (т, $J = 24.3$ Гц), 127.1 (т, $J = 2.2$ Гц), 127.8, 128.5, 128.8 (т, $J = 280.0$ Гц), 129.1, 129.8, 130.6, 132.1 (т, $J = 3.3$ Гц), 136.2. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : –72.5 (т, $J = 14.8$ Гц).

1-Хлоро-4-[(1,1-дифторо-2-фенилэтил)тио]бензол (**3b**).

Выход 215 мг (99%), белые кристаллы, $T_{\text{пл}}$ 63–64 °C, R_f 0.40 (EtOAc/гексан, 1/25). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 3.49 (т, 2H, $J = 14.8$ Гц), 7.30–7.45 (м, 7H), 7.55 (д, 2H, $J = 8.5$ Гц). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 45.3 (т, $J = 24.2$ Гц), 125.5 (т, $J = 2.1$), 128.0, 128.6, 128.6 (т, $J = 280.6$), 129.4, 130.6, 131.9 (т, $J = 3.4$ Гц), 136.4, 137.5. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : –72.1 (т, $J = 14.8$ Гц). Вычислено $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClF}_2\text{S}$ (284.02): C 59.05, H 3.89. Найдено: C 59.07, H 3.80.

1-[(1,1-Дифторо-2-фенилэтил)тио]-4-метоксибензол (**3c**).

Выход 190 мг (90%), бесцветное масло, R_f 0.39 (EtOAc/гексан, 1/10). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 3.51 (т, 2H, $J = 14.9$ Гц), 3.85 (с, 3H), 6.97 (д, 2H, $J = 8.8$ Гц), 7.37–7.47 (м, 5H), 7.61 (д, 2H, $J = 8.8$ Гц). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 45.0 (т, $J = 24.5$), 55.3, 114.7, 117.5 (т, $J = 2.4$), 127.7, 128.5, 128.7 (т, $J = 279.3$ Гц), 130.6, 132.3 (т, $J = 3.2$ Гц), 138.2, 161.2. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : –73.2 (т, $J = 14.9$ Гц). HRMS (ESI): вычислено $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{OSNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]$ 303.0626; найдено 303.0638.

[(1,1-Дифторо-2-фенилэтил)тио]-пентафторбензол (**3d**).

Выход 244 мг (95%), белые кристаллы, $T_{пл}$ 49–51 °C, R_f 0.36 (EtOAc/гексан, 1/25). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 3.57 (т, 2H, $J = 14.7$ Гц), 7.38–7.48 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ : 45.2 (т, $J = 23.2$ Гц), 101.2 (тм, $J = 21.7$ Гц), 128.3, 128.4 (т, $J = 285.5$ Гц), 128.8, 130.6, 131.1 (т, $J = 3.5$ Гц), 137.9 (дм, $J = 256.2$ Гц), 143.5 (дтт, $J = 258.7$, 13.4, 5.0 Гц), 148.9 (дм, $J = 249.6$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$) δ : –161.2 (м, 2F), –148.7 (тт, 1F, $J = 20.8$, 4.5 Гц), –129.9 (м, 2F), –70.1 (тт, 2F, $J = 14.7$, 5.8 Гц). Вычислено $C_{14}H_7F_7S$ (340.02): C 49.42, H 2.07. Найдено: C 49.28, H 2.01.

Метил 4-[(2,2-дифторо-2-(фенилэтил)тио]-бензоат (3e).

Выход 234 мг (99%), белые кристаллы, $T_{пл}$ 70–71 °C, R_f 0.32 (EtOAc/гексан, 1/8). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 3.49 (т, 2H, $J = 14.8$ Гц), 3.93 (с, 3H), 7.34–7.49 (м, 5H), 7.60 (д, 2H, $J = 7.4$ Гц), 8.04 (д, 2H, $J = 8.3$ Гц). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ : 45.0 (т, $J = 24.6$ Гц), 52.1, 126.7 (т, $J = 2.2$ Гц), 128.3 (т, $J = 280.0$ Гц), 129.1, 129.7, 129.9, 130.6, 136.2, 137.2 (т, $J = 3.0$ Гц), 166.8. ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$) δ : –72.3 (т, $J = 14.8$ Гц). HRMS (ESI): вычислено $C_{16}H_{14}F_2O_2SNa$ [M+Na] 331.0575; найдено 331.0575.

1-[(2,2-Дифторо-2-(фенилтио)этил)]-4-метоксибензол (3f) [5].

Исходный тиофенол не отделяется от конечного вещества при помощи колоночной хроматографии. Для выделения соединения **3f**, сырой продукт растворили в этаноле (5 мл), добавили H_2O_2 (25 мкл 30% водного раствора, 0.3 ммоль), кристаллик йода и перемешивали в течение 30 минут. Далее йод нейтрализовали водным раствором $Na_2S_2O_3$, смесь экстрагировали метил *трет*-бутиловым эфиром (3×5 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографически. Выход 204 мг (97%), бесцветная жидкость, R_f 0.32 (EtOAc/гексан, 1/10). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 3.45 (т, 2H, $J = 14.7$ Гц), 3.85 (с, 3H), 6.96 (д, 2H, $J = 8.5$ Гц), 7.29 (д, 2H, $J = 8.5$ Гц), 7.38–7.49 (м, 3H), 7.67 (д, 2H, $J = 7.0$ Гц). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ : 44.4 (т, $J = 24.3$ Гц), 55.2, 114.0, 124.1 (т, $J = 3.5$ Гц), 127.2 (т, $J = 2.1$ Гц), 129.0 (т, $J = 279.6$ Гц), 129.1, 129.7, 131.7, 136.2, 159.4. ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$) δ : –72.4 (т, $J = 14.7$ Гц).

1,1-Дифторо-4-фенилбутилпентафторфенилсульфид (3g).

Выход 125 мг (45%), бесцветное масло, R_f 0.35 (EtOAc/гексан, 1/25). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 1.97–2.11 (м, 2H), 2.18–2.37 (м, 2H), 2.77 (т, 2H, $J = 7.5$ Гц), 7.20–7.31 (м, 6H), 7.31–7.41 (м, 4H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ : 24.8 (т, $J = 3.3$ Гц), 35.0, 38.1 (т, $J = 22.4$ Гц), 101.3 (тм, $J = 18.8$ Гц), 126.4, 128.5, 128.7, 129.5 (т, $J = 283.5$ Гц), 137.9 (дм, $J = 256.5$ Гц), 140.9, 143.5 (дтт, $J = 258.7$, 13.7, 5.0 Гц), 148.9 (дм, $J = 250.4$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$) δ : –161.1 (м, 2F), –148.7 (тт, 1F, $J = 21.2$, 4.2 Гц), –120.0 (м, 2F), –70.9 (тт, 2F, $J = 14.6$, 6.3 Гц). MS (EI), m/z : 368.08 [M⁺], 198.94, 169.08, 149.03, 129.02, 127.00, 105.00, 90.99.

Работа выполнена при поддержке грантов МК-6724.2016.3 и РФФИ 16-29-10661.

Литература

1. (a) Magueur, G.; Crousse, B.; Ourevitch, M.; Bonnet-Delpon, D.; Begue, J.-P. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 637–642. (b) Leriche, C.; He, X.; Chang, C. T.; Liu, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6348–6349. (c) Pitterna, T.; Böger, M.; Maienfisch, P. *Chimia* **2004**, *58*, 108–116.
2. Zhang, X.; Cao, S. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 375–392.
3. (a) McAlpine, I.; Tran-Dube, M.; Wang, F.; Scales, S.; Matthews, J.; Collins, M. R.; Nair, S. K.; Nguyen, M.; Bian, J.; Alsina, L. M.; Sun, J.; Zhong, J.; Warmus, J. S.; O'Neill, B. T. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7266–7274. (b) Sasada, Y.; Shimada, T.; Ushioda, M.; Matsui, S. *Liq. Cryst.* **2007**, *34*, 569–576. (c) Lin, S.-T.; Chen, L.-C.; Lee, C.-J. *J. Chem. Res.* **2004**, *2004*, 353–355. (d) Saito, A.; Okada, M.; Nakamura, Y.; Kitagawa, O.; Horikawa, H.; Taguchi, T. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 75–80. (e) Lee, C.-C.; Lin, S.-T. *Synthesis* **2000**, 496–498.
4. (a) Gao, B.; Zhao, Y.; Ni, C.; Hu, J. *Org. Lett.* **2013**, *16*, 102–105. (b) Qiao, Y.; Si, T.; Yang, M.-H.; Altman, R. A. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7122–7131. (c) Tian, P.; Wang, C.-Q.; Cai, S.-H.; Song, S.; Ye, L.; Feng, C.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15869–15872. (d) Tang, H.-J.; Lin, L.-Z.; Feng, C.; Loh, T.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 9872–9876.
5. (a) Zheng, J.; Cai, J.; Lin, J.-H.; Guo, Y.; Xiao, J.-C. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7513–7515. (b) Burton, D. J.; Yang, Z.-Y.; Qiu, W. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1641–1716.
6. (a) Hu, M.; Ni, C.; Li, L.; Han, Y.; Hu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14496–14501. (b) Zheng, J.; Lin, J.-H.; Yu, L.-Y.; Wei, Y.; Zheng, X.; Xiao, J.-C. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6150–6153. (c) Zhang, Z.; Yu, W.; Wu, C.; Wang, C.; Zhang, Y.; Wang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 273–277.
7. Ichikawa, J. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *105*, 257–263.
8. Orsi, D. L.; Easley, B. J.; Lick, A. M.; Altman, R. A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1570–1573.
9. Suda, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2395–2396.
10. Ashirbaev, S. S.; Levin, V. V.; Struchkova, M. I.; Dilman, A. D. *J. Fluorine Chem.* **2016**, *191*, 143–148.