

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук

На правах рукописи



Бородина Елена Александровна

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПОЛИФТОРИРОВАННЫХ ХАЛКОНОВ
С ДИАМИНАМИ И ГУАНИДИНОМ**

/02.00.03 – органическая химия/

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

к. х. н., с.н.с. Н. А. Орлова

Новосибирск 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ХАЛКОНОВ С ДИАМИНАМИ И ГУАНИДИНОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	9
1.1. Реакции халконов с пиперазином	10
1.2. Реакции халконов с этилендиамином	11
1.3. Реакции халконов с <i>n</i> -фенилендиамином	12
1.4. Реакции халконов с <i>o</i> -фенилендиамином	13
1.4.1. Реакции халконов с <i>o</i> -фенилендиамином в растворителях без катализаторов	14
1.4.2. Реакции халконов с <i>o</i> -фенилендиамином в присутствии оснований	15
1.4.3. Реакции халконов с <i>o</i> -фенилендиамином в присутствии кислот	17
1.4.4. Реакции халконов с <i>o</i> -фенилендиамином в присутствии ионных жидкостей ..	18
1.4.5. Реакции халконов с <i>o</i> -фенилендиамином в присутствии кислот Льюиса	19
1.4.6. Реакции халконов с <i>o</i> -фенилендиамином на твердом носителе и/или стимулируемые микроволновым излучением	22
1.5. Реакции халконов с гуанидином	25
1.5.1. Реакции халконов с гуанидином в растворителях без катализаторов	26
1.5.2. Реакции халконов с гуанидином в присутствии гидроксидов щелочных металлов	26
1.5.3. Реакции халконов с гуанидином в присутствии алкоголятов щелочных металлов	32
1.5.4. Реакции халконов с гуанидином в присутствии гидридов щелочных металлов	33
1.5.5. Реакции халконов с гуанидином, стимулируемые микроволновым излучением	34

1.5.6. Реакции халконов с гуанидином в присутствии кислот	36
1.5.7. Реакции халконов с гуанидином с образованием 1,6-дигидропиримидинов ...	36
ГЛАВА 2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПОЛИФТОРИРОВАННЫХ ХАЛКОНОВ С ДИАМИНАМИ И ГУАНИДИНОМ (ОБЩАЯ ЧАСТЬ)	38
2.1. Взаимодействие полифторхалконов 1a-c с пиперазином	39
2.2. Взаимодействие полифторхалконов 1a-c с этилендиамином	57
2.3. Взаимодействие полифторхалконов 1a-c с <i>n</i> -фенилендиамином.	59
2.4. Взаимодействие полифторхалконов 1a-i с <i>o</i> -фенилендиамином	66
2.5. Взаимодействие полифторхалконов 1a-e,h с гидрохлоридом гуанидина	81
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	94
3.1. Физико-химические методы анализа.....	94
3.2. Характеристика использованных реагентов и растворителей.....	94
3.3. Взаимодействие халконов 1a-c с пиперазином. Синтез (N- акрилоил)пиперазинозамещенных полифторхалконов	96
3.4. Взаимодействие халконов 1a,b с этилендиамином. Синтез N-(2-(2,3,5,6-тетрафтор- 4-(3-оксо-3-фенилпроп-1-енил)фениламино)этил)акрилоиламида (8a).	101
3.5. Взаимодействие халконов 1a-c с <i>n</i> -фенилендиамином. Синтез (N-акрилоил)- <i>n</i> - фенилендиаминозамещенных полифторхалконов.....	104
3.6. Взаимодействие халконов 1a-e с <i>o</i> -фенилендиамином. Синтез бензо-1,5- дiazепинов и полифтор-6 <i>a</i> -фенил-6 <i>a</i> ,7-дигидробензимидазо[1,2- <i>a</i>]хинолинов	107
3.7. Взаимодействие халконов 1a-e,h с гуанидином.....	118
ВЫВОДЫ.....	124
ЛИТЕРАТУРА.....	125
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	138

Список сокращений

ДМФА – диметилформамид

ДМСО – диметилсульфоксид

ТБАИ – иодид тетра-*n*-бутиламмония

ТЭБАХ – хлорид триэтилбензиламмония

ТЭА – триэтиламин

ТГФ – тетрагидрофуран

ГХ/МС – газовая хромато-масс-спектрометрия

ИК – инфракрасный

КССВ – константа спин-спинового взаимодействия

УФ – ультрафиолетовый

РСА – рентгеноструктурный анализ

MW - микроволновое облучение

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

д – дублет

т – триплет

к – квартет

м - мультиплет

Ac – ацетил

Alk - алкил

Bu – бутил

Et – этил

Me – метил

Ph – фенил

i-Pr – изопропил

Py – пиридин

Tf - трифторметансульфонат (трифлат)

ВВЕДЕНИЕ

Халконы являются производными 1,3-дифенилпропен-2-она (бензальацетофенона) и относятся к α,β -ненасыщенным карбонильным соединениям. Составляя класс пигментов природного происхождения, они изначально использовались в качестве исходных соединений в синтезе других классов природных красителей, в том числе таких известных пигментов, как флавоны [1].

Высокая реакционная способность халконов расширяет область их применения как легкодоступных исходных соединений в получении широкого ряда веществ, имеющих практическое значение. Так, окисление халконов позволяет получать эпоксидные соединения, которые претерпевают перегруппировку, образуя дизамещенные гликолевые кислоты. Натриевые соли фосфорилированных производных халконов увеличивают капиллярное сопротивление. Реагируя с рядом ионов металлов, халконы дают цветной сдвиг в сильноокислой среде, что позволяет их использовать в аналитической химии как индикаторы [2].

Халконы относятся к фотохимически активным соединениям и способны вступать в реакцию фотоциклизации с участием двойной связи, что приводит к пространственной сшивке молекул. Это свойство халконов дает возможность их использования как светочувствительных компонентов при создании фоторезистов [3, 4]. Их применяют также в качестве флуоресцентных зондов в медицинской диагностике, оптических отбеливателей, в сцинтилляционной технике, при получении флуоресцентных красителей для капиллярно-люминесцентной дефектоскопии [5]. Известно применение халконов и их производных в качестве органических материалов для нелинейных оптических кристаллов [6].

Достаточно высокая биологическая активность (антибактериальная [7], противоопухолевая [8], противотуберкулезная [9] и другие) также способствует повышенному интересу к исследованию халконов.

Введение атомов фтора и полифторированных фрагментов в молекулы халконов способствует расширению практического использования как халконов, так и их производных. Наличие фтора в молекуле может оказывать существенное влияние на физические свойства и биологическую активность соединений, а также предоставляет широкие возможности для модификации органических молекул.

Наличие карбонильной группы и сопряженной с ней двойной связи предполагает реакции халконов по двум электрофильным центрам, а полифторированное кольцо представляет собой дополнительный реакционный центр, склонный к замещению атомов фтора нуклеофильными группами.

Химия халконов изучается уже не одно десятилетие, и интерес к этой области продолжает расти. Наряду с традиционными методами синтеза халконов и их производных используются новые методики и оборудование – синтез на неорганических твердых носителях, применение ионных жидкостей, новых высокоэффективных катализаторов, микроволнового и ультразвукового излучений. Все это позволяет сократить время реакций, повысить выходы продуктов, уменьшить негативное влияние на экологию.

Целью данной работы является исследование взаимодействия полифторированных халконов с различными диаминами и гуанидином, направленное на поиск методов синтеза новых практически полезных соединений – мономеров для фотополимерных материалов и фоторезистов, флуорофоров и потенциальных биологически активных веществ.

Диссертация изложена на 144 стр. и состоит из введения, обзора литературных данных о взаимодействии халконов с диаминами различного строения и гуанидином, общей части, экспериментальной части, выводов, списка литературы и приложения. В приложении даны спектры ЯМР некоторых представителей синтезированных соединений. Список цитируемой литературы содержит 136 ссылок.

В настоящей работе изучено взаимодействие полифторированных халконов с основными представителями алифатических, алициклических и ароматических диаминов – этилендиамином, пиперазином, *o*- и *n*-фенилендиаминами, а также с гуанидином. Показано, что реакции полифторхалконов с диаминами протекают по трем электрофильным центрам – аминдефторирование в полифторфенильном кольце, присоединение по β -атому углерода двойной связи, сопряженной с карбонильной группой (реакция Михаэля), и взаимодействие по карбонильной группе как вторичный процесс, приводящий к гетероциклическим соединениям. Показано, что реакции аминдефторирования в большинстве случаев сопровождаются присоединением диамина по Михаэлю, обнаружена неустойчивость образующихся аза-аддуктов.

Взаимодействие с алициклическим амином – пиперазином – в этаноле и ДМФА приводит преимущественно к продуктам моно- и полизамещения атомов фтора наряду с образованием β -аза-аддуктов Михаэля, которые затрудняют выделение пиперазинозамещенных халконов. Однако присутствие β -аддуктов не препятствует синтезу и выделению N-акрилоиламидов – потенциальных мономеров и фоторезистов.

Реакции с первичным алифатическим диамином – этилендиамином – приводят в основном к продуктам замещения фтора, однако характеризуются низкой селективностью и образованием сложных, трудно идентифицируемых смесей.

n-Фенилендиамин реагирует с полифторированными халконами также по двум реакционным центрам - с замещением *n*-атомов фтора в полифторфенильных кольцах халконов на остаток амина и образованием продуктов присоединения по β -атому углерода. Экспериментально подтверждена неустойчивость β -аза-аддуктов в условиях хроматографии. Полученные аминозамещенные халконы превращены в соответствующие акрилоиламиды.

Реакцией пентафторфенилсодержащих халконов и их производных, содержащих различные заместители во фторированных кольцах, с *o*-фенилендиамином получен ряд неизвестных ранее полифторированных бензо-1,5-дiazепинов. Для бензодиазепинов, синтезированных из полифторбензальацетофенонов и декафторхалкона, обнаружена новая внутримолекулярная перегруппировка, приводящая к тетрациклическим конденсированным соединениям – дигидробензимидазохинолинам.

Взаимодействие халконов с производным карбамида – гуанидином – используется в синтезе важного класса фармакофоров – диариламинопиримидинов, обладающих широким спектром биологической активности. В реакции полифторхалконов с гуанидином обнаружена неустойчивость первоначально образующегося пиримидина, претерпевающего отщепление полифторфенильного фрагмента. Наряду с продуктами разложения обнаружены C-аддукты Михаэля, содержащие 2-амино-4-фенилпиримидиновый фрагмент.

Все физико-химические, спектральные и аналитические исследования соединений, синтезированных в данной работе, выполнены в Химическом сервисном центре СО РАН. Автор благодарит сотрудников лаборатории физических методов исследования В.В. Кандаурову и А.Б. Скорову за запись многочисленных спектров ЯМР, В.И. Маматюка за помощь в их интерпретации, Ю.В. Гатилова за выполнение

рентгеноструктурных исследований, О.И. Сальникову за проведение анализов реакционных смесей методом ГХ/МС, О.Б. Стаценко за выполнение анализов методом масс-спектрометрии высокого разрешения. Автор благодарит сотрудников лаборатории микроанализа за выполнение элементного анализа полученных соединений, И.П. Чуйкова за исследования флуоресцентных характеристик полифторированных бензодиазепинов, В.А. Савельева за добрососедскую помощь в обеспечении реактивами. Автор выражает благодарность заведующему лабораторией д.х.н. В. В. Шелковникову и всем сотрудникам Лаборатории органических светочувствительных материалов за ценные замечания, полезные советы, а также атмосферу дружбы и сотрудничества. Особую благодарность автор выражает научному руководителю к.х.н. Н.А. Орловой за обучение особенностям техники органического синтеза и неоценимую научную и моральную поддержку при выполнении данной работы.

ГЛАВА 1. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ХАЛКОНОВ С ДИАМИНАМИ И ГУАНИДИНОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Взаимодействие халконов с диаминами используется для получения широкого ряда органических соединений различного строения. В общем виде направление взаимодействия зависит от структуры нуклеофила и условий реакции и может приводить к образованию иминов (с *n*-фенилендиамином), β -аддуктов (с пиперазином) или гетероциклических соединений (*o*-фенилендиамин, этилендиамин и др.).

Основным соединением халконового ряда является 1,3-дифенилпроп-2-ен-1-он (халкон, бензальацетофенон, фенилстирилкетон) [1]. Порядок нумерации заместителей в кольцах показан на рис. 1:

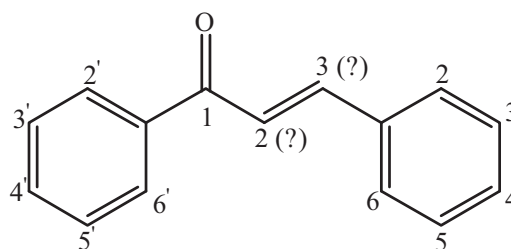
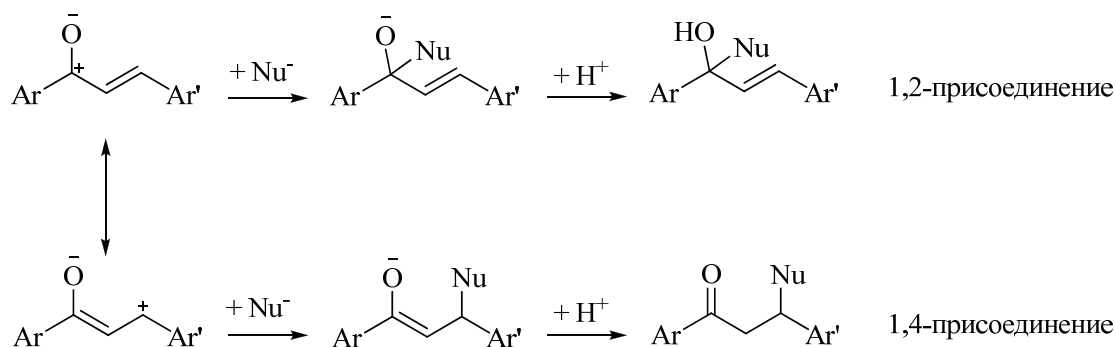


Рис. 1

Халконы обладают высокой реакционной способностью. Это связано с наличием в их молекуле двух электрофильных центров – карбонильной группы и β -атома углерода сопряженной с ней двойной связи [1]. Халконы могут реагировать как амбидентные электрофилы в результате делокализации электронной плотности в сопряженной системе $C=C-C=O$. При взаимодействии с халконом нуклеофил атакует либо атом углерода карбонильной группы (1,2-присоединение), либо β -атом углерода (1,4-присоединение); механизм реакций приведен на схеме 1. Природа этих двух электрофильных центров в халконах различна, что отражается в высокой региоселективности реакций с моно- и бинуклеофилами.

Схема 1



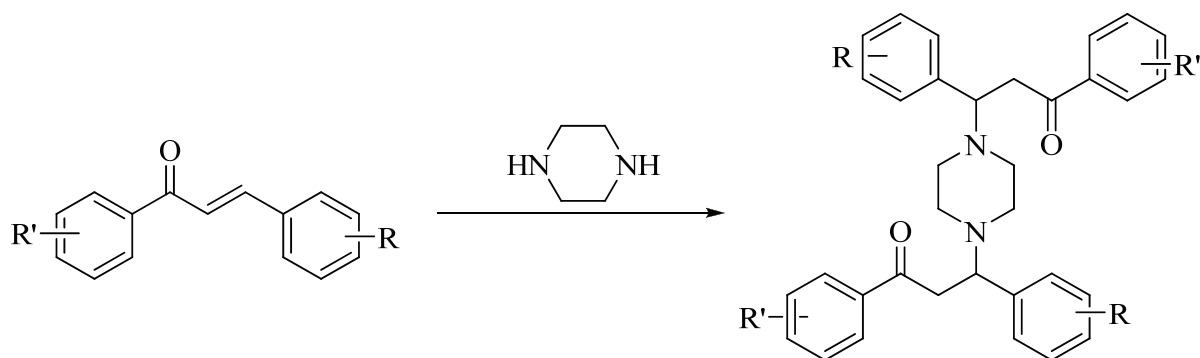
При наличии в фенильных кольцах халкона нуклеофильно подвижных заместителей возможно их замещение на остаток диамина. Взаимодействие халконов с этилендиамином и *o*-фенилендиамином открывает путь к таким известным и практически важным гетероциклам, как diazeпины и бензодиазепины, обладающие разнообразной биологической активностью. Пиперазиновый фрагмент нередко встречается в структурах фармакологически активных соединений и, кроме того, представляет интерес как заместитель, способный к дальнейшей функционализации. Известно использование акриламидных производных пиперазина и других алициклических аминов в качестве мономеров в фотополимерных композициях. Реакции с *n*-фенилендиамином применяют для синтеза оснований Шиффа, которые, в свою очередь, используются в синтезе иминофлавонов. Взаимодействие с солями гуанидина служит методом синтеза 2-амино-4,6-диарилпиримидинов, аминогруппа которых может быть также использована для дальнейшей функционализации.

1.1. Реакции халконов с пиперазином

Взаимодействие халконов с пиперазином обычно приводит к образованию бис-аза-аддуктов Михаэля. Эти реакции, проводимые в различных условиях, неоднократно описаны в литературе как пример формирования связи углерод-азот [10-12]. Так, халконы - как незамещенный, так и замещенные - реагируют с безводным пиперазином в толуоле, давая соответствующие бис-аза-аддукты Михаэля [10]. Подобным же образом протекает реакция в смеси циклогексан-эфир (1:2) в присутствии прокаленного карбоната калия [11]. При ультразвуковом облучении халкон взаимодействует с

пиперазином в воде, также образуя бис-аза-аддукт Михаэля с высоким выходом [12] (схема 2).

Схема 2

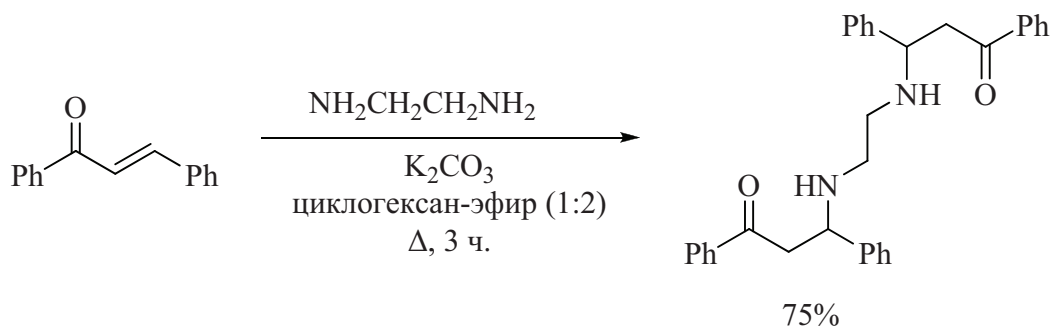


$R' = R = H$; $R' = H$, $R = 3\text{-NO}_2$; $R' = H$, $R = 2\text{-Cl}$; $R' = 4\text{-Cl}$, $R = H$; $R' = H$, $R = 4\text{-Cl}$; $R' = R = 4\text{-Cl}$;
 $R' = 4\text{-Br}$, $R = H$; $R' = H$, $R = 4\text{-Me}$; $R' = 4\text{-Me}$, $R = H$; $R' = H$, $R = 4\text{-OMe}$; $R' = R = 4\text{-Me}$;
 $R' = 4\text{-Me}$, $R = 4\text{-OMe}$; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$, Δ [10]
 $R' = R = H$; количественн.; циклогексан-эфир (1 : 2), Δ [11]
 $R' = R = H$; 87%; H_2O , ультразвук [12]

1.2. Реакции халконов с этилендиамином

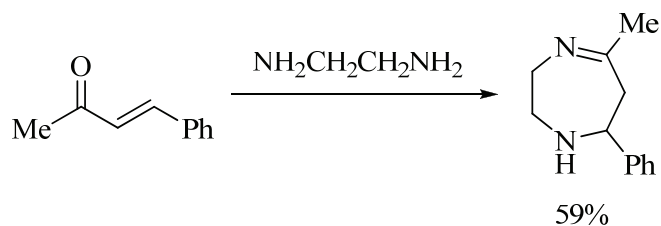
Реакции халконов с этилендиамином могут протекать с образованием бис-аза-аддуктов Михаэля [11] или diaзепинов [13,14]. Так, взаимодействие незамещенного халкона с этилендиамином в малополярных растворителях происходит по пути присоединения к β -атому углерода и приводит к бис-аза-аддукту Михаэля [11] (схема 3).

Схема 3



Однако образование бис-аза-аддуктов Михаэля является не единственным путем протекания реакции. В работе [13] реакцией халкона с этилендиамином был получен тетрагидродиазепин с хорошим выходом (схема 4).

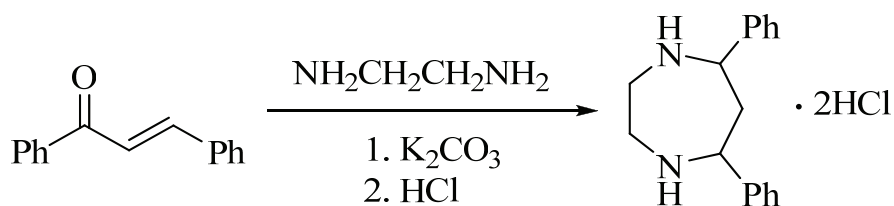
Схема 4



Механизм этой реакции в литературе не приводится, однако можно предположить, что она протекает двухстадийно – сначала образуется аза-аддукт Михаэля, затем происходит его циклизация путем атаки второй аминогруппы по атому углерода карбонильной группы.

Авторами работы [14] был получен гидрохлорид 1,4-дiazепана. В основе синтеза также лежит взаимодействие халкона с этилендиаминем с образованием diaзепина, который, не выделяя из реакционной смеси, гидрировали, обрабатывали HCl и получали гидрохлорид тетрагидродiazепина (схема 5).

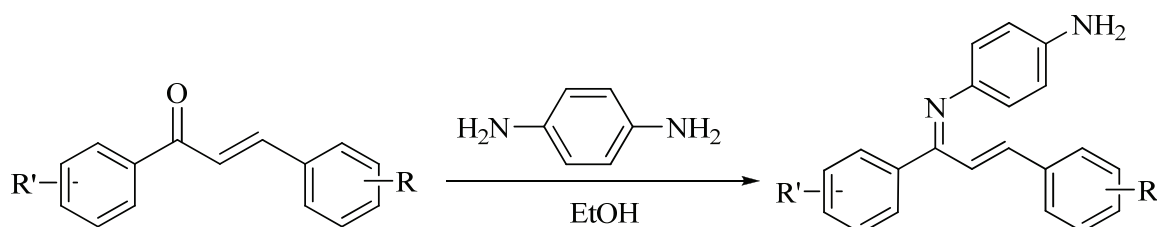
Схема 5



1.3. Реакции халконов с *n*-фенилендиамином

Взаимодействие халконов с *n*-фенилендиамином приводит к образованию оснований Шиффа, которые далее могут быть использованы в синтезе флавонов. Синтез флавонов и их производных привлекает значительное внимание в связи с их высокой антиоксидантной [15-18], анксиолитической [19], противоопухолевой [20] и противовоспалительной [21, 22] активностью. В работе [23] сообщается о синтезе иминофлавонов методом окислительной циклизации халкониминов. Одной из стадий этого синтеза является взаимодействие халконов с замещенными анилинами, в частности, *n*-фенилендиамином, и образование соответствующего имина с высоким выходом. Основания Шиффа, обладающие антибактериальной активностью, были получены также в работе [24] реакцией халконов с *n*-фенилендиамином в водно-спиртовой щелочи (схема 6).

Схема 6



$R' = 2\text{-OH}, 5\text{-Br}, R = 4\text{-OMe}$ 78%; H_2SO_4 (конц.) [23]

$R' = R = \text{H}; R' = \text{H}, R = 4\text{-OMe}; R' = 2\text{-OH}, R = 4\text{-NMe}_2; R' = \text{H}, R = 4\text{-NMe}_2; R' = 2\text{-OH}, 5\text{-Cl}, R = 4\text{-OMe};$

$R' = 2\text{-OH}, 5\text{-Cl}, R = \text{H}; R' = 2\text{-OH}, 5\text{-Cl}, R = 4\text{-NMe}_2; R' = 2\text{-OH}, 5\text{-Me}, R = 4\text{-NMe}_2;$

$R' = 2\text{-OH}, 5\text{-Me}, R = \text{бензо}[d][1,3]\text{диоксол-5-ил}; R' = 2\text{-OH}, 5\text{-Cl}, R = 2\text{-фурил}; \text{H}_2\text{O}, \text{NaOH}$ [24]

1.4. Реакции халконов с *o*-фенилендиамином

Реакции халконов различного строения с *o*-фенилендиамином являются одним из широко применяемых методов синтеза бензо-1*H*-1,5-дiazепинов. Широкий диапазон терапевтических и фармакологических свойств бензодиазепинов известен достаточно давно. Многие представители diaзепинового семейства широко используются как противосудорожные, болеутоляющие, седативные, антидепрессантные и снотворные средства [25, 26]. Производные бензодиазепинов также находят коммерческое применение как красители для акрилового волокна [27, 28].

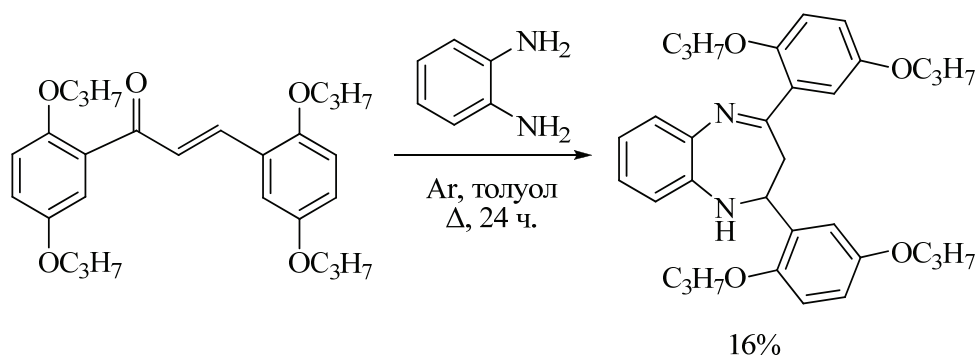
Взаимодействие халконов с *o*-фенилендиамином может протекать двумя путями – через атаку аминогруппы реагента по карбонильной группе (1,2-присоединение с образованием соответствующих иминов) либо через вовлечение β -атома углерода (1,4-присоединение, сопряженное присоединение по Михаэлю). Реакция присоединения по Михаэлю широко признана одной из ключевых реакций для формирования связи углерод-азот [29-31]. Присоединение по Михаэлю проводится в подходящем растворителе в присутствии сильного основания или в его отсутствие, при комнатной или повышенной температурах. В основной среде наблюдаются побочные реакции, такие, как поликонденсация, полимеризация, перегруппировки и ретро-присоединение

по Михаэлю [32]. В связи с этим постоянно ведется поиск оптимальных условий взаимодействия халконов с *o*-фенилендиамином.

1.4.1. Реакции халконов с *o*-фенилендиамином в растворителях без катализаторов

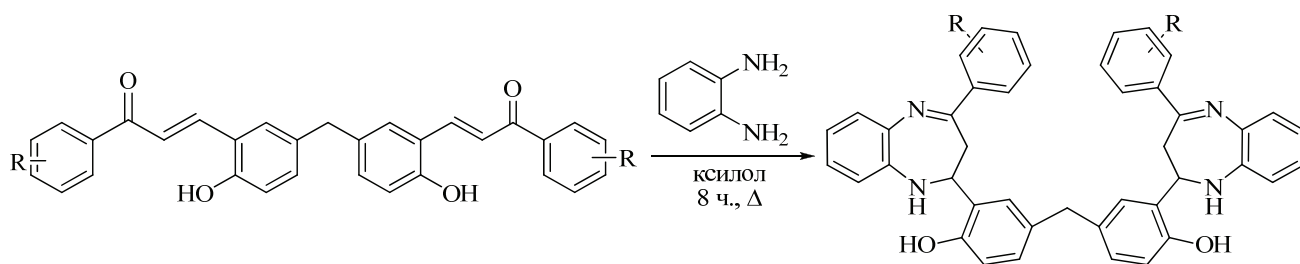
В литературе известно небольшое число таких реакций, которые проводили при кипячении в ароматических углеводородах (толуол, ксилол) или в ацетоне. Так, кипячением тетразамещенного халкона с *o*-фенилендиамином в толуоле в атмосфере аргона был получен соответствующий бензодиазепин с выходом 16% (схема 7). Варьирование условий синтеза не привело к увеличению выхода. Однако бензодиазепины с незамещенными фенильными кольцами образуются с выходами от 45% и более [33, 34]. Авторы предполагают, что причинами низкого выхода тетразамещенного бензодиазепина являются стерический эффект и пониженная электрофильность карбонильной группы, создаваемые алкокси-заместителями [35].

Схема 7



Метилен-бисхалконы взаимодействуют с *o*-фенилендиамином при кипячении в ксилоле, образуя ожидаемые метилен-бис-1,5-бензодиазепины с выходами от хороших до высоких [36] (схема 8).

Схема 8

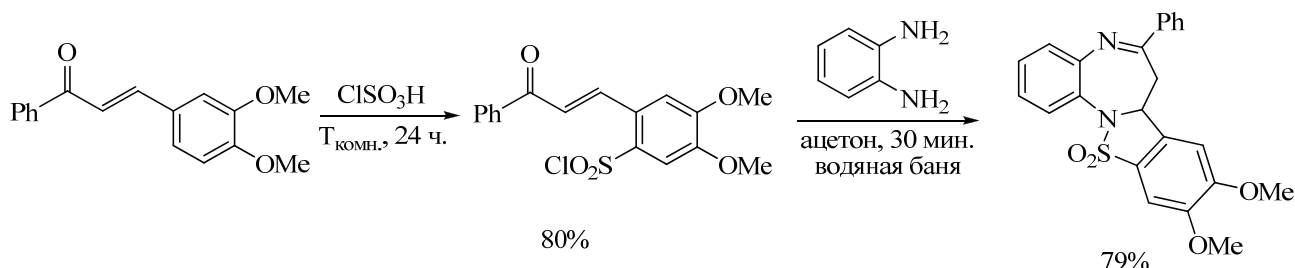


R = H, 87%; R = 4-Br, 86%; R = 4-NO₂, 90%; R = 4-Cl, 81%; R = 4-OMe, 89%; R = 2-OH, 91%

Известно [37-40], что различные гетероциклические кольца, аннелированные с 1,4-1,5-бензодиазепиновыми системами, повышают биологическую активность последних.

Для получения подобной системы в работе [41] был осуществлен двухстадийный синтез бензо[*d*]бензо[2,3][1,4]дiazеино[1,7-*b*]изотиазола, включающий введение в молекулу исходного халкона сульфохлоридного остатка и последующую реакцию полученного замещенного халкона с *o*-фенилендиаминем (схема 9).

Схема 9

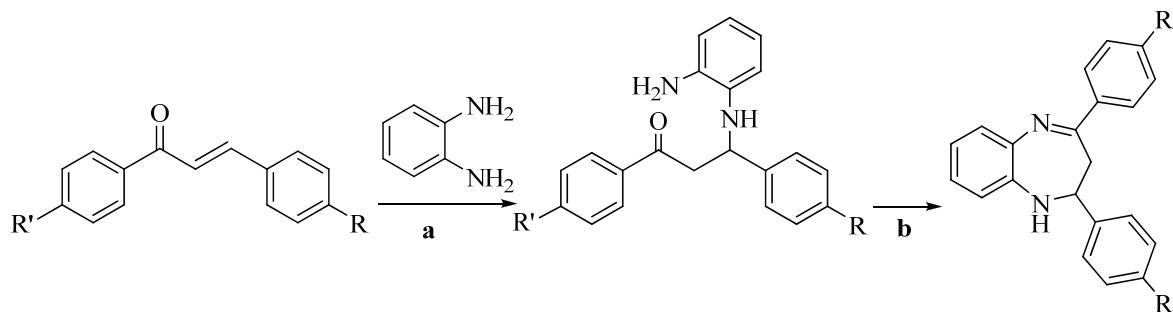


1.4.2. Реакции халконов с *o*-фенилендиаминем в присутствии оснований

Для изучения механизма взаимодействия *o*-фенилендиамина с халконами были исследованы реакции различных производных халконов с *o*-фенилендиаминем в присутствии *N,N*-диметилбензиламина [42] и пиперидина [43] (схема 10). При кипячении в метаноле или *n*-бутаноле в присутствии *N,N*-диметилбензиламина было показано, что при избытке *o*-фенилендиамина образуются исключительно бензодиазепины с хорошими выходами; β -аддукты в смесях не обнаружены. Использование пиперидина как катализатора при кипячении в метаноле в большинстве случаев позволяет выделить только бензодиазепины, однако в случае с незамещенным халконом, помимо соответствующего бензодиазепина, удалось выделить продукт β -присоединения, описанный в работе [43]; его структуру авторы подтверждают данными ИК-спектра (присутствие C=O и NH₂-групп). При кипячении β -аддукта в метаноле в присутствии пиперидина происходит его полное превращение в соответствующий бензодиазепин, что подтверждает образование бензодиазепинов через стадию β -аминирования халконов. Попытки выделить β -аддукт при использовании более основного третичного амина как катализатора оказались безуспешными. Предположительно, это может быть результатом либо значительного ускорения стадии **b**, либо изменения последовательности стадий конденсации и β -присоединения (схема 10) [33]. Реакция халкона с *o*-толуидином (pK_a 4,57 по сравнению с pK_a 4,47 для *o*-фенилендиамина при 20°C [44]) приводит только к аддукту Михаэля, что может служить косвенным доказательством того, что основность катализатора, скорее всего, оказывает

существенное влияние на скорость стадии **b** и не изменяет последовательность стадий [33].

Схема 10

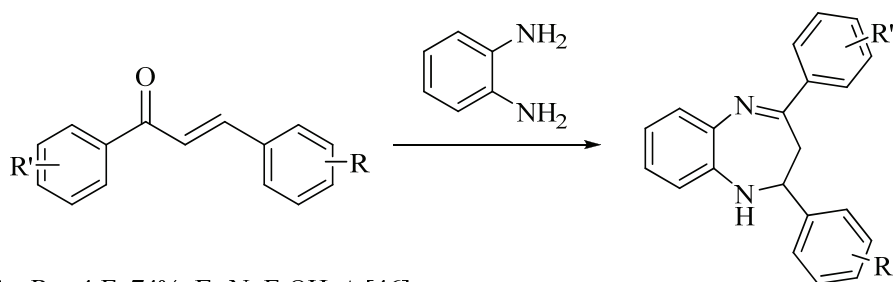


R' = R = H, 85%; R' = Cl, R = H, 60%; R' = Br, R = H, 77%; R' = Me, R = H, 57%; R' = H, R = OMe, 54%;
 R' = H, R = Br, 63%; R' = H, R = NO₂, 77%; R' = OMe, R = H, 46%; R' = Ph, R = H, 45%;
 R' = NO₂, R = H, 76%; R' = -CH=CH-Ph, R = H, 50%

Введение атомов фтора в органические молекулы может изменить их физико-химические свойства. Так, присутствие атомов фтора в потенциальных лекарственных соединениях может оказывать сильнейшее влияние на свойства молекул, делая их действие более избирательным, увеличивая эффективность или облегчая их введение [45]. В связи с этим в работе [46] реакцией фторсодержащего халкона с *o*-фенилендиамином в этаноле в присутствии триэтиламина был синтезирован соответствующий бензодиазепин. В таких же условиях были получены незамещенный и хлорсодержащий бензодиазепины [47] (схема 11).

Кроме триэтиламина в качестве катализатора реакции халконов с *o*-фенилендиамином используется пиперидин. Так, в его присутствии кипячением в абсолютном этаноле получали метоксизамещенный бензодиазепин в работе [48], а в работе [49] для этой реакции успешно использовался ДМФА (схема 11).

Схема 11



$R' = R = 4\text{-F}$, 74%; Et_3N , EtOH , Δ [46]

$R' = \text{H}$, $R = \text{H}$, 60%; $R' = \text{H}$, $R = 2\text{-Cl}$, 64%; Et_3N , EtOH , Δ [47]

$R' = 4\text{-OMe}$, $R = \text{H}$, 70%; пиперидин, EtOH , Δ , 9 ч. [48]

$R' = 2\text{-OH}$, 3-Br, 4-Me, 5-Cl, $R = 3,4\text{-OMe}$, 74%; $R' = 2\text{-OH}$, 3-Br, 5-Me, $R = 3,4\text{-OMe}$, 78%;

$R' = 2\text{-OH}$, 3,5-I, $R = 3,4,5\text{-OMe}$, 80%; $R' = 3,5\text{-I}$, 4-OH, $R = 3,4,5\text{-OMe}$, 76%;

$R' = 3,5\text{-Br}$, 4-OH, $R = 3,4,5\text{-OMe}$, 77%; $R' = 2,4\text{-OH}$, 3,5-I, $R = 3,4\text{-OMe}$, 69%;

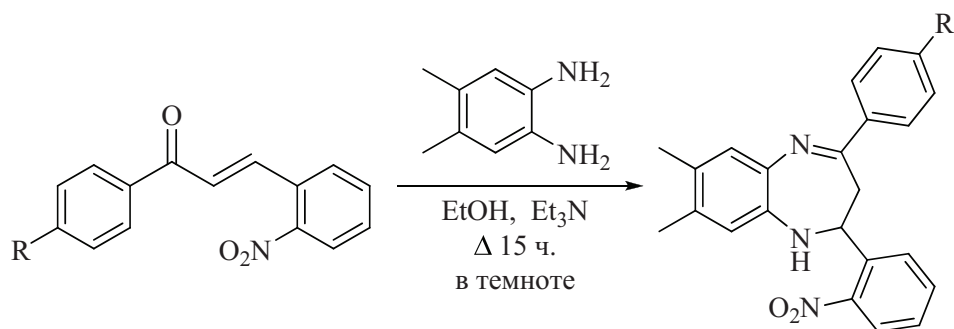
$R' = 2\text{-OH}$, 3-I, 5-Cl, $R = 3,4\text{-OMe}$, 70%; $R' = 2\text{-OH}$, 3,5-I, $R = 3,4\text{-OMe}$, 71%;

$R' = 2\text{-OH}$, 3-Br, 5-Cl, $R = 3,4\text{-OMe}$, 68%; $R' = 2\text{-OH}$, 3-Br, 5-Cl, $R = 3,4,5\text{-OMe}$, 78%;

пиперидин, ДМФА, Δ [49]

Реакции халконов, содержащих в ароматическом кольце нитрогруппу, с 1,2-диамино-3,4-диметилбензолом в присутствии триэтиламина проводились в темноте, поскольку нитрозамещенные халконы обнаружили высокую светочувствительность. В результате был получен ряд нитросодержащих бензодиазепинов (схема 12) [50].

Схема 12



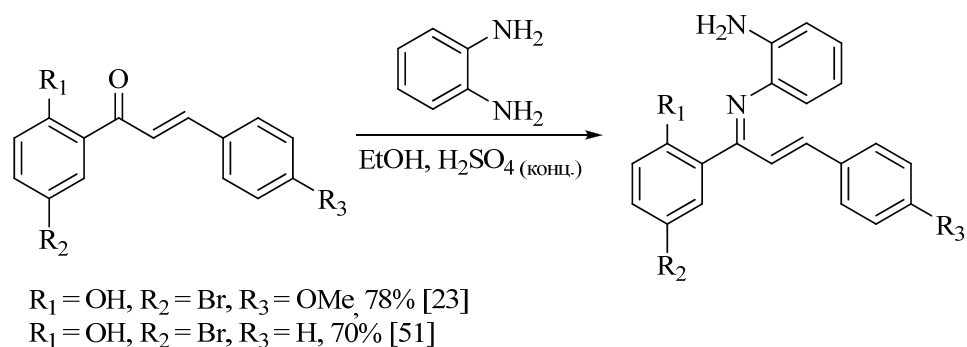
$R = \text{H}$, 59%; $R = \text{Me}$, 43%; $R = \text{OMe}$, 57%; $R = \text{Cl}$, 60%; $R = \text{NO}_2$, 63%; $R = \text{Br}$, 61%

1.4.3. Реакции халконов с *o*-фенилендиамином в присутствии кислот

В реакциях халконов с *o*-фенилендиамином, кроме основных катализаторов, применяют в качестве катализаторов и кислоты. В этом случае наблюдается изменение механизма реакции. По данным работ [23, 51] первой стадией в этих условиях является атака *o*-фенилендиамина по атому углерода карбонильной группы халкона с образованием иминов (схема 13). Однако следует отметить, что подтверждение структур иминов не приводится, хотя авторы сообщают, что они были выделены как твердые вещества, и приводят температуру плавления. Реакция описана в этих работах как одна

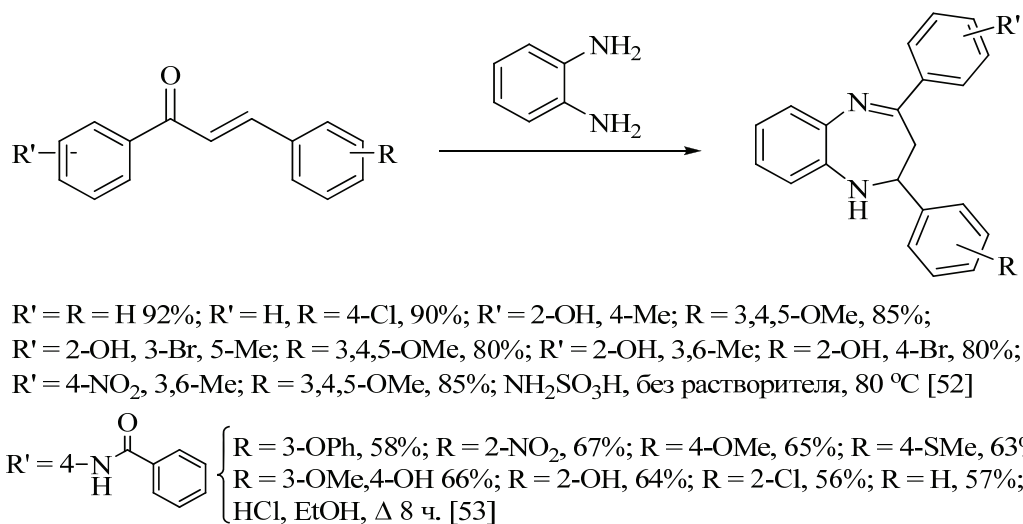
из стадий синтеза иминофлавонов методом окислительной циклизации халкониминов [23, 51].

Схема 13



Эффективным катализатором взаимодействия халконов с *o*-фенилендиамином является сульфаминовая кислота (схема 14). Реакция в этом случае протекает без растворителя в мягких условиях и с высокими выходами бензодиазепинов, без образования каких либо побочных продуктов. Катализатор легко регенерируется и может быть использован в нескольких циклах [52]. Известно также применение соляной кислоты как катализатора в синтезе бензодиазепинов [53] (схема 14).

Схема 14



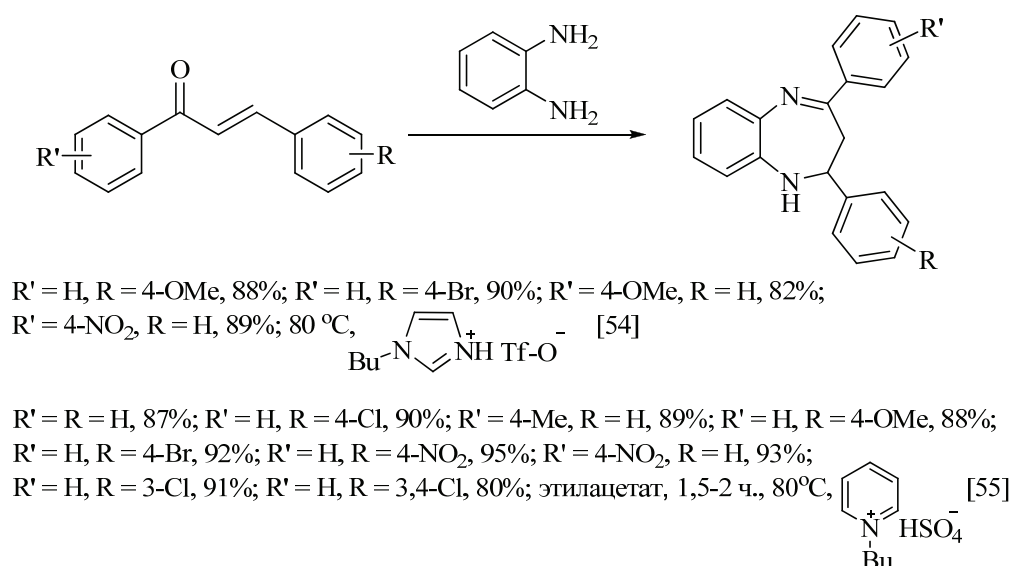
1.4.4. Реакции халконов с *o*-фенилендиамином в присутствии ионных жидкостей

В качестве растворителей и промоторов конденсации *o*-фенилендиамина с халконами используются различные ионные жидкости. Показано, что трифторметансульфонат (трифлат) 1-бутилимидазолия является одним из лучших. Он

легко регенерируется и может повторно использоваться до пяти циклов без заметной потери активности. С его помощью бензодиазепины получают с высокими выходами (схема 15) [54].

Ионная жидкость гидросульфат 1-бутилпиридиния ([BPy]HSO₄) также проявляет высокую эффективность в реакциях халконов с *o*-фенилендиамином. Выход в этих реакциях в большинстве случаев почти количественный, а наличие донорных или акцепторных групп на ход реакции не оказывает влияния (схема 15). [BuPy]HSO₄ тоже легко регенерируется и используется еще в четырех циклах с небольшим снижением активности [55].

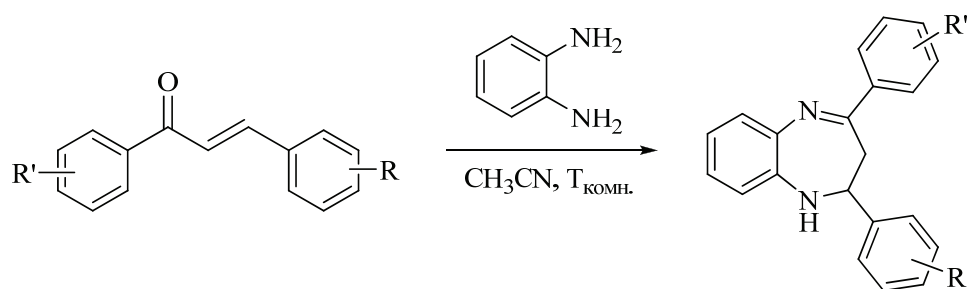
Схема 15



1.4.5. Реакции халконов с *o*-фенилендиамином в присутствии кислот Льюиса

В реакциях α,β -ненасыщенных карбонильных соединений с *o*-фенилендиамином в качестве катализаторов могут использоваться кислоты Льюиса. В работе [56] роль такого катализатора играет хлорид иттербия, позволяющий получать бензодиазепины с выходами от хороших до высоких (схема 16).

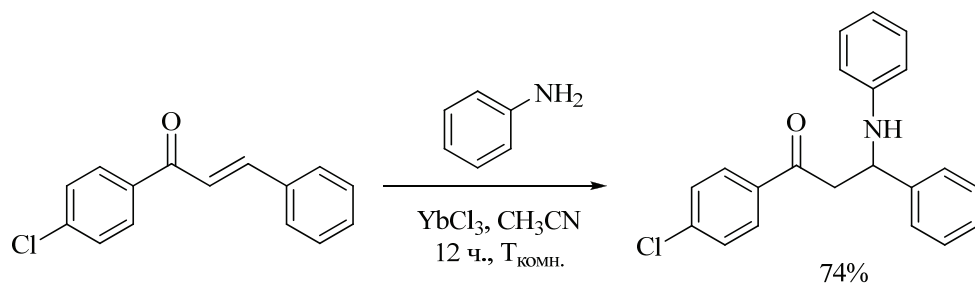
Схема 16



$\text{R}' = \text{R} = \text{H}$, 75%; $\text{R}' = 4\text{-Cl}$, $\text{R} = \text{H}$, 82%; $\text{R}' = \text{H}$, $\text{R} = 4\text{-Cl}$, 90%; $\text{R}' = 4\text{-Cl}$, $\text{R} = 4\text{-Cl}$, 95%;
 $\text{R}' = \text{H}$, $\text{R} = 4\text{-OMe}$, 64%; $\text{R}' = \text{H}$, $\text{R} = 4\text{-NO}_2$, 98%; $\text{R}' = 4\text{-OMe}$, $\text{R} = \text{H}$, 54%; YbCl_3 , 12 ч. [56]
 $\text{R}' = \text{R} = \text{H}$, следы; $\text{R}' = 2\text{-OH}$, $\text{R} = \text{H}$, 85%; $\text{R}' = 2\text{-OH}$, $\text{R} = 4\text{-OMe}$, 84%; Ga(OTf)_3 , 5-6 ч. [57]
 $\text{R}' = \text{R} = \text{H}$, 20%; $\text{R}' = 2\text{-OH}$, $\text{R} = \text{H}$, 88%; $\text{R}' = 2\text{-OH}$, $\text{R} = 4\text{-OMe}$, 98%; Er(OTf)_3 , 3 ч. [58]

Механизм реакции в этом случае может включать присоединение по Михаэлю аминогруппы к активированной двойной связи и последующую конденсацию второй аминогруппы с карбонилем. Для подтверждения этого была проведена реакция замещенного халкона с анилином (схема 17). В результате был получен с выходом 74% продукт присоединения по Михаэлю в смеси с 18% исходного халкона. Этот результат подтверждает предположение, что первой стадией реакции является присоединение амина по Михаэлю, после чего полученный β -аддукт подвергается внутримолекулярной циклизации [56].

Схема 17

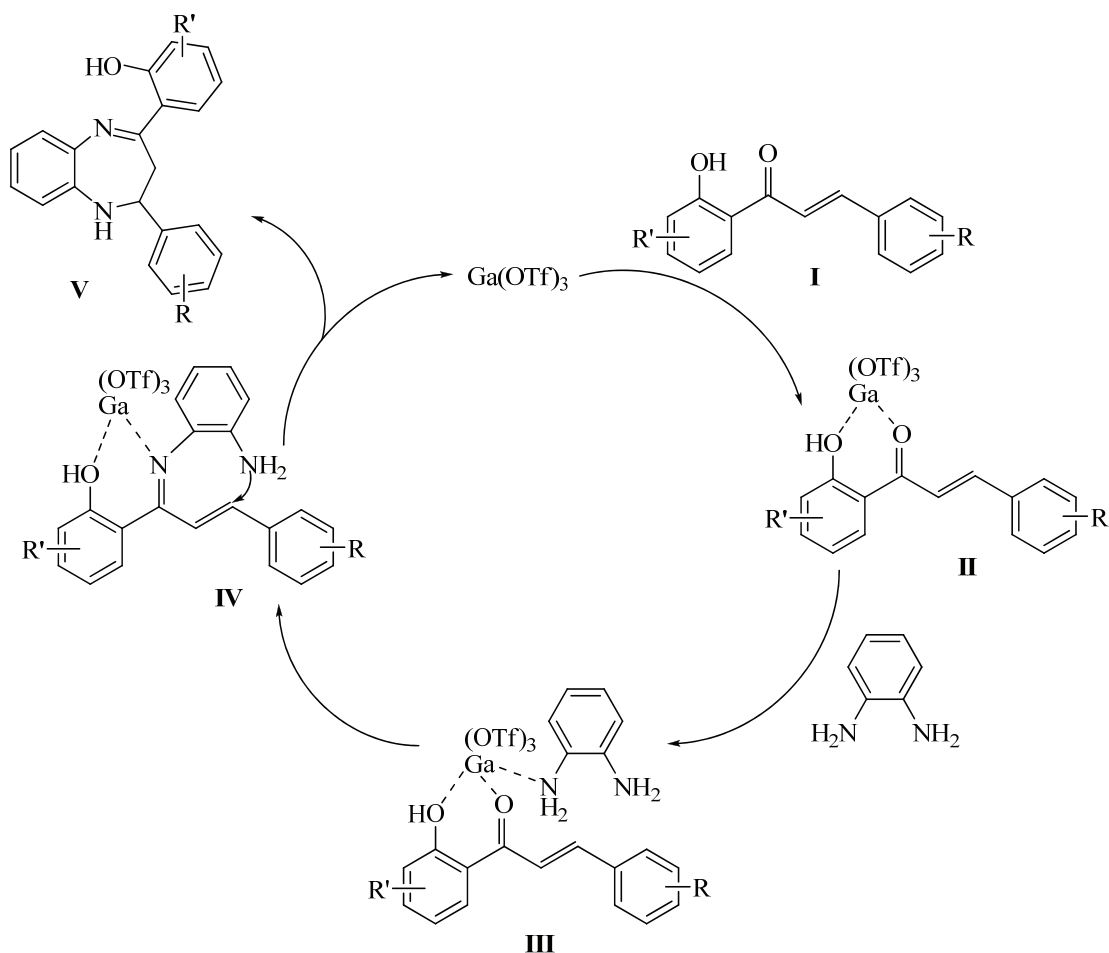


Авторы работы [57] при исследовании реакций незамещенных халконов с *o*-фенилендиамином и *o*-аминотиофенолом в присутствии Ga(OTf)_3 обнаружили, что бензодиазепин в этом случае образуется в следовых количествах, а бензотиазепин - с низким выходом. Однако при введении в реакцию 2'-гидроксихалконов соответствующие бензотиазепины были получены с высокими выходами. Для того чтобы оценить влияние гидроксильной группы, были исследованы халконы с гидроксильной группой в различных положениях. Оказалось, что в реакции 4'-гидроксихалкона с *o*-аминотиофенолом бензотиазепин образуется с невысоким выходом

(35%), а 2-гидроксихалкон целевой продукт не образует. Результаты этих двух реакций показали, что наличие гидроксигруппы в положении 2' необходимо для реакций конденсации в этих условиях. Чтобы проверить это наблюдение, были проведены реакции *o*-фенилендиамина с 2'-гидроксихалконами. Действительно, реакция идет, образуя бензодиазепины с высокими выходами (схема 16) [57]. На основании полученных данных был предложен механизм реакции *o*-фенилендиамина с 2'-гидроксизамещенными халконами, приводящей к образованию бензодиазепинов (схема 18). На первой стадии катализатор $\text{Ga}(\text{OTf})_3$ и 2'-гидроксихалкон образуют комплекс II, который далее реагирует с *o*-фенилендиаминном, давая комплекс III. Затем NH_2 -группа атакует $\text{C}=\text{O}$ связь, и после отщепления воды образуется продукт IV, который путем внутримолекулярной конденсации превращается в бензодиазепин V. В этом процессе 2'-гидроксигруппа халкона выполняет три важные роли:

- 1) включается в формирование стабильного комплекса II хелатированием с $\text{Ga}(\text{OTf})_3$;
- 2) облегчает процесс дегидратации комплекса III;
- 3) активирует халконы к присоединению аминов к атому углерода карбонильной группы [57].

Схема 18



По-видимому, подобным же образом действует и трифлат эрбия, катализируя реакции 2'-гидроксизамещенных халконов с *o*-фенилендиамином. При его использовании реакции также протекают в мягких условиях и с высокими выходами (схема 16) [58].

1.4.6. Реакции халконов с *o*-фенилендиамином на твердом носителе и/или стимулируемые микроволновым излучением

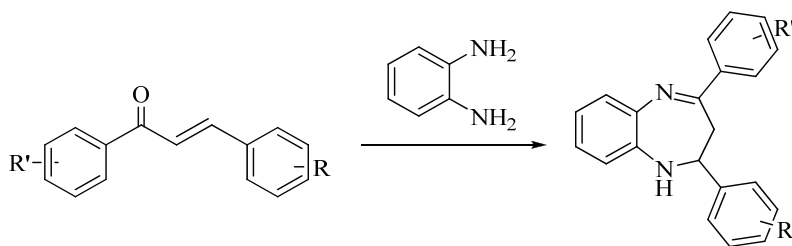
Проведение реакций без растворителей имеет ряд преимуществ, таких, как удобство в обращении, простота оборудования, меньшая опасность для окружающей среды и высокая энергоэффективность. Опираясь на это, авторы работы [59] исследовали реакции халконов с *o*-фенилендиамином в присутствии SbCl_3 на оксиде алюминия без растворителя (схема 19). При невысокой температуре происходит образование бензодиазепинов. Образование продукта происходит также под действием солнечных лучей в течение 45 минут. В темноте при комнатной температуре в течение 24 часов образуется только 30% бензодиазепина, а при проведении реакции только с SbCl_3 или с Al_2O_3 продукт не образуется [59].

Реакция халконов с *o*-фенилендиамином, проводимая нанесением реагентов на оксид алюминия в отсутствие растворителей, приводят к образованию соответствующих бензодиазепинов с хорошим выходом (схема 19). Нейтральный оксид алюминия является наиболее эффективным из испытанных твердых носителей (силикагель, кислый и основной оксид алюминия, молекулярные сита, кизельгур). Халконы как с электронодонорными, так и с электроноакцепторными группами реагируют с *o*-фенилендиамином без существенной разницы и образуют соответствующие 1,5-бензодиазепины с хорошими выходами [60].

В работе [61] сравниваются два способа получения бензодиазепинов. Первый из них – кипячение 2'-гидроксихалконов, содержащих метоксигруппы, с *o*-фенилендиамином в метаноле, второй – микроволновое облучение (MW) этих же реагентов, нанесенных на оксид алюминия без растворителя (схема 19). Преимуществами последнего метода являются непродолжительное время реакции и, как правило, более высокие выходы бензодиазепинов, чем при кипячении реагентов в метаноле [61].

Известно также использование силикагеля в качестве катализатора получения бензодиазепинов в условиях микроволнового облучения смеси халконов с *o*-фенилендиамином. Несомненным достоинством этого метода являются непродолжительное время реакции и хорошие выходы продуктов (схема 19). Проведение реакции кипячением в толуоле, микроволным облучением раствора реагентов в толуоле или микроволновым облучением реагентов, нанесенных на основной оксид алюминия, приводит к снижению выходов целевых бензодиазепинов [62]. При микроволновом облучении халконов с *o*-фенилендиамином реакция может протекать и без катализатора (схема 19) [63].

В работе [64] описывается синтез бензодиазепинов путем микроволнового облучения 2'-гидроксихалконов и *o*-фенилендиамина в ДМСО в присутствии каталитических количеств ацетата натрия (схема 19). Метод характеризуется высокими выходами, коротким временем реакции и экологичностью процесса.



R = H, 94%; R 4-Cl, 92%; R 4-Me, 84%; R = 4-OMe, 85%; R = 4-Br, 83%; R = 3-Cl, 90%;

R = 4-F, 88%; $\text{SbCl}_3\text{-Al}_2\text{O}_3$ 60°C, 70-120 мин. [59]

R' = R = H, 81%; R' = 4-Cl, R = H, 84%; R' = H, R = 4-Cl, 89%; R' = 4-Me, R = H, 77%;

R' = H, R = 4-OMe, 73%; R' = H, R = 4-NO₂, 43%; R' = 4-OMe, R = H, 70%; Al_2O_3 , N₂, 80°C, 3 ч. [60]

R' = 2-OH { R = H, 60% (78%); R = 3,4-OMe, 21% (51%); R = 2,3-OMe, 15% (40%);
R = 2,5-OMe, 20% (36%); R = 2,4-OMe, 14% (26%); MeOH, Δ, 16-120 ч. (Al_2O_3 , MW, 5 мин.) [61]

SiO_2 , 6-10 мин. MW Толуол, 7-11 ч. Толуол, 12-19 мин. MW Al_2O_3 , 7-9 мин. MW

R'=H, R=2-OH	87%	58%	72%	82%
R'=4-OMe, R=2-OH	75%	45%	60%	69%
R'=2-OH, R=2-OH	80%	51%	61%	73%
R'=4-OH, R=3-OMe, 4-OH	71%	43%	58%	64%
R'=4-OMe, R=3-OMe, 4-OH	58%	38%	43%	50%
R'=2-OH, R=3-OMe, 4-OH	62%	40%	46%	54%

 [62]

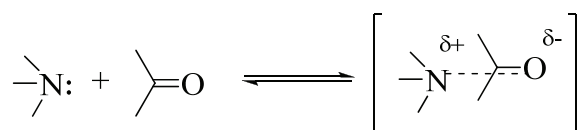
R'=R=H, 85%; R'=H, R=3-Br, 82%; 25-27 мин. MW [63]

R' = 2-OH { R = H 86%; R = 4-OMe 86%; R = 4-NO₂ 95%; R = 4-Cl 85%; R = 4-OH 91%;
R = 4-Me 78%; ДМСО, CH_3COONa , MW 6-8 мин. [64]

R' = 4-N { R = H, 60% (86%); R = 4-Br, 55% (93%); R = 4-Me, 61% (90%); R = 4-Cl, 69% (88%);
R = 4-OMe, 74% (95%); AcOH, EtOH, Δ, 195-240 мин. (AcOH, ДМФА, MW, 9-10 мин.) [65]

Сравнивая синтез под воздействием микроволн и традиционный синтез, авторы работы [65] отмечают, что в первом случае реакция существенно ускоряется, а выходы продуктов заметно увеличиваются (схема 19). Авторы считают, что эффект MW облучения не является чисто тепловым. Микроволновое облучение способствует поляризации молекулы, что, по-видимому, ускоряет реакцию. Взаимодействие халконов с *o*-фенилендиамином при микроволновом облучении, вероятно, начинается с нуклеофильной атаки NH_2 -группой поляризованной карбонильной группы (лимитирующая стадия) с последующей внутримолекулярной циклизацией и образованием бензодиазепинов [65]. Это согласуется с механизмом реакции, который включает в себя полярное переходное состояние (схема 20) [66].

Схема 20

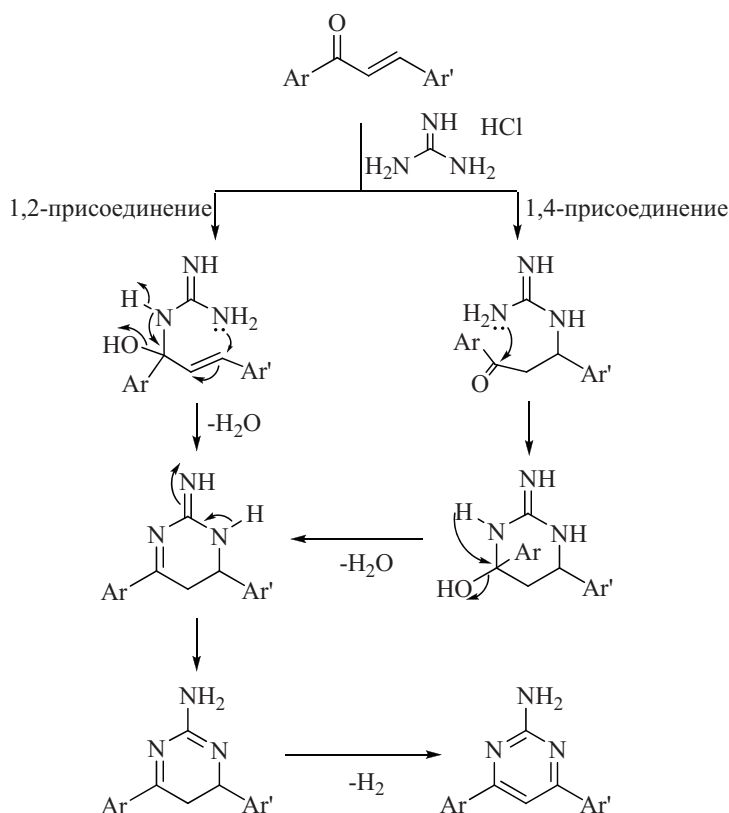


1.5. Реакции халконов с гуанидином

Гуанидин – это имин карбамида и относится не к диаминам, а к диамидам. Однако поведение гуанидина в реакциях с халконами в целом подобно реакциям *o*-диаминов и приводит к образованию гетероциклов. Как правило, халконы реагируют с гидрохлоридом или нитратом гуанидина с образованием шестичленных гетероциклов – 2-амино-4,6-диарилпиримидинов. Пиримидиновый цикл присутствует в пиримидиновых и пуриновых основаниях ДНК и РНК. Производные пиримидина проявляют разнообразную биологическую активность, включая антимикробную [68,69], противоопухолевую [70], противовоспалительную и обезболивающую [71-73], противовирусную [74], анти-ВИЧ [75], антиоксидантную [76], антивозрастную [77] и др.

Реакции обычно проводятся в присутствии сильных оснований – гидроксидов щелочных металлов, алкоголятов, гидридов металлов, а в качестве растворителей используются спирты или ДМФА. Реакция образования аминопиримидинов может протекать по пути 1,4-присоединения (по Михаэлю) или 1,2-присоединения гуанидина к халконам с последующей циклизацией, сдвигом протона и ароматизацией (схема 21) [67].

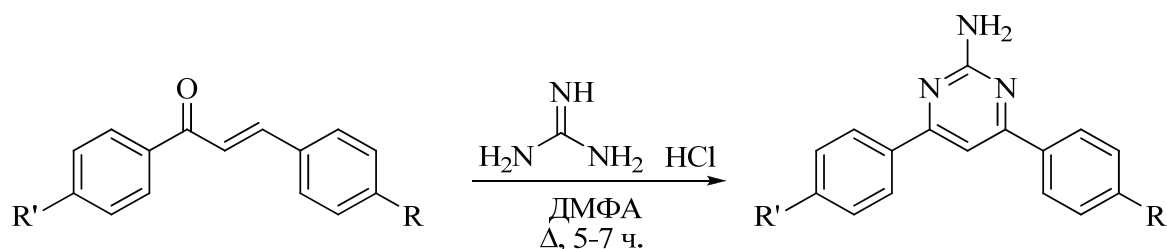
Схема 21



1.5.1. Реакции халконов с гуанидином в растворителях без катализаторов

Известно немного примеров проведения реакций халконов с гидрохлоридом гуанидина в растворителе в отсутствие оснований. Так, в работе [78] реакция протекает при кипячении в ДМФА в течение 5-7 часов и приводит к соответствующим аминопиримидинам (схема 22).

Схема 22

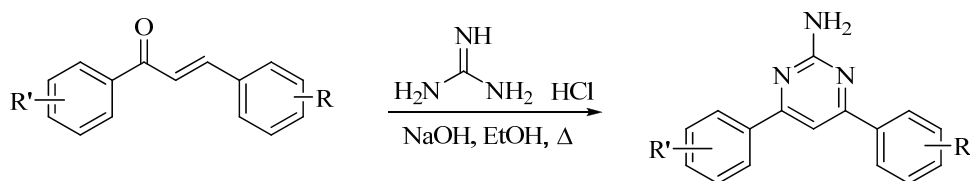


R' = NO₂, R = H, 52%; R' = H, R = OMe, 62%; R' = NO₂, R = OMe, 60%; R' = Me, R = OMe, 58%

1.5.2. Реакции халконов с гуанидином в присутствии гидроксидов щелочных металлов

Взаимодействие халконов с гидрохлоридом гуанидина зачастую проводят в присутствии сильных оснований, например гидроксидов натрия, калия, лития. Так, в работе [79] синтез осуществляли в водно-спиртовом растворе NaOH (схема 23). Реакция использовалась авторами как одна из стадий синтеза семикарбазонов – потенциальных противосудорожных препаратов. Авторы работ [80-82] также использовали NaOH в качестве основания при взаимодействии замещенных халконов с гидрохлоридом гуанидина (схема 23).

Схема 23



R' = 4-Me, R = 4-Cl, 70%; 6 ч. [79]; R' = 4-OH, R = 4-Cl, 79%; 8 ч. [80]

R = 4-O-CH₂-COOH { R' = 4-Cl, R = 3-H, 61%; R' = 4-OMe, R = 3-H, 61%; R' = 4-OH, R = 3-H, 65%;
R' = 4-Cl, R = 3-OMe, 60%; R' = 4-OMe, R = 3-OMe, 52%; R' = 4-OH, R = 3-OMe, 51%;
R' = R = H, 51%; R' = 4-F, R = 3-H, 48%; R' = 4-H, R = 3-OMe, 51%;
R' = 4-F, R = 3-OMe, 49%; 12 ч. [81]

R = 4-N₂ { R' = 4-Cl, 42%; R' = 4-Br, 46%; R' = 4-OMe, 40%; R' = H, 40%; 16 ч. [82]

R = 4-N₂ { R' = H, 45%; R' = 4-F, 42%; R' = 4-Cl, 46%; R' = 2,4-Cl, 50%; R' = 4-Br, 45%;
R' = 4-OMe, 48%; 16 ч. [82]

Несколько чаще в качестве основания в реакциях халконов с гидрохлоридом гуанидина используется КОН. В его присутствии аминохалконы [83] и пиперазинозамещенные халконы также образуют соответствующие аминопиримидины [84, 85] (схема 24).

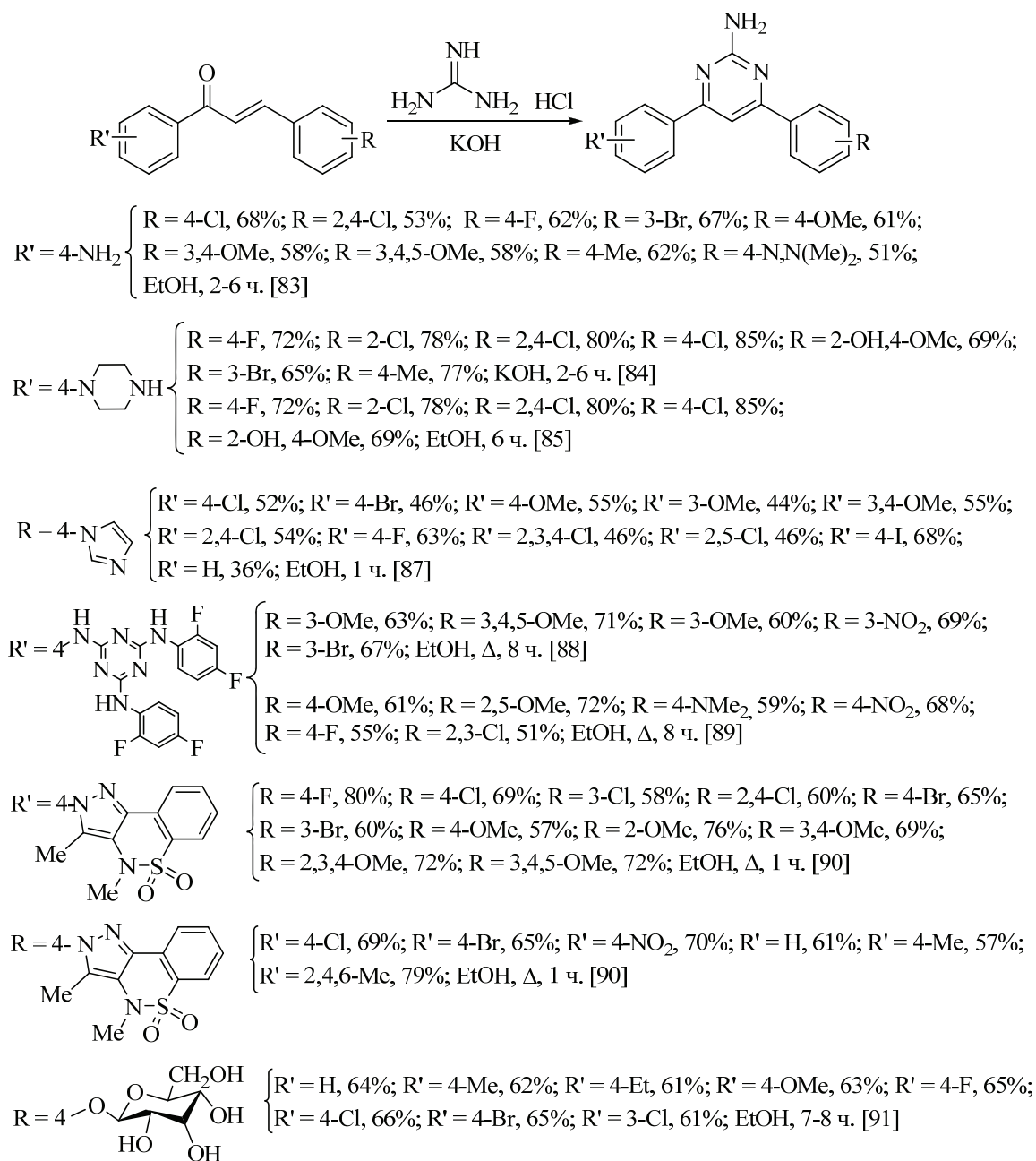
Исходя из высокой и разнообразной биологической активности производных пиримидина и ориентируясь на работу [86], в которой обнаружен широкий спектр биологической активности для халконов, содержащих фрагмент имидазола, авторы работы [87] синтезировали пиримидины, содержащие имидазолильные остатки. Для этого реакции имидазолилзамещенных халконов с гидрохлоридом гуанидина проводились при кипячении в этаноле в присутствии КОН. После добавления в реакционную смесь 30% H_2O_2 были получены целевые имидазолиламинопиримидины (схема 24) [87].

КОН применяется как основание в работах, посвященных синтезу аминопиримидинов, содержащих фрагмент замещенного триазина [88-89], в качестве растворителя используется этанол (схема 24).

Авторы работы [90] синтезировали аминопиримидины, содержащие 1,2-бензотиазин-1,1-диоксидный фрагмент. Реакции проводили традиционным методом (кипячение с гидрохлоридом гуанидина в водно-спиртовом КОН), затем при температуре кипения порциями добавлялся 30% раствор H_2O_2 . Ожидаемые аминопиримидины были получены с выходами от хороших до высоких (схема 24) [90].

Поскольку структура заместителя в 4-β-D-аллопиранозилоксистамещенном халконе близка к структуре ацетала, который является более стабильным в основном растворе, авторы работы [91] сначала добавляли к раствору гидрохлорида гуанидина раствор КОН, после чего прибавляли халкон и получали соответствующие производные пиримидина (схема 24).

Схема 24



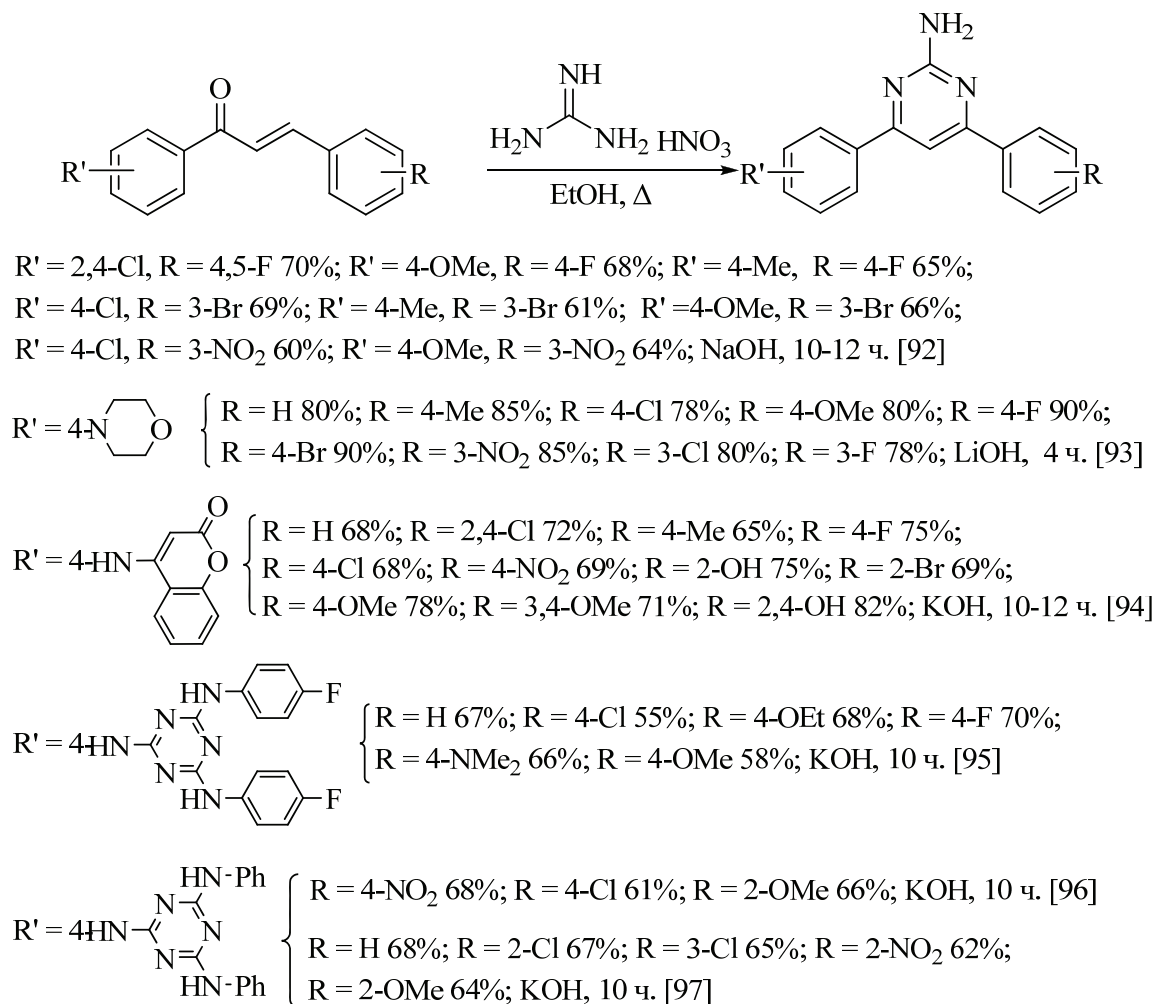
Помимо гидрохлорида гуанидина в синтезе пиримидинов из халконов используют азотнокислый гуанидин. Авторы работы [92] получали аминопиримидины реакцией халконов с азотнокислым гуанидином в присутствии NaOH (схема 25).

Намного реже других оснований в реакциях халконов с азотнокислым гуанидином используют LiOH. Так, лишь в работе [93] авторы применяют его при синтезе аминопиримидинов, содержащих фрагмент тиоморфолина (схема 25).

В реакциях азотнокислого гуанидина с 4-амино-2*H*-хромен-2-он-замещенными халконами авторы работы [94] использовали гидроксид калия (схема 25). В работах [95-

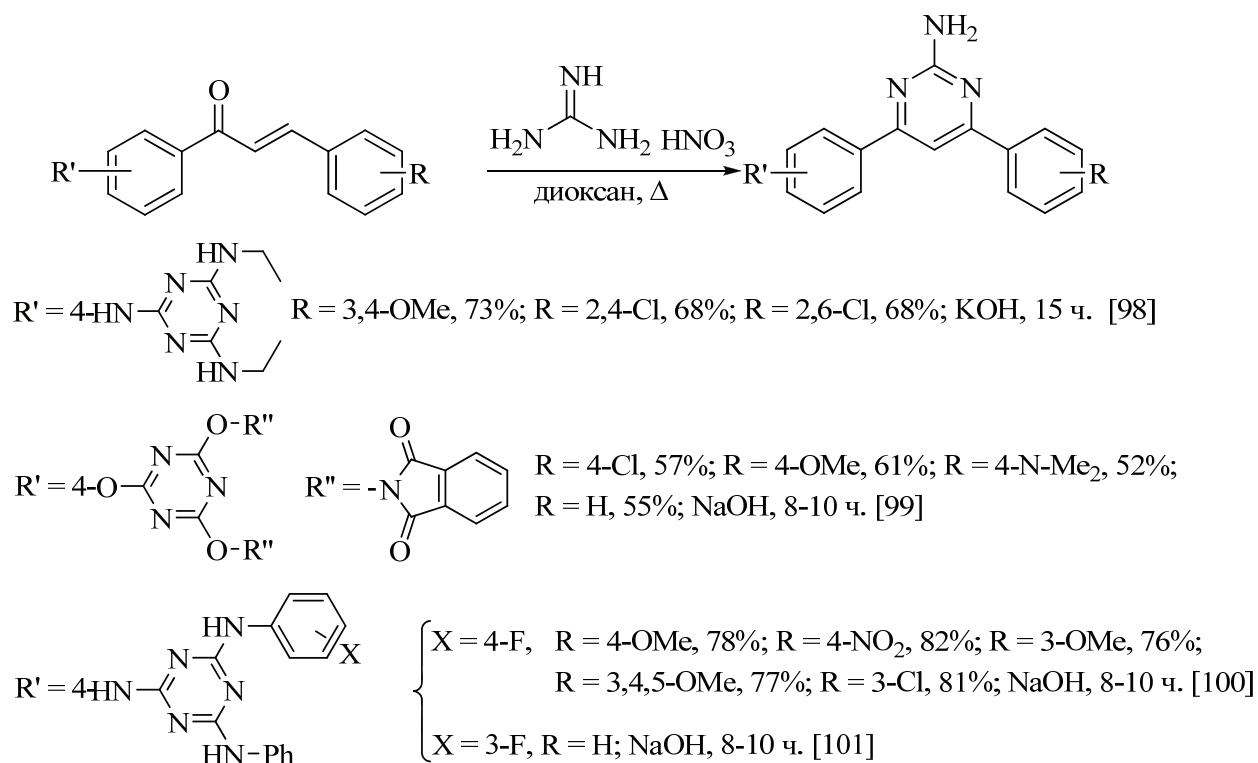
97] в подобных условиях (кипячение в этаноле в присутствии КОН) были получены соответствующие пиримидины реакцией с азотнокислым гуанидином ряда халконов, содержащих в качестве заместителя фрагмент триазины (схема 25).

Схема 25



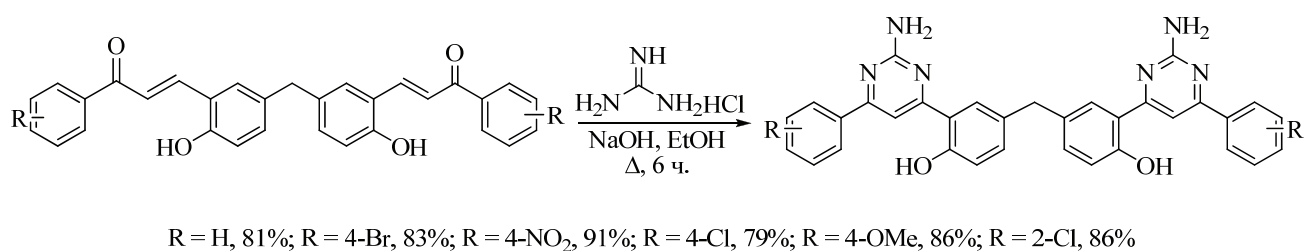
В качестве растворителей в традиционных методах синтеза 2-аминопиримидинов преобладают спирты, но известно использование и других растворителей, в частности, диоксана [98-101]. Кипячение в диоксане халконов с азотнокислым гуанидином в присутствии КОН [98] или NaOH [99-101] приводит к образованию целевых 2-аминопиримидинов (схема 26).

Схема 26



Авторы работы [102] синтезировали из замещенных бис-халконов новые структуры, включающие два фармакофора в одной молекуле. Реакцию проводили при кипячении в этаноле в присутствии гидроксида натрия; в результате с высокими выходами были получены бис-пиримидины (схема 27) [102].

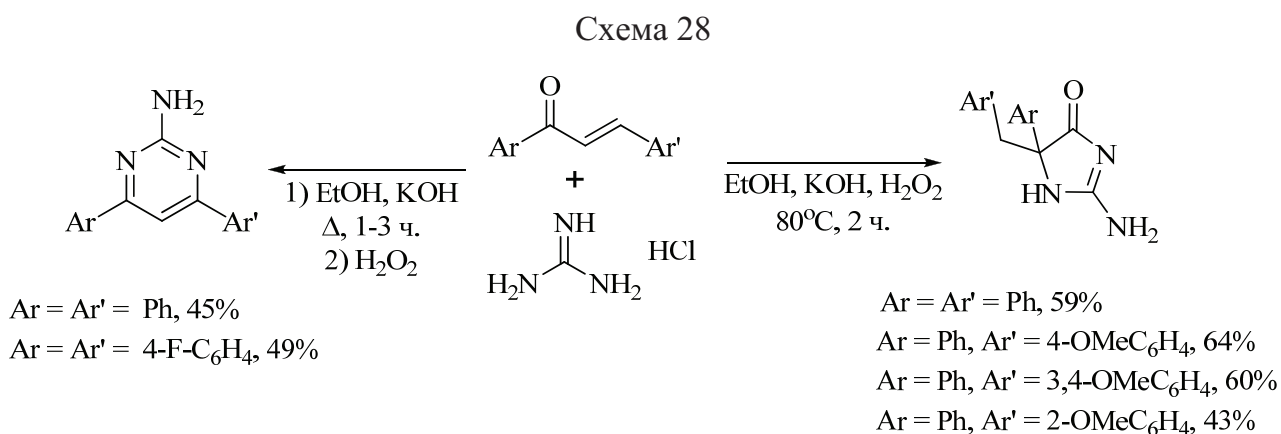
Схема 27



Авторами работы [103] вместо ожидаемых полностью ароматических пиримидинов были выделены в качестве основного продукта соединения дигидропиримидинового типа, что однозначно подтверждается данными ЯМР ^{13}C . Предположительно, их последующее окисление кислородом воздуха приводит к пиримидинам. В этой связи авторами был осуществлен поиск более эффективного окислителя, чтобы заменить кислород воздуха. В процессе испытания нескольких реагентов было найдено, что в

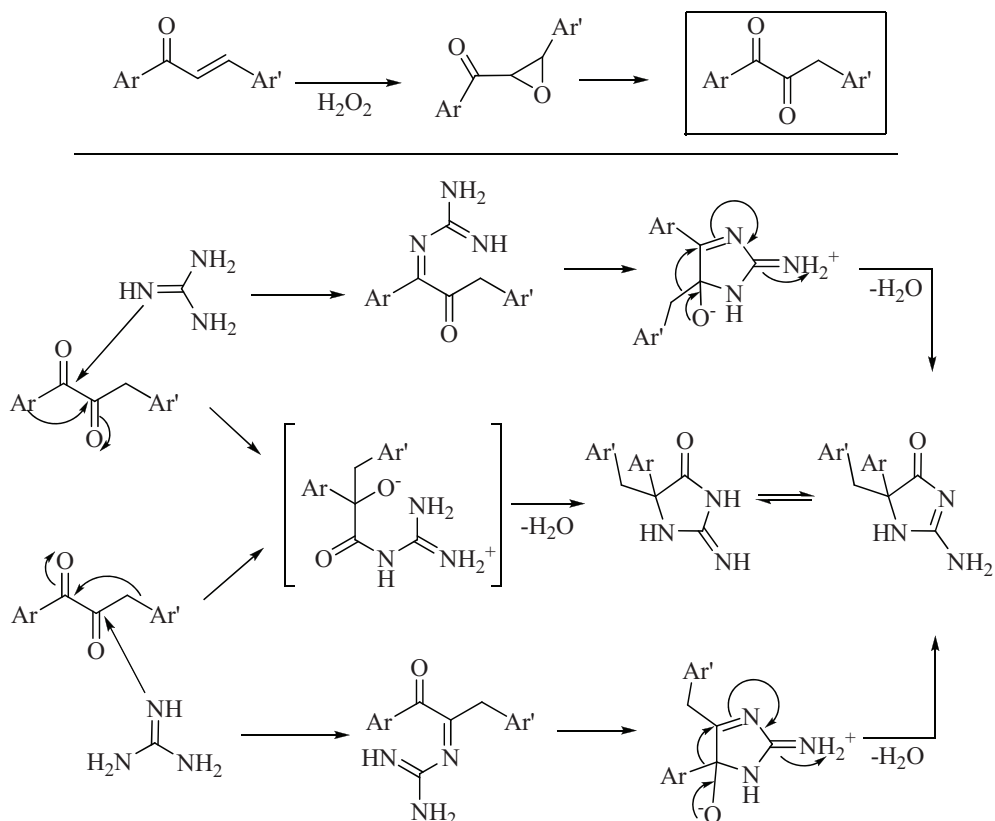
данной реакции пероксид водорода является самым эффективным, дешевым и легко доступным окислителем.

В первоначальном подходе авторы растворяли соответствующий халкон и гуанидин в смеси этанола и 50% водного раствора KOH и после трехчасового кипячения смеси получали дигидропиримидин, затем к горячему раствору добавляли 30% H_2O_2 . Эта процедура позволила легко получить соответствующие аминопиримидины (схема 28). Для упрощения методики авторами было принято решение вводить окислитель в реакцию одновременно с реагентами. Однако этот подход привел к образованию с хорошими выходами совершенно других продуктов – 2-амино-5,5-дизамещенных 3,5-дигидроимидазол-4-онов (схема 28) [103].



Начальная стадия заключается в быстром образовании эпоксидов халконов, которые затем изомеризуются в соответствующие 1,2-дионы. В качестве доказательства предположения авторы получили из халкона эпоксид и ввели его в реакцию с гуанидином при тех же условиях, но в отсутствие H_2O_2 . В результате был получен ожидаемый 2-амино-5-бензил-5-фенил-3,5-дигидроимидазол-4-он с хорошим выходом в течение короткого времени реакции. Кроме того, наличие промежуточного 1,2-дикетона было подтверждено путем захвата его *o*-фенилендиамином. Образование имидазолов, по мнению авторов, является результатом перегруппировки с миграцией арильного кольца, расположенного в непосредственной близости от карбонильной группы халкона. Предположительный механизм реакции приведен на схеме 29 [103].

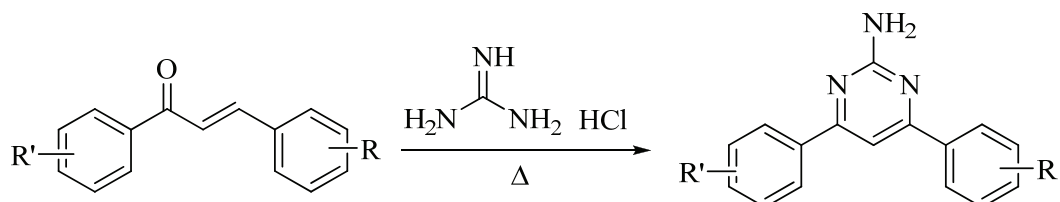
Схема 29



1.5.3. Реакции халконов с гуанидином в присутствии алкоголятов щелочных металлов

Синтез аминопиримидинов осуществляют также кипячением в абсолютных спиртах в присутствии алкоголятов. Так, в работе [104] с использованием этилата натрия в этаноле был получен соответствующий аминопиримидин (схема 30). В этих реакциях используются и другие спирты, например, *трет*-бутиловый (схема 30) [105]. Известно также применение в качестве растворителя N,N-диметилацетамида (схема 30) [106].

Схема 30



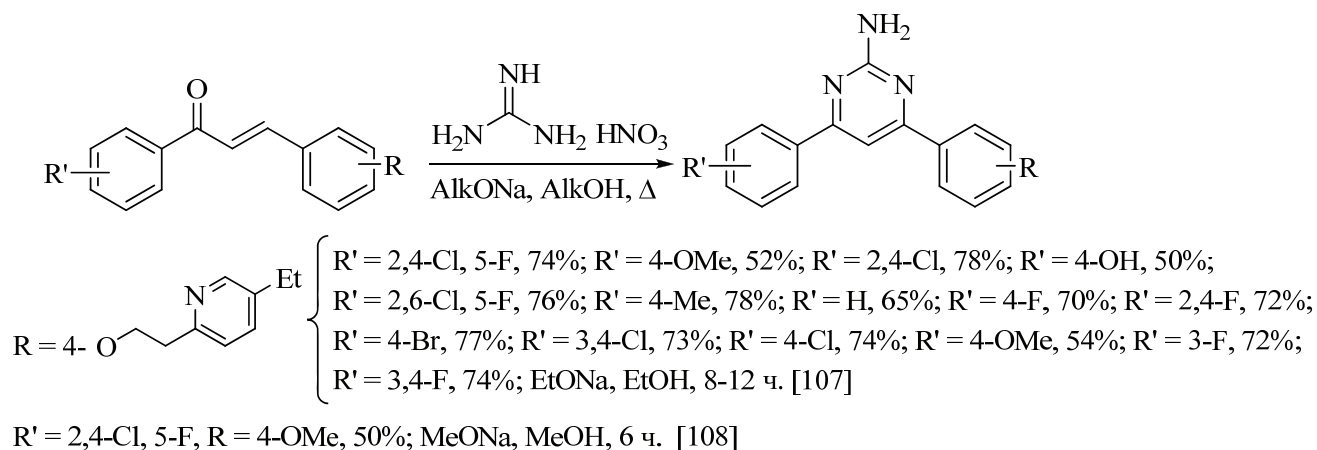
$\text{R}' = 2\text{-Me}, 4\text{-}n\text{-Bu}, 5\text{-}i\text{-Pr}, \text{R} = 4\text{-OMe}, 78\%; \text{EtONa}, \text{EtOH}, 3 \text{ ч. [104]}$

$\text{R}' = 3,5\text{-Br}, 4\text{-OMe} \begin{cases} \text{R} = \text{H}, 58\%; \text{R} = 3\text{-Br}, 60\%; \text{R} = 2\text{-Cl}, 65\%; \text{R} = 4\text{-NMe}_2, 64\%; \\ \text{R} = 4\text{-OMe}, 61\%; \text{R} = 2\text{-NO}_2, 78\%; \text{R} = 3\text{-NO}_2, 80\%; \text{R} = 3\text{-OPh} 54\%; \\ t\text{-BuOK}, t\text{-BuOH}, \Delta, 4\text{-}5 \text{ ч. [105]} \end{cases}$

$\text{R}' = 2\text{-NO}_2, \text{R} = \text{H}, 72\%; \text{N,N-диметилацетамид}, \text{EtONa}, 100^\circ\text{C}, 2 \text{ ч. [106]}$

Реакция халконов с азотнокислым гуанидином в присутствии алкоголятов натрия используется для синтеза пиримидинов в работах [107,108] (схема 31).

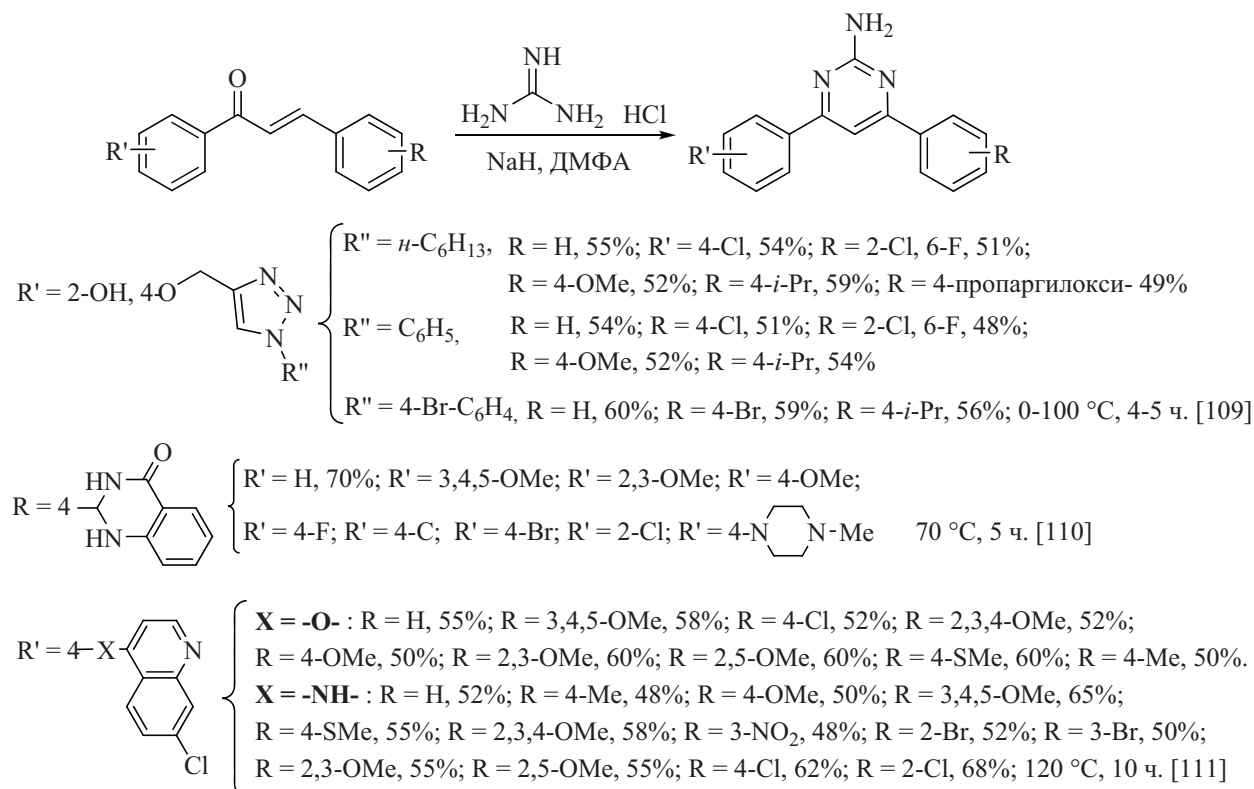
Схема 31



1.5.4. Реакции халконов с гуанидином в присутствии гидридов щелочных металлов

Взаимодействием триазилилметоксихалконов с гидрохлоридом гуанидина в присутствии NaH в безводном ДМФА были получены триазилилметоксизамещенные аминопиримидины с выходами от умеренных до хороших (схема 32) [109].

Схема 32

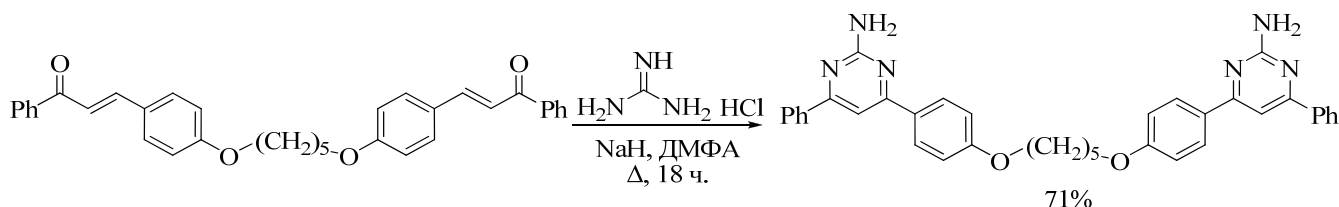


В работе [110] были синтезированы хиназолинонсодержащие пиримидины. Соответствующие халконы подвергались взаимодействию с гидрохлоридом гуанидина в присутствии NaH в ДМФА (схема 32). Приводится выход только одного соединения, остальные аминопиримидины не охарактеризованы [110].

С целью синтеза соединений, обладающих противотуберкулезной и противомаларийной активностью, авторами работы [111] были синтезированы халконы, содержащие в своей структуре фрагмент хинолина, и далее превращены в соответствующие 2-аминопиримидины (схема 32).

Поиску соединений с антилейшманиозной активностью посвящена работа [112], в которой из бис-халкон-пентамидина и гидрохлорида гуанидина в присутствии NaH был получен бис-пиримидин-пентамидин (схема 33).

Схема 33



1.5.5. Реакции халконов с гуанидином, стимулируемые микроволновым излучением

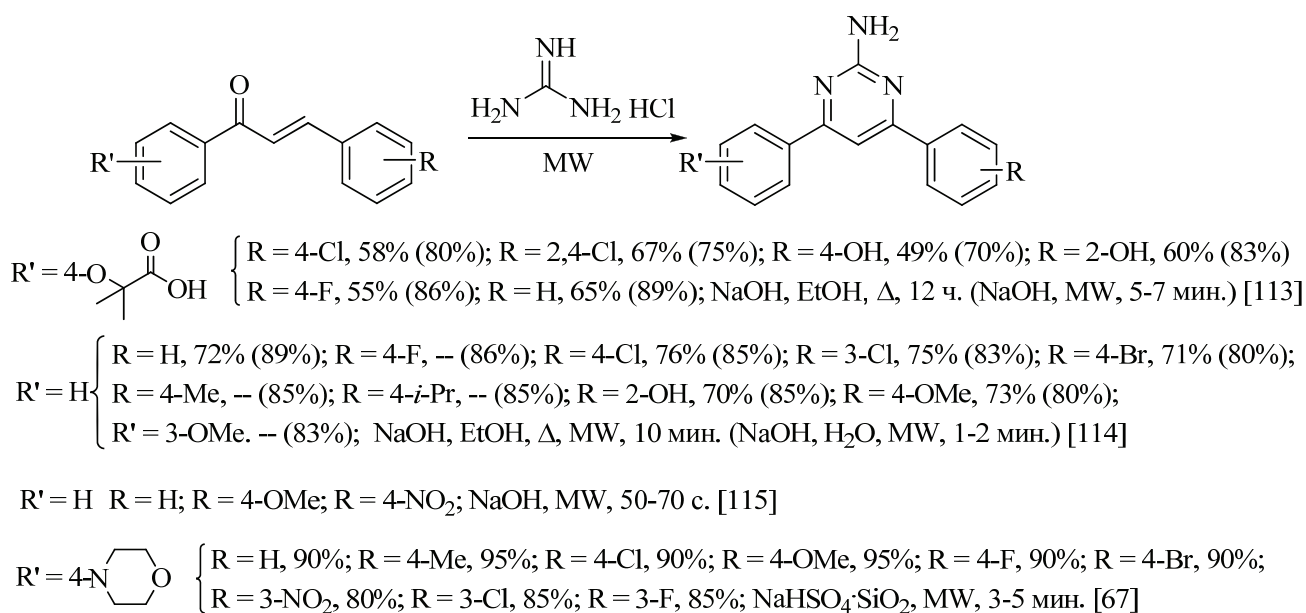
Синтез аминопиримидинов, содержащих в качестве фармакофора остаток фенокси-изо-масляной кислоты, авторы работы [113] осуществляли двумя способами – обычным (в растворителе) и микроволновым (MW) (схема 34). Авторы отмечают, что MW синтез имеет существенные преимущества – более высокие выходы и меньшее время реакции по сравнению с обычным синтезом.

Для сравнения методов синтеза 2-аминопиримидинов в условиях MW облучения ряда замещенных халконов с гидрохлоридом гуанидина в присутствии NaOH авторы работы [114] проводили реакцию в растворителе и без растворителя (схема 34). Было показано, что реакции в растворителе не всегда приводят к образованию 2-аминопиримидинов, в то время как реакции без растворителя дают целевой продукт. Однако в присутствии сильной электроноакцепторной группы (такой, как NO₂) 2-аминопиримидины не образуются ни в первом, ни во втором случаях [114]. В подобных условиях (MW

облучение реагентов в присутствии NaOH без растворителя) были получены 2-аминопиримидины в работе [115] (схема 34).

В реакциях замещенных бензальдегидов с 4-морфолинацетофеноном и гидрохлоридом гуанидина с использованием $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ (нанесенный на силикагель гидросульфат натрия) в качестве гетерогенного катализатора непродолжительное MW облучение реакционной смеси без растворителя позволяет в одну стадию получать 2-аминопиримидины с высокими выходами (схема 34). Традиционный способ, требующий продолжительного кипячения в присутствии сильных оснований, несомненно, менее удобен [67]. На первом этапе трехкомпонентной конденсации, очевидно, происходит образование соответствующих халконов, которые затем быстро реагируют с гуанидином, давая морфолиносодержащие 2-аминопиримидины. Попытка выделить халконы из реакционной смеси оказалась неудачной. Тем не менее, образование пиримидинов через халконы подтверждается реакцией последних с гидрохлоридом гуанидина в присутствии $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ при MW облучении реакционной смеси. Продукты, полученные с использованием обоих способов, одинаковы. Таким образом, реакция включает промежуточное образование халкона, а формирование морфолинозамещенных пиримидинов может происходить путем 1,4-присоединения или 1,2-присоединения гуанидина к халкону с последующей циклизацией, сдвигом протона и ароматизацией [67].

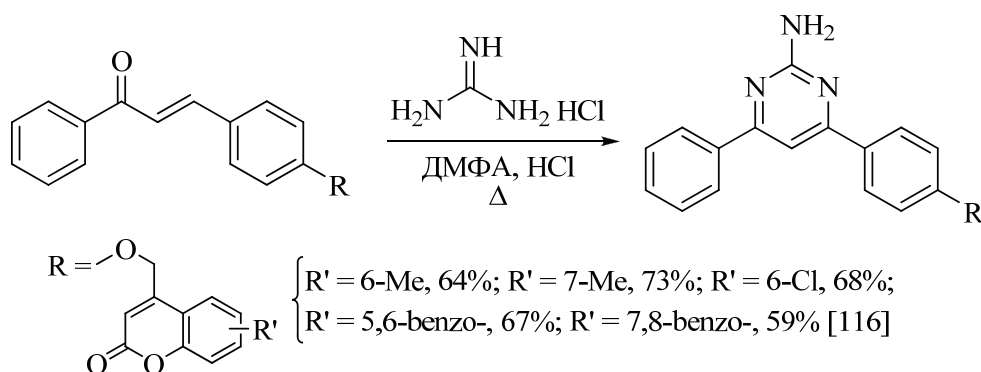
Схема 34



1.5.6. Реакции халконов с гуанидином в присутствии кислот

Менее известны реакции халконов с гидрохлоридом гуанидина, осуществляемые в условиях кислотного катализа. В этом случае в качестве растворителя используется ДМФА, а в реакционную смесь добавляется концентрированная соляная кислота (схема 35) [116].

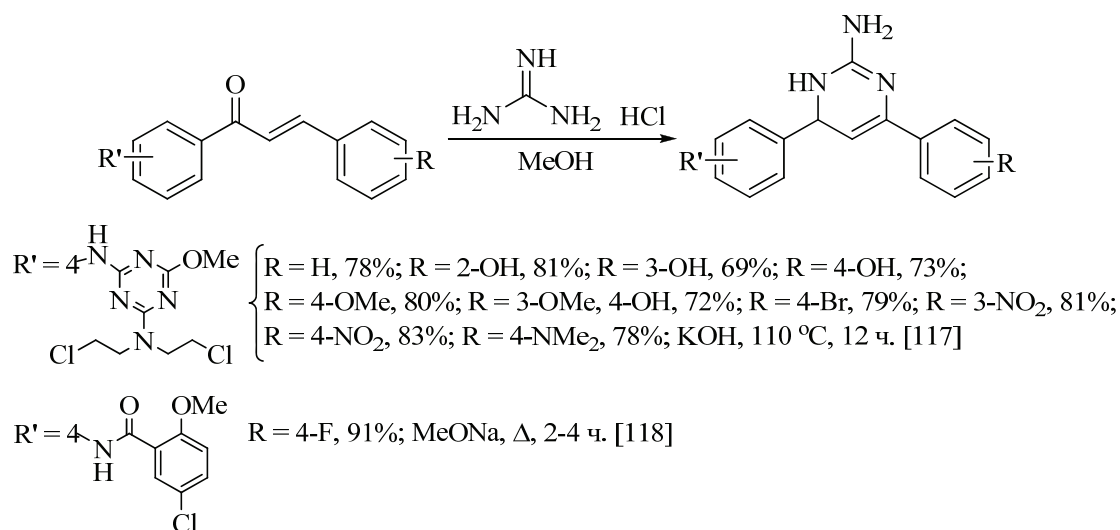
Схема 35



1.5.7. Реакции халконов с гуанидином с образованием 1,6-дигидропиримидинов

Как можно заметить, почти во всех вышеописанных случаях реакции халконов с солями гуанидина протекают до полной ароматизации образующегося пиримидинового цикла. Однако в литературе известны случаи образования 1,6-дигидропиримидинов. Эти соединения получали кипячением соответствующих халконов и гидрохлорида гуанидина в метаноле в присутствии KOH [117] или MeONa [118] (схема 36).

Схема 36



Таким образом, обобщая изложенные в обзоре литературные данные, можно сделать следующие выводы. Реакции халконов с диаминами различного строения изучены достаточно широко. В зависимости от условий синтеза, строения халкона и используемого катализатора, атака аминов происходит либо по β -атому углерода, либо по атому углерода карбонильной группы. Для диаминов алифатического и циклоалифатического ряда - этилендиамина и пиперазина - характерно присоединение по β -атому углерода с образованием аза-аддуктов Михаэля. Для *n*-фенилендиамина известно только присоединение по углероду карбонильной группы с образованием иминов (оснований Шиффа). Наиболее изучены реакции халконов с *o*-фенилендиаминном, практически во всех случаях приводящие к бензо-1*H*-1,5-дiazепинам. Первая стадия этой реакции может протекать как через атаку по β -атому углерода, так и по углероду карбонильной группы, в зависимости от условий реакции; на второй стадии в обоих случаях происходит внутримолекулярная циклизация с образованием diaзепинового цикла.

Несмотря на достаточно глубокое освещение реакций халконов с диаминами в литературе, их дальнейшее изучение по-прежнему актуально. Бензодиазепины являются известными фармакофорами, и спектр их биологической активности настолько широк, что интерес к ним не угасает уже на протяжении многих десятков лет.

Реакциям халконов с солями гуанидина также приписывают возможность протекания по механизмам 1,2- и 1,4-присоединения. Преимущественно эти реакции приводят к 2-амино-4,6-диарилзамещенным пиримидинам, однако известны случаи выделения промежуточных продуктов этой реакции – дигидропиримидинов. Введение окислителя в реакцию одновременно с реагентами открывает путь к пятичленным гетероциклам – производным имидазола, которые образуются в результате внутримолекулярной перегруппировки. Следует отметить, что свободная аминогруппа в пиримидинах и производных имидазола реакционноспособна и может быть подвергнута функционализации; это может расширить применение пиримидинов, известных в настоящее время как фармакофоры широкого спектра действия.

ГЛАВА 2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПОЛИФТОРИРОВАННЫХ ХАЛКОНОВ С ДИАМИНАМИ И ГУАНИДИНОМ (ОБЩАЯ ЧАСТЬ)

Целью данной работы является исследование взаимодействия полифторированных халконов с диаминами алифатического, алициклического и ароматического ряда, а также с производным карбамида – гидрохлоридом гуанидина, направленное на получение соединений, перспективных для использования в качестве люминофоров, мономеров для фотополимеризации, биологически активных соединений.

В качестве исходных соединений в работе использованы пентафторфенилсодержащие халконы – пентафторбензальацетофенон **1a** и бензальпентафторацетофенон **1b**, декафторзамещенный халкон **1c**, а также их производные - халконы **1d-i**, замещенные во фторированных кольцах фенокси-, пиперидино- и 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ильной группой (рис. 2).

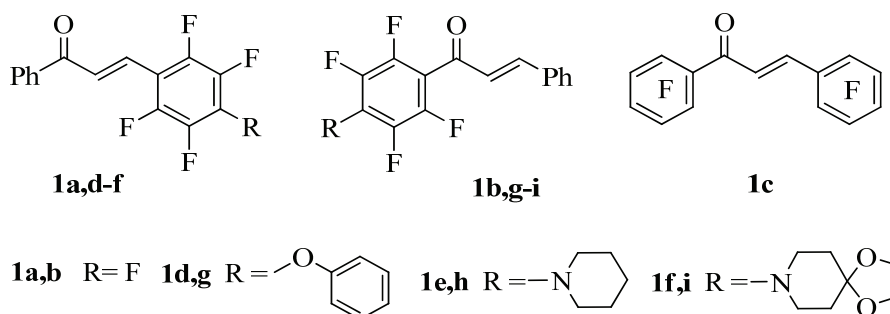


Рис. 2

Из обзора литературных данных о взаимодействии халконов с диаминами следует неоднозначность направления этих реакций, что связано с наличием в молекуле халкона двух электрофильных центров – атома углерода карбонильной группы и β -атома углерода сопряженной с ней двойной связи. Именно по этой причине халконы являются амбидентными электрофилами – для них характерно и 1,2-присоединение (взаимодействие по карбонильной группе), и 1,4-присоединение (присоединение по Михаэлю к β -атому углерода). В связи с этим халконам свойственны реакции образования аза-аддуктов Михаэля и гетероциклизации (в частности, с ароматическими

o-диаминами), однако с некоторыми диаминами наблюдается образование оснований Шиффа; чаще это происходит в условиях кислотного катализа.

Наличие пентафторфенильных колец создает дополнительные реакционные центры, что обусловлено высокой нуклеофильной подвижностью атомов фтора и легкостью их замещения на остатки нуклеофильных реагентов. Эти реакции могут быть использованы в целях дальнейшей функционализации халконов. Взаимодействие с бинуклеофильными реагентами, в том числе с диаминами и диамидами, приводит к практически важным гетероциклическим системам, а в полифторированном ряду может служить способом введения различных функциональных групп.

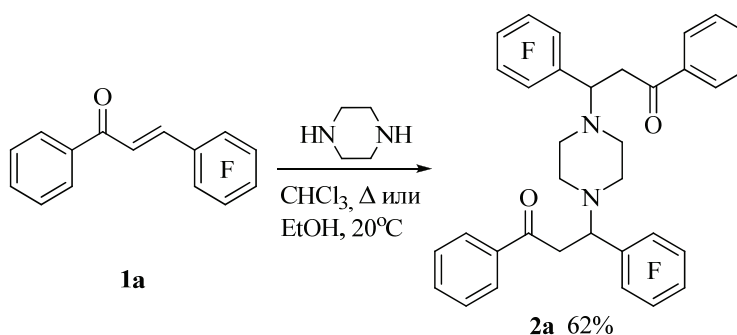
В качестве реагентов нами выбраны диамины, способные участвовать в реакциях присоединения или гетероциклизации, а также в реакциях нуклеофильного замещения фтора. Кроме этого, они должны обладать способностью к дальнейшей модификации, приводящей к фотохимически активным продуктам. К таким реакциям относится введение акрильных групп, способных к фотохимическим превращениям, в частности, к фотополимеризации, что расширяет практическое применение халконов в качестве мономеров в фотополимерных композициях [119]. Ранее были получены акрилоильные производные полифторхалконов, замещенные 4-гидроксипиперидиновыми спейсерными группами [120]. Однако известно, что более эффективными мономерами являются акриламиды, поскольку они имеют наилучшее соотношение между скоростями радикальной полимеризации мономера и гибели радикалов [121]. Важное место занимают реакции гетероциклизации. С учетом этих обстоятельств нами выбраны для исследования реакции полифторзамещенных халконов с такими алифатическими и ароматическими диаминами, как пиперазин, этилендиамин, *o*- и *n*-фенилендиамины, а также с производным карбамида – гидрохлоридом гуанидина.

2.1. Взаимодействие полифторхалконов 1а-с с пиперазином

В работе исследованы реакции полифторхалконов **1а-с** с пиперазином, направленные на введение пиперазиногруппы во фторированное кольцо и дальнейшую функционализацию для получения новых фотоактивных соединений, перспективных для использования в фотохимических процессах [122]. Практическое применение акрилоильных производных пиперазина в фотополимерных композициях известно.

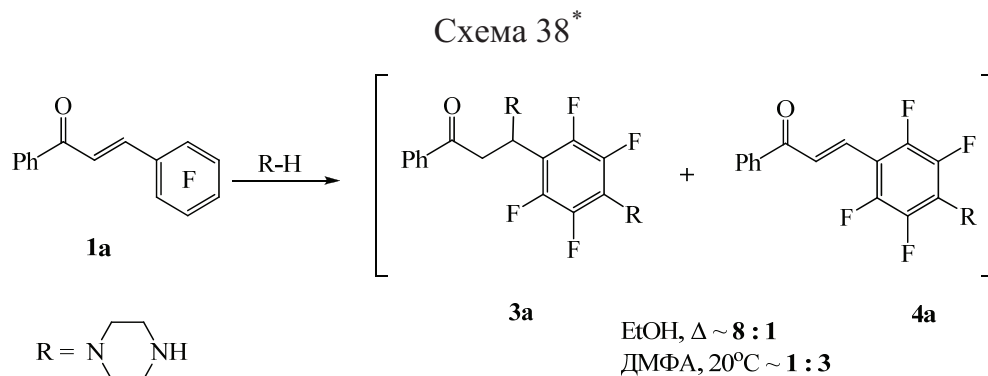
Являясь диамином, пиперазин может взаимодействовать с халконами по обеим аминогруппам. Так, в нефторированном ряду происходит взаимодействие пиперазина по β -атомам углерода двух молекул халкона с образованием бис-аза-аддукта Михаэля [10-12]. В случае полифторированных халконов наряду с образованием аддуктов Михаэля возможно «сшивание» двух и более молекул халконов в результате замещения пиперазиногруппой атомов фтора в различных молекулах. Для того чтобы избежать взаимодействия пиперазина по обеим аминогруппам, в реакциях использовался 5- или 10-кратный (для халкона **1c**) избыток пиперазина. В качестве растворителей использовались хлороформ, этанол, бензол и ДМФА – растворители различной природы и полярности, которые могут влиять на направление реакции, в том числе изменять ориентацию заместителей в перфторфенильном кольце. Из литературы известно, что для пентафторфенилсодержащих халконов **1a,b** в полярных растворителях (этанол, ДМФА) характерна реакция нуклеофильного замещения преимущественно *n*-атома фтора на остаток нуклеофила [122,123]. В менее полярных растворителях (ТГФ, бензол) халкон **1b** образует продукты *o*-замещения [123]. *o*-Ориентация связана с образованием циклического переходного состояния с участием молекулы амина и карбонильной группы халкона **1b**, что повышает нуклеофильную подвижность *o*-атома фтора в пентафторфенильном кольце [124]. Для пентафторбензальацетофенона **1a** такая возможность исключена, и в неполярных растворителях он, как правило, не образует продуктов *o*-замещения. Халкон **1c** взаимодействует с рядом нуклеофилов в растворителях различной полярности, образуя преимущественно *n,n'*-дизамещенные продукты [123].

Нами показано, что при кипячении халкона **1a** с избытком пиперазина в хлороформе не происходит замещения атома фтора. На основании данных спектров ЯМР ^1H и ^{19}F преобладающему в реакционной смеси продукту приписано строение бис-аза-аддукта Михаэля – 3,3'-(пиперазин-1,4-диил)-бис-(перфторфенил)-1-фенилпропан-1-она (**2a**), аналогичного полученному из нефторированного халкона [12] (схема 37).



Спектр ЯМР ^{19}F соединения **2a** (рис. 3, стр. 41) содержит три сигнала атомов фтора пентафторфенильной группы. В спектре ЯМР ^1H (рис. 4, стр. 42) отсутствуют сигналы протонов двойной связи, принадлежащей халкону **1a**, и присутствуют сигналы АВХ-системы протонов при α - и β -атомах углерода пропанонной цепи, образующейся в результате присоединения пиперазиногруппы к β -атому углерода халкона **1a** (3.58, 3.73 и 4.84 м.д., $J = 18.0, 8.5$ и 6.0 Гц). Кроме того, спектр содержит сигналы в области ароматических протонов и мультиплеты протонов пиперазиногруппы в области 2.30-2.65 м.д. Строение молекулы соединения **2a** согласуется с уменьшенной вдвое интенсивностью протонов пиперазинового цикла относительно интенсивности ароматических протонов и протонов АВХ-системы. Структура подтверждается данными масс-спектра высокого разрешения, который содержит пик молекулярного иона с массой m/z , соответствующей молекулярной массе соединения **2a**. Аналогичный результат был получен при взаимодействии халкона **1a** с избытком пиперазина в этаноле при 20°C .

Кипячение в этаноле приводит, по данным спектров ЯМР, к смеси двух продуктов, содержащих заместители в *n*-положении полифторированного кольца, в соотношении $\sim 8:1$. Предполагаемый состав реакционной смеси приведен на схеме 38.



* В этой схеме и далее соединения, заключенные в квадратные скобки, не были выделены в индивидуальном виде, но идентифицированы тем или иным способом в реакционных смесях.

На рис. 5 (стр. 43) и 6 (стр. 44) приведены спектры ЯМР реакционных смесей. В спектре ЯМР ^{19}F имеются две пары сигналов, характерных для *m*-дизамещенных тетрафторфенильных колец, причем мультиплет в области 20.58 м.д., судя по его интенсивности, содержит сигналы, принадлежащие обоим соединениям.

Спектр ЯМР ^1H содержит сигналы ароматических протонов и протонов пиперазиногрупп; кроме того, имеется мультиплет в области 4.71-4.93 м.д., который может быть отнесен к протону при атоме C(3) аза-аддукта

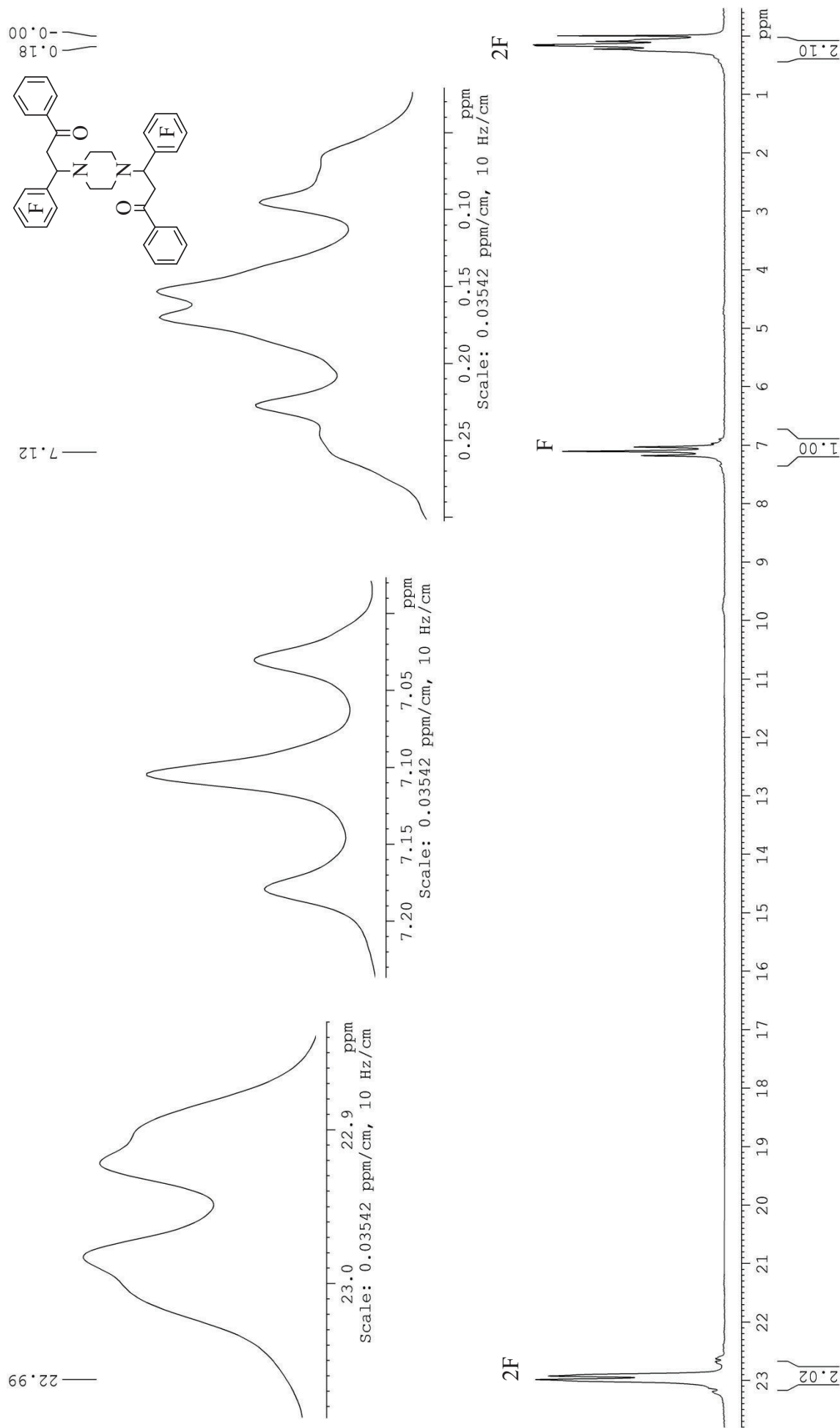
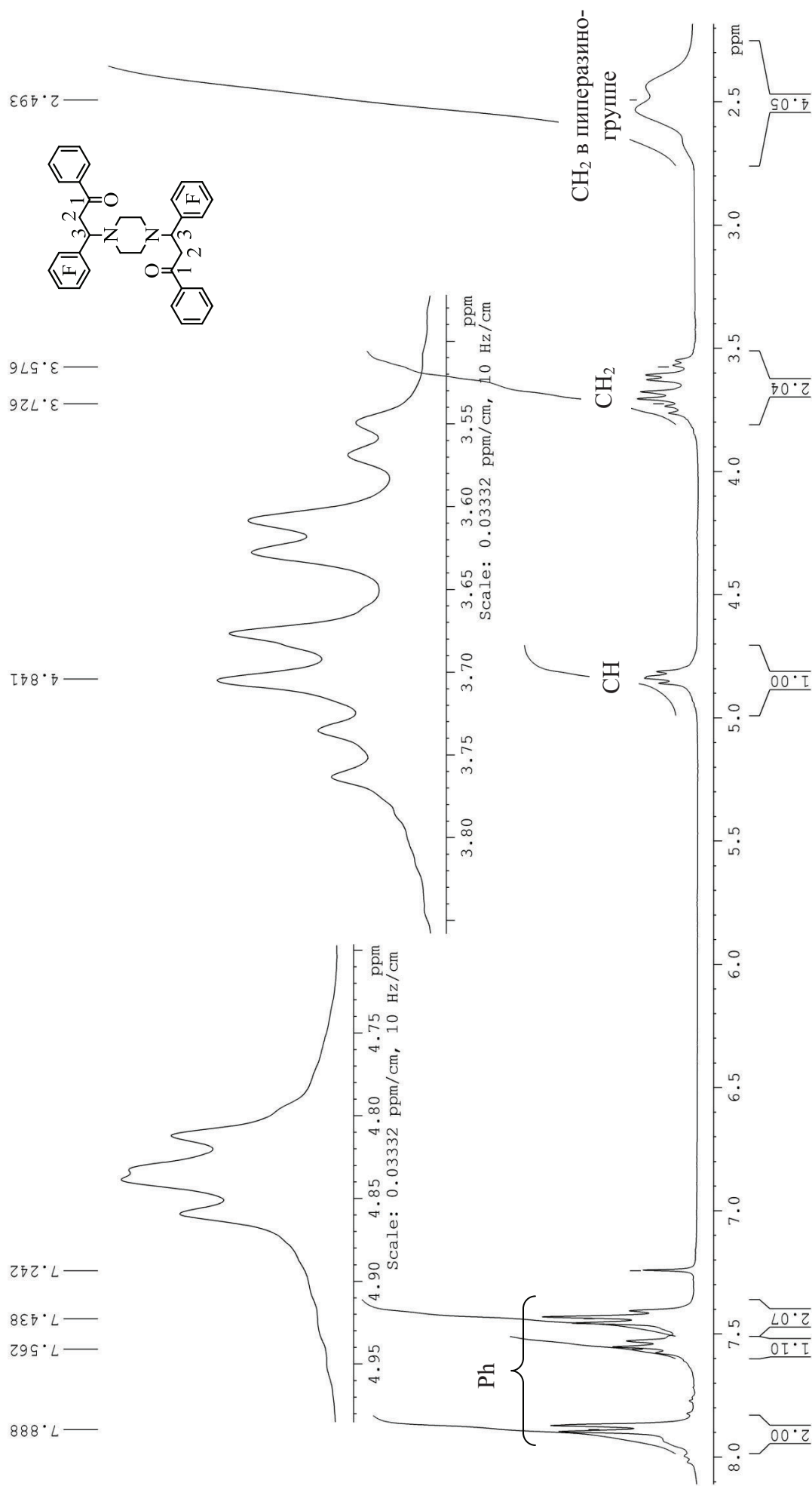


Рис. 3. Спектр ЯМР ^{19}F 3,3'-(пиперазин-1,4-дил)-(перфторфенил)-1-фенилпропан-1-она (2a)

Рис. 4. Спектр ЯМР ¹H 3,3'-(пиперазин-1,4-диил)-бис-(перфторфенил)-1-фенилпропан-1-она (2a)

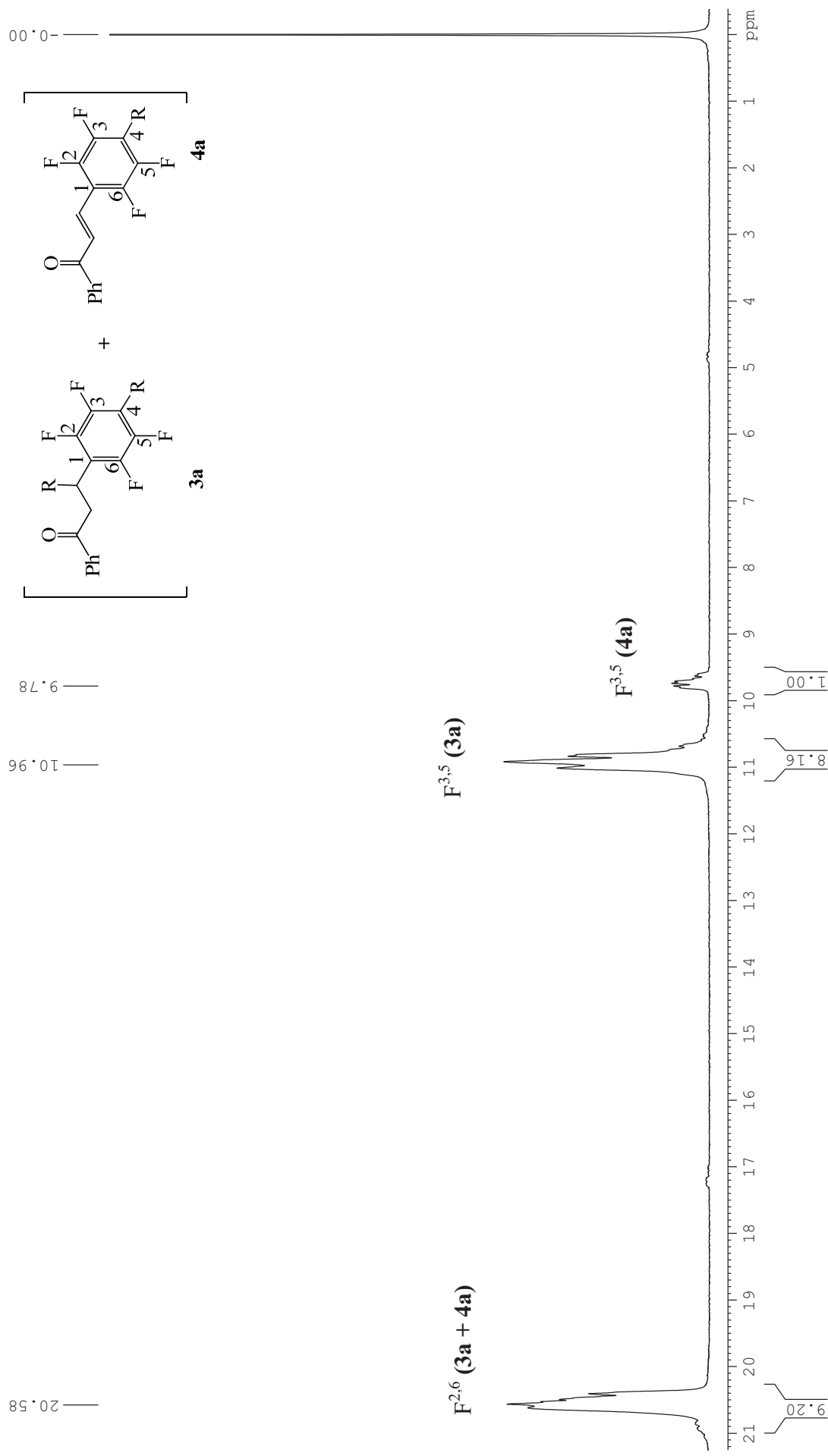


Рис. 5. Спектр ЯМР ^{19}F реакционной смеси, полученной из халкона **1a** и пиперазина при кипячении в EtOH

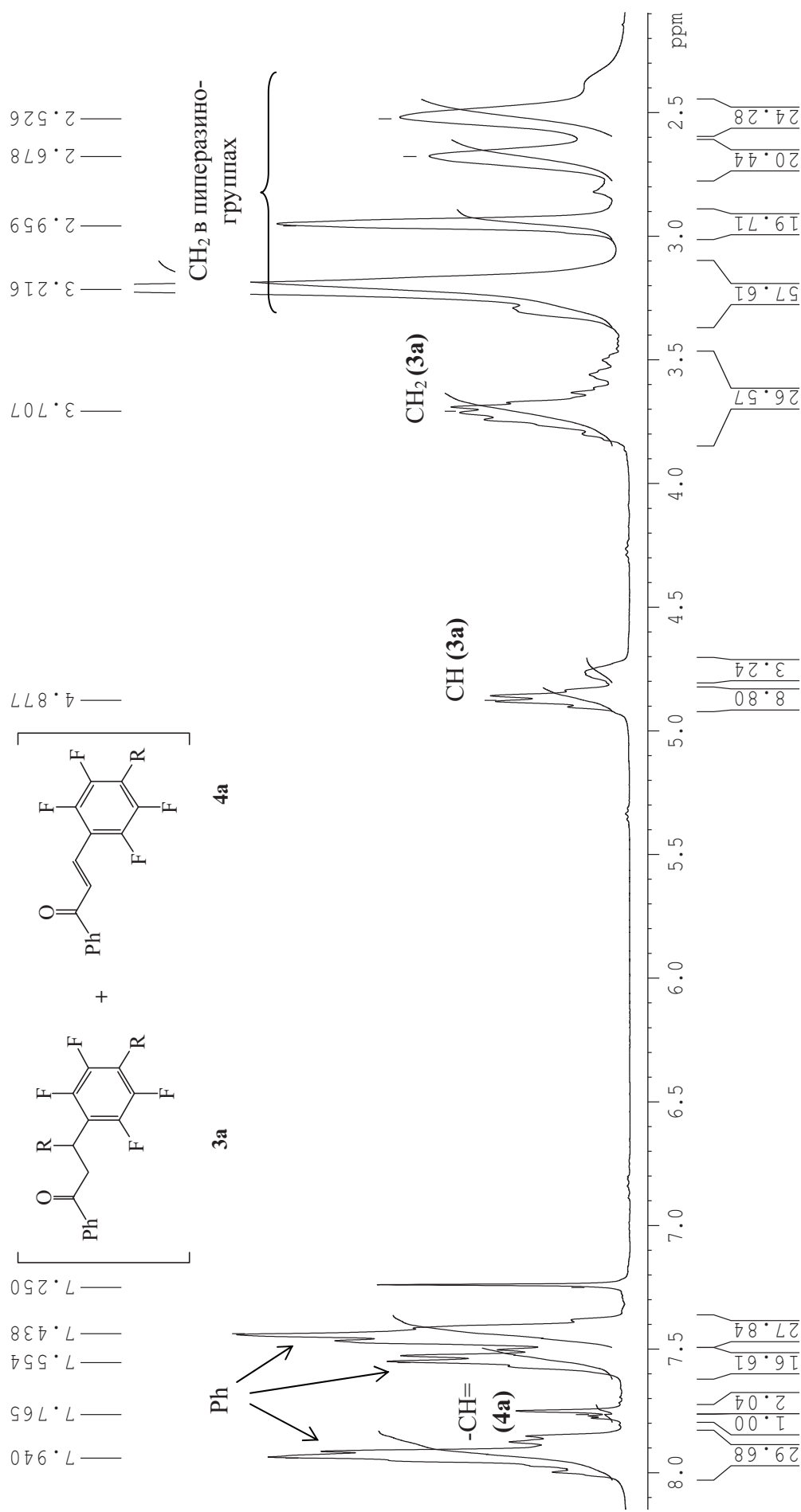


Рис. 6. Спектр ЯМР ^1H реакционной смеси, полученной из халкона **1a** и пиперазина при кипячении в EtOH

Михаэля по аналогии с соединением **2a**. Сигналы протонов метиленовой группы, по-видимому, совпадают с сигналами протонов пиперазиногруппы. Соотношение интенсивностей сигналов протонов при С(3) и пиперазиногрупп соответствует *n*-пиперазинозамещенному моно-аза-аддукту Михаэля – 1-фенил-3-(пиперазин-1-ил)-3-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)пропан-1-ону (**3a**). Минорным компонентом смеси является, по-видимому, пиперазинозамещенный халкон **4a**; на это указывает наличие в спектре ЯМР ^1H сигналов протонов двойной связи халкона в виде АВ-системы при 7.78 м.д., отношение интенсивности которых к интенсивности сигнала третичного протона соединения **3a** при 4.88 м.д. составляет ~1:8. Разделить полученную смесь методами хроматографии либо перекристаллизации не удалось.

Отдельным опытом показано, что кипячение бис-аза-аддукта **2a** с пиперазином в этаноле приводит к образованию смеси пиперазинозамещенных моно-аза-аддукта **3a** и халкона **4a** в соотношении 3:2, что может свидетельствовать о неустойчивости соединения **2a** и обратимости реакции Михаэля.

Реакция халкона **1a** с пиперазином в ДМФА приводит, по данным спектров ЯМР, к образованию смеси тех же двух соединений, но с преобладанием *n*-замещенного халкона **4a** (соотношение **3a:4a** = 1:3) (схема 38). Таким образом, с точки зрения максимального выхода пиперазинозамещенного халкона **4a** более подходящим растворителем является ДМФА.

Для того чтобы избежать образования аза-аддуктов Михаэля в реакции с пиперазином, была предпринята попытка получить халкон **4a** встречным синтезом, исходя из заведомых компонентов с пиперазинозамещенными полифторфенильными кольцами. Так, на первой стадии была проведена реакция пентафторбензальдегида с пиперазином с целью получения *n*-пиперазино-тетрафторбензальдегида, который предполагалось далее ввести в конденсацию с ацетофеноном. Однако, исходя из данных спектра ЯМР ^{19}F , продукт реакции содержал смесь двух соединений: два сигнала, принадлежащие *n*-замещенному тетрафторфенильному кольцу, уширены и несимметричны, по-видимому, из-за наложения сигналов обоих продуктов. Данные спектра ^1H подтверждают, что замещение фтора на пиперазиногруппу произошло, об этом свидетельствуют сигналы протонов пиперазиногруппы в области 2.88-3.30 м.д. Кроме сигнала протона альдегидной группы на 7.95 м.д., в спектре ^1H присутствует сигнал при 6.75 м.д. (характер расщепления сигнала идентичен таковому у сигнала при

5.98, рис. 7, спектр рассчитан программой ChemBioDraw Ultra), который может принадлежать продукту декарбонилирования альдегида:

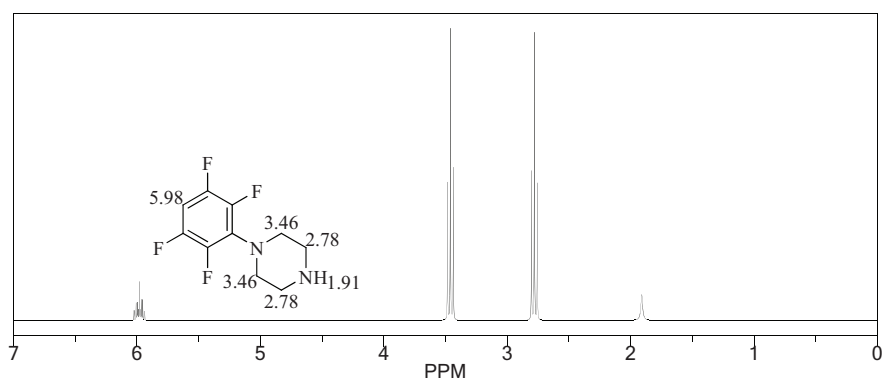


Рис. 7

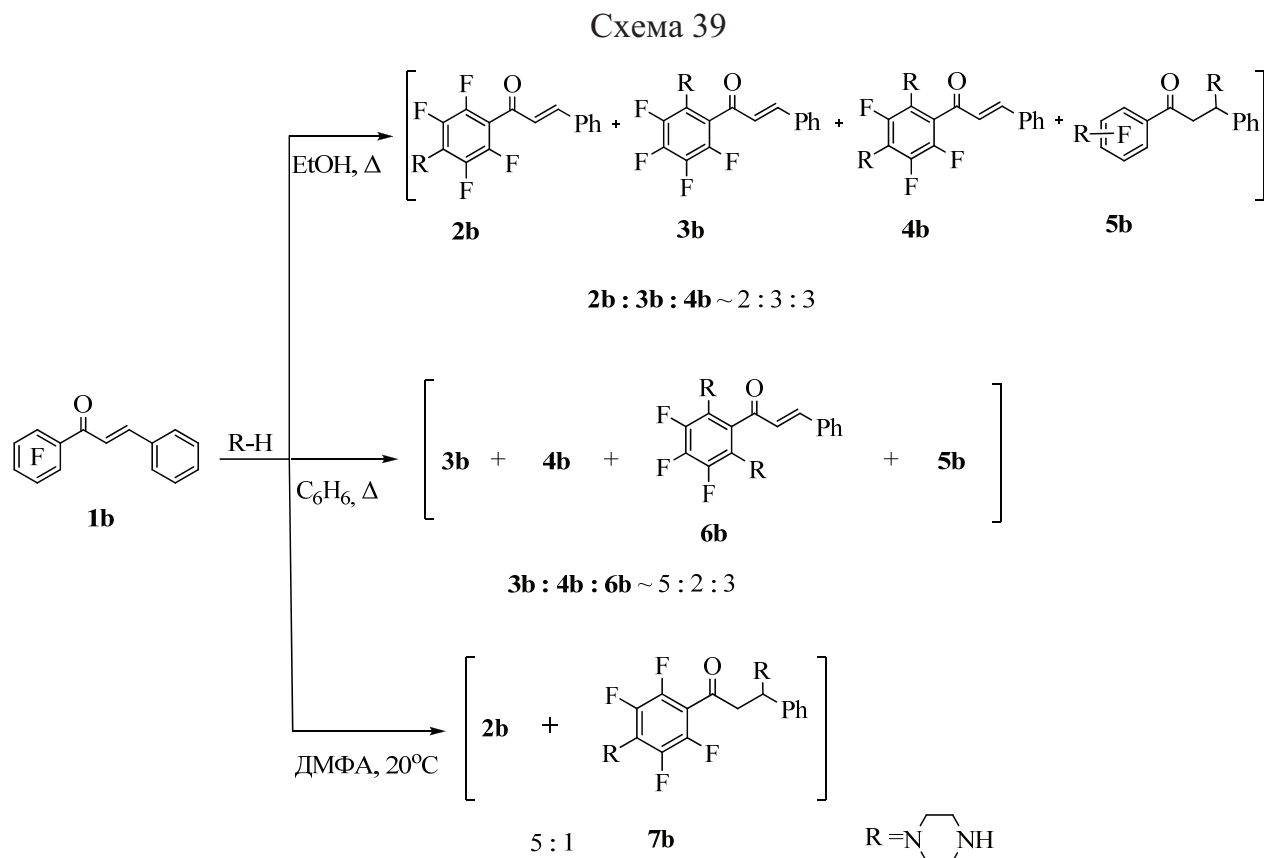
Выделить *n*-пиперазино-тетрафторбензальдегид в индивидуальном виде не удалось, и было принято решение ввести полученную смесь в конденсацию Кляйзена-Шмидта с ацетофеноном. Однако реакция в типичных условиях – в водно-спиртовой щелочи - не привела к соответствующему халкону: в спектрах ЯМР ¹⁹F и ¹H обнаружены сигналы только исходных соединений.

Бензальпентафторацетофенон **1b** при кипячении с пиперазином в этаноле образует сложную смесь продуктов, которая, по данным спектров ЯМР, содержит *n*- и *o*-пиперазинозамещенные халконы **2b**, **3b**, *o*-,*n*-бис-пиперазинозамещенный халкон **4b**, а также, вероятно, соответствующие им β-аддукты. Более точно определить строение последних не представляется возможным, поэтому на схеме приводим условную структуру **5b** (схема 39).

Вступление аминогруппы в *o*-положение перфторфенильного кольца характерно для полифторбензоилсодержащих соединений [123,125]; известно, что эта реакция легче протекает в малополярных растворителях. Для того чтобы увеличить долю *o*-изомера **3b** по сравнению с реакцией в спирте, была проведена реакция халкона **1b** с пиперазином в бензоле. Однако в этих условиях также образуется смесь продуктов, среди которых наряду с соединением **3b** присутствуют *o*-,*n*-бис(пиперазино)замещенный халкон **4b** и, по-видимому, *o*,*o*'-дизамещенный халкон **6b** (схема 39), а также, вероятно, примеси аза-аддуктов. Для *o*-пиперазинозамещенного халкона **3b** характерно наличие в спектре ЯМР ¹⁹F четырех сигналов, для *o*-,*n*-дизамещенного **4b** – трех сигналов равной интенсивности, халкон **6b** содержит два сигнала с соотношением интенсивностей 2:1, соответствующим

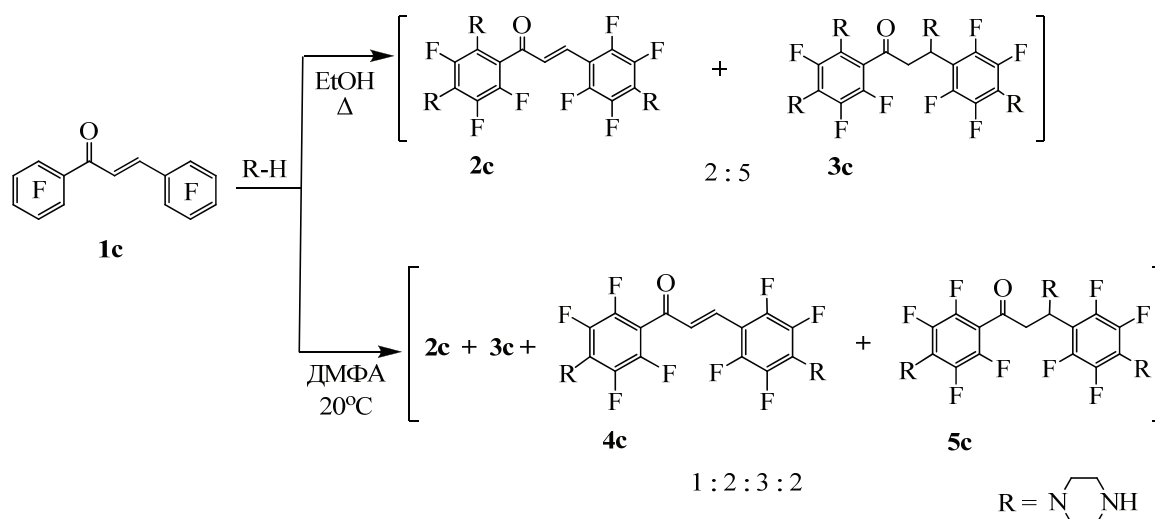
образом расщепленных. Эти условия реакции представляют интерес для синтеза бис(пиперазино)содержащих полифторхалконов, которые могут привести к разветвленным акрилоиламидным структурам.

Проведение реакции халкона **1b** с пиперазином в ДМФА также приводит к смеси соединений, в которой, по данным спектров ЯМР, преобладает халкон **2b**; аза-аддукт Михаэля **7b** присутствует в небольших количествах (схема 39).



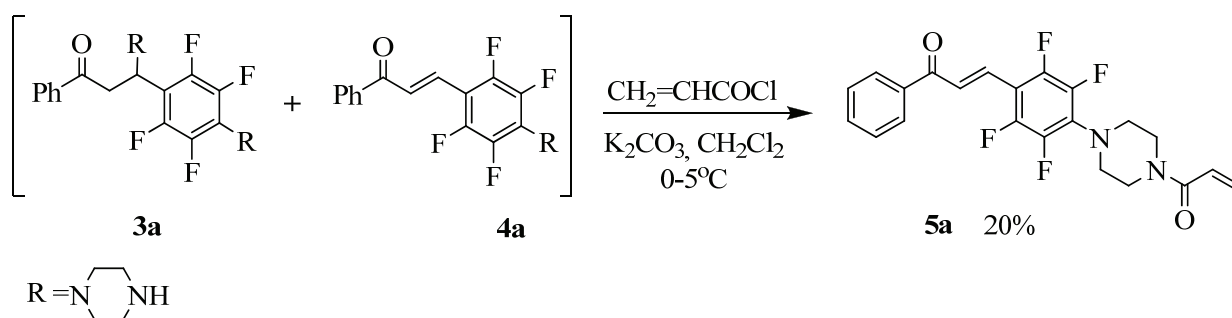
Кипячение декафторхалкона **1c** с пиперазином в этаноле приводит к образованию смеси, содержащей, по данным спектров ЯМР, *n*-,*o*'-,*n*'-тризамещенный халкон **2c** и β-аза-аддукт **3c**. В ДМФА при 20°C в смеси продуктов реакции преобладает *n*-,*n*'-бис-пиперазинозамещенный халкон **4c**, также присутствуют β-аза-аддукт **5c** и тризамещенные соединения **2c** и **3c** (схема 40).

Схема 40



Таким образом, взаимодействие пентафторзамещенных халконов с пиперазином приводит к образованию смесей, содержащих как продукты замещения атомов фтора пиперазиногруппой, так и продукты присоединения по β -атому углерода двойной связи – аза-аддукты Михаэля. Поскольку разделить реакционные смеси не удалось, а попытки получить пиперазинозамещенный халкон другим путем не привели к желаемому результату, было принято решение провести акрилоилирование суммарных продуктов реакции с последующим выделением акриламидов из полученных смесей. В случае халкона **1a** в качестве исходной смеси на стадии акрилоилирования использовался продукт реакции с пиперазином в ДМФА с наибольшим содержанием пиперазинозамещенного халкона **4a**, а в опытах с халконами **1b** и **1c** ацилированию подвергали смеси, полученные в бензоле, этаноле и в ДМФА. Реакцию проводили взаимодействием полученных смесей с хлористым акрилоилом в хлористом метиле в присутствии прокаленного K_2CO_3 ; схема синтеза на примере получения акриламида **5a** приведена ниже (схема 41).

Схема 41



Аналогично получены акриламида из пиперазинозамещенных халконов **2-4b**, **2c** и **4c** – соединения **8-10b**, **6c** и **7c** соответственно (рис. 8, стр. 49). Акрилоиламиды выделены из смесей методом препаративной тонкослойной хроматографии, выходы на взятый в реакцию халкон в двухстадийном синтезе составляют от 13 до 35%.

Строение выделенных соединений устанавливали на основании данных спектров ЯМР ^1H и ^{19}F и масс-спектров высокого разрешения. В качестве примера рассмотрим данные спектров ЯМР акриламида **6c**. В спектре ЯМР ^1H (рис. 9, стр. 50) имеются мультиплеты 16-ти протонов двух пиперазиногрупп при 3.33 и 3.52-3.86 м.д., сигналы шести протонов двух акрилоильных групп - дублеты дублетов при 5.71 м.д. с константами спин-спинового взаимодействия $J_1 = 10.5$ Гц (транс-) и $J_2 = 1.5$ Гц (цис-), при 6.29 м.д. с $J_1 = 16.5$ Гц (гем-) и $J_2 = 1.5$ Гц (транс-) и при 6.55 м.д. с $J_1 = 16.5$ Гц (гем-) и $J_2 = 10.5$ Гц (транс-). Спектр содержит также АВ-систему протонов двойной связи халкона при 7.24 и 7.59 м.д. с $J_{\text{транс}} = 16.5$ Гц. В спектре ЯМР ^{19}F (рис. 10, стр. 51) присутствуют четыре сигнала равной интенсивности, принадлежащие восьми атомам фтора в двух *n*-замещенных тетрафторфенильных кольцах 10.25 (2F, $\text{F}^{3,5}$); 11.43 (2F, $\text{F}^{3',5'}$); 20.09 (2F, $\text{F}^{2,6}$); 21.63 (2F, $\text{F}^{2',6'}$).

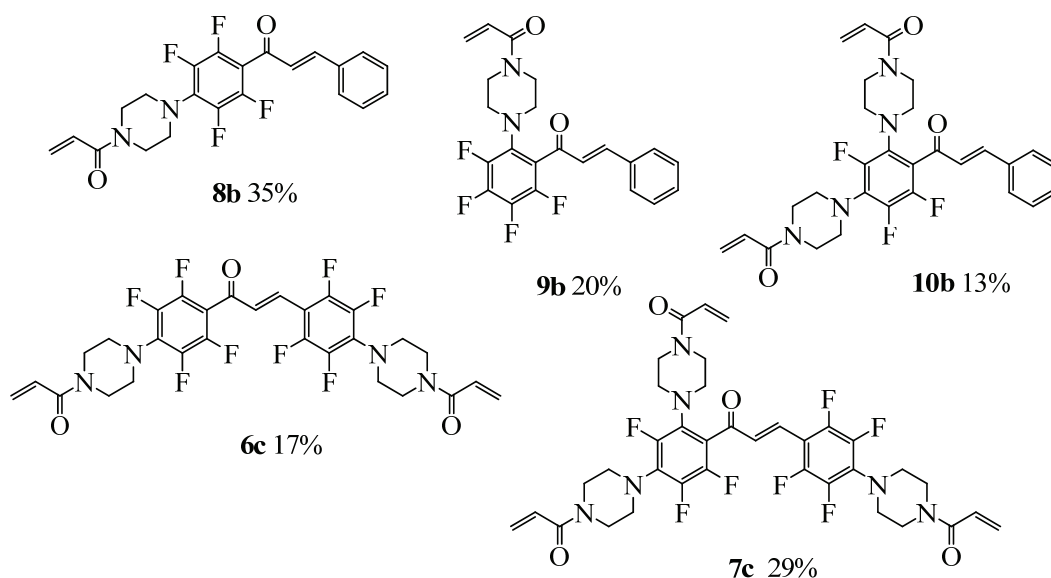


Рис. 8

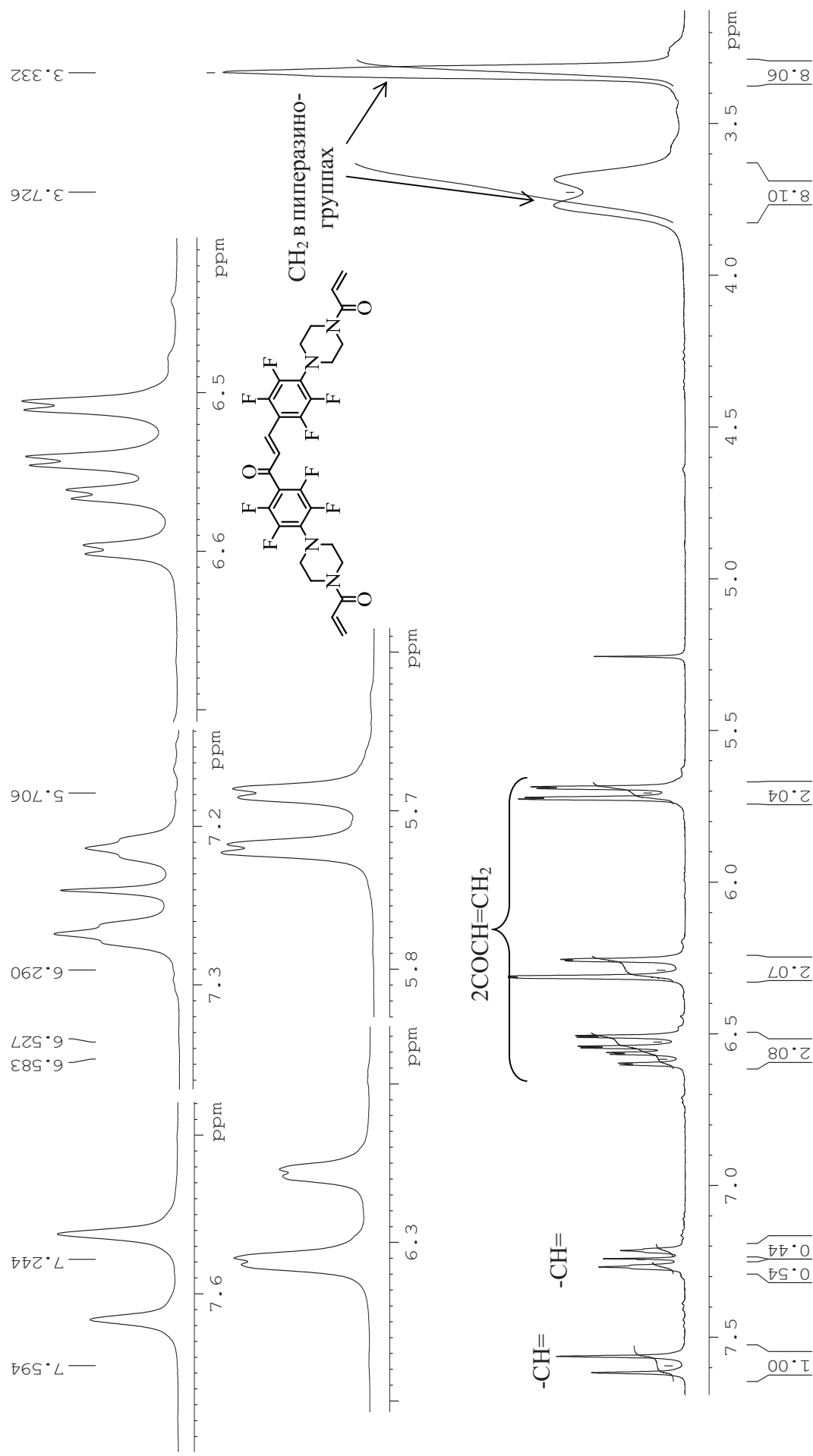


Рис. 9. Спектр ЯМР ^1H 1,3-бис-[4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-2,3,5,6-тетрафторфенил]-проп-2-ен-1-она (6с)

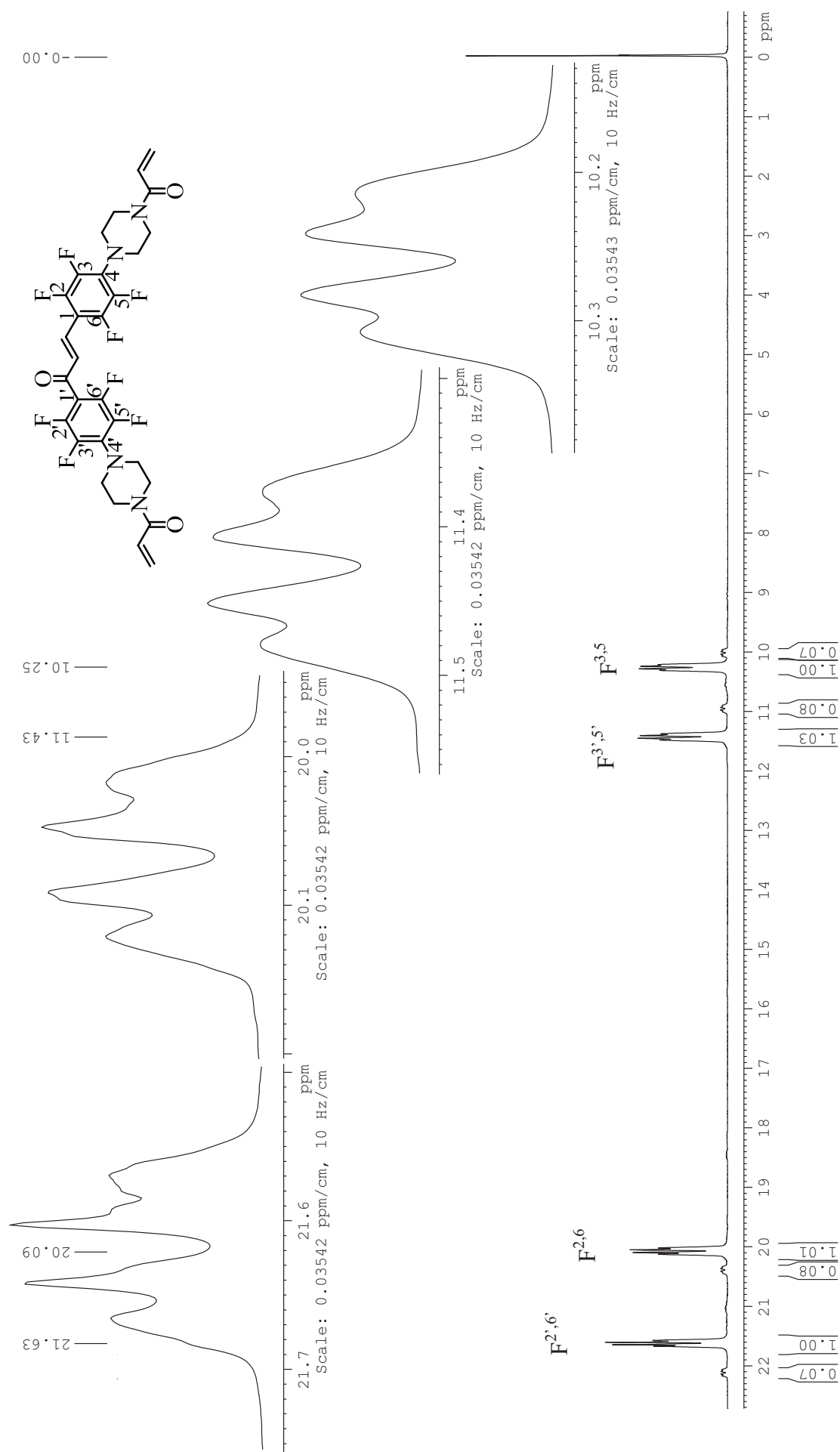


Рис. 10. Спектр ЯМР ^{19}F 1,3-бис-[4-(4-акрилоилфенил)-2,3,5,6-тетрафторфенил]-проп-2-ен-1-она (**6c**)

Следует отметить, что из реакционных смесей второй стадии не был выделен ни один акрилоиламид, полученный из β -аддукта, что может быть результатом неустойчивости аддуктов Михаэля в условиях акрилоилирования либо хроматографии. Целевые продукты – моно-, ди- и триакрилоиламиды пиперазинозамещенных полифторхалконов – удалось выделить в чистом виде. Образование на первой стадии неустойчивых аза-аддуктов Михаэля подтверждается данными спектров ЯМР и литературными данными, а также косвенно подтверждено образованием бис-аза-аддукта **2a** (схема 37, стр. 39).

2.2. Взаимодействие полифторхалконов **1a-c** с этилендиамином

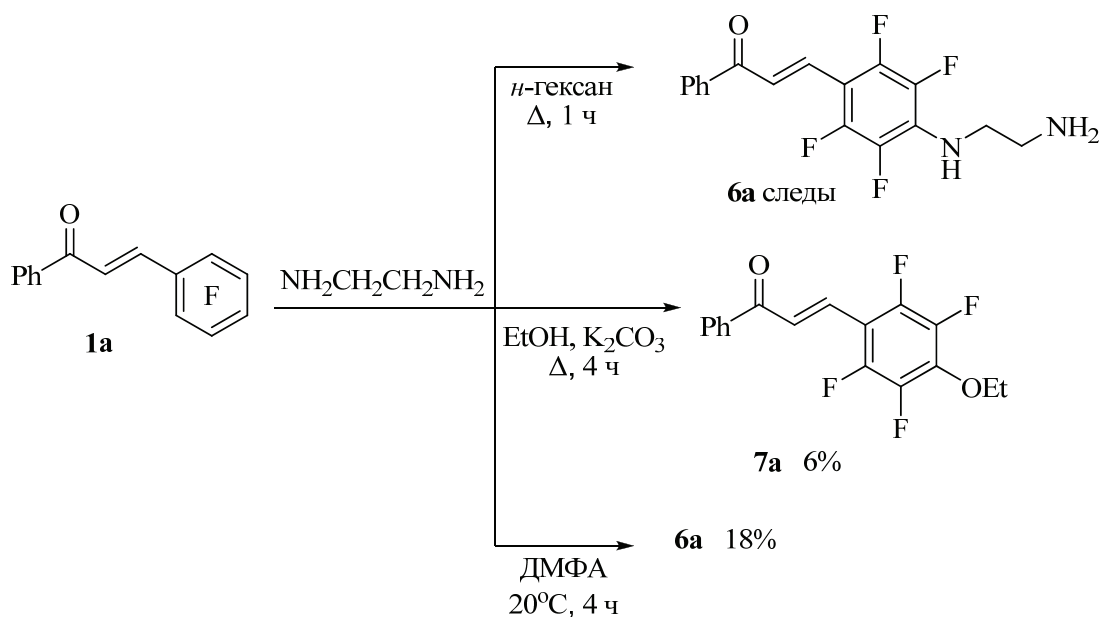
Реакции полифторхалконов с этилендиамином были исследованы с целью получения акрилоиламидов из этилендиаминозамещенных халконов и сравнения их свойств с производными алициклических аминов. Как следует из литературных данных (см. литобзор, стр. 11,12), взаимодействие халконов с этилендиамином может протекать по нескольким направлениям – с образованием бис-аза-аддуктов Михаэля и diaзепинов. В случае полифторхалконов возможно также нуклеофильное замещение атомов фтора на остаток этилендиамина.

В качестве растворителей использовались *n*-гексан, этанол, ДМФА, ацетонитрил и диоксан. Реакции проводились в присутствии оснований (поташ, триэтиламин) и четвертичной соли аммония (ТЭБАХ), а также в их отсутствие.

Кипячение смеси халкона **1a** с этилендиамином в этаноле приводит к образованию сложной, неидентифицируемой смеси, ни один компонент которой выделить не удалось. При проведении этой реакции в кипящем гексане также образуется сложная смесь продуктов, из которой методом колоночной хроматографии удалось выделить *n*-этилендиаминозамещенный тетрафторбензальацетофенон **6a** с очень малым выходом (схема 42). При кипячении в этаноле в присутствии триэтиламина, по данным спектра ЯМР ^{19}F , образуется сложная смесь продуктов замещения *n*-атомов фтора, которые также не удалось выделить и идентифицировать. В присутствии поташа в этаноле при комнатной температуре был выделен только исходный халкон **1a**. Проведение этой же реакции при кипячении привело к образованию смеси, из которой был выделен только *n*-этоксизамещенный халкон **7a** (схема 42); его образование можно объяснить взаимодействием халкона **1a** с этанолом в основной среде. При использовании ДМФА в качестве растворителя после четырехчасового перемешивания при комнатной

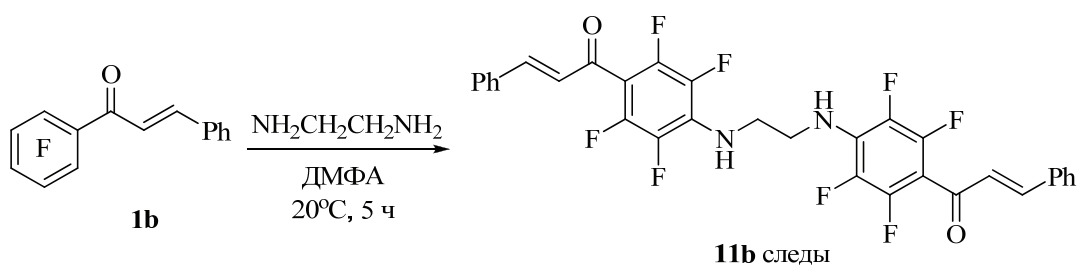
температуре получена смесь двух продуктов замещения *n*-атомов фтора, из которой был выделен с невысоким выходом тетрафторбензальацетофенон **6a** (схема 42). Кипячение в этаноле в присутствии ТЭБАХ дает смесь соединений, в которой наряду с исходным халконом, по данным спектра ЯМР ^1H , предположительно присутствует диазепин, однако выделить его хроматографией не удалось.

Схема 42



Реакции халкона **1b** с этилендиамином в различных растворителях (этанол, ацетонитрил, ДМФА) также приводят к сложным, трудно идентифицируемым смесям. При комнатной температуре в ДМФА происходит образование смеси нескольких продуктов *n*-замещения, из которой был выделен в следовых количествах только бис-халкон **11b**, «сшитый» через фторированные кольца молекулой этилендиамина (схема 43).

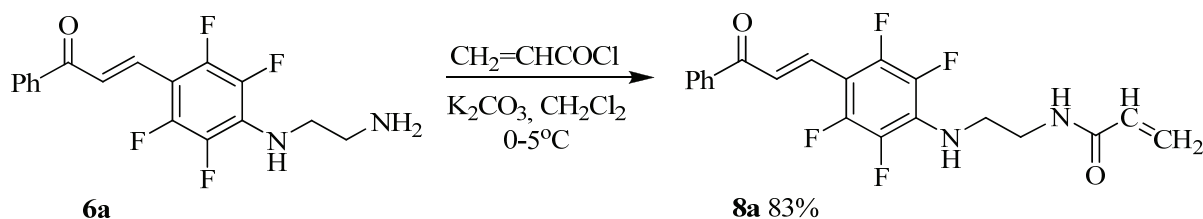
Схема 43



Взаимодействие халкона **1c** с этилендиамином в диоксане, ацетонитриле, ДМФА в присутствии триэтиламина приводит к неидентифицируемым смесям.

Ацилирование халкона **6a** осуществляли взаимодействием с акрилоилхлоридом в хлористом метиле в присутствии поташа (схема 44). Продукт акрилоилирования (соединение **8a**) получен с высоким выходом, его строение подтверждается данными спектров ЯМР ^{19}F и ^1H (рис. 11, 12, стр. 55, 56) и масс-спектрометрии высокого разрешения.

Схема 44



2.3. Взаимодействие полифторхалконов **1a-c** с *n*-фенилендиамин.

Реакции халконов с *n*-фенилендиамин в нефторированном ряду остаются малоизученными, а известные данные свидетельствуют о преимущественном образовании оснований Шиффа [23, 24]. Полифторированные халконы **1a-c** имеют дополнительные реакционные центры - нуклеофильно подвижные атомы фтора в ароматических кольцах. Ввиду неоднозначности реакционной способности полифторхалконов и возможности выхода на практически важные соединения было предпринято исследование взаимодействия полифторхалконов с *n*-фенилендиамин [126]. Реакции проводили в этаноле и ДМФА как в присутствии катализаторов (ТЭА, поташ), так и в их отсутствие. *n*-Фенилендиамин вводили в избытке, учитывая склонность полифторхалконов к образованию аза-аддуктов Михаэля и возможность «сшивания» двух и более молекул халкона через молекулу диамина.

Кипячение халкона **1a** в этаноле с пятикратным избытком *n*-фенилендиамина в присутствии ТЭА в течение 4 ч дает, по данным спектров ЯМР, смесь халкона **9a** и аза-аддукта **10a**, замещенных в *n*-положениях остатками амина, а также незамещенного аза-аддукта **11a** в соотношении ~ 46:25:29 (схема 45).

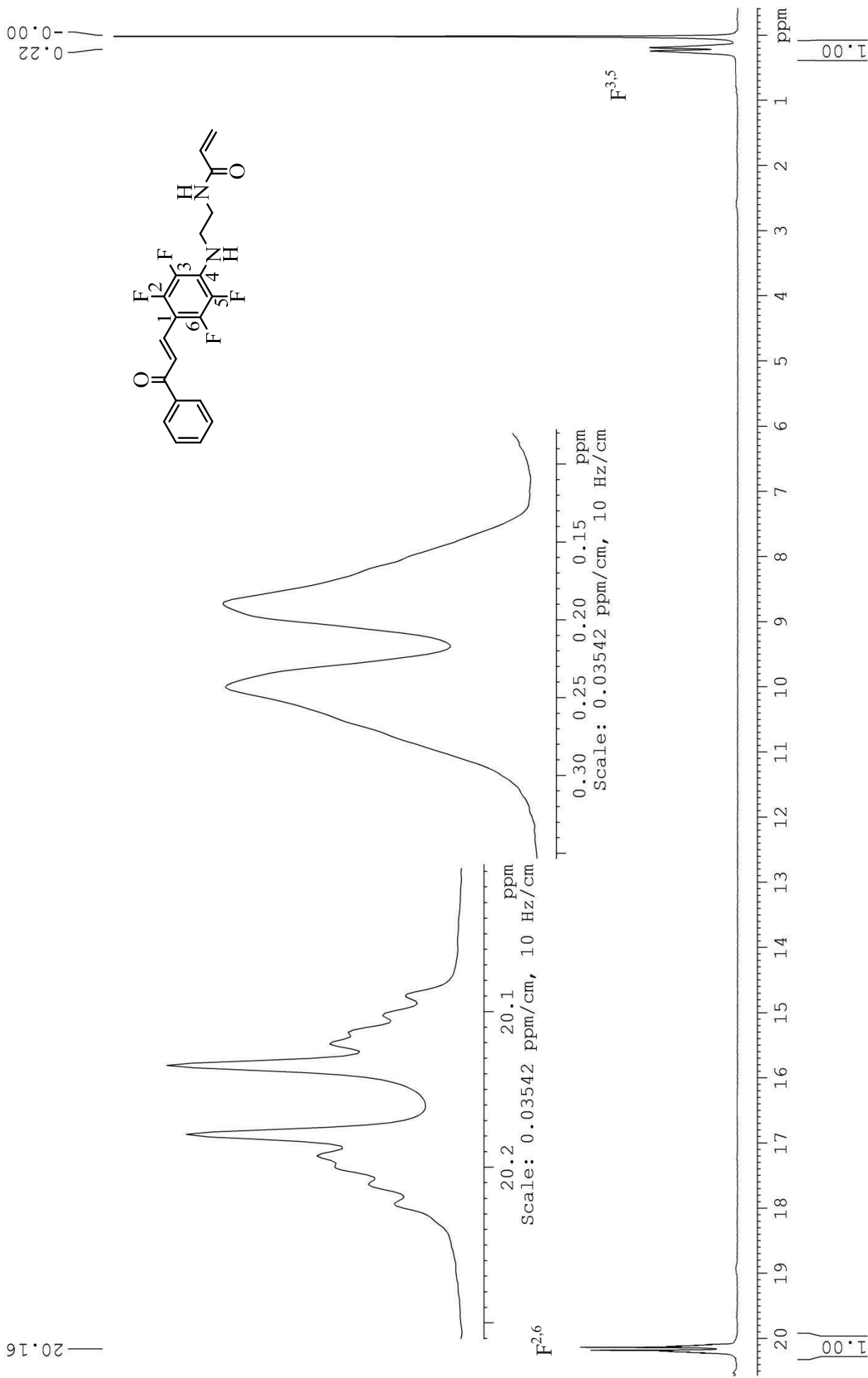


Рис. 11. Спектр ЯМР ^{19}F N-[2-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(3-оксо-3-фенилпроп-1-енил)фениламино)этил]акрилоламида (**8a**)

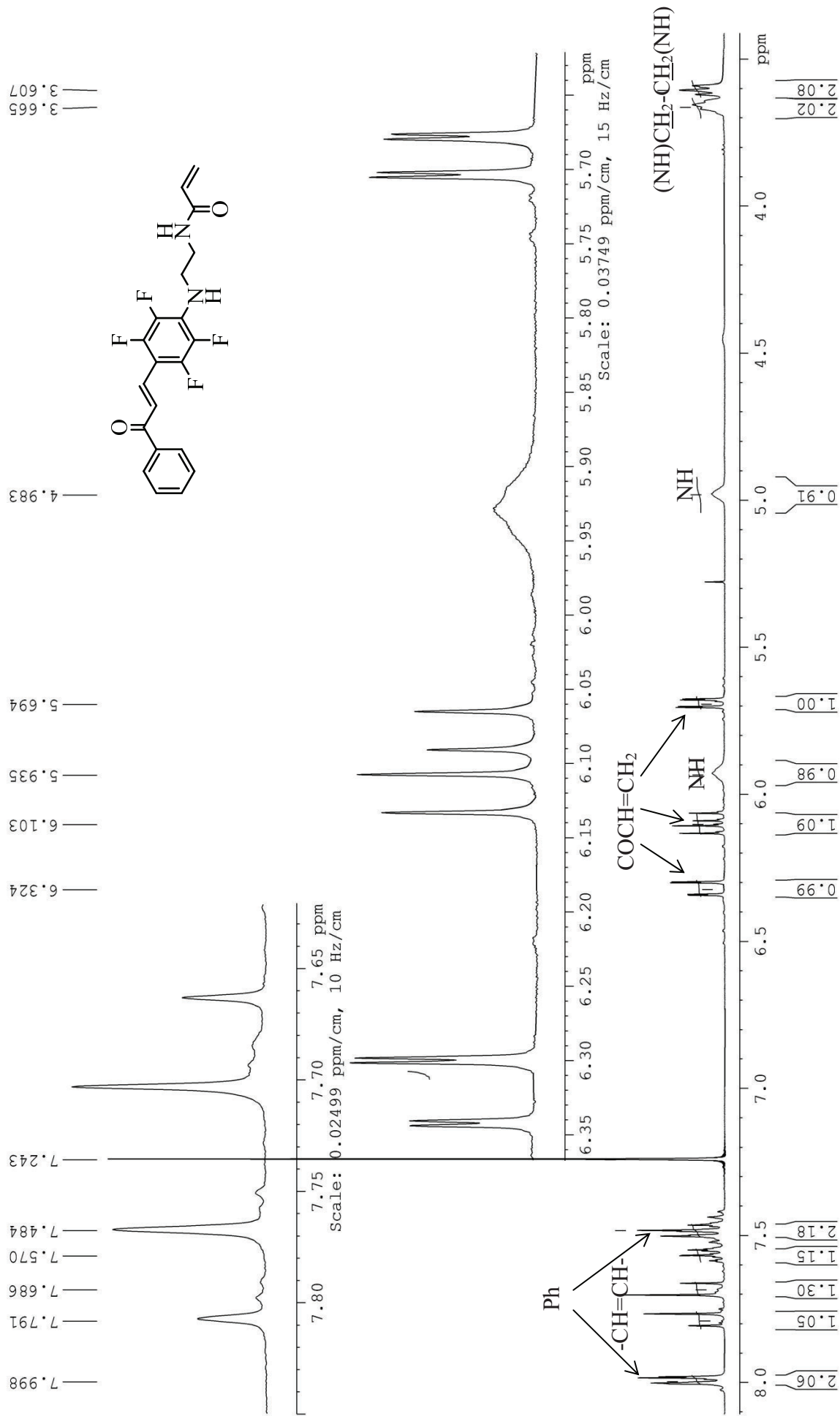
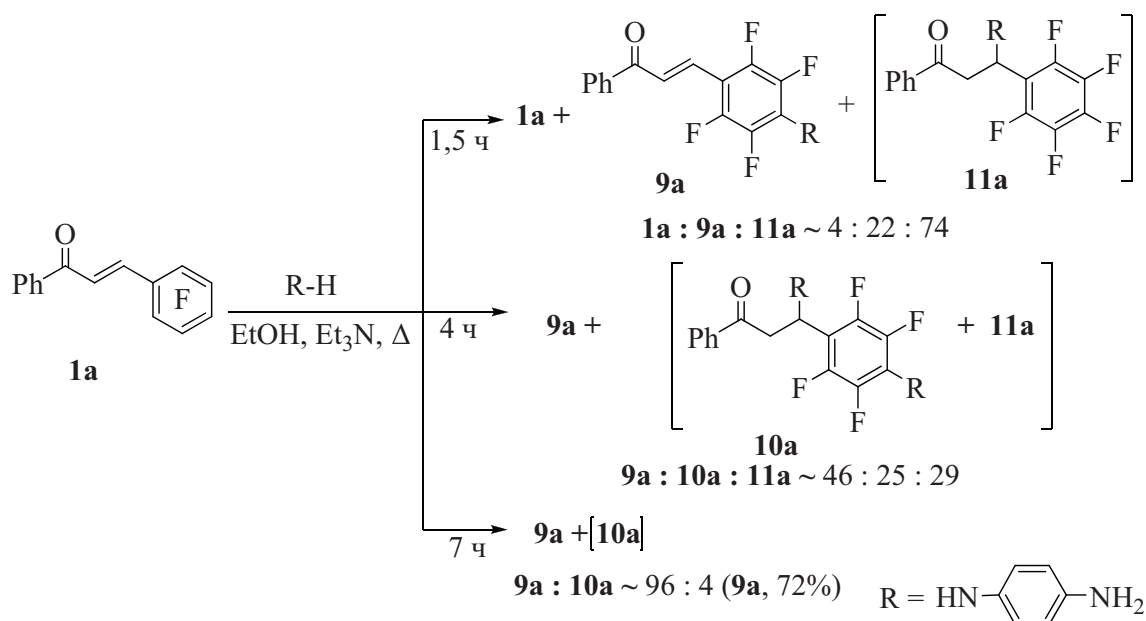


Рис. 12. Спектр ЯМР ¹H N-[2-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(3-оксо-3-фенилпроп-1-енил)фениламино)этил]акрилоамида (**8a**)

Схема 45



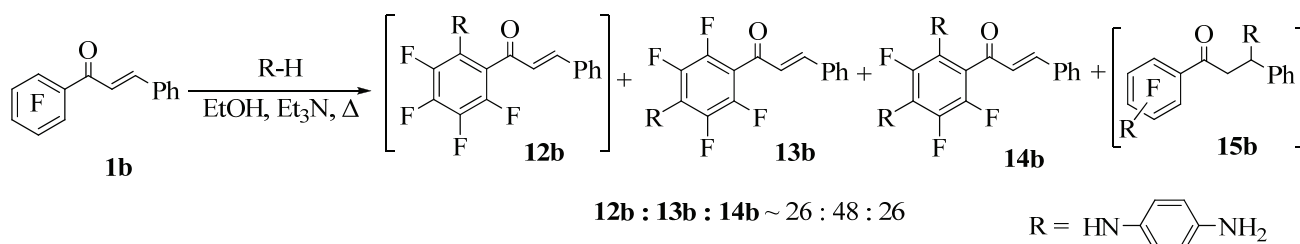
Для того чтобы выявить последовательность образования продуктов замещения и 1,4-присоединения в этих условиях, были дополнительно проведены синтезы различной продолжительности (1.5 и 7 часов, соотношение **1a** : *n*-фенилендиамин : ТЭА = 1:5:2). Обнаружено, что после непродолжительного кипячения в смеси содержатся исходный халкон **1a** в следовых количествах, *n*-замещенный халкон **9a** и незамещенные моно- и бис-аза-аддукты условной структуры **11a** (на присутствие аза-аддуктов указывают в спектре ЯМР ^1H два сигнала при 5.48 и 5.58 м.д. и группа сигналов в области 3.65-4.05 м.д. - протоны при α - и β -атомах углерода в аддуктах Михаэля). Наилучший результат дает семичасовое кипячение реагентов – образуется практически единственный продукт - 3-[4-(4-аминофениламино)-2,3,5,6-тетрафторфенил]-1-фенилпроп-2-ен-1-он **9a** с небольшой примесью аза-аддукта (схема 45).

Из вышесказанного можно сделать вывод, что замещение фтора в аза-аддукте **11a** происходит после его образования, а с увеличением времени реакции аза-аддукт **10a** претерпевает обратную реакцию (ретро-Михаэля) и превращается в соответствующий *n*-замещенный халкон.

Взаимодействие халкона **1b** с *n*-фенилендиамином осуществляли и в ДМФА, чтобы избежать примесей продуктов *o*-замещения, и в этаноле, рассчитывая получить продукт полизамещения фтора [122]. Реакции проводились в присутствии триэтиламина и карбоната калия.

При кипячении в этаноле с пятикратным избытком *n*-фенилендиамина в присутствии ТЭА исходный халкон **1b** полностью расходуется уже через 2,5 ч, образуя смесь продуктов моно- и дизамещения фтора - халконов **12-14b** - и аза-аддуктов общей структуры **15b** (схема 46). Колоночной хроматографией из смеси был выделен только халкон **14b**, однако получить его в аналитически чистом виде не удалось.

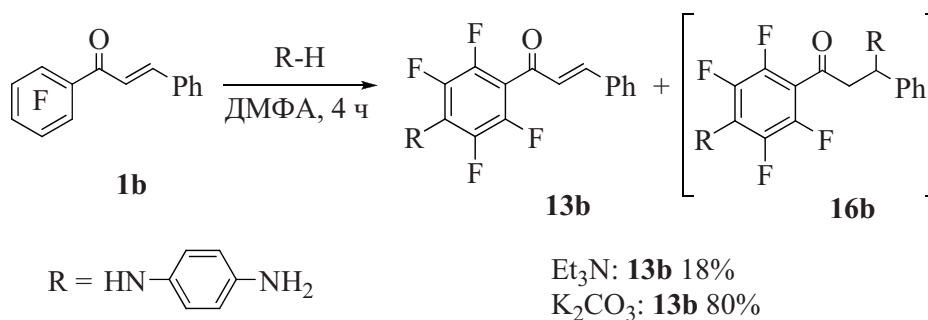
Схема 46



Использование в качестве растворителя ДМФА, как и следовало ожидать, предотвращает образование продуктов *o*-замещения: пятикратный избыток реагента в присутствии триэтиламина приводит к полному превращению исходного халкона в смесь продуктов *n*-замещения - халкона **13b** и аза-аддукта **16b** (~ 47:53), из которой выделено соединение **13b** с выходом 18%. Заменой триэтиламина на поташ удалось повысить выход соединения **13b** до 80% (схема 47).

Следует отметить, что в результате хроматографирования реакционной смеси на оксиде алюминия было выделено большее количество замещенного халкона **13b**, чем его содержалось в загруженной на колонку смеси. Это может быть объяснено только превращением аза-аддукта **16b** в халкон **13b** и является прямым подтверждением неустойчивости β-аза-аддуктов в условиях хроматографирования.

Схема 47



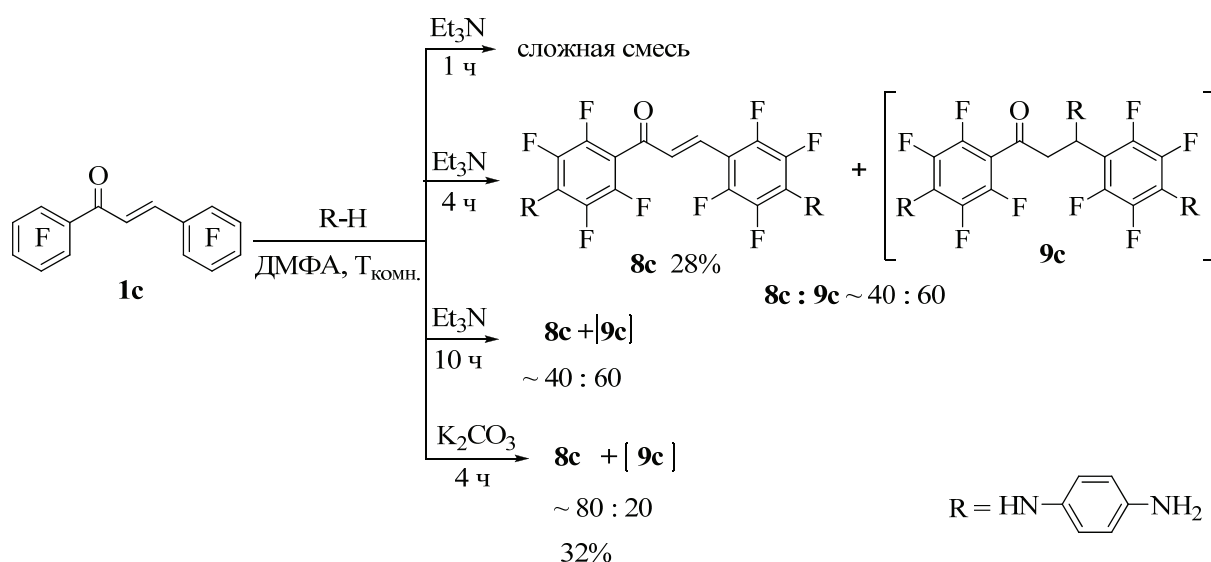
Реакцию халкона **1c** с *n*-фенилендиамином проводили в ДМФА в присутствии триэтиламина и поташа. Обнаружено, что в присутствии триэтиламина при 4-кратном

мольном избытке *n*-фенилендиамина образуется в небольшом количестве *n,n'*-дизамещенный халкон **8с** в смеси с неидентифицированным соединением. Увеличение избытка *n*-фенилендиамина до десятикратного дает смесь соединения **8с** и предположительно **9с** и позволяет повысить содержание халкона **8с**, а варьирование продолжительности реакции показывает, что увеличение времени реакции выше 4 часов значительного влияния на соотношение продуктов не оказывает (схема 48).

В ДМФА в присутствии поташа также образуется подобная смесь соединений **8с** и **9с**, но существенно повысить выход халкона **8с** не удастся (схема 48).

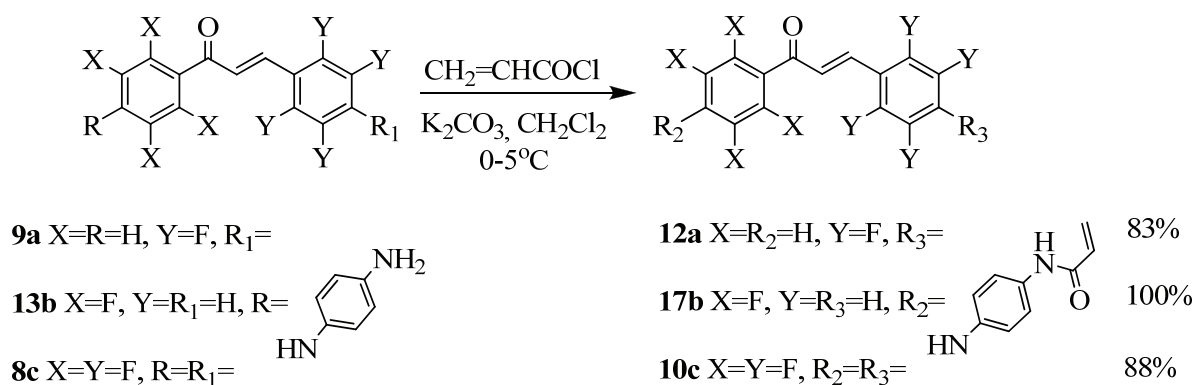
Как и в реакциях с пиперазином, аза-аддукты не были выделены из реакционных смесей, поэтому структуры β-аза-аддуктов предположительны.

Схема 48



Взаимодействием полученных халконов **9а**, **13b** и **8с** с акрилоилхлоридом синтезированы акрилоиламиды **12а**, **17b** и **10с** (схема 49). Следует отметить, что в связи с наличием амидной связи в их молекулах они обладают низкой растворимостью.

Схема 49



Таким образом, реакции полифторхалконов **1a-c** с *n*-фенилендиамином в этаноле или в ДМФА протекают в присутствии основных реагентов – триэтиламина или карбоната калия – и приводят преимущественно к продуктам замещения фтора в перфторфенильных кольцах. В ряде случаев реакции замещения сопровождаются образованием аза-аддуктов.

2.4. Взаимодействие полифторхалконов **1a-i** с *o*-фенилендиамином

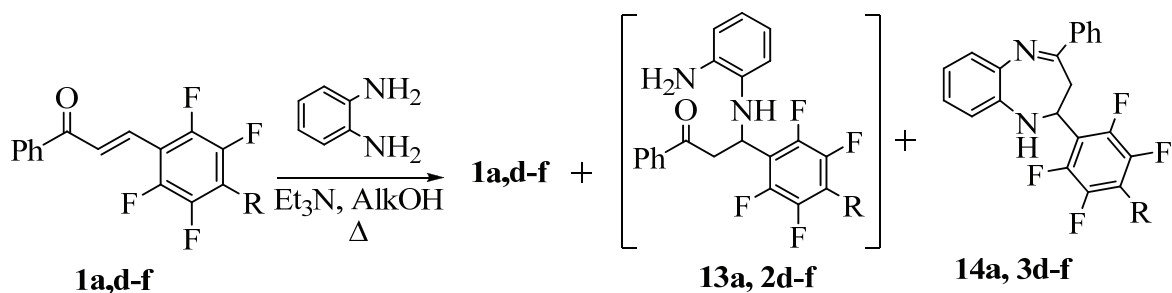
Известно, что халконы реагируют с *o*-фенилендиамином с образованием гетероциклических соединений – бензо-1,5-дiazепинов, широко известных фармакофоров (см. литобзор, стр. 13-23). Как показано в работе [33], в присутствии аминов (пиперидина) вначале наблюдается образование аза-аддуктов Михаэля, которые далее в условиях реакции превращаются в бензо-1,5-дiazепины. При использовании катализаторов иного типа (например, трифлаты галлия и эрбия) механизм реакции предполагает первоначальное образование оснований Шиффа и их последующую гетероциклизацию в бензо-1,5-дiazепины [57,58]. В литературе также встречаются данные о получении оснований Шиффа (реакции в присутствии кислот) – продуктов атаки *o*-фенилендиамина по атому углерода карбонильной группы халкона [23,51]. В полифторированных халконах имеются дополнительные реакционные центры – нуклеофильно подвижные атомы фтора во фторированных кольцах, что делает вероятным протекание реакции замещения фтора на остаток реагента (ср. [127]). Таким образом, в реакциях полифторированных халконов с *o*-фенилендиамином можно было ожидать, в зависимости от используемого катализатора, образование аза-аддуктов Михаэля, оснований Шиффа, бензо-1,5-дiazепинов, а также продуктов замещения фтора.

В настоящей работе исследованы реакции халконов **1a-i** (рис. 2, стр. 37) с *o*-фенилендиамином; основные результаты представлены в статьях [126, 128]. Реакции проводились в этиловом, изопропиловом, *n*-бутиловом и *трет*-бутиловом спиртах в присутствии различных катализаторов - триэтиламина (ТЭА), соляной кислоты, хлорида триэтилбензиламмония (ТЭБАХ) и йодида тетрабутиламмония (ТБАИ), которые применялись в избытке или в каталитических количествах. *o*-Фенилендиамин использовался в избытке (7 экв.), чтобы избежать "сшивания" из двух или более молекул халконов, а также с целью увеличения выходов, поскольку в работе [33] отмечается, что при избытке *o*-фенилендиамина они заметно возрастают.

Показано, что состав реакционной смеси зависит от структуры исходного халкона и условий реакции. При взаимодействии пентафторбензальацетофенона **1a** с избытком *o*-фенилендиамина в кипящем этаноле в присутствии ТЭА за 5 ч образуется смесь исходного халкона **1a** в значительном количестве и двух соединений - аза-аддукта **13a** и бензо-1,5-дiazепина **14a** (схема 50). Увеличение времени реакции до 28 ч привело к образованию одного продукта - бензо-1,5-дiazепина **14a**, который был выделен с выходом 67%.

Тетрафторхалконы **1d-f** с заместителями в *n*-положении фторированных колец ведут себя в реакциях с *o*-фенилендиамин в присутствии ТЭА подобно халкону **1a**. При кипячении в этаноле в присутствии ТЭА в течение 5 ч, несмотря на значительный избыток диамина, не происходит полного превращения исходных халконов. Реакционные смеси наряду с исходными халконами содержат аза-аддукты Михаэля **2d-f** и бензо-1,5-дiazепины **3d-f**. Однако халконы **3e,f**, содержащие пиперидиногруппы во фторированном кольце, не расходуются полностью даже за 21-28 ч. Это может быть обусловлено электронодонорным влиянием пиперидиногруппы в тетрафторфенильном кольце, снижающим его акцепторность и, как следствие, электрофильность соседнего β-атома углерода (схема 50).

Схема 50



1a : 13a : 14a ~ 30 : 60 : 10 (EtOH, 5 ч)

1d : 2d : 3d = 26 : 61 : 13 (EtOH, 5 ч)

1e : 2e : 3e = 37 : 29 : 34 (EtOH, 21 ч) (**3e** 22%)

1f : 2f : 3f = 38 : 21 : 41 (*i*-PrOH, 28 ч) (**3f** 28%)

a, R = F

d, R =

e, R =

f, R =

Соединение **13a** не удалось выделить из реакционной смеси; по-видимому, оно недостаточно стабильно. Структура **13a** была установлена в смеси продуктов реакции на основании спектров ЯМР, которые подобны спектрам бис-аза-аддукта, полученного из

халкона **1a** и пиперазина [122], а также тиа-аддукта [127]. В спектре ЯМР ^1H (рис. 13, стр. 63) к сигналам аза-аддукта **13a** относятся АВХ-система сигналов - мультиплет СН-протона при 5.55 м.д. и два дублета дублетов протонов соседней CH_2 -группы при 3.57 и 3.81 м.д. с константами 17.0 и 7.2 Гц. Кроме того, соединению **13a** принадлежат дублет NH-группы при 3.97 м.д. с $J = 11$ Гц и мультиплеты ароматических протонов. В спектре ЯМР ^{19}F к соединению **13a** относятся три сигнала пентафторфенильной группы при 0.22, 6.63 и 18.50 м.д. (рис. 14, стр. 64). Аза-аддукты **2d-f**, как и аза-аддукт **13a**, не были выделены из реакционных смесей; по-видимому, они тоже недостаточно стабильны. Предполагаемые структуры соединений **2d-f** установлены в реакционных смесях по данным спектров ЯМР аналогично соединению **13a**.

Бензальпентафторацетофенон **1b** и его производные - халконы **1g-i** - с *o*-фенилендиамином в тех же условиях не реагируют. Это может быть объяснено меньшим влиянием полифторфенильных групп на электрофильность β -С-атома в халконах **1b,g-i** по сравнению с **1a** и его замещенными производными **1d-f**, поскольку перфторфенильное кольцо рядом с карбонильной группой не лежит в плоскости сопряжения (например, двугранный угол в $\text{C}_6\text{F}_5\text{COCH}_3$ составляет около 57° [125] и 60.3° в декафторхалконе [129]). Декафторхалкон **1c** образует сложную неидентифицируемую смесь продуктов.

Кипячение пентафторбензальацетофенона **1a** с избытком *o*-фенилендиамина в присутствии ТЭБАХ в изопропанолe дает смесь бензо-1,5-дiazефина **14a** и соединения с неожиданной структурой - 1,2,3,4-тетрафтор-6а-фенил-6а,7-дигидробензимидазо[1,2-*a*]хинолина **15a**. Тетрафторбензальацетофеноны **1d-f** реагируют в этих условиях аналогично и образуют смеси бензо-1,5-дiazепинов **3d-f** и полифтор-6а-фенил-6а,7-дигидробензимидазо[1,2-*a*]хинолинов **4d-f** (схема 51); на схеме приведены соотношения продуктов по данным спектров ЯМР ^{19}F .

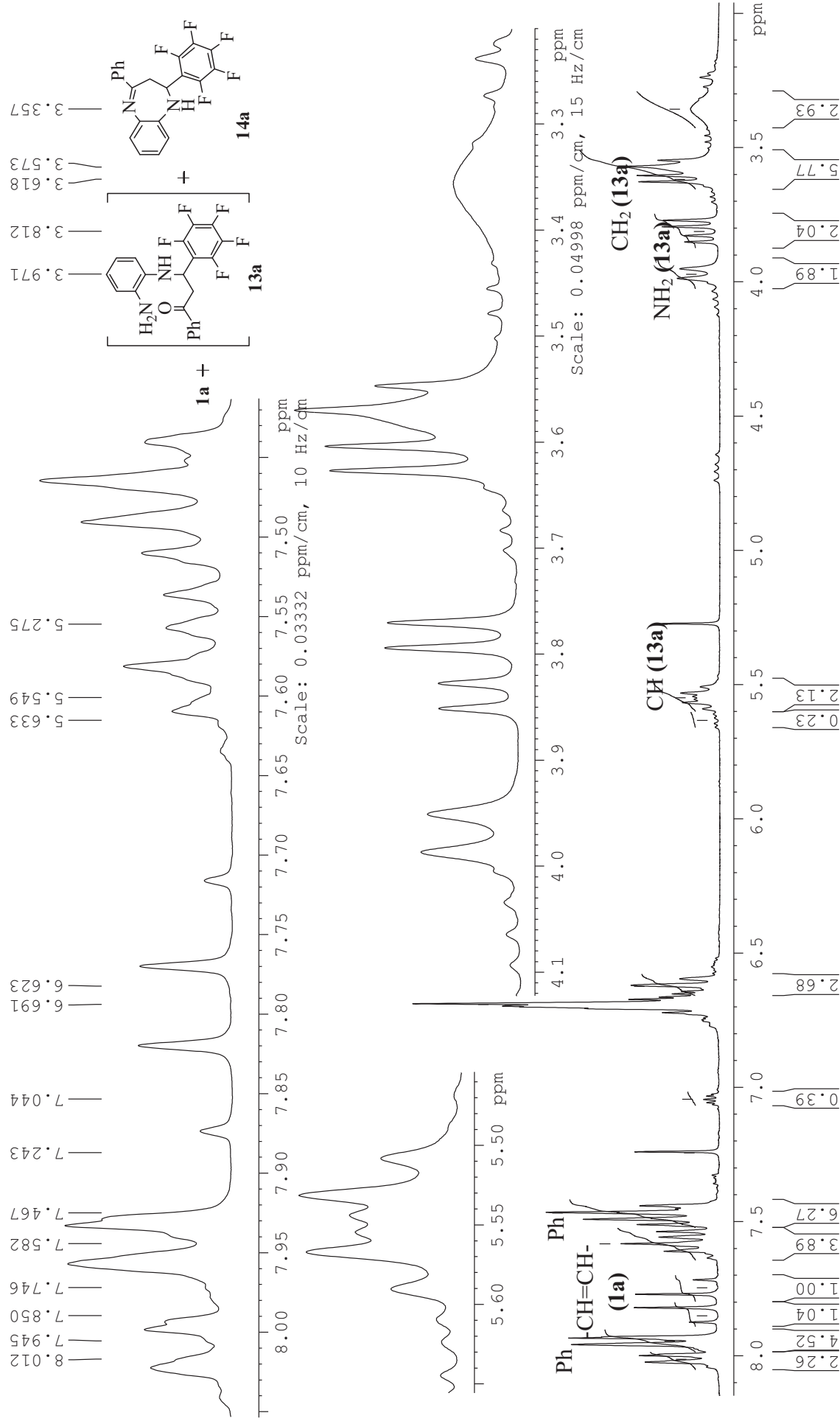


Рис. 13. Спектр ЯМР ^1H реакционной смеси, полученной кипячением халкона **1a** с *o*-фенилендиамином в EtOH в присутствии

Et_3N

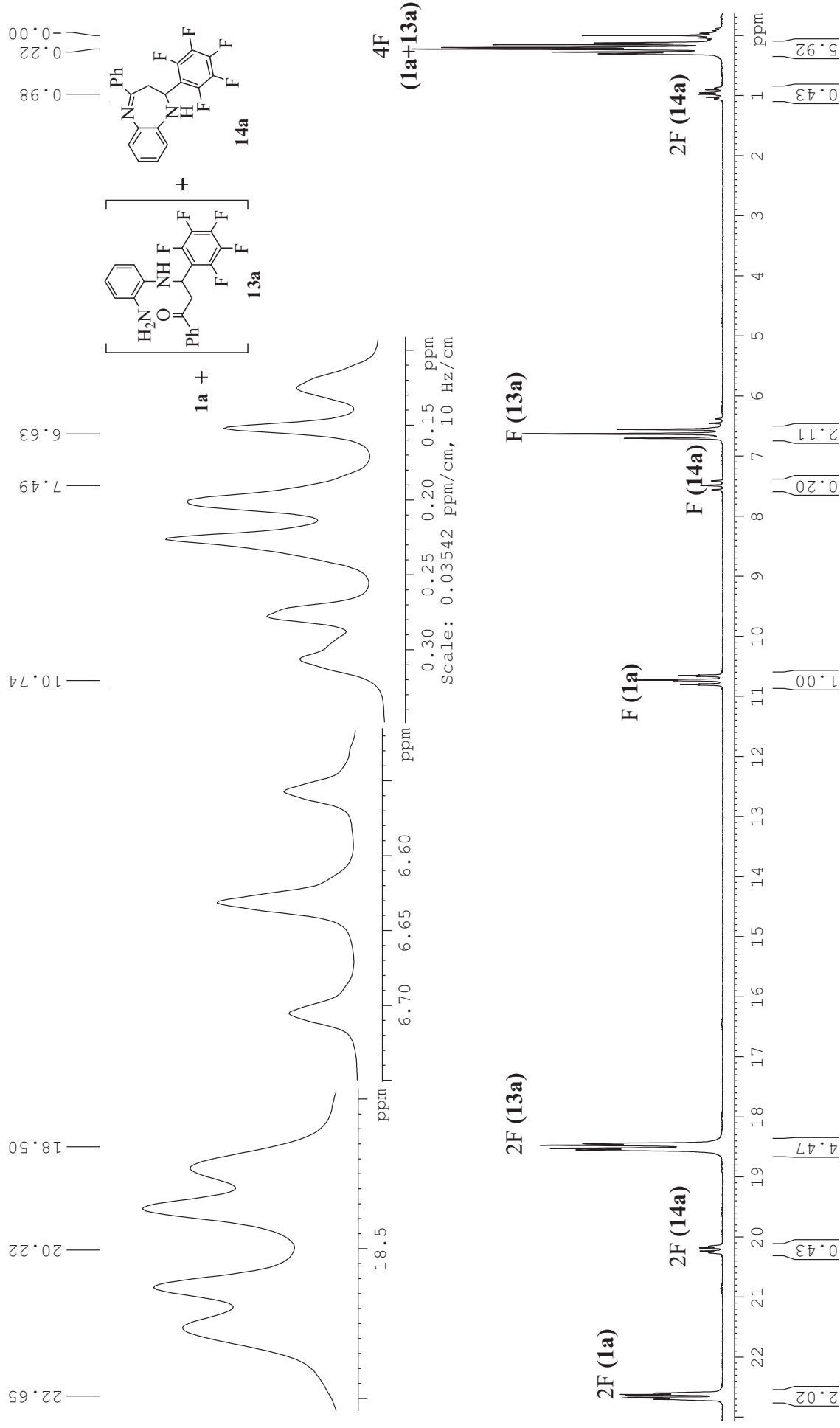
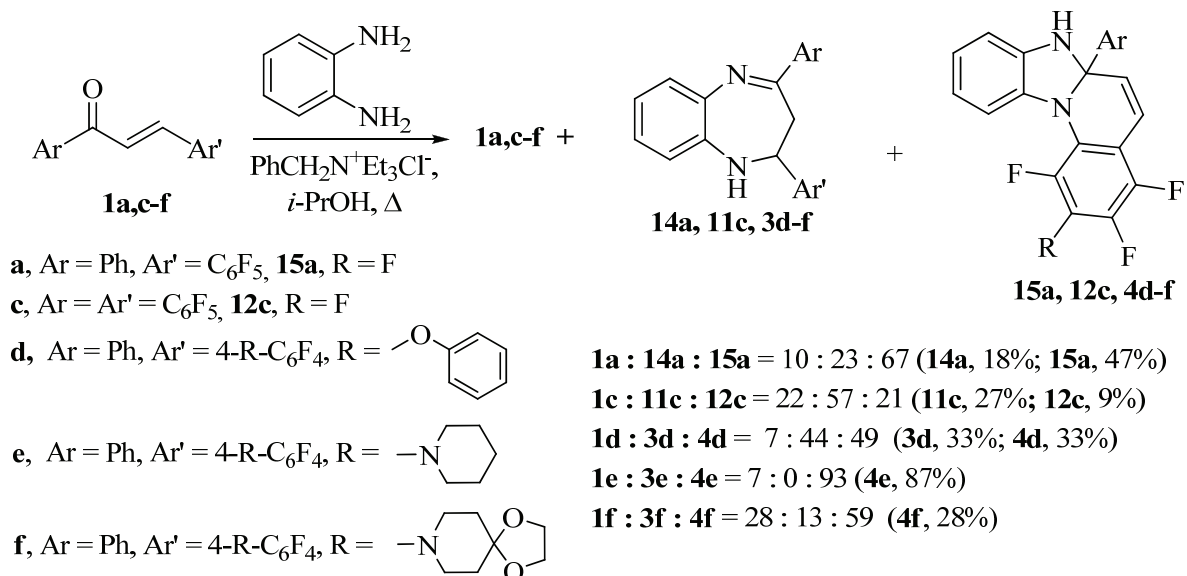


Рис. 14. Спектр ЯМР ^{19}F реакционной смеси, полученной кипячением халкона **1a** с *o*-фенилендиаминном в EtOH в присутствии

Et_3N

Декафторхалкон **1c** образует два аналогичных продукта – бензодиазепин **11c** и бензимидазохинолин **12c** (схема 51) – наряду со следовыми количествами многочисленных неидентифицируемых примесей, что является причиной низкого выхода.

Схема 51



Использование каталитических количеств ТЭБАХ (10% мольн. от количества халкона) не меняет существенно соотношение количества бензо-1,5-дiazепинов и бензимидазохинолинов, но при этом остается больше исходных халконов, которые усложняют хроматографическое разделение реакционной смеси.

Структуры бензо-1,5-дiazепина **14a** и бензимидазохинолина **15a** установлены по данным РСА (рис. 15) и согласуются с данными спектров ЯМР.

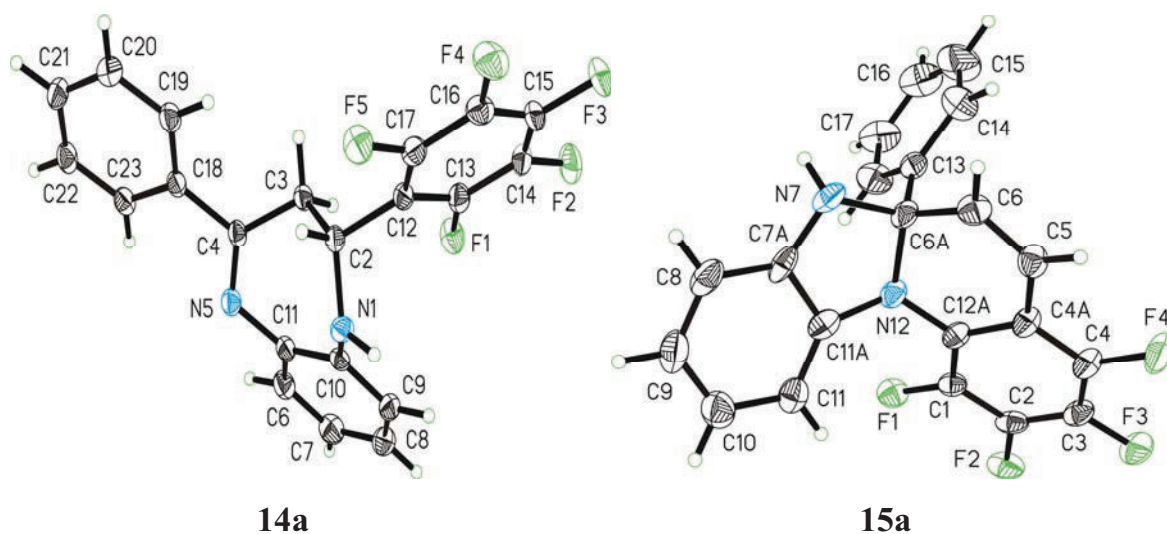
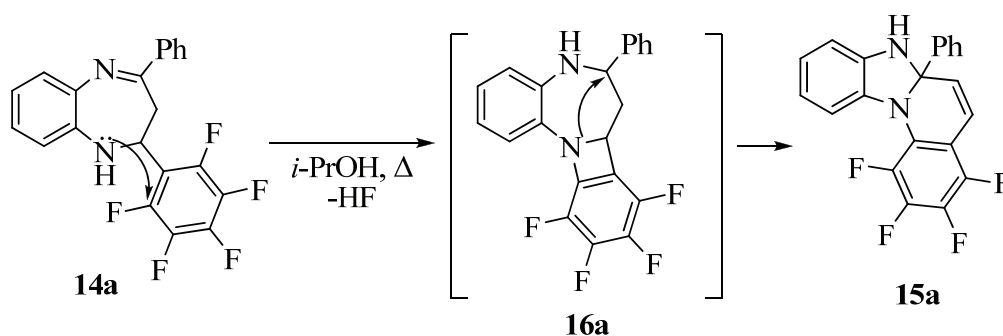


Рис. 15

Спектр ЯМР ^{19}F соединения **15a** содержит четыре сигнала равной интенсивности (рис. 16, стр. 67). В спектре ЯМР ^1H имеются два дублета протонов двойной связи (6.38 и 6.75 м.д., $J = 9.9$ Гц), синглет NH-группы при 4.42 м.д. и мультиплеты ароматических протонов (рис. 17, стр. 68).

Образование соединения **15a** можно объяснить внутримолекулярной циклизацией первоначально образующегося бензо-1,5-дiazепина **14a** путем замещения *o*-атома фтора NH-группой и возникновением нестабильного промежуточного тетрациклического соединения **16a**; последнее подвергается скелетной перегруппировке в **15a** (схема 52). В процессе проверки этой гипотезы было обнаружено, что бензо-1,5-дiazепин **14a** при кипячении в изопропанолe в течение непродолжительного времени почти полностью превращается в соединение **15a** как в условиях реакции, так и в отсутствие ТЭБАХ.

Схема 52



На основании этого можно утверждать, что ТЭБАХ, несомненно, играет роль катализатора на стадии образования бензо-1,5-дiazепина **14a**, но не имеет отношения к процессу перегруппировки последнего в бензимидазохиолин **15a**. С другой стороны, эти данные поднимают вопрос, почему в присутствии триэтиламина из халкона **1a** образуется бензо-1,5-дiazепин **14a**, но нет следов присутствия бензимидазохиолина **15a**. Возникает предположение, что ТЭА препятствует процессу перегруппировки. В связи с этим были проведены дополнительные эксперименты – кипячение бензо-1,5-дiazепина **14a** проводилось в присутствии ТЭА (третичного амина) и пиперидина (вторичного алициклического амина). В обоих случаях образования бензимидазохиолина **15a** не происходит, что подтверждает предположение о подавлении аминами процесса перегруппировки, но, к сожалению, не проясняет механизма ингибирования.

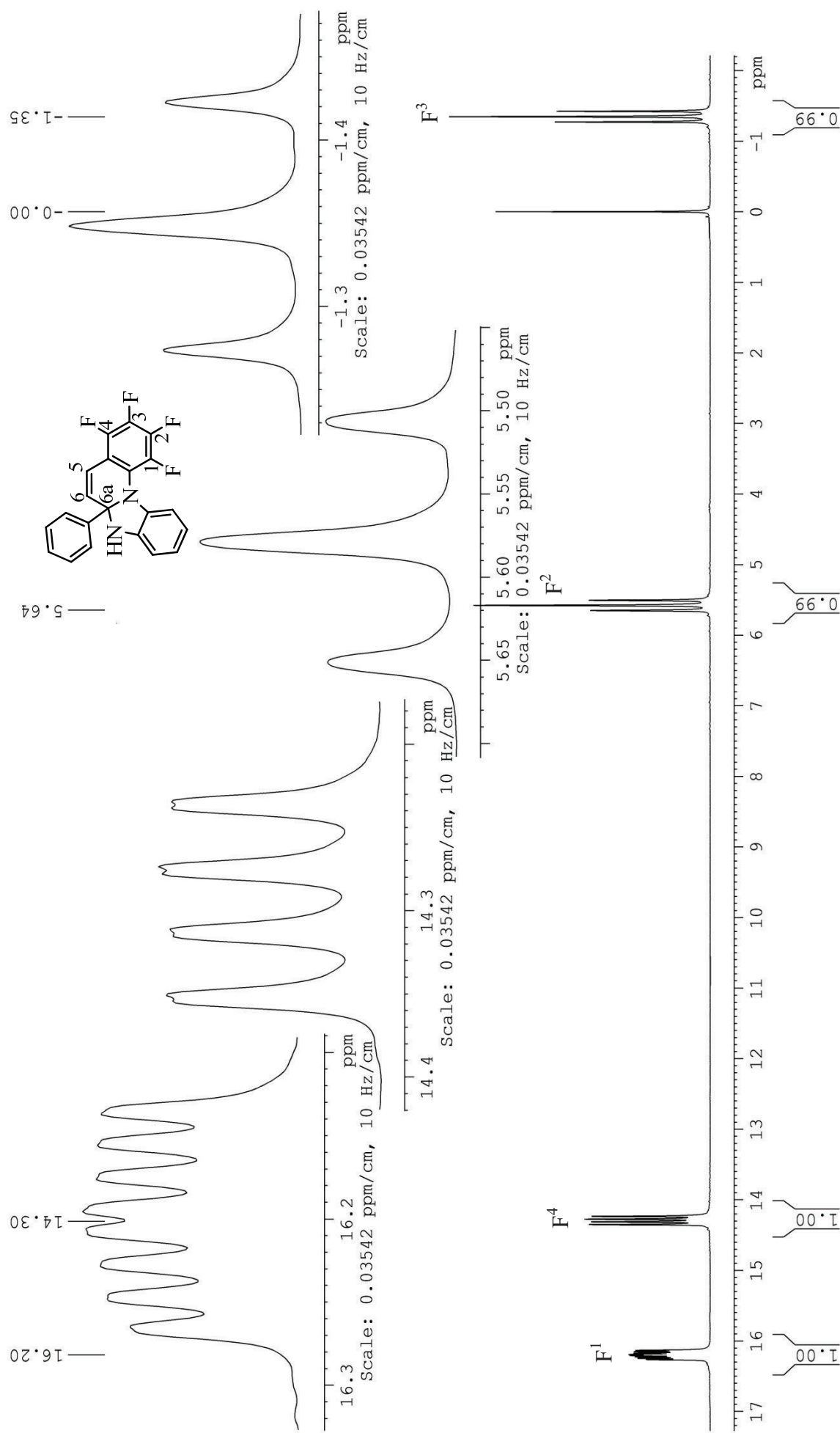


Рис. 16. Спектр ЯМР ^{19}F 1,2,3,4-тетрафторфенил-6a-фенил-6a,7-дигидробензимидазо[1,2-a]хинолина (15a)

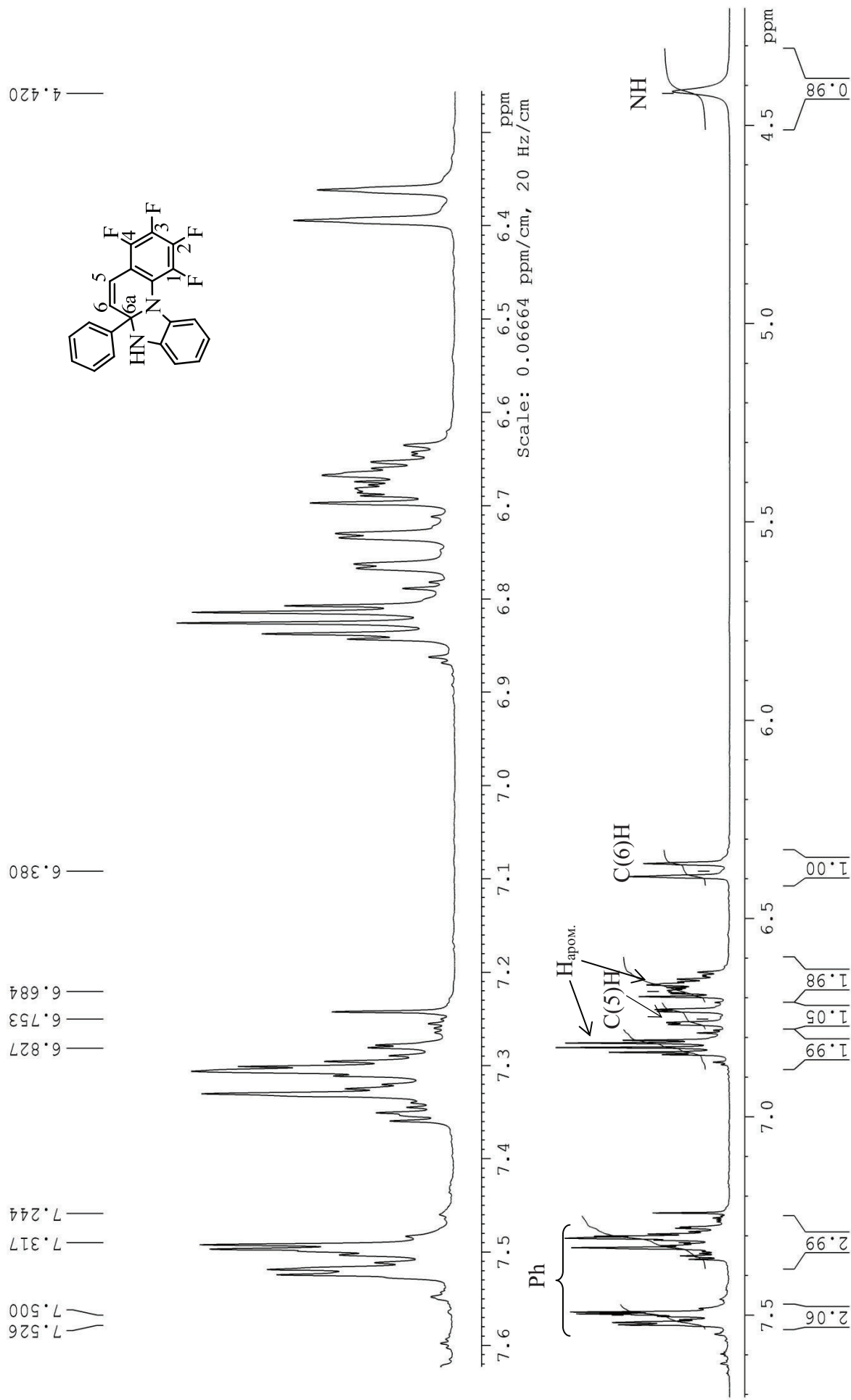
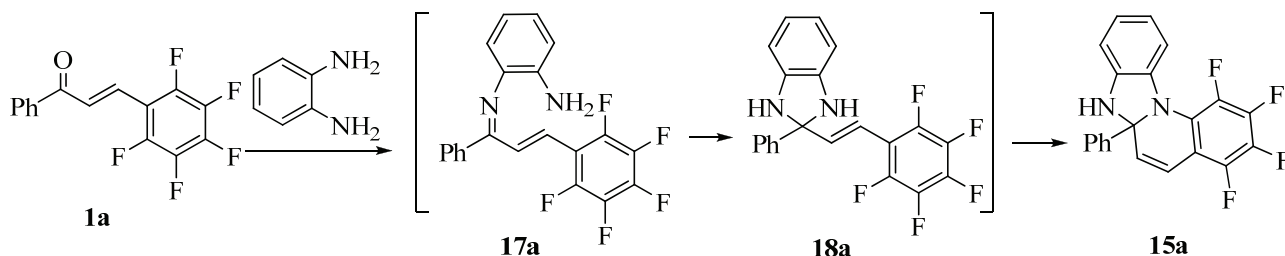


Рис. 17. Спектр ЯМР ^1H 1,2,3,4-тетрафторфенил-6a-фенил-7-дигидробензимидазо[1,2-a]хинолина (15a)

Альтернативным способом образования **15a** может быть первоначальное 1,2-взаимодействие *o*-фенилендиамина по карбонильной группе, которое приводит к имину **17a**, а затем к циклическому аминалю **18a**, который образует шестичленный цикл за счет внутримолекулярного замещения фтора (схема 53).

Схема 53



Такая последовательность образования соединения **15a** представляется менее вероятной по следующим причинам. Во-первых, как правило, халконы реагируют с *o*-фенилендиамином на первом этапе по типу сопряженного 1,4-присоединения [33], но не 1,2-присоединения. Во-вторых, стерические затруднения и значительная удаленность NH-группы от полифторированного кольца, обусловленная *E*-конфигурацией халкона **1a** и его производных, также могут препятствовать циклизации **18a** в **15a**.

Еще один возможный путь к соединению **15a** - раскрытие гетероцикла в бензодиазепине **14a** по реакции ретро-Михаэля, внутримолекулярное замещение *o*-атома фтора аминогруппой и замыкание связи N-C в образующемся 9-членном цикле. Однако этот путь также маловероятен, поскольку бензодиазепины являются стабильными соединениями и данные о реакциях ретро-Михаэля в них отсутствуют.

Механизм действия ТЭБАХ как катализатора реакций халконов с *o*-фенилендиамином трудно предположить, поскольку процесс является гомогенным. Тем не менее, в литературе известно применение ТЭБАХ как катализатора для получения 1,5-диазепинов [130].

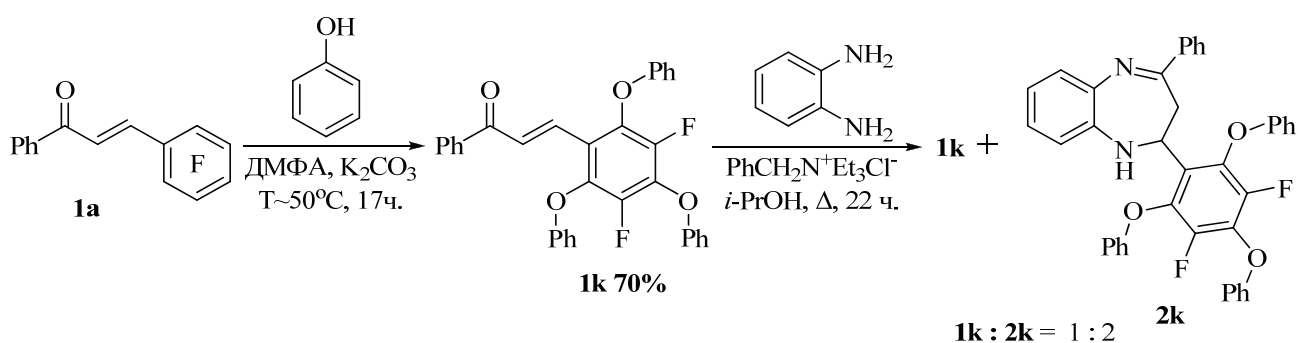
Нами была проведена реакция халкона **1a** с *o*-фенилендиамином в присутствии другой четвертичной соли аммония - ТБАИ. Обнаружено, что реакция протекает сходным образом с ТЭБАХ и приводит к образованию смеси тех же продуктов – бензодиазепина **14a** и бензимидазохинолина **15a**, хотя и в несколько ином соотношении (37% исходного халкона, 35% бензодиазепина **14a** и 28% бензимидазохинолина **15a**). Эти результаты позволяют сделать вывод, что четвертичные соли аммония могут успешно использоваться как катализаторы в синтезе бензодиазепинов и бензимидазохинолинов.

Использование в реакции халкона **1a** с *o*-фенилендиамином в присутствии ТЭБАХ в качестве растворителя других спиртов – *n*-бутанола и *трет*-бутанола - также приводит к образованию продуктов подобного состава, однако эти спирты менее удобны при обработке реакционных смесей из-за более высокой температуры кипения или меньшей растворимости в воде.

Спектры ЯМР соединений **3d-f** и **4d-f** соответствуют их структурам и имеют вид, аналогичный спектрам соединений **14a** и **15a**, структуры которых достоверно установлены по данным РСА и подтверждаются данными масс-спектров высокого разрешения и элементного анализа.

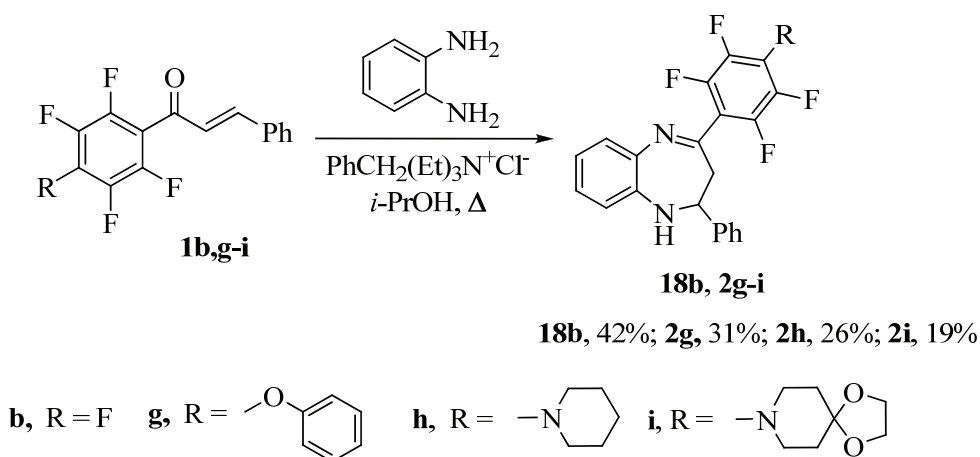
Представлялось интересным выяснить, достаточно ли одного *орто*-атома фтора в молекуле исходного халкона для протекания внутримолекулярной циклизации в бензимидазохинолин. Для этой цели была предпринята попытка получить 2,4-дифенокси-3,5,6-трифторхалкон. Однако он образуется в смеси с продуктами моно- и тризамещения, разделение которой оказалось безуспешным. Увеличение количества фенола и продолжительности реакции позволило получить в индивидуальном виде с хорошим выходом 2,4,6-трифенокси-3,5-дифторхалкон, который в реакции с *o*-фенилендиамином дает только соответствующий бензодиазепин; продукта перегруппировки бензодиаземина, как и предполагалось, не наблюдается (схема 54).

Схема 54



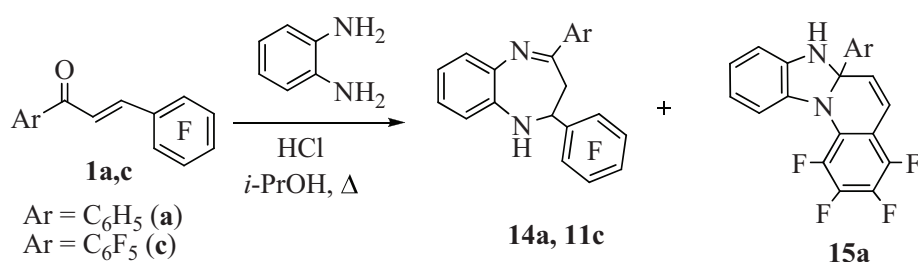
Бензальпентафторацетофенон **1b** и его производные бензальтетрафторацетофеноны **1g-i** в этих же условиях образуют только бензо-1,5-диаземины **18b** и **2g-i**, не способные к замещению *o*-фтора, поскольку фторированное кольцо и аминогруппа удалены друг от друга (схема 55). Выходы выделенных продуктов невысоки (схема 55), хотя содержание их в смесях основное. Наряду с бензо-1,5-диазепинами **1g-i** присутствуют исходные халконы (до 25%), а также примеси неидентифицированных продуктов.

Схема 55



Поскольку было обнаружено, что полифторированные халконы могут образовывать в реакциях с *o*-фенилендиамином в зависимости от используемого катализатора различные продукты, было решено провести реакцию в присутствии кислоты. В литературе известен катализ серной кислотой, однако, опасаясь разложения полифторхалконов в присутствии столь сильной кислоты и окислителя, мы заменили ее соляной кислотой. Халкон **1a** с *o*-фенилендиамином в присутствии HCl образует смесь соединений **14a** и **15a** в соотношении 1:1, а халкон **1c** - только diazepin **11c** с многочисленными примесями в следовых количествах (схема 56).

Схема 56



Халкон **1b** в этих условиях образует сложную неидентифицируемую смесь.

Следует отметить, что во всех синтезах в присутствии соляной кислоты происходит значительная потеря образующихся продуктов, возможно, за счет образования растворимых соединений или разложения халконов либо продуктов реакции.

Таким образом, полифторхалконы взаимодействуют с *o*-фенилендиамином в этиловом и изопропиловом спиртах в присутствии триэтиламина или хлорида триэтилбензиламмония (ТЭБАХ) с образованием полифторированных 2,4-диарил-2,3-дигидробензо-1H-1,5-дiazепинов. Наряду с ними в присутствии триэтиламина

образуются предположительно аза-аддукты Михаэля, а при использовании ТЭБАХ в изопропиловом спирте - продукты внутримолекулярной циклизации и перегруппировки бензо-1,5-дiazепинов - дигидробензимидазо[1,2-*a*]хинолины.

2.5. Взаимодействие полифторхалконов **1a-e,h** с гидрохлоридом гуанидина

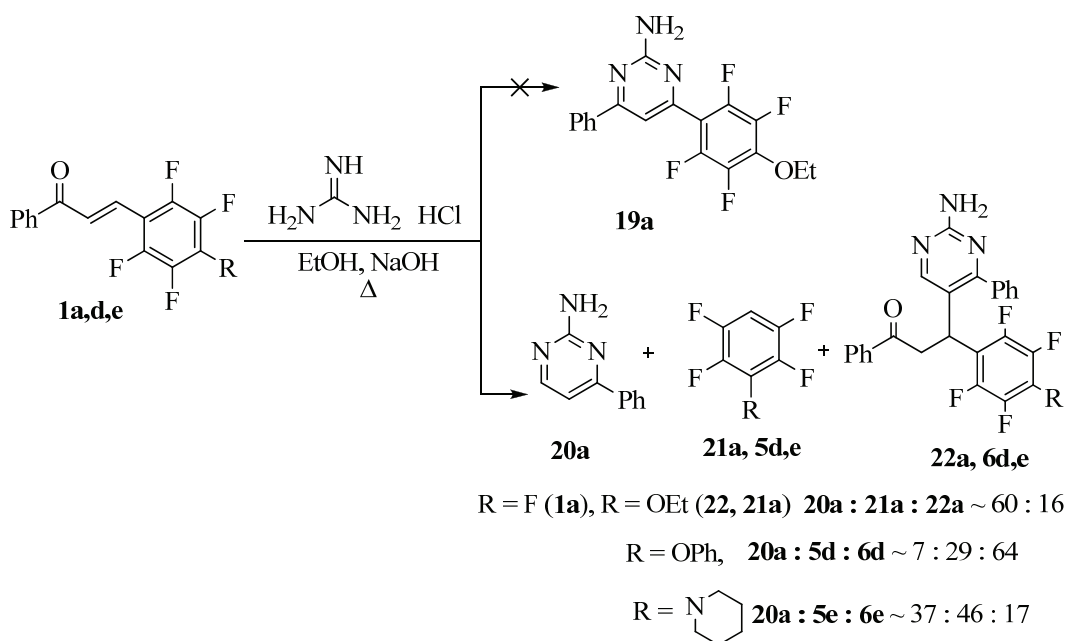
Реакции α,β -ненасыщенных карбонильных соединений, в том числе халконов, с диамидами угольной кислоты - мочевиной, тиомочевиной, гуанидином - приводят к производным пиримидина, обладающим широким спектром биологической активности: антимикробной [68,69], противоопухолевой [70], противовоспалительной и обезболивающей [71-73], антивирусной [74], анти-ВИЧ [75], антиоксидантной [76] и др. Взаимодействие халконов с производными мочевины происходит, как и с диаминами, по пути 1,2- и/или 1,4-присоединения [67]. Наиболее интересны продукты взаимодействия с гуанидином – диарилзамещенные аминопиримидины, способные к дальнейшей функционализации за счет превращений аминогруппы. Полифторированные аналоги таких соединений не описаны, хотя производные с одним или двумя атомами фтора в ароматических кольцах известны [80-82, 84, 85]. Реакции халконов с солями гуанидина проводят обычно в спиртах или ДМФА в присутствии сильных оснований - водной щелочи, этилата натрия, гидрида натрия [обзор, стр. 24-36].

Нами исследовано взаимодействие полифторхалконов **1a-e,h**, содержащих одну или две полифторфенильные группы, с хлоргидратом гуанидина в этаноле и ДМФА в присутствии различных основных реагентов.

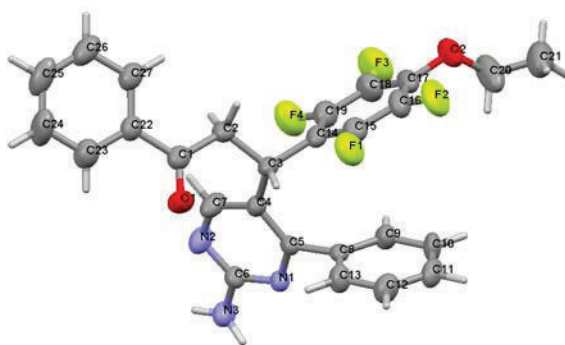
В типичных условиях взаимодействия халконов с гуанидином - кипячение с эквимольным количеством хлоргидрата гуанидина в этаноле в присутствии NaOH халкона **1a** - можно было ожидать получения 2-амино-4,6-диарилпиримидина **19a**. Однако он оказался неустойчивым в этих условиях, и в реакционной смеси обнаружены только продукты его расщепления – 2-амино-4-фенилпиримидин **20a** и *n*-этоксид-2,3,5,6-тетрафторбензол **21a**. Кроме того, смесь содержит соединение, которое по данным РСА и спектров ЯМР имеет структуру 3-(2-амино-4-фенилпиримидин-5-ил)-3-(4-этоксид-2,3,5,6-тетрафторфенил)-1-фенилпропан-1-она **22a** (схема 57). Полифторфенильные кольца в соединениях **21a** и **22a** замещены в *n*-положении этоксигруппой в результате взаимодействия с этанолом в сильноосновной среде. Замещенные во фторированных кольцах халконы **1d,e** взаимодействуют с гидрохлоридом гуанидина в спирте

аналогично, образуя смеси 2-амино-4-фенилпиримидина **20a**, соответствующих тетрафторбензолов **5d,e** и C-аддуктов **6d,e**.

Схема 57



Строение C-аддукта **22a** установлено по данным РСА (рис. 18), спектры ЯМР ^1H и ^{19}F соответствуют его структуре. Так, в спектре ЯМР ^{19}F (рис 19, стр. 74) имеются два сигнала равной интенсивности при 4.38 и 18.52 м.д., принадлежащие четырем симметрично расположенным атомам фтора в *m*-замещенном тетрафторфенильном кольце. Спектр ЯМР ^1H (рис 20, стр. 75) содержит сигналы этоксигруппы (триплет при 1.34 и квартет при 4.19 м.д., J 7.0 Гц), систему АВХ протонов пропаноновой цепи в виде двух дублетов дублетов при 3.63 и 3.73 м.д. и триплета при 5.12 м.д. с J_1 7.2, J_2 8.5, J_3 17.5 Гц. В спектре также имеется синглет двух протонов аминогруппы в пиримидиновом кольце при 5.44 м.д., сигналы ароматических протонов двух фенильных остатков и уширенный синглет при 8.34 м.д., принадлежащий протону при двойной связи пиримидинового цикла.

Рис. 18. Молекулярная геометрия соединения **22a**

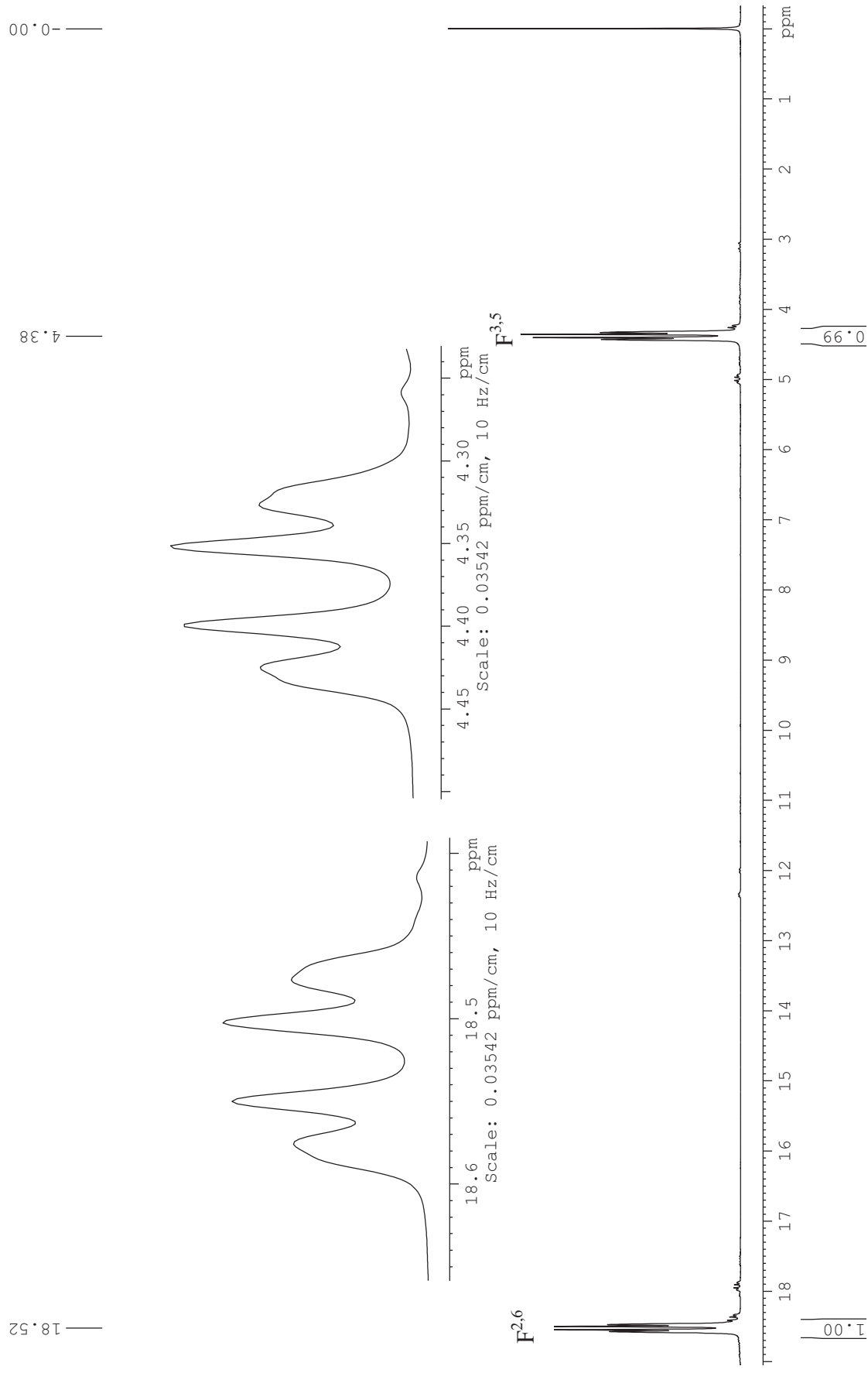
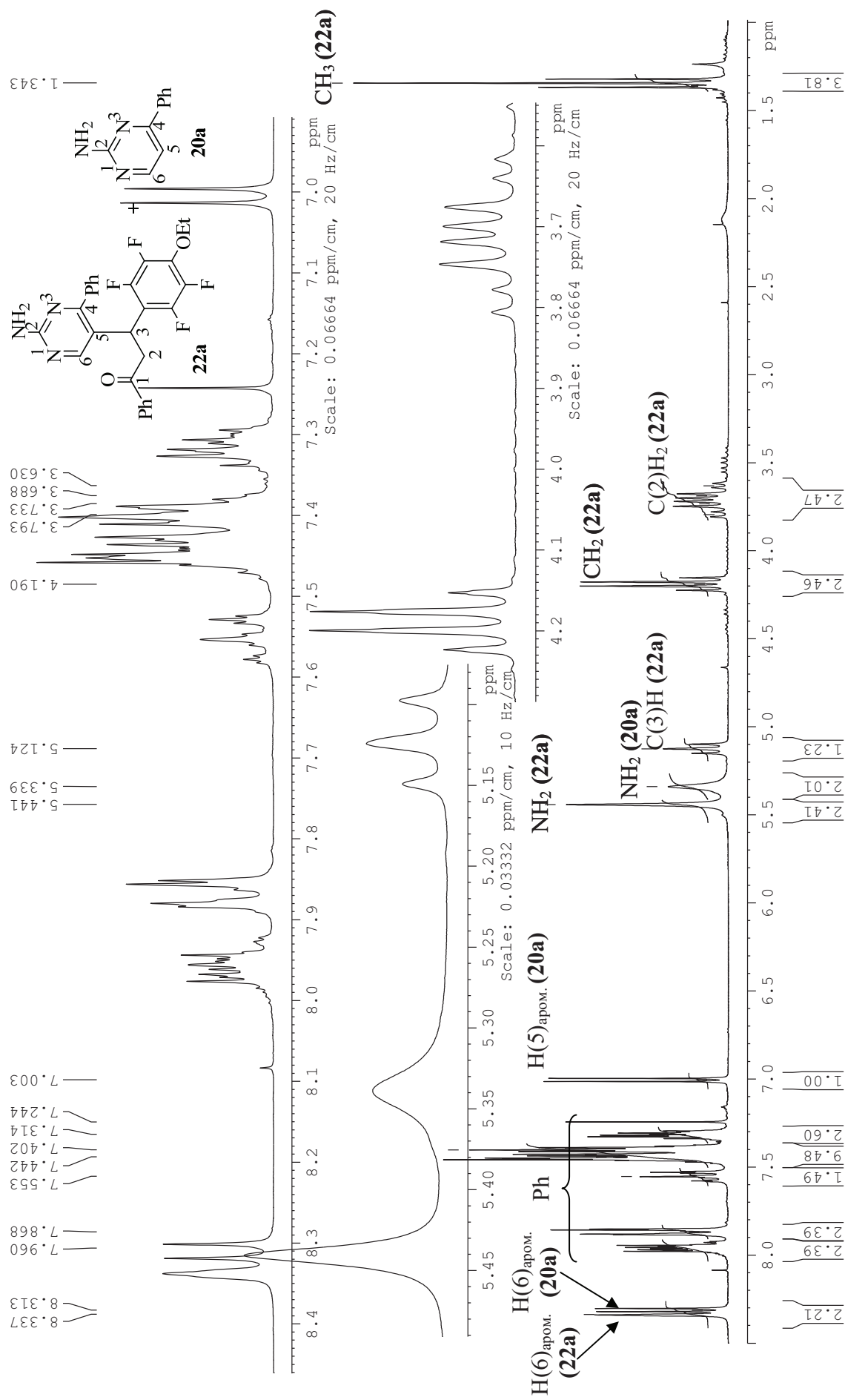
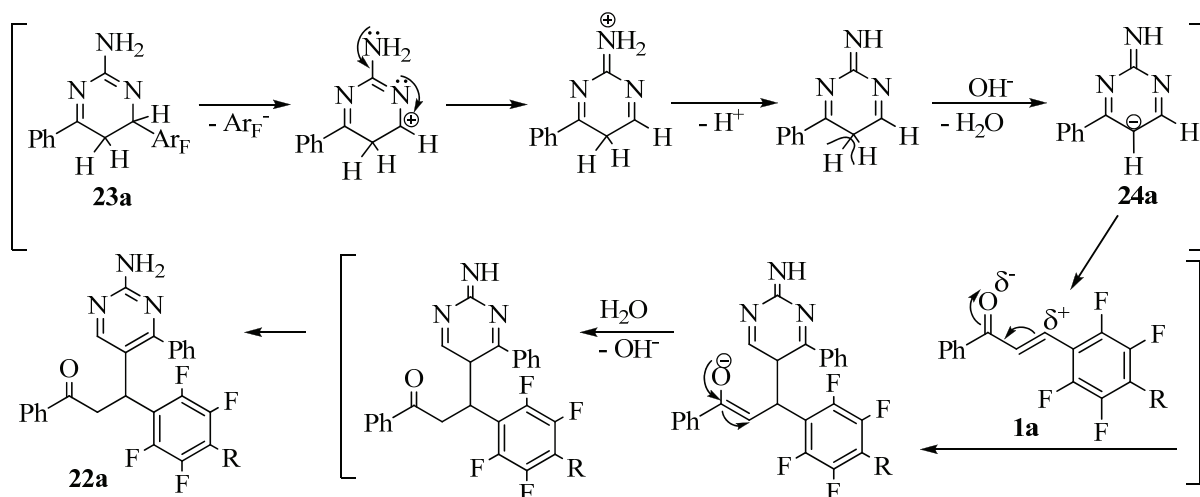


Рис. 19. Спектр ЯМР ^{19}F 3-(2-амино-4-фенилпиримидин-5-ил)-3-(4-этокси-2,3,5,6-тетра-фторфенил)-1-фенил-пропан-1-она (**22a**)

Рис. 20. Спектр ЯМР ¹H смеси соединений **20a** и **22a**

Соединение **22a** в общем случае можно рассматривать как продукт присоединения по Михаэлю углерод-центрированного нуклеофила - производного 2-амино-4-фенилпиримидина **20a**. Можно было предположить, что С-аддукт Михаэля **22a** образуется из халкона **1a** и аминопиримидина **20a** в присутствии щелочи. Однако выдерживание этих соединений в условиях реакции - кипячение в спирте в присутствии NaOH - не приводит к их взаимодействию: в продукте обнаружены только исходные соединения. Возможно, источником С-нуклеофила служит предшественник аминопиримидина **20a** – дигидропиримидин **23a**, содержащий «кислый» протон, а образование С-аддукта **22a** может происходить при взаимодействии халкона **1a** с карбанионом **24a** (схема 58).

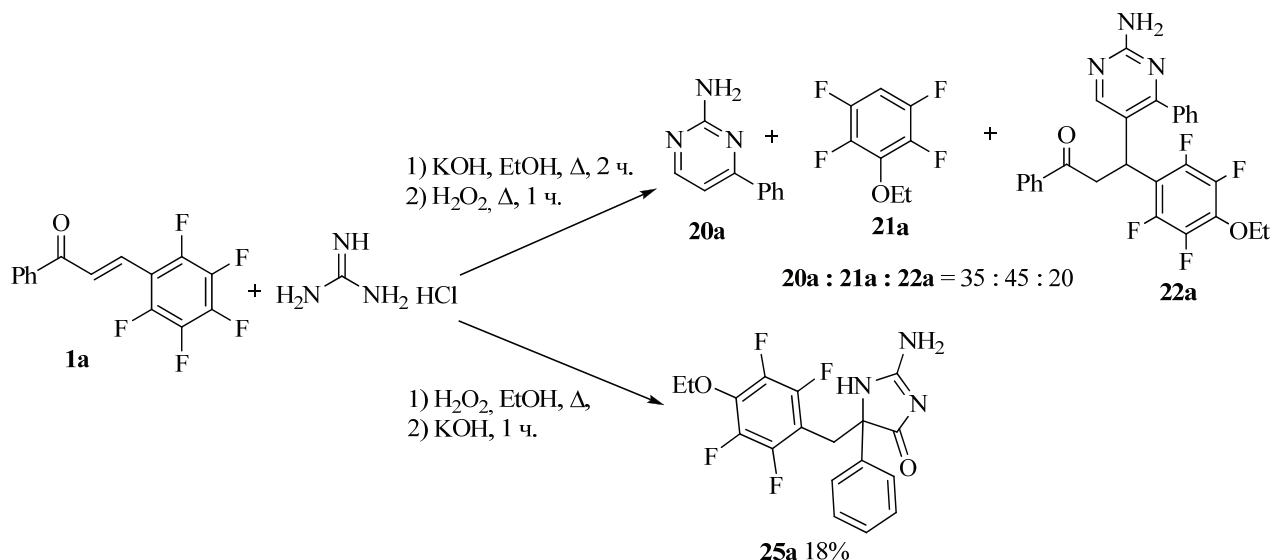
Схема 58



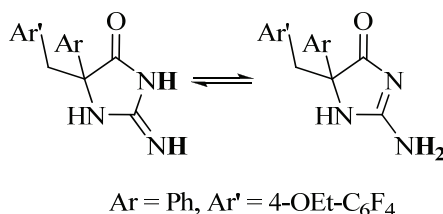
Для того чтобы избежать образования дигидропиримидина **23a**, были проведены опыты с добавлением пероксида водорода в условиях, аналогичных [103]. Реакцию в этаноле в присутствии KOH и пероксида водорода осуществляли двумя способами – добавлением пероксида водорода после двухчасового кипячения реакционной смеси и перед прибавлением KOH. Обнаружено, что в первом случае реакция протекает подобно вышеописанной (в этаноле в присутствии NaOH) с образованием аминопиримидина **20a**, замещенного тетрафторбензола **21a** и С-аддукта **22a**. Прибавление перекиси водорода в самом начале реакции приводит к производному имидазола - 2-амино-5-(4-этокси-2,3,5,6-тетрафторбензил)-5-фенил-1*H*-имидазол-4(5*H*)-ону **25a** (схема 59). Механизм образования соединений такого типа, приведенный в работе [103] (схема 29, стр. 31), включает окисление халкона по двойной связи до эпоксида, превращение его в 1,2-

дикетон и взаимодействие последнего с гуанидином. Внутримолекулярная циклизация полученного основания Шиффа сопровождается миграцией бензильного фрагмента в соседнее положение и образованием пятичленного цикла.

Схема 59



Структура соединения **25a** подтверждается данными спектров ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁹F и масс-спектрометрии высокого разрешения. В спектре ЯМР ¹H имеются триплет (1.30 м.д.) и квартет (4.25 м.д.) протонов этоксигруппы, АВ-система двух протонов CH₂-группы (3.24 и 3.40 м.д., *J*=13.8 Гц), мультиплеты ароматических протонов, уширенные синглеты двух неэквивалентных (вероятно, из-за таутомеризации - рис. 21) протонов NH₂-группы (6.92, 7.67 м.д.) и синглет NH-группы при 8.46 м.д. (рис. 22, стр. 78). Спектр ЯМР ¹⁹F соединения **25a** содержит два сигнала равной интенсивности, характерных для *n*-замещенных тетрафторфенильных колец (рис. 23, стр. 79).

Рис. 21. Таутомеризация соединения **25a**

При проведении реакции халкона **1a** с гидрохлоридом гуанидина в ДМФА в присутствии триэтиламина при 20°C в реакционной смеси обнаружены только исходные соединения. В присутствии гидрида натрия в тех же условиях продукт реакции содержит преимущественно пиримидин **20a**.

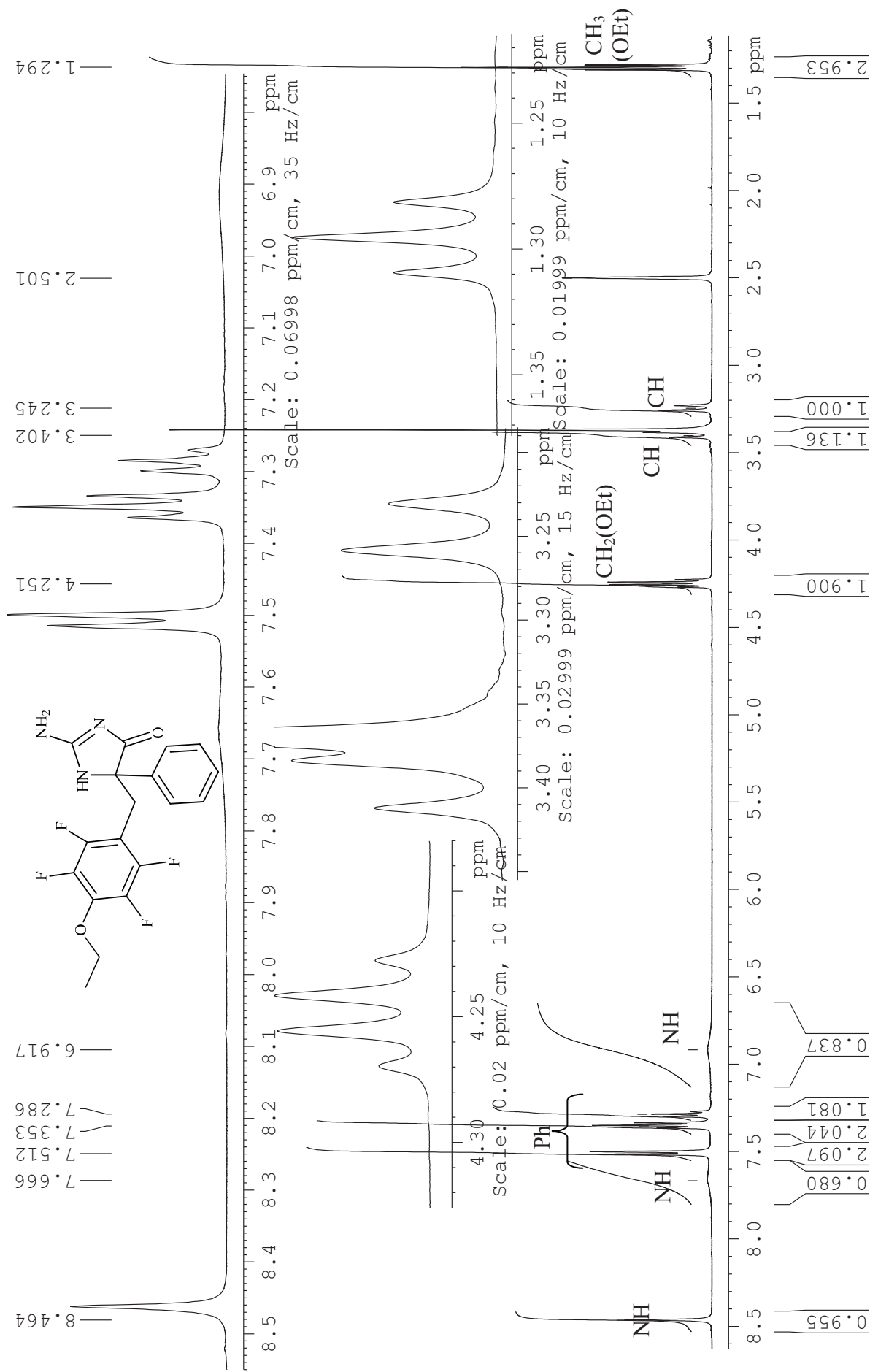


Рис. 22. Спектр ЯМР ¹H 2-амино-5-(4-этоксид-2,3,5,6-тетрафторбензил)-5-фенил-1H-имидазол-4(5H)-она (25a)

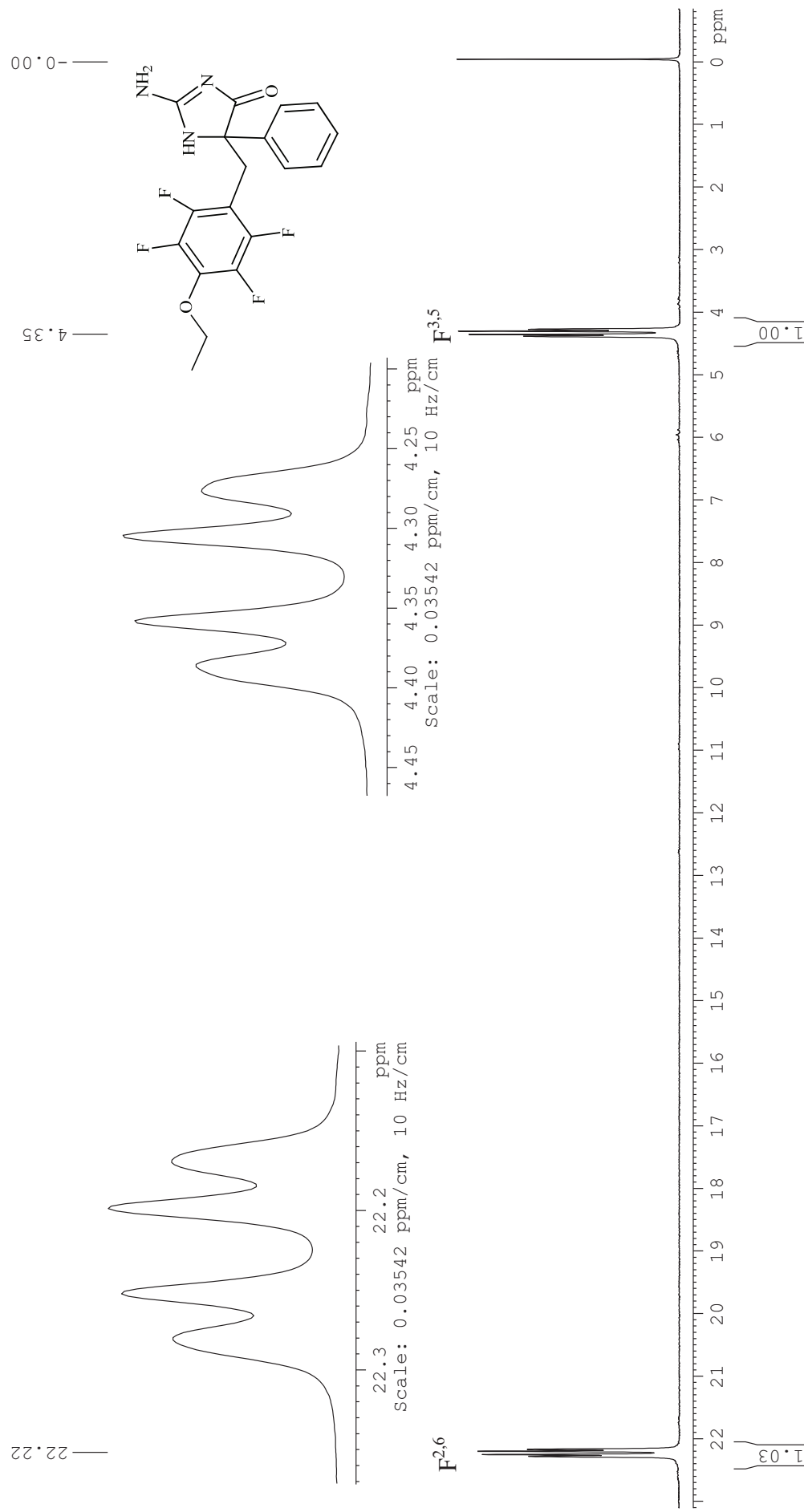
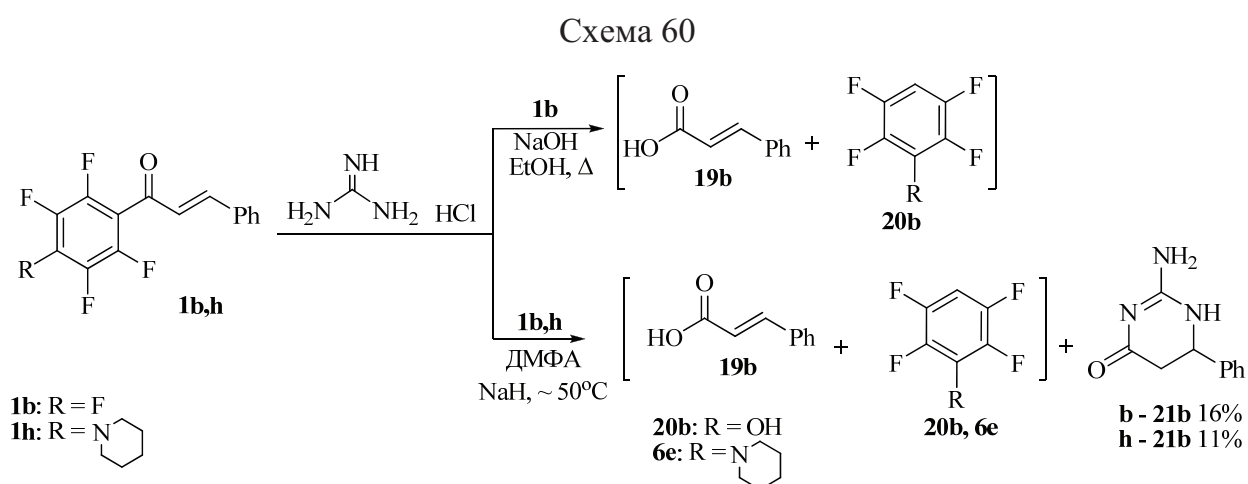


Рис. 23. Спектр ЯМР ^{19}F 2-амино-5-(4-этокси-2,3,5,6-тетрафторбензил)-5-фенил-1*H*-имидазол-4(5*H*)-она (25a)

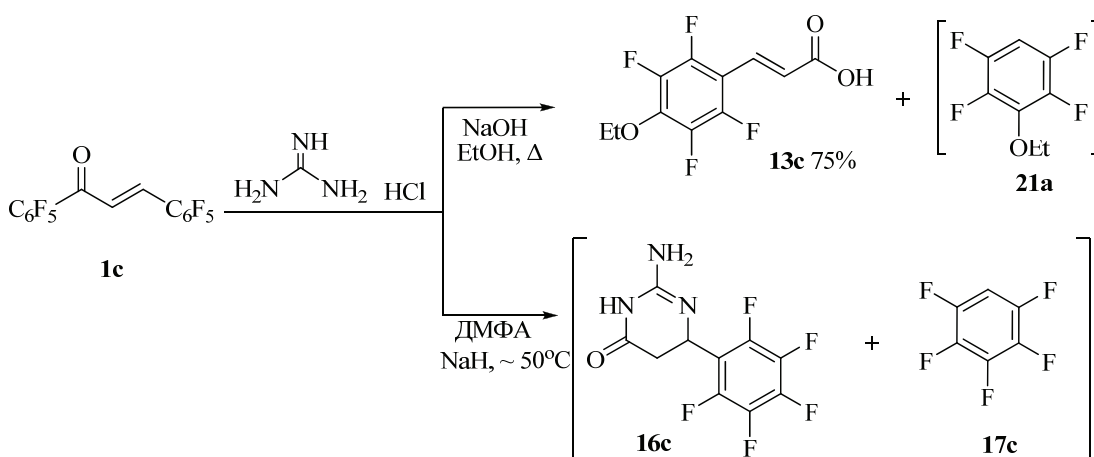
Изомерный халкону **1a** бензальпентафторацетофенон **1b** при кипячении с гидрохлоридом гуанидина в спирте в присутствии NaOH претерпевает в основном разложение на коричную кислоту **19b**, 2,3,5,6-тетрафторфенол **20b** и неидентифицируемые продукты (схема 60). Основная часть продукта не была выделена из реакционной смеси при экстракции различными органическими растворителями из-за хорошей растворимости в воде и является, вероятно, натриевой солью коричной кислоты, которая образуется при отщеплении полифторфенильной группы от халкона **1b** в присутствии щелочи. Коричная кислота **19b** обнаружена хромато-масс-спектрометрическим методом наряду с 2,3,5,6-тетрафторфенолом **20b** в реакционной смеси, полученной из халкона **1b** и солянокислого гуанидина в ДМФА в присутствии гидрида натрия (схема 60). Кроме того, из смеси выделен 2-амино-6-фенил-5,6-дигидропиримидин-4(1*H*)-он **21b**, строение которого установлено нами методом РСА и подтверждено сравнением с описанным в литературе по т.пл. и данным спектра ЯМР ^1H . Его образование можно объяснить отщеплением полифторфенильного остатка от исходного халкона **1b** с образованием циннамоильного катиона, который взаимодействует с гуанидином по Михаэлю с последующим замыканием лактамного цикла. Подобным образом протекает и реакция замещенного халкона **1h** – с разложением на 2-амино-6-фенил-5,6-дигидропиримидин-4(1*H*)-он **21b** и пиперидинозамещенный тетрафторбензол **6e** (схема 60).



При кипячении халкона **1c** с гидрохлоридом гуанидина в этаноле в присутствии NaOH единственным выделенным из реакционной смеси продуктом является 2,3,5,6-тетрафтор-4-этоксикоричная кислота **13c**, что свидетельствует о разложении исходного

халкона в условиях реакции. Это подтверждается также наличием сигнала протона принадлежащего этокситетрафторбензолу в спектре ЯМР ^1H реакционной смеси (схема 61). В ДМФА в присутствии NaH халкон **1c** реагирует подобно халконам **1b,h**, образуя 2-амино-6-перфторфенил-5,6-дигидропиримидин-4(3*H*)-он **16c**, который был идентифицирован в смеси по спектрам ЯМР ^1H и ^{19}F , и пентафторбензол **17c**.

Схема 61



Таким образом, реакции полифторхалконов с солянокислым гуанидином протекают в этаноле или ДМФА только в присутствии сильных оснований (NaOH или NaH), но не приводят к полифторсодержащим 2-амино-4,6-диарилпиримидинам, как это ожидалось по аналогии с нефторированным халконом. В случае исходного пентафторбензальацетофенона **1a** и его замещенных **1d,e** наблюдается отщепление полифторфенильных остатков от первоначально образующихся неустойчивых полифтор-2-амино-4,6-диарилпиримидинов или их предшественников — дигидропиримидинов с образованием 2-амино-4-фенилпиримидина **20a** и соответствующих полифторбензолов. Бензальполифторацетофеноны **1b,h** и декафторхалкон **1c**, вероятно, уже на первой стадии отщепляют полифторфенильную группу и превращаются в производные коричной кислоты, которые в результате взаимодействия с гуанидином и последующей внутримолекулярной циклизации дают 2-амино-6-арил-5,6-дигидропиримидин-4(1*H*)-оны (**21b,16c**). Реакции гетероциклизации в этаноле сопровождаются замещением *п*-атома фтора на этоксигруппу. Протекание реакции халкона **1a** с гидрохлоридом гуанидина в присутствии пероксида водорода зависит от порядка его добавления в реакционную смесь. Так, при добавлении H_2O_2 в реакционную смесь спустя некоторое время от начала реакции не влияет на состав

продукта, а прибавление H_2O_2 до начала реакции перед внесением щелочи приводит к имидазолону **23a**.

Обобщая результаты проведенных в работе исследований, можно сделать следующие выводы. Высокая реакционная способность полифторхалконов позволяет им реагировать с диаминами различного строения и основности. Взаимодействие происходит в общем случае по трем электрофильным центрам – полифторированному кольцу с замещением фтора на остаток диамина, β -атому углерода с образованием аза-аддуктов Михаэля и по атому углерода карбонильной группы - как вторичный процесс, приводящий к гетероциклическим соединениям. Алифатические и алициклические диамины – этилендиамин, пиперазин - замещают фтор в перфторфенильных кольцах в отсутствие катализаторов, в то время как менее нуклеофильный *n*-фенилендиамин требует для этого присутствия сильных оснований и высокополярных растворителей. *o*-Фенилендиамин взаимодействует с полифторхалконами через присоединение по Михаэлю с последующей гетероциклизацией за счет реакции по карбонильной группе; замещения атомов фтора не наблюдается. Реакция Михаэля имеет место практически со всеми диаминами и часто протекает совместно с нуклеофильным замещением атомов фтора. В реакциях с гуанидином происходит отщепление пентафторфенильного аниона от исходных халконов и/или промежуточно образующихся полифторзамещенных аминодиарилпиримидинов либо их предшественников – дигидропиримидинов. В практическом отношении реакции полифторхалконов с диаминами представляют интерес как путь к неизвестным ранее полифторбензодиазепинам и фотохимически активным акрилоиламидам на основе полифторхалконов.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Физико-химические методы анализа

Аналитические и спектральные исследования синтезированных соединений и полученных из них материалов выполнены в Химическом Сервисном Центре коллективного пользования СО РАН.

Спектры ЯМР ^1H , ^{19}F и ^{13}C записывали на приборах Bruker AV-300 (^1H 300.13 МГц; ^{19}F 282.37 МГц), Bruker AV-400 (^1H 400.13; ^{13}C 100.78 МГц) и DRX-500 (^1H 500.13; ^{13}C 125.76) в CDCl_3 , DMSO-d_6 и ацетоне- d_6 . Химические сдвиги даны относительно остаточных сигналов CHCl_3 (δ_{H} 7.24 м.д. и δ_{C} 77.00 м.д.), DMSO-d_6 (δ_{H} 2.50 м.д.) и ацетона- d_6 (δ_{H} 2.04 м.д.). При записи спектров ЯМР ^{19}F в качестве внутреннего стандарта использовали C_6F_6 (δ_{F} 0.0 м.д.). Спектры электронного поглощения записаны на спектрофотометре Hewlett Packard 8453, спектры возбуждения и флуоресценции – на спектрофлуориметре Varian Cary Eclipse в этаноле. Хромато-масс-спектрометрический анализ проводили на приборе "Agilent Technologies", включающем газовый хроматограф Agilent 6890N и хромато-масс-спектрометрическую систему Agilent 5973N (ЭУ, 70 эВ). Капиллярная колонка HP-5MS ((5%)-дифенил-(95%)-диметилсилоксан): 30 м x 0.25 мм x 0.25 мкм. Газ-носитель - гелий, 1 мл/мин. Режим повышения температуры колонки: 2 мин при 50°C, от 50 до 280°C со скоростью 10 град/мин, 30 мин при 280°C. Температура испарителя 280°C. Температура источника ионов 230°C. Скорость сканирования 1.2 скан/сек в области масс 30-800 а.е.м.

Температуры плавления определяли на столике Кофлера производства Karl Zeiss Jena.

3.2. Характеристика использованных реагентов и растворителей

Растворители:

Вода – использовали дистиллированную воду.

Диметилформамид («хч»)

Диэтиловый эфир («чда»)

Дихлорметан (хлористый метилен, «хч»)

Трихлорметан (хлороформ, «хч»)

Гексан («чда»)

Бензол («чда»)

Петролейный эфир 70-100 (ТУ 6-02-1244-83)

Этилацетат («хч»),

Пропанол-2 99,5% (Acros)

Этанол («хч»).

Реактивы:

Неорганические вещества

Хлороводородная (соляная) кислота – 10% водный раствор HCl

Гидроксид натрия («чда»)

Карбонат калия («осч»), предварительно прокалённый в сушильном шкафу при 150°C

Хлорид кальция – товарный реактив марки («ч»)

Al₂O₃ – для хроматографии («ч», ТУ 6-68-164-99)

Органические вещества

Акрилоилхлорид (хлористый акрилоил) – 96% (Aldrich)

Пиперазин 99% (Alfa Aesar)

Триэтиламин («хч»)

n-Фенилендиамин («чда»)

o-Фенилендиамин («ч»)

1,4-Диокса-8-азаспиро[4.5]декан 98% (Aldrich)

Триэтилбензиламмоний хлорид 99% (Alfa Aesar)

Пиперидин («ч»)

Тетрабутиламмоний йодид («чда»)

Гидрохлорид гуанидина («чда»)

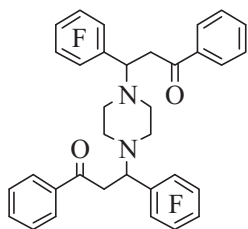
*Халконы **1a-c** синтезированы по методикам работы [131], **1d,e,g,h** – по методикам работы [123].*

3.3. Взаимодействие халконов **1a-c** с пиперазином. Синтез (N-акрилоил)пиперазинозамещенных полифторхалконов

Реакции халкона **1a** с пиперазином.

А. К раствору 0.44 г (5.1 ммоль) пиперазина в 10 мл хлороформа прибавляли 0.3 г (1.0 ммоль) халкона **1a**. Реакционную смесь перемешивали на магнитной мешалке при кипячении 2 ч, охлаждали до комнатной температуры, прибавляли 20 мл хлороформа, органический слой промывали водой, сушили CaCl_2 и удаляли растворитель в вакууме ротационного испарителя. Твердый продукт промывали небольшим количеством (~2 мл) смеси гексан - хлористый метилен (1:1), получали соединение **2a** с выходом 0.21 г (62%).

3,3'-(Пиперазин-1,4-диил)-бис[3-(перфторфенил)-1-фенилпропан-1-он] (2a**).** Т.пл. 145-148°C. Спектр ЯМР ^1H (рис. 4, стр. 42) (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.30-2.75 (8H, м, 4CH_2 в пиперазиногруппе); 3.58, 3.73, 4.84 (ABX, по 2H, $2\text{CH}-\text{CH}_2$, J 18.0, 8.5, 6.0); 7.39-7.59, 7.85-7.91 (10H, оба м, 2Ph). Спектр ЯМР ^{19}F (рис. 3, стр. 41) (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.18, 7.12, 22.99; соотношение интенсивностей 2:1:2. Найдено: m/z 682.1673 $[\text{M}]^+$.



$\text{C}_{34}\text{H}_{24}\text{F}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено: $M = 682.1668$.

Б. К раствору 0.44 г (5.1 ммоль) пиперазина в 10 мл этанола прибавляли 0.3 г (1.0 ммоль) халкона **1a**. Реакционную смесь перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре 16 ч, выливали на раздробленный лед, осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Твердый продукт промывали небольшим количеством (~2 мл) смеси гексан - хлористый метилен (1:1), получали соединение **2a** с выходом 0.25 г (74%), идентичное полученному в предыдущем опыте по данным спектроскопии ЯМР ^1H и ^{19}F и температуре плавления.

В. К раствору 1.45 г (16.8 ммоль) пиперазина в 30 мл этанола прибавляли 1.0 г (3.4 ммоль) халкона **1a**. Реакционную смесь кипятили с перемешиванием 3 ч, охлаждали до комнатной температуры, выливали на раздробленный лед, осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Твердый продукт (1.12 г) анализировали по спектрам ЯМР ^{19}F и ^1H (схема 38, стр. 40).

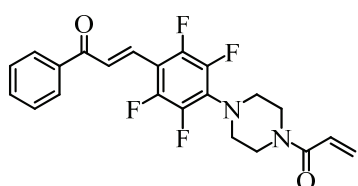
*Реакция соединения **2a** с пиперазином.*

К раствору 0.02 г (0.2 ммоль) пиперазина в 2 мл этанола прибавляли 0.04 г (0.05 ммоль) соединения **2a**. Реакционную смесь кипятили с перемешиванием 3 ч, охлаждали до комнатной температуры, прибавляли 10 мл хлороформа, промывали водой, сушили CaCl_2 и удаляли растворитель в вакууме ротационного испарителя. Твердый продукт (0.02 г) анализировали по спектрам ЯМР ^{19}F и ^1H , согласно которым продукт представляет собой смесь моно-аза-аддукта **3a** и пиперазинозамещенного халкона **4a** в соотношении 3:2.

*Синтез акрилоламида **5a**.*

К раствору 1.45 г (16.8 ммоль) пиперазина в 30 мл ДМФА прибавляли 1.0 г (3.4 ммоль) халкона **1a**. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 3 ч, выливали на раздробленный лед, осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Твердый продукт (1.14 г) анализировали по спектрам ЯМР ^{19}F и ^1H (схема 38, стр. 40), затем растворяли в 20 мл хлористого метилена, высушенного над CaCl_2 , и прибавляли 0.7 г прокаленного K_2CO_3 . Суспензию охлаждали до 0-5°C и при перемешивании на магнитной мешалке прибавляли по каплям раствор 0.41 мл хлористого акрилоила в 5 мл хлористого метилена. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 0-5°C, охлаждение убирали и перемешивали еще 3 ч при комнатной температуре. Реакционную массу разбавляли 25 мл хлористого метилена, промывали водой, сушили CaCl_2 , растворитель удаляли в вакууме ротационного испарителя без нагрева. Акрилоиламид **5a** выделяли методом препаративной ТСХ на оксиде алюминия (элюент - бензол), маслообразное вещество желтого цвета, выход 0.27 г (20%). Здесь и далее приведены выходы акрилоиламидов в двухстадийном синтезе, рассчитанные на загрузки исходных халконов.

3-[4-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)-2,3,5,6-тетрафторфенил]-1-фенил-проп-2-ен-1-он



(5a). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.32, 3.60-3.90 (по 4H, все м, 4CH_2 в пиперазиногруппе); 5.71, 6.30, 6.56 (ABC, по 1H, все д.д, $\text{COCH}=\text{CH}_2$, J 17.0, 11.0, 2.0); 7.43-7.59 (м, $3\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.75 (2H, с, $\text{CH}=\text{CH}$); 7.95-8.00 (м, $2\text{H}_{\text{аром.}}$). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м.д.): 10.17 (2F,

$F^{3,5}$); 20.98 (2F, $F^{2,6}$). Найдено: m/z 418.1302 $[M]^+$. $C_{22}H_{18}F_4N_2O_2$. Вычислено: $M = 418.1299$.

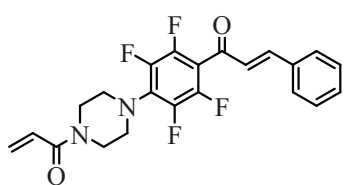
Реакции халкона 1b с пиперазином. Синтез акрилоиламидов 8b, 9b, 10b.

Синтез акрилоиламида 8b.

К раствору 1.45 г (16.8 ммоль) пиперазина в 30 мл ДМФА прибавляли 1.0 г (3.4 ммоль) халкона **1b**. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 3 ч, выливали на лед, осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Твердый продукт (0.99 г) анализировали по спектрам ЯМР ^{19}F и 1H (схема 39, стр. 47).

Продукт растворяли в 20 мл хлористого метилена, высушенного над $CaCl_2$, прибавляли 0.61 г прокаленного K_2CO_3 , суспензию охлаждали до $0-5^\circ C$ и при перемешивании прибавляли к ней по каплям раствор 0.36 мл хлористого акрилоила в 5 мл хлористого метилена. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при $0-5^\circ C$, охлаждение убирали и перемешивали еще 3 ч при комнатной температуре. Реакционную массу разбавляли 25 мл хлористого метилена, промывали водой, сушили $CaCl_2$, растворитель удаляли в вакууме ротационного испарителя без нагрева. Акрилоиламид **8b** выделяли методом препаративной ТСХ на оксиде алюминия (элюент - бензол), маслообразное вещество желтого цвета, выход 0.49 г (35%).

1-[4-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)-2,3,5,6-тетрафторфенил]-3-фенилпроп-2-ен-1-он



(8b). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 3.28-3.42, 3.62-3.88 (по 4H, оба м, CH_2 в пиперазиногруппе); 5.72, 6.31, 6.58 (ABC, по 1H, все д.д, $COCH=CH_2$, J 17.0, 11.0, 2.0); 7.02 (1H, д, $-CH=$, J 16.0); 7.33-7.43 (м, $3H_{аром.}$); 7.50-7.61 (3H, м, $-CH=$, $2H_{аром.}$).

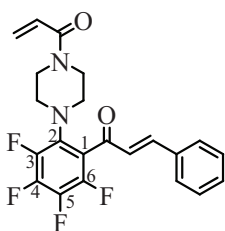
Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$, δ , м.д.): 14.54 (2F, $F^{3,5}$); 22.79 (2F, $F^{2,6}$). Найдено: m/z 418.1297 $[M]^+$. $C_{22}H_{18}F_4N_2O_2$. Вычислено: $M = 418.1299$.

Синтез акрилоиламида 9b.

К раствору 1.45 г (16.8 ммоль) пиперазина в 30 мл бензола прибавляли 1.0 г (3.4 ммоль) халкона **1b**. Реакционную смесь кипятили с перемешиванием 2 ч, охлаждали до комнатной температуры, прибавляли 20 мл бензола, промывали водой, сушили $CaCl_2$, растворитель удаляли в вакууме ротационного испарителя. Твердый продукт (1.16 г) анализировали по спектрам ЯМР ^{19}F и 1H (схема 39, стр. 47), затем растворяли в 20 мл хлористого метилена, высушенного над $CaCl_2$, и прибавляли 1.42 г прокаленного K_2CO_3 .

Суспензию охлаждали до 0-5°C и при перемешивании прибавляли к ней по каплям раствор 0.84 мл хлористого акрилоила в 5 мл хлористого метилена. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 0-5°C, затем охлаждение убрали и перемешивали еще 3 ч при комнатной температуре. Реакционную массу разбавляли 25 мл хлористого метилена, промывали водой, сушили CaCl_2 , растворитель удаляли в вакууме ротационного испарителя без нагрева. Акрилоиламид **9b** выделяли методом препаративной ТСХ на оксиде алюминия (элюент - хлороформ), масло желтого цвета, выход 0.28 г (20%).

1-[2-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)-3,4,5,6-тетрафторфенил]-3-фенилпроп-2-ен-1-он



(9b). Спектр ЯМР ^1H (приложение, рис. 1, стр. 127) (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.06, 3.40-3.62 (по 4Н, оба м, CH_2 в пиперазиногруппе); 5.66, 6.23, 6.50 (АВС, по 1Н, все д.д, $\text{COCH}=\text{CH}_2$, J 16.5, 11.0, 2.0); 6.95, 7.31 (АВ, по 1Н, оба д, $-\text{CH}=\text{CH}-$, J 16.0); 7.36-7.44 (м, $3\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.48-

7.54 (м, $2\text{H}_{\text{аром.}}$). Спектр ЯМР ^{19}F (приложение, рис. 2, стр. 128) (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.91 (1F, $\text{F}^{5'}$); 8.69 (1F, $\text{F}^{4'}$); 15.79 (1F, $\text{F}^{3'}$); 19.85 (1F, $\text{F}^{6'}$). Найдено: m/z 418.1297 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено: $M = 418.1299$.

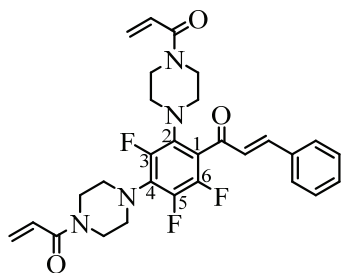
Синтез акрилоиламида 10b.

К раствору 1.45 г (16.8 ммоль) пиперазина в 30 мл этанола прибавляли 1.0 г (3.4 ммоль) халкона **1b**. Реакционную смесь кипятили с перемешиванием 3 ч, охлаждали до комнатной температуры, выливали на раздробленный лед, осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили на воздухе. Твердый продукт (1.21 г) анализировали по спектрам ЯМР ^{19}F и ^1H (схема 39, стр. 47), затем растворяли в 20 мл хлористого метилена, высушенного над CaCl_2 , и прибавляли 0.74 г прокаленного K_2CO_3 . Суспензию охлаждали до 0-5°C и при перемешивании прибавляли к ней по каплям раствор 0.44 мл хлористого акрилоила в 5 мл хлористого метилена. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 0-5°C, затем еще 3 ч при комнатной температуре. Реакционную массу разбавляли 25 мл хлористого метилена, промывали водой, сушили CaCl_2 , растворитель удаляли в вакууме ротационного испарителя без нагрева. Акрилоиламид **10b** выделяли препаративной ТСХ на оксиде алюминия (элюент - бензол-хлороформ 1:1), масло желтого цвета, выход 0.24 г (13%).

1-[2,4-Бис(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-3,5,6-трифторфенил]-3-фенилпроп-2-ен-1-он

(10b). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.00, 3.23, 3.43, 3.55, 3.64, 3.77 (16Н, все м,

CH₂ в пиперазиногруппе); 5.61, 6.19, 6.45 (ABC, по 1H, все д.д, COCH=CH₂, *J* 17.0, 11.0, 2.0) - акрилоиламидная группа в положении 2; 5.68, 6.26, 6.54 (ABC, по 1H, все д.д,



COCH=CH₂, *J* 16.5, 11.0, 2.0) - акрилоиламидная группа в положении 4; 6.92, 7.30 (AB-система, по 1H, -CH=CH-, *J* 16.0); 7.34-7.38 (м, 3H_{аром.}); 7.46-7.51 (м, 2H_{аром.}). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃, δ, м.д., *J*/Гц): 15.03 (1F, д, F^{5'}, *J* 22.0); 18.13 (1F, д.д, F^{6'}, *J* 22.0, 12.0); 28.69 (1F, д, F^{3'}, *J* 12.0). Найдено: *m/z* 538.2184

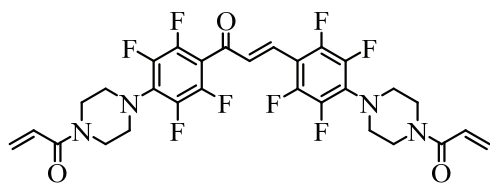
[M]⁺. C₂₉H₂₉F₃N₄O₃. Вычислено: *M* = 538.2186.

Реакции халкона **1с** с пиперазином. Синтез акриламидов **6с** и **7с**

Синтез акрилоиламида **6с**

К раствору 2.22 г (25.8 ммоль) пиперазина в 30 мл ДМФА прибавляли 1.0 г (2.6 ммоль) халкона **1с** и перемешивали при комнатной температуре 3 ч. Реакционную смесь выливали на лед, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили на воздухе, остаток (твердый продукт, 1.47 г) анализировали по спектрам ЯМР ¹⁹F и ¹H (схема 40, стр. 48). Продукт растворяли в 20 мл сухого хлористого метилена, прибавляли 1.56 г прокаленного K₂CO₃, суспензию охлаждали до 0-5°C и при перемешивании прибавляли к ней по каплям раствор 0.92 мл хлористого акрилоила в 5 мл CH₂Cl₂. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 0-5°C, затем 3 ч при комнатной температуре, разбавляли 25 мл CH₂Cl₂, промывали водой, сушили CaCl₂, растворитель удаляли в вакууме ротационного испарителя без нагрева. Акрилоиламид **6с** выделяли препаративной ТСХ на Al₂O₃ (элюент - бензол-хлороформ 1:1), масло желтого цвета, выход 0.28 г (17%).

1,3-Бис-[4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-2,3,5,6-тетрафторфенил]-проп-2-ен-1-он (**6с**).



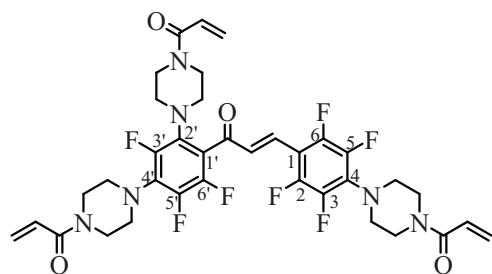
Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., *J*/Гц): 3.33, 3.52-3.86 (по 8H, все м, две пиперазиногруппы); 5.71, 6.29, 6.55 (ABC, по 2H, все д.д, COCH=CH₂, *J* 16.5, 10.5, 1.5); 7.24, 7.59 (AB, по 1H, CH=CH, *J* 16.5) (рис. 9,

стр. 50). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃, δ, м.д.): 10.25 (2F, F^{3,5}); 11.43 (2F, F^{3',5'}); 20.09 (2F, F^{2,6}); 21.63 (2F, F^{2',6'}) (рис. 10, стр. 51). Найдено: *m/z* 628.1716 [M]⁺. C₂₉H₂₄F₈N₄O₃. Вычислено: *M* = 628.1715.

Синтез акрилоиламида **7с**

К раствору 2.22 г (25.8 ммоль) пиперазина в 30 мл этанола прибавляли 1.0 г (2.6 ммоль) халкона **1с**. Реакционную смесь кипятили с перемешиванием 3 ч, охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили на воздухе. Твердый продукт (1.54 г) анализировали по спектрам ЯМР ^{19}F и ^1H (схема 40, стр. 48), затем растворяли в 20 мл сухого хлористого метилена и прибавляли 1.45 г прокаленного K_2CO_3 . Суспензию охлаждали до 0-5°C и при перемешивании прибавляли к ней по каплям раствор 0.85 мл хлористого акрилоила в 5 мл хлористого метилена. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 0-5°C, затем еще 3 ч при комнатной температуре, разбавляли 25 мл хлористого метилена, промывали водой, сушили CaCl_2 , растворитель удаляли в вакууме ротационного испарителя без нагрева. Акрилоиламид **7с** выделяли препаративной ТСХ на Al_2O_3 (элюент - бензол-хлороформ 1:1), масло желтого цвета, выход 0.56 г (29%).

3-[4-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)-2,3,5,6-тетрафторфенил]-1-[2,4-бис-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-3,5,6-трифторфенил]-проп-2-ен-1-он (**7с**). ИК спектр (ν , см $^{-1}$): 1643



(C=O амид.), 1614 ($\text{C}=\text{O}-\text{C}=\text{C}$), 1440 (C-F аром.).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 2.98-3.12, 3.20-3.42 (12H, оба м, CH_2 в пиперазиногруппах); 3.45-3.88 (12H, м, CH_2 в пиперазиногруппах); 5.65-5.78, 6.21-6.37, 6.46-6.65 (по 3H, все м, протоны трех акрилоильных групп); 7.17, 7.47 (AB, по 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-$, J 16.0). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 10.54 (2F, $\text{F}^{3,5}$); 15.06 (1F, $\text{F}^{5'}$, J 22.0); 18.24 (1F, $\text{F}^{6'}$, J 22.0, 12.0); 21.01 (2F, $\text{F}^{2,6}$); 28.45 (1F, $\text{F}^{3'}$, J 12.0). Найдено: m/z 748.2591 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{F}_7\text{N}_6\text{O}_4$. Вычислено: $M = 748.2603$.

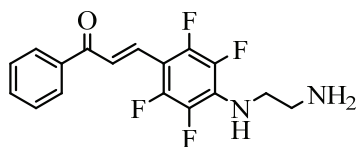
3.4. Взаимодействие халконов **1a,b** с этилендиамином. Синтез N-(2-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(3-оксо-3-фенилпроп-1-енил)фениламино)этил)акрилоиламида (**8a**).

Реакции халкона **1a** с этилендиамином

А. К раствору 0.3 г (1.0 ммоль) халкона **1a** в 10 мл ДМФА прибавляли 0.13 мл (2.0 ммоль) этилендиамина. Смесь перемешивали при комнатной температуре 4 ч, выливали на лед, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, гексаном и высушивали

на воздухе. Полученный продукт (0.34 г) анализировали по спектрам ЯМР ^1H и ^{19}F (схема 42, стр. 53). Перекристаллизацией выделяли из смеси соединение **6a**.

3-(4-(2-Аминоэтиламино)-2,3,5,6-тетрафторфенил)-1-фенил-проп-2-ен-1-он (**6a**).

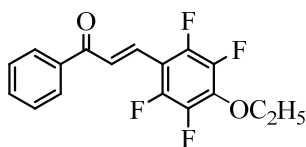


Выход 0.13 г (18%), порошок желтого цвета, т.пл. 128-130°C (бензол-петролейный эфир 70-100, 1:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.47 (2H, уш.с, NH_2); 2.96 (2H, м, CH_2); 3.50 (2H, м, CH_2); 4.82 (1H, уш.с, NH); 7.46-7.51 (м, $2\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.57 (м, $1\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.68, 7.80 (AB, по 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-$, J 16.0); 7.96-8.02 (м, $2\text{H}_{\text{аром.}}$). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.19 (2F, $\text{F}^{3,5}$); 19.96 (2F, $\text{F}^{2,6}$).

Б. К раствору 0.3 г (1.0 ммоль) халкона **1a** в 10 мл гексана прибавляли 0.13 мл (2.0 ммоль) этилендиамина. Смесь кипятили с перемешиванием 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, прибавляли 10 мл хлороформа, промывали водой, сушили CaCl_2 , растворитель удаляли в вакууме ротационного испарителя. Полученный продукт (0.31 г) анализировали методом ЯМР ^1H и ^{19}F (схема 42, стр. 53). Колоночной хроматографией на оксиде алюминия (элюент – бензол, бензол-хлороформ 1:1, хлороформ) выделяли соединение **6a** в следовых количествах.

В. К смеси 0.13 мл (2.0 ммоль) этилендиамина и 0.21 г (2.0 ммоль) K_2CO_3 в 10 мл этанола прибавляли 0.3 г (1.0 ммоль) халкона **1a**. Смесь кипятили с перемешиванием 4 ч, охлаждали до комнатной температуры и выливали на лед. Маслянистый осадок экстрагировали диэтиловым эфиром, промывали водой, сушили CaCl_2 , растворитель удаляли в вакууме ротационного испарителя. Полученный продукт (0.24 г) анализировали методами ЯМР ^1H и ^{19}F (схема 42, стр. 53). Колоночной хроматографией на Al_2O_3 (элюенты – бензол, бензол-хлороформ 1:1, хлороформ) выделяли соединение **7a**.

3-(4-Этокси-2,3,5,6-тетрафторфенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (**7a**). Выход 0.02 г



(6%), бесцветные иглы, т.пл. 83-85°C (из EtOH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.42 (3H, т, OCH_2CH_3 , J 7.0); 3.42 (2H, к, OCH_2CH_3 , J 7.0); 7.45-7.54 (м, $3\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.55-7.63 (м, $1\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.76, 7.82 (AB, по 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-$, J 16.0); 7.96-8.03 (м, $2\text{H}_{\text{аром.}}$) (приложение, рис. 8, стр. 134). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м.д.): 4.19 (2F, $\text{F}^{3,5}$); 20.84 (2F, $\text{F}^{2,6}$) (приложение, рис. 7, стр. 133). Вычислено: C, 62.97; H, 3.73; F, 23.44. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_4\text{O}$. Найдено: C, 62.51; H, 3.74; F, 23.81.

Синтез акрилоиламида **8a**.

К раствору 0.1 г (0.3 ммоль) соединения **6a** в 10 мл хлористого метилена прибавляли 0.08 г (0.6 ммоль) прокаленного K_2CO_3 . Суспензию охлаждали до 0-5°C и при перемешивании прибавляли по каплям раствор 0.05 мл (0.6 ммоль) хлористого акрилоила в 4 мл хлористого метилена. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 0-5°C и 2 ч при комнатной температуре, затем добавляли 10 мл хлористого метилена, промывали водой, сушили $CaCl_2$, растворитель удаляли в вакууме ротационного испарителя без нагрева. Полученный продукт (0.14 г) анализировали методом ЯМР 1H и ^{19}F (схема 44, стр. 54). Колоночной хроматографией на Al_2O_3 (элюент – хлористый метилен) выделяли соединение **8a**.

N-(2-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(3-оксо-3-фенилпроп-1-енил)фениламино)этил)акрилоил-амид (**8a**). Выход 0.1 г (83%), порошок желтого цвета, т. пл. 186-188°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 3.61, 3.67 (по 2H, оба м, 2CH₂); 4.98 (1H, уш.с, NH); 5.69, 6.10, 6.32 (ABC, по 1H, все д.д, $COCH=CH_2$, J 17.0, 10.2, 1.3); 5.94 (1H, уш.с, NH); 7.46-7.50 (м, 2H_{аром.}); 7.54-7.59 (м, 1H_{аром.}); 7.69, 7.79 (AB, по 1H, -CH=CH-, J 16.0); 7.97-8.01 (м, 2H_{аром.}) (рис. 12, стр. 56). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$, δ , м.д.): 0.22 (2F, $F^{3,5}$); 20.16 (2F, $F^{2,6}$) (рис. 11, стр. 55). Найдено: m/z 392.1144 $[M]^+$. $C_{20}H_{16}F_4N_2O_2$. Вычислено: $M = 392.1142$.

Реакция халкона **1b** с этилендиамином.

К раствору 0.20 мл (3.0 ммоль) этилендиамина и 0.14 мл (1.0 ммоль) триэтиламина в 10 мл ДМФА прибавляли 0.3 г (1.0 ммоль) халкона **1b**. Смесь перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре 5 ч, выливали на раздробленный лед, осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали на воздухе. Полученный продукт (0.25 г) анализировали методом ЯМР 1H и ^{19}F . Колоночной хроматографией на оксиде алюминия (элюент – бензол-хлороформ 1:2, затем хлороформ) выделяли соединение **11b** в следовых количествах.

1,1'-(4,4'-(Этан-1,2-диилбис(азадиил))бис(2,3,5,6-тетрафтор-4,1-фенилен))бис(3-фенилпроп-2-ен-1-он) (**11b**). Спектр ЯМР 1H (ацетон- d_6 , δ , м.д., $J/Гц$): 3.84 (4H, м, 2CH₂); 6.08

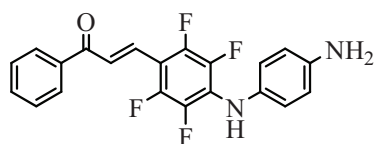
(2H, уш.с, 2NH); 7.20, 7.67 (AB, по 2H, 2 CH=CH, J 16.0); 7.41-7.49 (м, 6H_{аром.}); 7.71-7.78 (м, 4H_{аром.}). Спектр ЯМР ^{19}F (ацетон- d_6 , δ , м.д.): 2.77 (4F, $\text{F}^{3,5}$); 19.31 (4F, $\text{F}^{2,6}$).

3.5. Взаимодействие халконов 1а-с с *n*-фенилендиамином. Синтез (N-акрилоил)-*n*-фенилендиаминозамещенных полифторхалконов

*Реакция халкона 1а с *n*-фенилендиамином.*

К раствору 0.28 мл (2.0 ммоль) триэтиламина и 0.54 г (5.0 ммоль) *n*-фенилендиамина в 10 мл этанола добавляли 0.3 г (1.0 ммоль) халкона **1а**. Смесь кипятили с перемешиванием 7 ч, охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед, осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной реакции и высушивали на воздухе. Твердый продукт (0.38 г) перекристаллизовывали из этанола.

3-(4-[(4-Аминофенил)амино]-2,3,5,6-тетрафторфенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (**9а**).



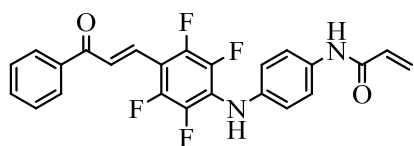
Выход 0.28 г (72%), порошок желто-коричневого цвета, т.пл. 215-218°C (из EtOH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 4.95 (2H, уш.с, NH_2); 6.52 (м, 2H_{аром.}); 6.82 (м, 2H_{аром.});

7.53-7.79 (5H, м, 3H_{аром.}, -CH=CH-), 8.03 (м, 2H_{аром.}); 8.51 (1H, уш.с, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 8.17 (2F, $\text{F}^{3,5}$); 20.13 (2F, $\text{F}^{2,6}$). Найдено: m/z 386.1034 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$. Вычислено: $M = 386.1037$.

Синтез акрилоламида **12а**

К раствору 0.21 г (0.54 ммоль) соединения **9а** в 10 мл хлористого метилена прибавляли 0.09 г (0.65 ммоль) прокаленного K_2CO_3 . Суспензию охлаждали до 0-5°C и при перемешивании прибавляли по каплям раствор 0.05 мл (0.65 ммоль) хлористого акрилоила в 4 мл CH_2Cl_2 . Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 0-5°C и 3 ч при комнатной температуре. Реакционную массу оставляли на ночь в морозильной камере, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, затем небольшим количеством хлороформа (~ 1 мл); получали соединение **12а**.

N-(4-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(3-оксо-3-фенилпроп-1-енил)фениламино)фенил)проп-2-



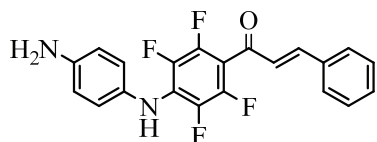
енамид (**12а**). Выход 0.2 г (83%), порошок темно-красного цвета, т. пл. 237-240°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 5.73, 6.23, 6.41 (ABC, все м, по 1H, $\text{COCH}=\text{CH}_2$, J

16.5, 9.8, 2.0); 7.00 (м, 2H_{аром.}); 7.54-7.85 (7H, м, 5H_{аром.}, -CH=CH-); 8.05 (2H_{аром.}, м); 8.88 (уш.с, 1H, NH); 10.10 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-d₆, δ, м.д.): 11.69 (2F, F^{3,5}); 20.86 (2F, F^{2,6}). Найдено: *m/z* 440.1138 [M]⁺. C₂₄H₁₆F₄N₂O₂. Вычислено: *M* = 440.1142.

*Реакции халкона 1b с *p*-фенилендиамином.*

А. К раствору 0.47 мл (3.4 ммоль) триэтиламина и 0.92 г (8.5 ммоль) *p*-фенилендиамин в 10 мл ДМФА добавляли 0.5 г (1.7 ммоль) халкона **1b**. Смесь перемешивали при комнатной температуре 4 ч, выливали на лед, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной реакции и высушивали на воздухе. Твердый продукт (0.7 г) хроматографировали на колонке с Al₂O₃ (элюент – бензол-хлористый метилен 1:1), выделяли соединение **13b**.

1-(4-[(4-Аминофенил)амино]-2,3,5,6-тетрафторфенил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он (13b).



Выход 0.12 г (18%), порошок оранжевого цвета, т.пл. 62-65°C (из MeOH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., *J*/Гц): 3.63 (2H, уш.с, NH₂); 5.80 (1H, уш.с, NH); 6.64 (м, 2H_{аром.}); 6.92 (м, 2H_{аром.}); 7.09 (1H, д, -CH=, *J* 16.0); 7.40 (м, 3H_{аром.}); 7.53-7.71 (3H, м, -CH=, 2H_{аром.}) (приложение, рис. 3, стр. 129). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃, δ, м.д.): 7.29 (2F, F^{3',5'}); 19.50 (2F, F^{2',6'}) (приложение, рис. 4, стр. 130). Найдено: *m/z* 386.1034 [M]⁺. C₂₁H₁₄F₄N₂O. Вычислено: *M* = 386.1037.

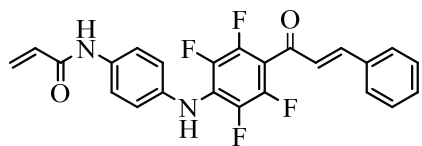
Б. К суспензии 0.56 г (4.0 ммоль) K₂CO₃ и 1.08 г (10.0 ммоль) *p*-фенилендиамин в 10 мл ДМФА добавляли 0.6 г (2.0 ммоль) халкона **1b**. Смесь перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре 4 ч, выливали на лед, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной реакции и высушивали на воздухе. Твердый продукт (0.74 г) хроматографировали на колонке с Al₂O₃ (элюент – хлороформ). Соединение **13b** выделено с выходом 0.57 г (81%).

Синтез акрилоиламида 17b.

К раствору 0.57 г (1.48 ммоль) соединения **13b** в 10 мл CH₂Cl₂ прибавляли 0.25 г (1.78 ммоль) прокаленного K₂CO₃. Суспензию охлаждали до 0-5°C и при перемешивании прибавляли по каплям раствор 0.14 мл (1.78 ммоль) хлористого акрилоила в 4 мл CH₂Cl₂. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 0-5° и 3 ч при комнатной температуре, затем оставляли на ночь в морозильной камере. Выпавший осадок

отфильтровывали, промывали водой и небольшим количеством хлороформа (~ 1 мл), получали соединение **17b**.

N-(4-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(3-фенилпроп-2-еноил)фениламино)фенил)проп-2-енамид



(17b). Выход 0.65 г (100%), порошок ярко-красного цвета,

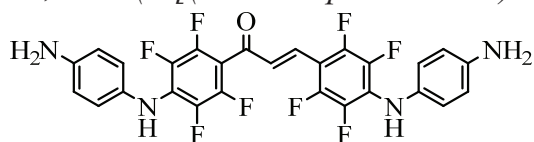
т. пл. 200-203°C. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 5.73, 6.24, 6.42 (ABC, по 1H, все д.д, COCH=CH_2 , J 16.8,

10.1, 2.0); 7.01 (м, $2\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.31, 7.73 (AB, по 1H, $-\text{CH=CH}-$, J 16.0); 7.41-7.53 (м, $3\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.54-7.64 (м, $2\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.78-7.86 (м, $2\text{H}_{\text{аром.}}$); 8.80 (1H, уш.с, NH); 10.11 (1H, уш.с, NH) (приложение, рис. 5, стр. 131). Спектр ЯМР ^{19}F (DMCO-d_6 , δ , м.д.): 12.92 (2F, $\text{F}^{3',5'}$); 19.07 (2F, $\text{F}^{2',6'}$) (приложение, рис. 6, стр. 132). Найдено: m/z 440.1141 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено: $M = 440.1142$.

*Реакции халкона 1c с *p*-фенилендиамином.*

А. К раствору 0.44 мл (3.1 ммоль) триэтиламина и 0.83 г (7.7 ммоль) *p*-фенилендиамина в 10 мл ДМФА прибавляли 0.3 г (0.77 ммоль) халкона **1c**. Смесь перемешивали при комнатной температуре 4 ч, выливали на лед, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной реакции и высушивали на воздухе. Твердый продукт дважды перекристаллизовывали из этанола, получали соединение **8c**.

1,3-Бис(4-[(4-аминофениламино)-2,3,5,6-тетрафторфенил])проп-2-ен-1-он **(8c)**.



Выход 0.12 г (28%), порошок красно-коричневого цвета, т.пл. 198-200°C (из EtOH). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.64 (4H, уш.с, 2NH_2);

5.81 (2H, уш.с, 2NH); 6.64 (м, $4\text{H}_{\text{аром.}}$); 6.90 (м, $4\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.28, 7.69 (AB, по 1H, $-\text{CH=CH}-$, J 16.0). Спектр ЯМР ^{19}F (DMCO-d_6 , δ , м.д.): 6.30 (2F, $\text{F}^{3,5}$); 7.12 (2F, $\text{F}^{3',5'}$); 19.66 (2F, $\text{F}^{2,6}$); 21.12 (2F, $\text{F}^{2',6'}$). Найдено: m/z 564.1187 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{16}\text{F}_8\text{N}_4\text{O}$. Вычислено $M = 564.1196$.

Б. К суспензии 0.21 г (1.5 ммоль) поташа и 0.83 г (7.7 ммоль) *p*-фенилендиамина в 10 мл ДМФА прибавляли 0.3 г (0.77 ммоль) халкона **1c** и перемешивали при комнатной температуре 4 ч. Смесь выливали на лед, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной реакции и высушивали на воздухе. Твердый продукт дважды перекристаллизовывали из этанола, получали соединение **8c** с выходом 0.14 г (32%).

Синтез акрилоламида **10с**

К раствору 0.14 г (0.25 ммоль) соединения **8с** в 10 мл хлористого метилена прибавляли 0.08 г (0.55 ммоль) прокаленного K_2CO_3 . Суспензию охлаждали до 0-5°C и при перемешивании прибавляли по каплям раствор 0.04 мл (0.55 ммоль) хлористого акрилоила в 4 мл CH_2Cl_2 . Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 0-5°C и 3 ч при комнатной температуре, затем оставляли на ночь в морозильной камере. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и небольшим количеством хлороформа (~ 1 мл), получали соединение **10с**.

N-[4-((2,3,5,6-тетрафтор-4-[3-(2,3,5,6-тетрафтор-4-([4-(проп-2-енамидо)фенил]-амино)фенил)проп-2-еноил]фенил)амино)-фенил]проп-2-енамид (**10с**). Выход 0.14 г (88%), порошок коричневого цвета, т.пл.

185-188°C. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/Гц$): 5.73 6.23, 6.42 (АВС, по 2H, все д.д, 2 $COCH=CH_2$, J 16.8, 10.1, 2.0); 6.53 (м, 2H_{аром.}); 6.83 (м, 2H_{аром.}); 7.00 (м, 4H_{аром.}); 7.22, 7.29 (АВ, по 1H, $-CH=CH-$, J 16.0); 8.93 (2H, м, 2NH), 10.13 (2H, уш.с, 2NH). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 11.65 (2F, $F^{3,5}$); 12.43 (2F, $F^{3',5'}$); 19.66 (2F, $F^{2,6}$); 21.18 (2F, $F^{2',6'}$).

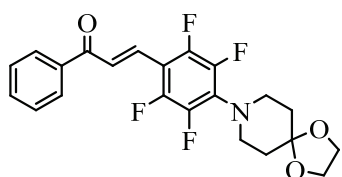
3.6. Взаимодействие халконов **1а-е** с *о*-фенилендиамином. Синтез бензо-1,5-дiazепинов и полифтор-6а-фенил-6а,7-дигидробензимидазо[1,2-*a*]хинолинов

Для изучения реакций с *о*-фенилендиамином были дополнительно синтезированы неописанные ранее халконы **1f,i,j**.

Получение 1-фенил-3-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил)-фенил)проп-2-ен-1-она (**1f**).

К раствору 3.0 г (10.0 ммоль) халкона **1а** в 20 мл ДМФА прибавляли 2.56 мл (20.0 ммоль) 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана. Смесь перемешивали при комнатной температуре 8 ч, выливали на лед, осадок отфильтровывали, промывали H_2O и сушили на воздухе, получали халкон **1f**.

1-Фенил-3-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил)-фенил)проп-2-ен-1-он (**1f**). Выход 3.71 г (88%), порошок желтого цвета, т.пл. 104-106°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 1.83 (4H, м, 2CH₂), 3.42 (4H, м, 2CH₂) - протоны пиперидиногруппы; 3.99 (4H, уш.с, 2CH₂, OCH₂CH₂O); 7.45-7.53 (м, 2H_{аром.}); 7.53-7.62 (м, 1H_{аром.}); 7.75, 7.78 (АВ,



по 1H, -CH=CH-, J 16.0); 7.96-8.05 (м, 2H_{аром.}). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м.д.): 9.98 (2F, $\text{F}^{3,5}$); 20.66 (2F, $\text{F}^{2,6}$). Найдено: m/z 421.1287 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{NO}_3$. Вычислено: $M = 421.1296$.

Получение 3-фенил-1-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил)-фенил)проп-2-ен-1-она (**1i**).

К раствору 3.0 г (10.0 ммоль) халкона **1b** в 20 мл ДМФА прибавляли 1.84 мл (14.4 ммоль) 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана. Смесь перемешивали 3 ч при комнатной температуре, выливали на лед, осадок отфильтровывали, промывали H_2O и сушили на воздухе, получали халкон **1i**.

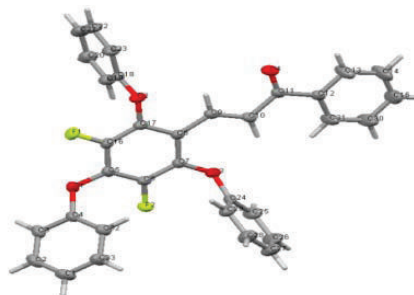
3-Фенил-1-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил)-фенил)проп-2-ен-1-он (**1i**). Выход 3.98 г (94%), порошок желтого цвета, т.пл. 98-101°C (из EtOH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.87 (4H, м, 2CH₂), 3.46 (4H, м, 2CH₂) - протоны пиперидиногруппы; 4.03 (4H, с, 2CH₂, OCH₂CH₂O); 7.08 (1H, д, -CH=, J 15.9); 7.40-7.47 (м, 3H_{аром.}); 7.56-7.63 (3H, м, -CH=, 2H_{аром.}). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м.д.): 10.99 (2F, $\text{F}^{3',5'}$); 19.22 (2F, $\text{F}^{2',6'}$). Найдено: m/z 421.1289 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{NO}_3$. Вычислено: $M = 421.1296$.

Получение 3-(3,5-дифтор-2,4,6-трифеноксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она (**1j**).

К раствору 1.0 г (3.3 ммоль) халкона **1a** в 20 мл ДМФА прибавляли 0.62 г (19.8 ммоль) фенола и 2.7 г (19.8 ммоль) K_2CO_3 . Смесь перемешивали при температуре ~50°C 17 ч, охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед, осадок отфильтровывали, промывали H_2O и сушили на воздухе, получали халкон **1j**.

3-(3,5-Дифтор-2,4,6-трифеноксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (**1j**), выход 1.43 г (70%), бесцветный порошок, т.пл. 152-154°C (из EtOH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 6.92-7.01 (м, 6H_{аром.}); 7.05-7.12 (м, 3H_{аром.}); 7.28-7.39 (м, 8H_{аром.}); 7.46-7.53 (м, 1H_{аром.}); 7.65-7.72 (м, 2H_{аром.}); 7.80, 7.88 (AB, по 1H, -CH=CH-, J 16.0); Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м.д.): 19.92 (уш.с, 2F, $\text{F}^{3,5}$).

PCA:

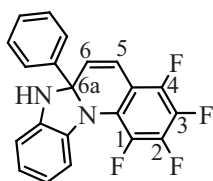


Реакции халкона 1a с о-фенилендиамином

А. К раствору 1.27 г (11.7 ммоль) *о*-фенилендиамина и 1.62 мл (11.7 ммоль) ТЭА в 10 мл этанола прибавляли 0.5 г (1.7 ммоль) халкона **1a** и кипятили с перемешиванием 5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед, маслянистый осадок экстрагировали диэтиловым эфиром, экстракт промывали H₂O, сушили CaCl₂, растворитель удаляли в вакууме ротационного испарителя. Полученный продукт (0.66 г) анализировали по спектрам ЯМР ¹H и ¹⁹F (схема 50, стр. 61).

Б. К раствору 1.52 г (14.1 ммоль) *о*-фенилендиамина и 3.14 г (14.1 ммоль) ТЭБАХ в 20 мл изопропанола прибавляли 0.6 г (2.0 ммоль) халкона **1a**. Реакционную смесь кипятили с перемешиванием 5 ч, охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед, выпавший осадок отфильтровывали, промывали H₂O и сушили на воздухе. Твердый продукт (0.68 г) разделяли методом препаративной ТСХ на Al₂O₃ (элюент – смесь бензол-гексан в соотношении 1:2), получили две фракции.

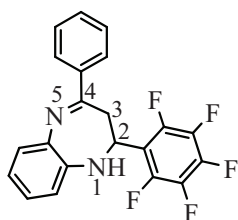
Первая фракция: 1,2,3,4-тетрафторфенил-6а-фенил-6а,7-дигидробензимидазо[1,2-



a]хинолин (**15a**). Выход 0.35 г (47%), порошок желтого цвета, т. пл. 105-

108°C (из этанола). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 4.42 (1H, уш. с, NH); 6.38 (1H, д, C(6)H, J 9.9); 6.63-6.71 (м, 2H_{аром.}); 6.75 (1H, д.д, C(5)H, J 9.9, 1.3); 6.78-6.88 (м, 2H_{аром.}); 7.27-7.35 (м, 3H_{аром.}); 7.48-7.53 (м, 2H_{аром.}) (рис. 17, стр. 68). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): -1.35 (F³, т, J 20.8); 5.64 (F², т, J 20.8); 14.30 (F⁴, д.д, J 21.8, 11.0); 16.20 (м, F¹) (рис. 16, стр. 67). Найдено: С, 68.48; Н, 3.08; F, 20.63; N, 7.09. *m/z* 368.0931 [M⁺]. C₂₁H₁₂F₄N₂. Вычислено: С, 68.48; Н, 3.28; F, 20.63; N, 7.61. *M* = 368.0938.

Вторая фракция: 2-(перфторфенил)-4-фенил-2,3-дигидро-1H-бензо[*b*][1,5]дiazепин



(**14a**). Выход 0.14 г (18%), порошок желтого цвета, т. пл. 155-157°C

(из EtOH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 3.21, 3.28, 5.64 (ABX, по 1H, все д.д, C(2)H-C(3)H₂, J 13.4, 10.5, 3.5); 3.60 (1H, уш. с, NH); 6.71-6.79 (м, 1H_{аром.}); 7.00-7.09 (м, 2H_{аром.}); 7.32-7.37 (м, 1H_{аром.}); 7.42-7.50 (м, 3H_{аром.}); 7.92-8.00 (м, 2H_{аром.}). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃, δ, м.д.): 1.01 (2F); 7.56 (1F); 20.22 (2F). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 33.68; 59.44; 121.00; 121.78; 126.53; 126.74; 128.63; 128.84; 130.49; 136.82; 138.37; 138.83; 165.71. Найдено: С, 64.91; Н, 3.32; F, 24.46; N, 7.21. *m/z* 388.0990 [M⁺]. C₂₁H₁₃F₅N₂. Вычислено: С, 64.95; Н, 3.37; F, 24.46; N, 7.21. *M* = 388.0993.

В. К раствору 0.76 г (7.0 ммоль) *о*-фенилендиаминa и 0.98 мл (7.0 ммоль) ТЭА в 10 мл этанола прибавляли 0.3 г (1.0 ммоль) халкона **1a** и кипятили с перемешиванием на магнитной мешалке 28 ч, Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед, осадок экстрагировали дэтиловым эфиром, промывали H₂O, сушили CaCl₂, растворитель удаляли в вакууме ротационного испарителя. Остаток (0.36 г) хроматографировали на колонке с Al₂O₃ (элюент – смесь бензол-гексан в соотношении 1:1). Получили соединение **14a** с выходом 0.26 г (67%), идентичное синтезированному в опыте **Б** по т. пл. и данным спектров ЯМР ¹H и ¹⁹F.

Г. К раствору 1.27 г (11.8 ммоль) *о*-фенилендиаминa и 4.34 г (11.8 ммоль) иодида тетрабутиламмония в 15 мл изопропанола прибавляли 0.5 г (1.7 ммоль) халкона **1a**. Реакционную смесь кипятили с перемешиванием 5 ч, охлаждали до комнатной температуры и выливали на лед. Маслянистый осадок экстрагировали диэтиловым эфиром, экстракт промывали H₂O, сушили CaCl₂, растворитель удаляли в вакууме ротационного испарителя. По данным спектра ЯМР ¹⁹F, продукт содержал 37% исходного халкона **1a**, 28% бензимидазохинолина **15a** и 35% бензодиазепина **14a**.

Д. К раствору 0.51 г (4.7 ммоль) *о*-фенилендиаминa и 0.2 г (0.7 ммоль) халкона **1a** в 5 мл изопропанола прибавляли 3 капли 10% HCl. Реакционную смесь кипятили с перемешиванием 3,5 ч, охлаждали до комнатной температуры и выливали на лед, маслянистый осадок экстрагировали эфиром, экстракт промывали H₂O, сушили CaCl₂, растворитель удаляли в вакууме ротационного испарителя. Полученный продукт (0.09г) анализировали по спектру ЯМР ¹⁹F (схема 56, стр. 71).

Превращения бензо-1,5-дiazепина 14a.

А. Раствор 0.04 г (0.1 ммоль) бензодиазепина **14a** и 0.07 г (0.3 ммоль) ТЭБАХ в 3 мл изопропанола кипятили с перемешиванием 2 ч, охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. По данным спектра ЯМР ¹⁹F, продукт содержал 78% бензимидазохинолина **15a** и 22% бензодиазепина **14a**.

Б. Раствор 0.03 г бензодиазепина **14a** в 2 мл изопропанола кипятили с перемешиванием 2 ч, охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед, продукт экстрагировали хлороформом. Экстракт промывали водой, сушили CaCl₂, растворитель

удаляли в вакууме ротационного испарителя. По данным спектра ЯМР ^{19}F , продукт содержал 81% бензимидазохинолина **15a** и 19% бензодиазепина **14a**.

В. К раствору 0.02 г бензодиазепина **14a** в 4 мл изопропанола прибавляли 2 капли ТЭА. Реакционную смесь кипятили с перемешиванием 2 и обрабатывали по опыту **А**. По данным спектров ЯМР ^1H и ^{19}F , продукт содержал только бензодиазепин **14a**.

Г. К раствору 0.03 г бензодиазепина **14a** в 3 мл изопропанола прибавляли 3 капли пиперидина. Реакционную смесь кипятили с перемешиванием 2 и обрабатывали по опыту **А**. По данным спектров ЯМР ^1H и ^{19}F , продукт содержал бензодиазепин **14a**.

*Реакция халкона **1b** с о-фенилендиамином.*

К раствору 2.54 г (23.5 ммоль) *о*-фенилендиамина и 5.22 г (23.5 ммоль) ТЭБАХ в 20 мл изопропанола прибавляли 1.0 г (3.4 ммоль) халкона **1b**. Реакционную смесь кипятили с перемешиванием 17 ч, охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед, маслянистый осадок экстрагировали хлороформом, промывали H_2O , сушили CaCl_2 , растворитель удаляли в вакууме ротационного испарителя. Полученный продукт (1.78 г) хроматографировали на колонке с Al_2O_3 (элюент – смесь бензол-гексан в соотношении 1:1), выделили соединение **18b**.

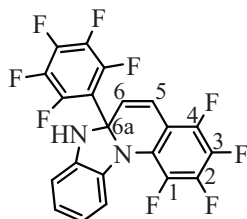
4-(Пентафторфенил)-2-фенил-2,3-дигидро-1H-бензо[*b*][1,5]дiazепин (8b**).** Выход 0.55 г (42%), порошок желтого цвета, т. пл. 115-117°C (из EtOH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.00, 3.13, 5.07 (ABX, по 1H, все д.д, CHCH_2 , J 14.4, 8.7, 2.5); 4.06 (1H, уш. с, NH); 6.78 (д, 1H_{аром.}, J 7.9); 6.95 (т, 1H_{аром.}, J 7.5); 7.11 (т, 1H_{аром.}, J 7.5); 7.27-7.39 (м, 6H_{аром.}). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.19 (2F); 8.02 (1F); 20.12 (2F). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 44.32; 66.58; 119.97; 120.38; 125.94; 128.26; 128.35; 128.99; 131.21; 135.34; 139.18; 143.28; 143.76; 145.75; 156.92. Найдено, %: C, 64.98; H, 3.23; F, 24.46; N, 7.42. m/z 388.0993 [M^+]. $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_5\text{N}_2$. Вычислено, %: C, 64.95; H, 3.37; F, 24.46; N, 7.21. $M = 388.0991$.

*Реакции халкона **1c** с о-фенилендиамином.*

А. К раствору 0.59 г (5.4 ммоль) *о*-фенилендиамина и 1.21 г ТЭБАХ (5.4 ммоль) в 10 мл изопропанола прибавляли 0.3 г (0.77 ммоль) халкона **1c**. Реакционную смесь кипятили при перемешивании 5 ч, охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед, осадок отфильтровывали, промывали H_2O и сушили на воздухе. Полученный

продукт (0.38 г) разделяли методом препаративной ТСХ на Al_2O_3 (элюент – смесь бензол-гексан в соотношении 1:2). Выделили две фракции.

Первая



фракция:

1,2,3,4-тетрафторфенил-6a-пентафторфенил-6a,7-

дигидробензимидазо[1,2-a]хинолин (12c). Выход 0.03 г (9%), иглы

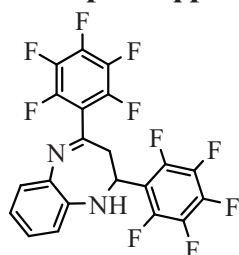
красного цвета, т. пл. 130-133°C (из EtOH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 ,

δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 5.25 (1H, уш.с, NH); 6.77 (1H, д.д, C(6)H, J 7.4, 1.6); 7.12

(м, 2H_{аром.}); 7.26-7.39 (3H, м, C(5)H, 2H_{аром.}) (приложение, рис. 10,

стр. 135). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м.д.): -1.07 (1F); -0.37 (2F); 3.71 (1F); 8.55 (1F); 9.93 (1F); 21.24 (2F); 27.95 (1F) (приложение, рис. 9, стр. 134). Найдено, %: C, 55.40, H, 1.09, F, 37.26, N, 6.06. m/z 458.0457 [M^+]. $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{F}_4\text{N}_2$. Вычислено, %: C, 55.03, H, 1.54; F, 37.31; N, 6.11. $M = 458.0460$.

Вторая



фракция: 2,4-бис(пентафторфенил)-2,3-дигидро-1H-бензо[b][1,5]дiazепин

(11c). Выход 0.1 г (27%), порошок желтого цвета, т. пл. 155-158°C (из

EtOH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.89, 3.43, 5.60 (ABX, по

1H, все д.д, CHCH_2 , J 14.1, 10.8, 2.9); 3.85 (1H, уш. с, NH); 6.73 (д.д,

1H_{аром.}, J 7.9, 1.0); 7.00 (т.д, 1H_{аром.}, J 7.6, 7.6, 1.3), 7.12 (т.д, 1H_{аром.}, J

7.6, 7.6, 1.6); 7.32 (д.д, 1H_{аром.}, J 7.9, 1.6). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.74 (2F); 1.43 (2F); 8.48 (1F); 8.93 (1F); 20.0 (4F). Найдено, %: C, 52.71; H, 1.76; F, 40.22; N, 5.62. m/z 478.0525 [M^+]. $\text{C}_{21}\text{H}_8\text{F}_{10}\text{N}_2$. Вычислено, %: C, 52.73; H, 1.69; F, 39.72; N, 5.86. $M = 478.0522$.

Б. К раствору 1.17 г (10.8 ммоль) *o*-фенилендиаминa и 0.6 г (1.5 ммоль) халкона **1c** в 10 мл изопропанола прибавляли 5 капель 10%-ной HCl. Реакционную смесь кипятили с перемешиванием 1.5 ч, охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед, продукт экстрагировали хлористым метиленом, экстракт промывали H_2O , сушили CaCl_2 , растворитель удаляли в вакууме ротационного испарителя. Полученный продукт (0.40 г) анализировали методами ЯМР ^{19}F и ^1H (схема 56, стр. 71).

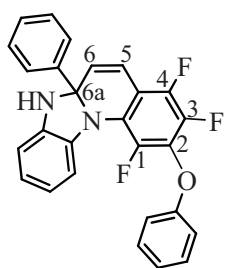
Реакции халкона **1d** с *o*-фенилендиаминoм.

А. К раствору 1.26 г (11.7 ммоль) *o*-фенилендиаминa и 1.62 мл (11.7 ммоль) ТЭА в 10 мл этанола прибавляли 0.62 г (1.7 ммоль) халкона **1d**. Реакционную смесь кипятили с перемешиванием 5 ч, охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед, маслянистый осадок экстрагировали эфиром, экстракт промывали H_2O , сушили CaCl_2 ,

растворитель удаляли в вакууме ротационного испарителя. Полученный продукт (1.71 г) анализировали по спектрам ЯМР ^1H и ^{19}F (схема 50, стр. 61).

Б. К раствору 1.01 г (9.4 ммоль) *o*-фенилендиамина и 2.09 г (9.4 ммоль) ТЭБАХ в 10 мл изопропанола прибавляли 0.5 г (1.3 ммоль) халкона **1d**. Реакционную смесь кипятили 6 ч, охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед, продукт экстрагировали хлороформом, экстракт промывали H_2O , сушили CaCl_2 , хлороформ удаляли в ротационном испарителе. Полученный продукт (1.04 г) разделяли препаративной ТСХ на Al_2O_3 (элюент – смесь бензол-гексан в соотношении 1:1). Получили две фракции.

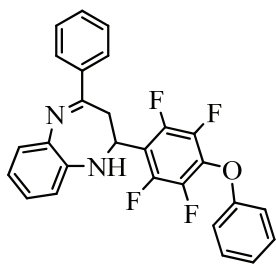
Первая фракция: 1,3,4-трифтор-2-фенокси-6а-фенил-6а,7-дигидробензимидазо-



[1,2-*a*]хинолин (**3d**). Выход 0.2 г (33%), масло желтого цвета. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 4.41 (1H, уш. с, NH); 6.43 (1H, д.д, C(6)H, J 9.8, 0.8); 6.58-6.71 (м, $2\text{H}_{\text{аром.}}$); 6.76-6.86 (3H, м, C(5)H, $2\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.01-7.08 (м, $2\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.11-7.18 (м, $1\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.29-7.41 (м, $5\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.51-7.57 (м, $2\text{H}_{\text{аром.}}$). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$):

6.66 (1F, уш.д, F^4 , J 21.6); 13.87 (1F, д.д, F^3 , J 21.6, 12.3); 24.24 (1F, уш.д, F^1 , J 12.3). Найдено: m/z 442.1285 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$. Вычислено: $M = 442.1288$.

Вторая фракция: 4-фенил-2-(2,3,5,6-тетрафтор-4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-



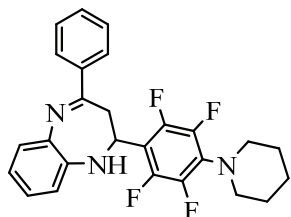
1,5-бензодиазепин (**4d**). Выход 0.2 г (33%), порошок желтого цвета, т.пл. 112-115°C (из EtOH). УФ спектр (CHCl_3), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 261 (4.34), 359 (3.78). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.27, 3.36, 5.69 (ABX, по 1H, все д.д, CHCH_2 , J 12.7, 10.4, 3.8); 3.74 (1H, уш. с, NH); 6.77-6.82 (м, $1\text{H}_{\text{аром.}}$); 6.94-6.99 (м, $2\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.01-

7.11 (м, $2\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.11-7.17 (м, $1\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.31-7.40 (м, $3\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.44-7.50 (м, $3\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.95-8.03 (м, $2\text{H}_{\text{аром.}}$). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м.д.): 8.46 (2F, м, $\text{F}^{3,5}$); 19.45 (2F, м, $\text{F}^{2,6}$). Найдено, %: C, 70.29; H, 4.11; F, 16.63; N, 5.84. m/z 462.1350 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C, 70.12; H, 3.92; F, 16.43; N, 6.06. $M = 462.1345$.

Реакции халкона **1e** с *o*-фенилендиамином.

А. К раствору 2.08 г (19.3 ммоль) *o*-фенилендиамина и 2.68 мл (19.3 ммоль) ТЭА в 20 мл этанола прибавляли 1.0 г (2.8 ммоль) халкона **1e**. Реакционную смесь кипятили перемешивали 20 ч, охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед, осадок отфильтровывали, промывали H_2O и сушили на воздухе. Полученный продукт (1.64 г)

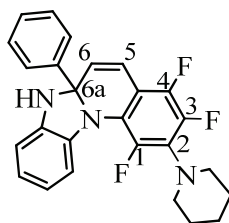
хроматографировали на колонке с Al_2O_3 (элюент – смесь бензол-гексан в соотношении 1:4). Выделили соединение **3е**.



4-Фенил-2-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(пиперидин-1-ил)фенил)-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензо-дiazетин (3е). Выход 0.28 г (22%), порошок желтого цвета, т.пл. 108-110°C (из EtOH). УФ спектр (CHCl_3), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 266 (4.43), 345 (3.83). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.54-1.73 (6H, м, 3CH_2 пиперидиногруппы); 3.15-3.32 (6H, м, 2H, $\text{C}(3)\text{H}_2$, 4H, 2CH_2 пиперидиногруппы); 3.59 (1H, уш. с, NH); 5.55 (1H, д.д, $\text{C}(2)\text{H}$, J 10.3, 4.4); 6.71-6.77 (м, $1\text{H}_{\text{аром.}}$); 6.97-7.08 (м, $2\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.31-7.38 (м, $1\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.42-7.48 (м, $3\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.95-8.01 (м, $2\text{H}_{\text{аром.}}$). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м.д.): 11.12 (2F, м, $\text{F}^{3,5}$); 17.14 (2F, м, $\text{F}^{2,6}$). Найдено, %: C, 68.65; H, 4.90; F, 16.57; N, 9.10. m/z 453.1830 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_3$. Вычислено, %: C, 68.86; H, 5.11; F, 16.76; N, 9.27. $M = 453.1823$.

Б. К раствору 2.08 г (19.3 ммоль) *о*-фенилендиамина и 4.29 г (19.3 ммоль) ТЭБАХ в 15 мл изопропанола прибавляли 1.0 г (2.8 ммоль) халкона **1е** и кипятили 25 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед, продукт экстрагировали эфиром, экстракт промывали H_2O , сушили CaCl_2 , растворитель удаляли в ротационном испарителе. Остаток (1.04 г) хроматографировали на колонке с Al_2O_3 (элюент – бензол). Получили соединение **4е**.

1,3,4-Трифтор-6а-фенил-2-пиперидин-1-ил-6а,7-дигидробенз-имидазо[1,2-а]хинолин



(4е). Выход 1.04 г (87%), масло желтого цвета. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.58-1.75 (6H, м, 3CH_2 пиперидиногруппы); 3.15-3.35 (4H, м, 2CH_2 пиперидиногруппы); 4.34 (1H, уш. с, NH); 6.25 (1H, д.д, $\text{C}(6)\text{H}$, J 9.8, 0.6); 6.50-6.55 (м, $1\text{H}_{\text{аром.}}$); 6.64-6.68 (м, $1\text{H}_{\text{аром.}}$); 6.69-6.80 (3H, м, $\text{C}(5)\text{H}$, $2\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.28-7.33 (м, $3\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.52-7.58 (м, $2\text{H}_{\text{аром.}}$). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 10.05 (1F, д, F^4 , J 21.1); 11.33 (1F, д.д, F^3 , J 21.1, 11.3); 28.59 (1F, м, F^1). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 24.20; 26.62; 52.58; 81.43; 109.06; 109.13; 109.61; 110.37; 115.56; 120.96; 125.52; 128.32; 128.47; 128.64; 130.29; 136.79; 138.55; 142.67; 143.72; 144.66; 145.59; 147.53. Найдено: m/z 433.1830 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3$. Вычислено: $M = 433.1825$.

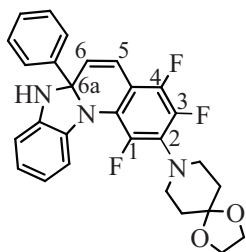
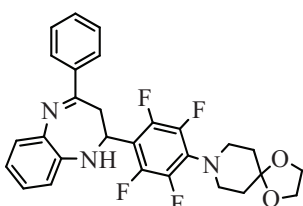
Реакции халкона **1f** с *o*-фенилендиамином.

А. К раствору 1.8 г (16.6 ммоль) *o*-фенилендиамина и 2.31 мл (16.6 ммоль) ТЭА в 20 мл изопропанола прибавляли 1.0 г (2.4 ммоль) халкона **1f** и кипятили 22 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед, выпавший осадок отфильтровывали, промывали H₂O, сушили на воздухе. Полученный продукт (1.64 г) очищали хроматографированием на колонке с Al₂O₃ (элюент – бензол). Получили соединение **3f**.

2-[4-(1,4-Диокса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил)-2,3,5,6-тетрафтор-фенил]-4-фенил-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепин (**3f**). Выход 0.34 г (28%), порошок желтого цвета, т.пл. 153-155°C (из EtOH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.82 (4H, уш.т, 2CH₂ пиперидиногруппы, J 5.4 Гц); 3.21, 3.27, 5.56 (ABX, по 1H, все д.д, J 13.6, 10.9, 3.5); 3.31-3.37 (4H, м, 2CH₂ пиперидиногруппы); 3.59 (1H, уш. с, NH); 3.98 (4H, уш.с, 2CH₂, OCH₂CH₂O); 6.74 (уш.д, 1H_{аром.}, J 7.7); 6.97-7.07 (м, 2H_{аром.}); 7.31-7.37 (м, 1H_{аром.}); 7.41-7.47 (м, 3H_{аром.}); 7.94-7.99 (м, 2H_{аром.}) (приложение, рис. 13, стр. 139). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃, δ, м.д.): 11.39 (2F, м, F^{3,5}); 17.46 (2F, м, F^{2,6}) (приложение, рис. 14, стр. 140). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 34.24; 35.70; 49.27; 59.45; 64.39; 106.66; 113.56; 120.97; 121.40; 126.47; 126.90; 128.62; 128.96; 130.33; 137.38; 138.62; 138.80; 141.38; 143.26; 144.08; 146.08; 165.99. Найдено, %: C, 65.74; H, 4.82; F, 14.88; N, 8.64. *m/z* 511.1873 [M]⁺. C₂₈H₂₅F₄N₃O₂. Вычислено, %: C, 65.74; H, 4.93; F, 14.86; N, 8.21. *M* = 511.1877.

Б. К раствору 0.9 г (8.3 ммоль) *o*-фенилендиамина и 1.86 г (8.3 ммоль) ТЭБАХ в 15 мл изопропанола прибавляли 0.5 г (1.2 ммоль) халкона **1f** и кипятили 20 ч. Реакционную смесь обрабатывали аналогично оп. **А**. Остаток (0.52 г) хроматографировали на колонке с Al₂O₃ (элюент – бензол). Получили соединение **4f**.

2-(1,4-Диокса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил)1,3,4-трифтор-6а-фенил-6а,7-дигидро-бензимидазо[1,2-а]хинолин (**4f**). Выход 0.28 г (47%), порошок желтого цвета, т.пл. 110-113°C (из EtOH). УФ спектр (CHCl₃), λ_{макс.}, нм (ε): 304 (4.24), 365 (3.46), 455 (3.49). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.78-1.97 (4H, м, 2CH₂ пиперидиногруппы); 3.39-3.48 (4H, м, 2CH₂ пиперидиногруппы); 3.99 (4H, уш.с, 2CH₂, OCH₂CH₂O); 4.38 (1H, уш.с, NH); 6.26 (1H, д.д, C(5)H, J 9.9, 0.8); 6.49-6.56 (м, 1H_{аром.}); 6.62-6.68 (м, 1H_{аром.}); 6.71 (1H, д.д, C(6)H, J 9.9, 1.3); 6.74-6.81 (м, 2H_{аром.}); 7.26-7.35 (м, 3H_{аром.}); 7.46-

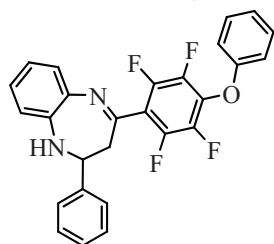


7.54 (м, 2H_{аром.}) (приложение, рис. 11, стр. 137). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м.д.): 10.41 (1F, д, F^4 , J 21.0); 11.64 (1F, д.д, F^3 , J 21.0, 11.9); 28.74 (1F, уш.д, F^1 , J 11.9) (приложение, рис. 12, стр. 138). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 35.69; 49.53; 64.31; 81.34; 106.82; 108.98; 109.09; 109.92; 110.33; 115.40; 120.92; 121.02; 125.48; 128.49; 128.63; 129.40; 130.52; 136.71; 138.39; 142.32; 143.54; 145.20; 147.60. Найдено, %: С, 67.58; Н, 5.04; F, 11.74; N, 8.52. m/z 491.1813 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С, 68.42; Н, 4.92; F, 11.60; N, 8.55. $M = 491.1815$.

*Реакция халкона **1g** с *o*-фенилендиамином.*

К раствору 2.03 г (18.8 ммоль) *o*-фенилендиамина и 4.18 г (18.8 ммоль) ТЭБАХ в 20 мл изопропанола прибавляли 1.0 г (2.7 ммоль) халкона **1g** и кипятили 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали на лед, маслянистый осадок экстрагировали хлористым метиленом, экстракт промывали H_2O , сушили CaCl_2 , растворитель удаляли в вакууме ротационного испарителя. Полученный продукт (2.11 г) хроматографировали на колонке с Al_2O_3 (элюент – бензол). Получили соединение **2g**.

2-Фенил-4-(2,3,5,6-тетрафтор-4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазетин

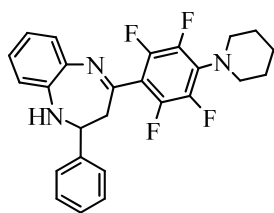


(2g). Выход 0.38 г (31%), масло желтого цвета. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.07, 3.17, 5.14 (ABX, по 1H, все д.д, CHCH_2 , J 14.0, 8.9, 3.2); 4.08 уш. с (1H, NH); 6.80 (м, 1H_{аром.}); 6.94-7.01 (м, 3H_{аром.}); 7.09-7.16 (м, 2H_{аром.}); 7.29-7.42 (м, 8H_{аром.}) (приложение, рис. 15, стр. 141). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м.д.): 7.85 (2F, м, $\text{F}^{3,5}$); 19.66 (2F, м, $\text{F}^{2,6}$) (приложение, рис. 16, стр. 142). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 44.14; 66.67; 115.48; 117.81; 119.93; 120.26; 123.78; 125.92; 128.08; 128.15; 128.83; 129.77; 131.03; 133.64; 135.48; 139.11; 140.40; 142.79; 143.42; 143.78; 145.93; 156.97; 157.63. Найдено: m/z 462.1352 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$. Вычислено: $M = 462.1345$.

*Реакция халкона **1h** с *o*-фенилендиамином.*

К раствору 2.08 г (19.3 ммоль) *o*-фенилендиамина и 4.28 г (19.3 ммоль) ТЭБАХ в 15 мл изопропанола прибавляли 1.0 г (2.8 ммоль) халкона **1h**. Реакционную смесь перемешивали на магнитной мешалке при кипячении 20 ч, охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали аналогично предыдущему опыту. Полученный продукт

(1.82 г) хроматографировали на колонке с Al_2O_3 (элюент – бензол). Получили соединение **2h**.

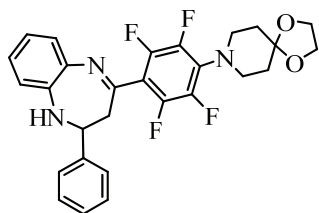


2-Фенил-4-(2,3,5,6-тетрафтор-4-пиперидин-1-илфенил)-2,3-дигидро-1H-1,5-бензо-дiazетин (2h). Выход 0.32 г (26%), масло желтого цвета. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.45-1.63 (6H, м, 3CH_2 пиперидиногруппы); 2.88, 2.99, 5.01 (ABX, по 1H, все д.д, CHCH_2 , J 14.3, 9.4, 3.3); 3.11 (4H, м, 2CH_2 пиперидиногруппы); 3.89 (1H, уш. с, NH); 6.66 (д.д, $1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.2, 1.5); 6.84 (д.д.д, $1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.2, 7.7, 1.5); 7.07 (д.д.д, $1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.2, 7.7, 1.5); 7.12-7.30 (м, $6\text{H}_{\text{аром.}}$). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м.д.): 10.36 (2F, м, $\text{F}^{3,5}$); 17.51 (2F, м, $\text{F}^{2,6}$). Найдено: m/z 453.1817 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_3$. Вычислено: $M = 453.1823$.

Реакция халкона **1i** с *o*-фенилендиамином.

К раствору 0.9 г (8.3 ммоль) *o*-фенилендиамина и 1.86 г (8.3 ммоль) ТЭБАХ в 15 мл изопропанола прибавляли 0.5 г (1.2 ммоль) халкона **1i**. Реакционную смесь перемешивали на магнитной мешалке при кипячении 20 ч, охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали аналогично предыдущему опыту. Полученный продукт (0.84 г) хроматографировали методом препаративной ТСХ на Al_2O_3 (элюент – смесь бензол-гексан в соотношении 1:2). Получили соединение **2i**.

4-[4-(1,4-Диокса-8-азаспиро[4,5]дец-8-ил)-2,3,5,6-тетрафторфенил]-2-фенил-2,3-

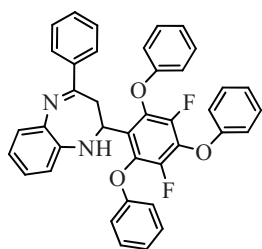


дигидро-1H-1,5-бензодiazетин (2i). Выход 0.12 г (19%), порошок желтого цвета, т.пл. 135-138°C (из EtOH). УФ спектр (CHCl_3), $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (ϵ): 269 (4.13), 303 (4.14), 369 (3.9). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.83 (4H, м, 2CH_2 пиперидиногруппы); 2.97, 3.09, 5.11 (ABX, по 1H, все д.д, CHCH_2 , J 14.3, 9.2, 2.9); 3.34 (4H, м, 2CH_2 пиперидиногруппы); 3.98 (5H, уш. с, NH, 2CH_2 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 6.77 (д.д, $1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.6, 1.5); 6.94 (т.д, $1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.4, 7.6, 1.5); 7.07 (т.д, $1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.4, 7.6, 1.5); 7.26-7.38 (м, $6\text{H}_{\text{аром.}}$). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м.д.): 10.63 (2F, м, $\text{F}^{3,5}$); 17.76 (2F, м, $\text{F}^{2,6}$). Найдено, %: C, 65.74; H, 4.78; F, 14.78; N, 8.29. m/z 511.1868 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C, 65.74; H, 4.93; F, 14.86; N, 8.21. $M = 511.1877$.

Реакция халкона 1j с о-фенилендиамином.

К раствору 1.92 г (17.8 ммоль) *о*-фенилендиамина и 3.96 г (17.8 ммоль) ТЭБАХ в 20 мл изопропанола прибавляли 1.32 г (2.5 ммоль) халкона **1j** и кипятили 22 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед, осадок отфильтровывали, промывали H₂O и сушили на воздухе. Полученный продукт (1.79 г) анализировали по спектрам ЯМР ¹H и ¹⁹F. Соединение **2j** идентифицировано в смеси с исходным халконом **1j** (схема 54, стр. 70).

2-(3,5-Дифтор-2,4,6-трифеноксифенил)-4-фенил-2,3-дигидро-1H-1,5-дiazетин (2j).



Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 2.92, 3.13, 5.64 (ABX, по 1H, все д.д, CHCH₂, J 13.4, 11.4, 2.6); 3.70 (уш. с, 5H, NH); 6.46-6.53 (м, 1H_{аром.}); 6.66-6.75 (м, 4H_{аром.}); 6.86-6.91 (м, 2H_{аром.}); 6.95-7.02 (м, 3H_{аром.}); 7.03-7.09 (м, 3H_{аром.}); 7.15-7.36 (9H_{аром.}); 7.48-7.55 (м, 2H_{аром.}). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃, δ, м.д.): 21.54 (2F, уш.с, F^{3,5}). Структура дополнительно подтверждается данными ВЭЖХ – регистрируется протонированный ион C₃₉H₂₈F₂N₂O₃ (M+1H) с M = 611.210, который согласуется с расчетным M = 611.214.

3.7. Взаимодействие халконов 1a-e,h с гуанидином

Реакции халкона 1a с гуанидином.

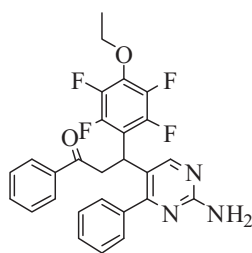
А. К раствору 0.095 г (1.0 ммоль) гидрохлорида гуанидина и 0.42 мл (3.0 ммоль) ТЭА в 6 мл ДМФА прибавляли 0.3 г (1.00 ммоль) халкона **1a**. Реакционную смесь перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре 5 ч, выливали на лед, осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. По данным спектров ЯМР ¹H и ¹⁹F продукт содержит исходный халкон **1a**.

Б. К раствору 0.095 г (1.0 ммоль) гидрохлорида гуанидина и 0.12 г (3.0 ммоль) NaOH в 7 мл этанола прибавляли 0.3 г (1.0 ммоль) халкона **1a**. Реакционную смесь кипятили с перемешиванием 2.5 ч, охлаждали и выливали на лед, продукт экстрагировали этилацетатом, экстракт промывали водой, сушили CaCl₂, растворитель удаляли в вакууме ротационного испарителя. Остаток (0.16 г) анализировали по спектрам ЯМР ¹H и ¹⁹F (схема 57, стр. 73) и хроматографировали на колонке с Al₂O₃ (элюент – бензол, затем хлороформ). Хлороформная фракция представляет собой смесь 2-амино-4-фенилпиримидина (**20a**) и 3-(2-амино-4-фенилпиримидин-5-ил)-3-(4-этокси-2,3,5,6-тетра-фторфенил)-1-фенил-пропан-1-она (**22a**). Перекристаллизацией из бензола

выделен 2-амино-4-фенилпиримидин (**20a**) с выходом 0.05 г (29%), идентичный описанному в литературе по т.пл. 164-166°C (165-166°C [132]) и данным спектра ЯМР ^1H [133]. Маточный раствор содержит соединения **20a** и **22a** с преобладанием **22a**. Структура соединения **22a** установлена по данным РСА для монокристалла, выпавшего из хлороформной фракции, и подтверждена данными спектров ЯМР ^1H и ^{19}F .

3-Этокси-1,2,4,5-тетрафторбензол (**21a**) соответствует по данным ЯМР ^1H и ^{19}F литературным данным [134].

3-(2-Амино-4-фенилпиримидин-5-ил)-3-(4-этокси-2,3,5,6-тетрафторфенил)-1-фенил-



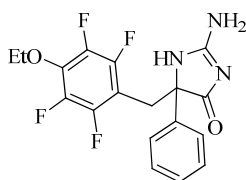
пропан-1-он (**22a**). Выход 16% (рассчитан по спектру ЯМР ^1H в реакционной смеси). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.34 (3H, т, CH_3 , OCH_2CH_3 , J 7.0); 3.66, 3.76, 5.12 (ABX, по 1H, все д.д, CHCH_2 , J 17.5, 8.5, 7.2); 4.19 (2H, к, CH_2 , OCH_2CH_3 , J 7.1, 7.0); 5.44 (2H, уш. с, NH_2); 7.28-7.35 (м, $2\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.37-7.48 (м, $5\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.52-

7.59 (м, $1\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.83-7.90 (м, $2\text{H}_{\text{аром.}}$); 6.86-6.91 (м, $2\text{H}_{\text{аром.}}$); 8.34 (уш.с, $1\text{H}_{\text{аром.}}$) (рис. 20, стр. 75). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м.д.): 4.38 (2F, м, $\text{F}^{3,5}$); 18.55 (2F, м, $\text{F}^{2,6}$) (рис. 19, стр. 74). Найдено: m/z 495.1564 $[M]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено: $M = 495.1558$.

В. К раствору 0.14 г (1.5 ммоль) гидрохлорида гуанидина и 2 мл 50% водн. КОН в 10 мл этанола прибавляли 0.3 г (1.0 ммоль) халкона **1a**. Реакционную смесь кипятили с перемешиванием 2 ч, затем порциями прибавляли 0.34 мл 30%-ной H_2O_2 . Смесь кипятили еще 1 ч, охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед, продукт экстрагировали этилацетатом, экстракт промывали водой, сушили CaCl_2 , растворитель удаляли в вакууме ротационного испарителя. Остаток (0.18 г) анализировали по спектрам ЯМР ^1H и ^{19}F (схема 59, стр. 77).

Г. К кипящему раствору 0.6 г (2.0 ммоль) халкона **1a**, 0.28 г (3.0 ммоль) гидрохлорида гуанидина и 0.68 мл 30%-ной H_2O_2 в 20 мл этанола прибавляли по каплям 4 мл 50% водн. КОН. Реакционную смесь кипятили 2 ч и обрабатывали по предыдущему опыту. Остаток (0.29 г) анализировали по спектрам ЯМР ^1H и ^{19}F (схема 59, стр. 77). Продукт промывали смесью хлороформ-гексан в соотношении 1:1, получали соединение **23a**.

2-Амино-5-(4-этокси-2,3,5,6-тетрафторбензил)-5-фенил-1H-имидазол-4(5H)-он



(**23a**). Выход 0.13 г (18%), бесцветный кристаллический продукт, т.пл. 272-274°C. ИК спектр (ν , см^{-1}): 3363 (N-H), 1706 ($\text{C}=\text{O}$), 1654 ($\text{C}=\text{N}$), 1494 (C-F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.30 (3H,

т, OCH_2CH_3 , J 7.0); 3.34, 3.40 (AB, по 1H, CH_2 , J 14.1); 4.25 (2H, к, OCH_2CH_3 , J 7.0); 6.91 (1H, уш.с, NH_2); 7.27-7.30 (м, 1H_{аром.}); 7.23-7.37 (м, 2H_{аром.}); 7.49-7.52 (м, 2H_{аром.}); 7.64 (1H, уш.с, NH_2); 8.42 (1H, с, NH) (рис. 22, стр. 78). Спектр ЯМР ^{19}F (DMCO-d_6 , δ , м.д.): 4.33 (2F, м, $\text{F}^{3,5}$); 22.22 (2F, м, $\text{F}^{2,6}$) (рис. 23, стр. 79). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6 , δ , м.д.): 15.17; 31.78; 68.92; 70.79; 108.59; 125.36; 127.38; 128.05; 135.93; 139.44; 139.62; 141.07; 144.42; 146.04; 170.66; 186.94 (приложение, рис. 17, стр. 144). Найдено: m/z 381.1103 [M^+]. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено: $M = 381.1109$.

*Реакция халкона **1a** с 2-амино-4-фенилтиримидином (**20**).*

К раствору 0.05 г (0.3 ммоль) 2-амино-4-фенилпириимидина (**20**) и 0.036 г (0.9 ммоль) NaOH в 3 мл этанола прибавляли 0.09 г (0.3 ммоль) халкона **1a**. Реакционную смесь кипятили 2.5 ч и обрабатывали по опыту **B**, остаток анализировали по спектрам ЯМР ^1H и ^{19}F . В продукте обнаружены только исходные соединения.

*Реакции халкона **1b** с гуанидином.*

A. К раствору 0.64 г (6.7 ммоль) гидрохлорида гуанидина и 0.32 г (13.4 ммоль) NaH в 10 мл ДМФА прибавляли 1.0 г (3.4 ммоль) халкона **1b**. Реакционную смесь перемешивали на магнитной мешалке при 50°C 1.5 ч, охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед, маслянистый продукт экстрагировали этилацетатом. Нерастворившийся осадок на границе раздела фаз отфильтровывали, получили 0.1 г (16%) 2-амино-6-фенил-5,6-дигидропириимидин-4(1H)-она (**21b**), идентичного описанному в литературе [135] по данным спектра ЯМР ^1H и т.пл. 255-257°C (257.3°C [135]). Этилацетатный экстракт промывали водой, сушили CaCl_2 , растворитель удаляли в вакууме ротационного испарителя. Остаток (0.29 г) анализировали с помощью ЯМР ^1H и ^{19}F (схема 60, стр. 80).

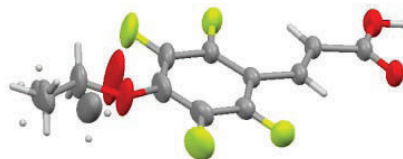
Б. К раствору 0.095 г (1.0 ммоль) гидрохлорида гуанидина и 0.12 г (3.0 ммоль) NaOH в 6 мл этанола прибавляли 0.3 г (1.00 ммоль) халкона **1b**. Реакционную смесь кипятили 5 ч, выливали на лед, подкисляли HCl до pH ~1-2 и экстрагировали продукт эфиром, затем хлористым метиленом. Экстракты объединяли, промывали водой, сушили CaCl_2 , растворители удаляли в вакууме ротационного испарителя. Остаток (0.03 г) анализировали по спектрам ЯМР ^1H и ^{19}F (схема 60, стр. 80).

Реакции халкона 1с с гуанидином.

А. К раствору 0.07 г (0.8 ммоль) гидрохлорида гуанидина и 0.09 г (2.3 ммоль) NaOH в 6 мл этанола прибавляли 0.3 г (0.8 ммоль) халкона **1с**. Реакционную смесь кипятили 1 ч, охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед, осадок экстрагировали этилацетатом, экстракт промывали водой, сушили CaCl₂, растворитель удаляли в вакууме ротационного испарителя. Остаток (0.15 г) представлял собой соединение **13с**.

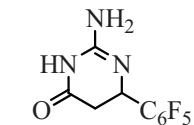
E-3-(4-этоксифенил)акриловая кислота (4-этоксифенил) тетрафторкоричная кислота) (**13с**). Выход 0.15 г (75%), бесцветные кристаллы, т.пл. 129-131°C. Спектр ЯМР ¹H (ацетон-d₆, δ, м.д., J/Гц): 1.40 (3H, т, OCH₂CH₃, J 7.0); 4.41 (2H, кв, OCH₂CH₃, J 7.0), 6.63, 7.58 (AB, по 1H, -CH=CH-, J 16.3); 7.92 (1H, уш.с, OH). Спектр ЯМР ¹⁹F (ацетон-d₆, δ, м.д.): 5.38 (2F, м, F^{3,5}); 20.87 (2F, м, F^{2,6}). Найдено: *m/z* 264.0394 [M⁺]. C₁₁H₈F₄O₃. Вычислено: *M* = 264.0404.

РСА (этоксильный хвост разупорядочен):



Б. К раствору 0.25 г (2.6 ммоль) гидрохлорида гуанидина и 0.12 г (5.2 ммоль) NaN в 10 мл ДМФА прибавляли 0.5 г (1.3 ммоль) халкона **1с**. Реакционную смесь перемешивали на магнитной мешалке при температуре 50°C 10 мин, охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед, продукт экстрагировали этилацетатом, экстракт промывали водой, сушили CaCl₂, растворитель на ротационном испарителе. Остаток (0.20 г) анализировали с помощью ЯМР ¹H и ¹⁹F (схема 61, стр. 81). Соединение **16с** идентифицировано по спектрам ЯМР ¹H и ¹⁹F в смеси с многочисленными неидентифицируемыми примесями.

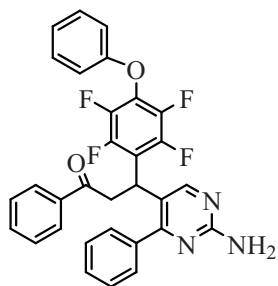
2-Амино-6-перфторфенил-5,6-дигидротиримидин-4(1H)-он (**16с**). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ, м.д., J/Гц): 2.50, 2.65, 5.10 (ABX, по 1H, все д.д, CHCH₂, J 16.4, 9.5, 6.7 Гц); 5.77 уш.с. (2H, NH₂); 6.95 уш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-d₆, δ, м.д.): -0.13 м (2F); 6.71 м (1F); 19.94 м (2F).



*Реакция халкона **1d** с гуанидином.*

К раствору 0.08 г (0.8 ммоль) гидрохлорида гуанидина и 0.1 г (2.4 ммоль) NaOH в 7 мл этанола прибавляли 0.3 г (0.8 ммоль) халкона **1d**. Реакционную смесь кипятили 3.5 ч и после охлаждения обрабатывали по предыдущему опыту. Остаток (0.25 г) анализировали с помощью ЯМР ^1H и ^{19}F (схема 57, стр. 73). Промыванием продукта смесью гексан-хлороформ (2:1) получили соединение **6d**.

3-(2-амино-4-фенилпиримидин-5-ил)-1-фенил-3-(2,3,5,6-тетрафтор-4-фенокси-

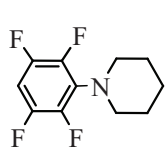


*фенил)пропан-1-он (**6d**), выход 0.07 г (32%), бесцветный порошок, т. пл. 156-158°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 3.67-3.87 (2H, м, CH_2); 5.15-5.31 (м, 3H, CH, NH_2); 6.83-6.91 (м, 2H_{аром.}); 7.08 (м, 1H_{аром.}); 7.26-7.36 (м, 4H_{аром.}); 7.38-7.48 (м, 5H_{аром.}); 7.57 (м, 1H_{аром.}); 7.86-7.94 (м, 2H_{аром.}); 8.37 (уш.с, 1H_{аром.}). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м.д.): 7.29 (2F, м, $\text{F}^{3,5}$); 19.99 (2F, м, $\text{F}^{2,6}$). Найдено: m/z 543.1559 [M^+]. $\text{C}_{31}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{F}_4\text{O}_2$. Вычислено: $M = 543.1564$.*

*Реакция халкона **1e** с гуанидином.*

К раствору 0.08 г (0.8 ммоль) гидрохлорида гуанидина и 0.1 г (2.4 ммоль) NaOH в 7 мл этанола прибавляли 0.3 г (0.8 ммоль) халкона **1e**. Реакционную смесь кипятили 3.5 ч и обрабатывали по опыту **Б**. Остаток (0.24 г) анализировали по спектрам ЯМР ^1H и ^{19}F (схема 57, стр. 73), затем промывали смесью гексан-хлороформ (2:1). Получили аминопиримидин **20a** с выходом 0.02 г (4%). Фильтрат упаривали, из остатка (0.19 г) колоночной хроматографией на оксиде алюминия (элюент – гексан-хлороформ 1:1) выделяли соединение **5e**. В литературе [136] приведены только данные спектра ЯМР ^{19}F .

*1,2,4,5-Тетрафтор-3-пиперидинобензол (**5e**). Выход 0.03 г (16%). Спектр ЯМР ^1H*



(CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 1.66 (6H, м, 3 CH_2 пиперидиногруппы), 3.18 (4H, м, 2 CH_2 пиперидиногруппы), 6.61 (м, 1H_{аром.}). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м.д.): 10.54 (2F, м, $\text{F}^{1,5}$), 20.66 (2F, м, $\text{F}^{2,4}$). Найдено: m/z 232.0747 [$\text{M}-1\text{H}$] $^+$.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}$. Вычислено: $M = 232.0744$.

*Реакция халкона **1h** с гуанидином.*

К раствору 0.32 г (6.7 ммоль) гидрохлорида гуанидина и 0.16 г (13.4 ммоль) NaN в 6 мл ДМФА прибавляли 0.6 г (3.4 ммоль) халкона **1h**. Реакционную смесь перемешивали

при температуре $\sim 50^{\circ}\text{C}$ 1 ч и обрабатывали, как описано выше. Остаток (0.18 г) анализировали по спектрам ЯМР ^1H и ^{19}F (схема 60, стр. 80). Из водного слоя выпал осадок, который отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Получили соединение **21b**, выход 0.07 г (11%).

ВЫВОДЫ

1. Впервые исследовано взаимодействие полифторированных халконов с диаминами различной структуры – пиперазином, этилендиамином, *о*- и *п*-фенилендиаминами. Показано, что в зависимости от строения диамина взаимодействие может происходить по трем электрофильным центрам – аминодифторирование в полифторированном кольце, присоединение по β -атому углерода двойной связи, сопряженной с карбонильной группой, и реакция по карбонильной группе - как вторичный процесс, приводящий к гетероциклическим соединениям.

2. Представители алифатических и алициклических диаминов – этилендиамин и пиперазин - замещают атомы фтора в перфторфенильных кольцах халконов в отсутствие катализатора, в то время как для менее нуклеофильного *п*-фенилендиамина требуется присутствие сильных оснований и высокополярных растворителей. Наряду с аминодифторированием во всех случаях имеет место присоединение по Михаэлю с образованием аза-аддуктов.

3. Взаимодействие полифторхалконов с *о*-фенилендиамином протекает как 1,4-присоединение по Михаэлю с последующей гетероциклизацией за счет реакции по карбонильной группе и приводит к полифторбензо-1,5-дiazепинам.

4. Обнаружена внутримолекулярная циклизация и перегруппировка полифторзамещенных бензо-1,5-дiazепинов в производные тетрациклического конденсированного соединения – полифторбензимидазохинолина.

5. Показано, что реакции полифторхалконов с гуанидином в присутствии оснований не приводят к устойчивым полифтордиарилпиримидинам, ожидаемым по аналогии с реакциями нефторированных халконов, а протекают с отщеплением полифторфенильных групп. Пентафторбензальацетофенон и его производные образуют 2-амино-4-фенилпиримидин, соответствующие полифторбензолы и впервые обнаруженные в этих реакциях С-аддукты Михаэля - 3-(2-амино-4-фенилпиримидин-5-ил)-3-(4-*R*-2,3,5,6-тетрафтор-фенил)-1-фенилпропан-1-оны.

Бензальполифторацетофеноны и декафторхалкон превращаются в производные коричной кислоты, которые в результате взаимодействия с гуанидином образуют 2-амино-6-арил-5,6-дигидропиримидин-4(1*H*)-оны.

6. Реакции полифторированных халконов с диаминами представляют практический интерес как путь к неизвестным ранее полифторбензодиазепинам и фотохимически активным акрилоламидам на основе аминозамещенных полифторхалконов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dhar, D. N. The chemistry of chalcones and related compounds. - New York, Chichester, Brisbane, Toronto: A Wiley-Interscience Publication, 1981. - 285 p.
2. Dhar, N. D. The chalcones (Review) // J. Proc. Inst. Chem. – 1959. - Vol. 31. - P. 297-312.
3. Cibir, F. R., Doddi, G., Mencarelli, P. Synthesis of a ditopic cyclophane based on the cyclobutane ring by chalcone photocycloaddition // Tetrahedron. – 2003. – Vol. 59. – P. 3455-3459.
4. Rehab, A., Salahuddin, N. Photocrosslinked polymers based on pendant extended chalcone as photosensitive moieties // Polymer. – 1999. – Vol. 40. – P. 2197-2207.
5. Красовицкий, Б. М. Моно- и бифлуорофоры, Харьков: Институт монокристаллов, Изд-во «Фолио», 2002. - 448 с.
6. Devarajegowda, H. C., Sridhar, M. A., Prasad, J. S., Indira, J., Sooryanarayanarao, B., Karat, P. P. Crystal structure of a chalcone derivative // Mol. Cryst. Liq. Cryst. – 2001. - Vol. 369. – P. 145-152.
7. Prasad, Y. R., Kumar, P. R., Smiles, D. J., Babub, P. A. QSAR studies on chalcone derivatives as antibacterial agents against *Bacillus pumilis* // ARKIVOC. - 2008. - Vol. 11. – P. 266-276.
8. Ingale, S., Pathan, T., Mohan, R., Ramaa, C. S. Synthesis and preliminary evaluation of a series of difluorinated chalcones as potential antiproliferative agents in the treatment of breast cancer // Int. J. Drug Design & Discovery. – 2010. - Vol. 1. - № 3. – P. 209-215.
9. Chiaradia, L. D., Mascarello, A., Purificacao, M., Vernal, J., Cordeiro, M. N. S., Zenteno, M. E., Villarino, A., Nunes, R. J., Yunes, R. A., Terenzi, H. Synthetic chalcones as efficient inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* protein tyrosine phosphatase PtpA // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2008. - Vol. 18. - P. 6227–6230.
10. Stewart, V. E., Pollard, C. B. Derivatives of piperazine. IX. Addition to conjugate systems. I // J. Am. Chem. Soc. – 1936. – Vol. 58. - № 10. – P. 1980–1981.

11. Hideg, K., Lloyd, D. Reaction products from α,β -unsaturated ketones and aliphatic diamines or ditiols // J. Chem. Soc. C. – 1971. – P. 3441–3445.
12. Bandyopadhyay, D., Mukherjee, S., Turrubiarres, L. C., Banik, B. K. Ultrasound-assisted aza-Michael reaction in water: A green procedure // Ultrasonics Sonochem. – 2012. – Vol. 19. – P. 969–973.
13. Zhelyazkov, L., Bizhev, A. Diazepine derivatives with probable pharmacological activity // Godishnik na Visshiya Khimikotekhnologicheski Institut. Sofiya - 1974. – Vol. 20. - № 1. – P. 251-258.
14. Lloyd, D., Scheibelein, W., Hideg, K. Further studies of the mixture obtained from reactions between conjugated enones and ethylenediamine, and from conjugated enones and 1-aminopropane // J. Chem. Res. (S). – 1981. – P. 62–63.
15. Rice-Evans, C. A., Miller, N. J., Paganga, G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids // Free Radical Biol. Med. – 1996. – Vol. 20. - № 7. – P. 933-956.
16. Rice-Evans, C. A. Flavonoid antioxidants // Curr. Med. Chem. – 2001. – Vol. 8. - № 7. – P. 797-807.
17. Pietta, P. G. Flavonoids as antioxidants // J. Nat. Prod. – 2000. – Vol. 63. - № 7. – P. 1035-1042.
18. Chan, E. C., Patchareewan, P., Owen, L. W. J. Relaxation to flavones and flavonols in rat isolated thoracic aorta: mechanism of action and structure-activity relationships // Cardiovasc. Pharmacol. – 2000. – Vol. 35. - № 2. – P. 326-333.
19. Zanolli, P., Avallone, R., Baraldi, M. Behavioral characterisation of the flavonoids apigenin and chrysin // Fitoterapia – 2000. – Vol. 71. - № 1. – P. 117-123.
20. Liu, Y. I., Ho, D. K., Cassady, J. M., Cook, V. M., Baird, W. M. Isolation of potential cancer chemopreventive agents from *Eriodictyon californicum* // J. Nat. Prod. – 1992. – Vol. 55. - № 13. – P. 357-363.
21. Fishkin, R. J., Winslow, J. T. Endotoxin-induced reduction of social investigation by mice: interaction with amphetamine and anti-inflammatory drugs // Psychopharmacology. – 1997. – Vol. 132. - № 4. – P. 335-341.
22. Dao, T. T., Chi, Y. S., Kim, J., Kim, H. P., Kim, S., Park, H. Synthesis and inhibitory activity against COX-2 catalyzed prostaglandin production of chrysin derivatives // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2004. – Vol. 14. - № 5. – P. 1165-1167.

23. Patil S. G., Utale P. S., Gholve S. B., Thakur S. D., Pande S. V. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of 6-bromo-4-methoxy-4-(substituted phenyl) iminoflavone // J. Chem. Pharm. Res. – 2012. - Vol. 4. - № 1. – P. 501–507.
24. Kedar, R. M. Synthesis and antimicrobial activity of new Schiff bases // Oriental J. Chem. – 2000. – Vol. 16. - № 2. – P. 335-338.
25. Landquist, J. K. Application as pharmaceuticals // Compr. Heterocyclic Chem. - 1984. - Vol. 1. – P. 143-183.
26. Randall, L. O., Kappel, B. Benzodiazepines. - New York, Raven Press, 1973. - P. 27.
27. Baun, J. R., Pallos, M.F., Baker, R.D. 3978227. US Patent. 1976; Chem. Abstr. – 1977. - Vol. 86. - 5498d.
28. Haris, R. S., Straley, M.J. 1537757. US Patent. 1968; Chem. Abstr. – 1970. – Vol. 73. - 100054W.
29. Krause, N., Hoffmann-Roder, A. Recent advances in catalytic enantioselective Michael additions // Synthesis. – 2001. – P. 171-196.
30. Leonard, J., Diez-Barra, E., Merino, S. Control of asymmetry through conjugate addition reactions // Eur. J. Org. Chem. – 1998. – Vol. 1998. - № 10. – P. 2051–2061.
31. Fan, Q. H., Li, Y. M, Chan, A. S. C. Recoverable catalysts for asymmetric organic synthesis // Chem. Rev. – 2002. – Vol. 102. - № 10. – P. 3385–3466.
32. Bergmann, E. D., Ginsburg, D., Pappo, R. The Michael reaction // Org. React. - 1959. – Vol. 10. – P. 179-555.
33. Орлов В. Д., Колос Н. Н., Яременко Ф. Г., Лаврушин В. Ф. Новые аспекты химии 2,3-дигидро-1*H*-1,5-бензодиазепина // Химия гетероцикл. соед. – 1980. - № 5. - С. 697-700.
34. Insuasty, B., Quiroga, J., Meier, H. Synthesis of fused heterocycles from chalcones and bifunctional amines // Trends in Heterocyclic Chemistry. – 1997. – Vol. 5. – P. 83-89.
35. Hormaza, A., Schollmeyer, D., Meier H. Synthese und kristallstrukturanalyse eines 2,4-diaryl-2,3-dihydro-1*H*-1,5-benzodiazepins // Z. Naturforsch. – 2004. – Vol. 59b. – P. 73–76.
36. Raghu, M., Nagaraj, A., Sanjeeva, Reddy, Ch. Synthesis and biological evaluation of novel methylene-bis-[1,5]- benzodiazepines // J. Heterocyclic Chem. – 2008. – Vol. 45. – P. 1115-1120.

37. Chimirri, A., Gitto, R., Grasso, S., Monforte, A. M., Romeo, G., Zappala, M. Annelated 1,5-benzodiazepines. Part 1. Three, four, and five membered rings // *Heterocycles*. – 1993. – Vol. 36. - № 3. – P. 601-637.
38. Chimirri, A., Gitto, R., Grasso, S., Monforte, A. M., Romeo, G., Zappala, M. Annelated 1,5-benzodiazepines. Part II. Six membered rings // *Heterocycles*. – 1993. – Vol. 36. - № 4. – P. 865-890.
39. Bellantuono, C., Raggi, G., Tognoni, G., Garattini, S. Benzodiazepines: clinical pharmacology and therapeutic use // *Drugs*. – 1980. – Vol. 19. - № 3. – P. 195-219.
40. Bartsch, H., Erker, T. J. Studies on the chemistry of O,N- and S,N-containing heterocycles. 3. Synthesis of 1,5-benzothiazepines with potential CNS activity // *J. Heterocyclic Chem.* – 1988. – Vol. 25. - № 4. – P. 1151-1954.
41. Bassin, Ja. P., Frearson, M. J., Al-Nawwar, K. Benzo[*d*]benzo[2,3][1,4]diazepino[1,7-*b*]isothiazole, a new heterocyclic ring system // *Synth. Commun.* – 2000. – Vol. 30. - № 16. – P. 2961-2965.
42. Яременко, Ф.Г., Орлов, В.Д., Колос, Н.Н., Лаврушин, И.А. Синтез 2,4-дифенил-2,3-дигидро-1*H*-1,5-бензодиазепинов // *Химия гетероцикл. соед.* – 1979. – Vol. 6. - P. 848-851.
43. Ried, W., Stahlhofen, P. Über heterocyclische siebenringsysteme, VI. Umsetzung von *o*-phenylendiamin mit hydroxymethylen-acetophenon bzw. diketen // *Chemische Berichte*. - 1957. – Vol. 90. – № 5. - P. 815-818.
44. Perrin, D. D. Dissociation constants of organic bases in aqueous solution. – London, Butterworths, 1965. - 473 p.
45. Kirk, K.L., Filler, R. Recent Advances in the Biomedical Chemistry of Fluorine-Containing Compounds // *ACS Symposium Series*. – 1996. – Vol. 639. – P. 1-24.
46. Samshuddin, S., Narayana, B., Sarojini, B. K., Yathirajac, H. S., Raghavendra, R. Synthesis, characterization and biological evaluation of functionalized derivatives of versatile synthon 4,4'-difluoro chalcone // *Der Pharma Chemica*. – 2012. – Vol. 4. - № 4. – P. 1445–1457.
47. Al-Jaber, N. A., Bougasim, A. S. A., Karah, M. M. S. Study of Michael addition on chalcones and or chalcone analogues // *J. Saudi Chem. Soc.* – 2012. – Vol. 16. - № 1. – P. 45–53.

48. Wang, H., Zhou, X., Xu, J., Jin, S., Li, Y., Chan, A. S. C. On the mechanism and stereochemistry of the formation of β -lactam derivatives of 2,4-disubstituted-2,3-dihydrobenzo[1,4]diazepines // J. Heterocycl. Chem. – 2001. – Vol. 38. - № 5. – P. 1031-1034.
49. Shaikh, S., Baseer, M. A. Synthesis and antimicrobial activities of some new 2,3-dihydro-1,5-benzodiazepine derivatives // Int. J. Pharm. Sci. Res. – 2013. – Vol. 4. - № 7. – P. 2717-2720.
50. Rodríguez, R., Insuasty, B., Abonía, R., Quiroga, J. Preparation of some light-sensitive 2-nitrophenyl-2,3-dihydro-1*H*-benzodiazepines // ARKIVOC. Commemorative Issue in Honor of Prof. Karsten Krohn on the occasion of his 60th anniversary. – 2004. – Vol. 2004. - № 13. – P. 67-71.
51. Patil, S. G., Utale, P. S., Thakur, S. D., Pande, S. V. Synthesis, characterization and anti-microbial activity of 6-bromo-4-(substituted phenyl) iminoflavone // Der Pharma Chemica. – 2011. – Vol. 3. - № 6. – P. 189-196.
52. Sarda, S.R., Jadhav, W.N., Kolhe, N.B., Landge, M.G., Paward, R.P. Solvent-free one pot synthesis of benzo-[*b*]-1,4-diazepines using reusable sulfamic acid catalyst // J. Iran. Chem. Soc. – 2009. - Vol. 6. - № 3. - P. 477-482.
53. Nagar, D. N., Tushar, Mehta, Shah, V. H. Heterocyclic system containing nitrogen atoms: synthesis, spectral characterization and biological evaluation of 4-aryl-2-(pbenzoylamino phenyl)-3,3,4,5-tetrahydro-[1,5]benzodiazepines // Orient. J. Chem. – 2002. – Vol. 18. - № 3. – P. 543-546.
54. Du, Y., Tian, F. Protic Acidic ionic liquids promoted formation of 1,5-benzodiazepines: remarkable effects of cations and anions on their performances // J. Chem. Res. – 2006. – Vol. 8. – P. 486-489.
55. Du, Y., Tian, F., Zhao, W. [BPy]HSO₄ Acidic ionic liquid as a novel, efficient, and environmentally benign catalyst for synthesis of 1,5-benzodiazepines under mild conditions // Synth. Commun. – 2006. - Vol. 36. - № 12. – P. 1661-1669.
56. Feng, S.-E, Xu, F., Shen, Q. An efficient Synthesis of 1,5-benzodiazepine derivatives by lanthanide trichloride-catalyzed condensation of *o*-phenylenediamine with α,β -unsaturated ketone under mild conditions // Chin. J. Chem. – 2008. – Vol. 26. - № 7. – P. 1163-1167.
57. Pan, X.-Q., Zou, J.-P., Huang, Z.-H., Zhang, W. Ga(OTf)₃-promoted condensation reactions for 1,5-benzodiazepines and 1,5-benzothiazepines // Tetrahedron Lett. – 2008. - Vol. 49. - № 36. – P. 5302-5308.

58. Nardi, M., Cozza, A., Maiuolo L., Oliverio, M., Procopio, A. 1,5-Benzoheteroazepines through eco-friendly general condensation reactions // *Tetrahedron Lett.* - 2011. - Vol. 52. - № 38. - P. 4827–4834.
59. Ganai, B. A., Kumar, S., Andotra, C.S., Kapoor, K. K. $\text{SbCl}_3\text{-Al}_2\text{O}_3$ -Catalyzed, solvent-free, one-pot synthesis of benzo[*b*]1,4-diazepines // *Synth. Commun.* - 2006. - Vol. 36. - № 6. - P. 803-807.
60. Kodomari, M., Noguchi, T., Aoyama, T. Solvent-free synthesis of 1,5-benzothiazepines and benzodiazepines on inorganic supports // *Synth. Commun.* - 2004. - Vol. 34. - № 10. - P. 1783-1790.
61. Escobar, C. A., Donoso-Tauda, O., Araya-Maturana, R., Sicker, D. Synthesis of 1,5-benzodiazepines with unusual substitution pattern from chalcones under solvent-free microwave irradiation conditions // *Synth. Commun.* - 2008. - Vol. 39. - № 1. - P. 166–174.
62. Dulawat, S. S., Roy, R. S., Chundawat, J. S., Chundawat, S. S. Microwave-assisted synthesis of 2,4-diaryl-2,3-dihydro-1*H*-1,5-benzodiazepines on solventless inorganic solid support and their antibacterial activities // *Afinidad.* - 2008. - Vol. 65. - № 537. - P. 404-409.
63. Goswami, S., Hazra, A., Jana, S. New access to the one-pot solvent-free synthesis of 4,5-dihydro-pyrido[2,3-*b*][1,4]diazepines and 2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]diazepines by microwave irradiation // *J. Heterocyclic Chem.* - 2009. - Vol. 46. - № 5. - P. 861-865.
64. Nagaraja, G. K., Vaidya, V. P., Rai, K. S., Mahadevan, K. M. An efficient synthesis of 1,5-thiadiazepines and 1,5-benzodiazepines by microwave-assisted heterocyclization // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements.* - 2006. - Vol. 181. - № 12. - P. 2797-2806.
65. Kamble, R. R., Sudha, B. S. A rapid and convenient synthetic route to novel 1,5-benzodiazepine derivatives of 5-methyl-3-phenyl-2-oxo- Δ^4 -1,3,4-oxadiazolines from *p*-acetylphenylsydnone and their pharmacological activity // *Chin J. Chem.* - 2006. - Vol. 24. - № 1. - P. 79-84.
66. Loupy, A., Perreux, L., Liagre, M., Burle, K., Moneuse, M. Reactivity and selectivity under microwaves in organic chemistry. Relation with medium effects and reaction mechanisms // *Pure Appl. Chem.* - 2001. - Vol. 73. - № 1. - P. 161–166.
67. Kanagarajan, V. Thanusu, J., Gopalakrishnan M. A green chemical approach towards the «one-pot» synthesis, spectral characterization and *in Vitro* antibacterial and antifungal

activities of morpholino pyrimidines // J. Korean Chem. Soc. – 2009. – Vol. 53. - № 6. – P. 731-741.

68. Ballell, L., Field, R. A., Chung, G. A. C., Young, R. J. New thiopyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine derivatives as antimycobacterial agents // J. Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2007. – Vol. 17. - № 5. – P. 1736-1740.

69. Rao, M.S., Esho, N., Sergeant, C., Dembinski, R. 5-*Endo-dig* electrophilic cyclization of α -alkynyl carbonyl compounds: synthesis of novel bicyclic 5-iodo- and 5-bromofuranopyrimidine nucleosides // J. Org. Chem. – 2003. – Vol. 68. - № 17. – P. 6788-6790.

70. Miyazaki, Y., Matsunaga, S., Tang, J., Maeda, Y., Nakano, M., Philippe, R. J., Shibahara, M., Liu, W., Sato, H., Wang, L., Nolte, R. T. Novel 4-amino-furo[2,3-*d*]pyrimidines as Tie-2 and VEGFR2 dual inhibitors // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2005. – Vol. 15. - № 9. – P. 2203-2207.

71. Breault, G. A., Pease, J. E. Патент WO 0012485 (A1). 2000.

72. Venu, T. D., Khanum, S. A., Firdouse, A., Manuprasad, B. K., Shashikanth, S., Mohamed, R., Vishwanth, B. S. Synthesis and anti inflammatory activity of 2-(2-aroylaroxy)-4,6-dimethoxy pyrimidines // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2008. – Vol. 18. - № 15. – P. 4409-4412.

73. Nofal, Z. M., Fahmy, H. H., Zarea, E. S., El-Eraky, W. Synthesis of new pyrimidine derivatives with evaluation of their anti-inflammatory and analgesic activities // Acta Pol. Pharm. – 2011. – Vol. 68. - № 4. – P. 507-517.

74. Varaprasad, C. V., Ramasamy, K. S., Girardet, J. L., Gunic, E., Lai, V., Zhong, W., An, H., Hong, Z. Synthesis of pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine nucleoside derivatives as potential anti-HCV agents // Bioorg. Chem. – 2007. – Vol. 35. - № 1. – P. 25-34.

75. Malik, V., Singh, P., Kumar, S. Unique chlorine effect in regioselective one-pot synthesis of 1-alkyl-/allyl-3-(*o*-chlorobenzyl) uracils: anti-HIV activity of selected uracil derivatives // Tetrahedron. – 2006. – Vol. 62. - № 25. – P. 5944-5951.

76. Biagi, G., Costantini, A., Costantino, L., Giorgi, I., Livi, O., Pecorari, P., Rinaldi, M., Scartoni, V. Synthesis and biological evaluation of new imidazole, pyrimidine, and purine derivatives and analogs as inhibitors of xanthine oxidase // J. Med. Chem. – 1996. – Vol. 39. - № 13. – P. 2529-2535.

77. Babizhayev, M. A. Biological activities of the natural imidazole containing peptidomimetics n-acetylcarnosine, carbinine and L-carnosine in ophthalmic and skin care products // *Life Sci.* – 2006. – Vol. 78. - № 20. – P. 2343-2357.

78. Kumar, N., Chauhan, A., Drabu, S. Synthesis of cyanopyridine and pyrimidine analogues as new anti-inflammatory and antimicrobial agents // *Biomed. Pharmacother.* – 2011. – Vol. 65. - № 5. – P. 375-380.

79. Thakur, D. S., Rajak, H., Kumar, P., Vaishnav, Y. Synthesis of some novel 4-(4-chlorophenyl)-6-p-tolyl-(+)-pyrimidine derivatives and their anticonvulsant activity // *Acta Pol. Pharm.* – 2011. – Vol. 68. - № 6. – P. 993-997.

80. Siddiqui, A. A., Rajesh, R., Mojahid-Ul-Islam, Alagarsamy, V., De Clercq, E. Synthesis, antiviral, antituberculotic, and antibacterial activities of some novel, 4-(4-substituted phenyl)-6-(4-nitrophenyl)-2-(substituted imino)pyrimidines // *Arch. Pharm. Chem.* – 2007. – Vol. 340. - № 2. – P. 95-102.

81. Mokale, S. N., Shete, M. T., Shaikh, S. I., Shinde, D. B. Synthesis and hypolipidemic activity of novel 2-(4-(2-amino-6-(4-substituted phenyl)pyrimidin-4-yl)-2-substituted phenoxy)acetic acid derivatives // *Chem. Biol. Drug. Des.* – 2013. – Vol. 79. - № 4. – P. 548-552.

82. Patle, S. K., Kawathekar, N., Zaveri, M., Kamaria, P. Synthesis and evaluation of 2,4,6-trisubstituted pyrimidine derivatives as novel antileishmanial agents // *Med. Chem. Res.* – 2013. – Vol. 22. - № 4. – P. 1756-1761.

83. Yejella, R. P., Atla, S. R. A study of anti-inflammatory and analgesic activity of new 2,4,6-trisubstituted pyrimidines // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. – 2011. – Vol. 59. - № 9. – P. 1079-1082.

84. Rahaman, S. A., Prasad, Y. R., Kumar, K. P. Synthesis and in vitro antibacterial activity of some novel 2-amino-4, 6-d derivatives // *J. Sci. I. R. Iran.* – 2011. – Vol. 22. - № 1. – P. 27-31.

85. Prasad, Y. R., Rahaman, S. A. Anti-histamine activity of newly synthesized pyrimidines // *Int. J. Chem. Sci.* – 2008. – Vol. 6. - № 4. – P. 2038-2044.

86. Hussain, T., Siddiqui, H. L., Zia-ur-Rehman, M., Yasinzai, M. M., Parvez, M. Anti-oxidant, anti-fungal and anti-leishmanial activities of novel 3-[4-(1*H*-imidazol-1-yl)phenyl]prop-2-en-1-ones // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 44. - № 11. – P. 4654-4660.

87. Bukhari, M. H., Ahmad, M., Hussain, T., Umar, S., Ahmad, N. Synthesis and biological studies of a novel series of 4-(4-(1*H*-imidazol-1-yl)phenyl)-6-arylpyrimidin-2-amines // *Med. Chem. Res.* – 2013. – Vol. 22. - № 11. – P. 5248-5254.
88. Solankee, A., Patel, K., Patel, R. A facile synthesis and studies of some new chalcones and their derivatives based on heterocyclic ring // *E-J. Chem.* – 2012. – Vol. 9. - № 4. – P. 1897-1905.
89. Solankee, A. N., Patel, K. P., Patel, R. B. A convenient synthesis of chalcones, aminopyrimidines and phenylpyrazolines // *Der Chemica Sinica.* – 2012. – Vol. 2. - № 5. – P. 1-7.
90. Bukhari, M. H., Siddiqui, H. L., Ahmad, M., Hussain, T., Moloney, M. G. Synthesis and anti-bacterial activities of some novel pyrazolobenzothiazine-based chalcones and their pyrimidine derivatives // *Med. Chem. Res.* – 2012. – Vol. 21. - № 10. – P. 2885-2895.
91. Yin, X. J., Zheng, L., Li, Y., Yin S. F. Synthesis and calming activity of 2-amino-4-(4- β -D-allo-pyranoside-phenyl)-6-3(4)-substituted phenylpyrimidines // *Chem. Nat. Compd.* – 2010. – Vol. 46. - № 5. – P. 779-782.
92. Patel, A. A., Mehta, A. G. Synthesis of novel heterocyclic compounds and their biological evaluation // *Der Pharma Chemica.* – 2010. – Vol. 2. - № 1. – P. 215-223.
93. Thanusu, J., Kanagarajan, V., Gopalakrishnan, M. Synthesis and spectral analysis of an array of novel 4-(4-morpholinophenyl)-6-aryl-pyrimidin-2-amines // *J. Chil. Chem. Soc.* - 2010. – Vol. 55. - № 4. – P. 511-514.
94. Patel, D., Kumari, P., Patel, N. B. In vitro antimicrobial and antimycobacterial activity of some chalcones and their derivatives // *Med. Chem. Res.* – 2013. – Vol. 22. - № 2. – P. 726-744.
95. Solankee, A., Prajapati, Y. Synthesis and biological evaluation of some new fluorine containing s-triazine based chalcones and its derivatives // *Rasayan J. Chem.* – 2009. – Vol. 2. - № 1. – P. 9-14.
96. Solankee, A., Kapadia, K., Ćirić, A., Soković, M., Doytchinova, I., Geronikaki, A. Synthesis of some new S-triazine based chalcones and their derivatives as potent antimicrobial agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45. - № 2. – P. 510-518.
97. Solankee, A., Kapadia, K., Solankee, P., Prajapati, Y., Patel, H., Solankee, S. Synthesis and studies of some novel s-triazine based aminopyrimidines, isoxazoles and 1,5-benzothiazepines // *Ind. J. Chem.* - 2007. – Vol. 46B. - № 10. – P. 1707-1712.

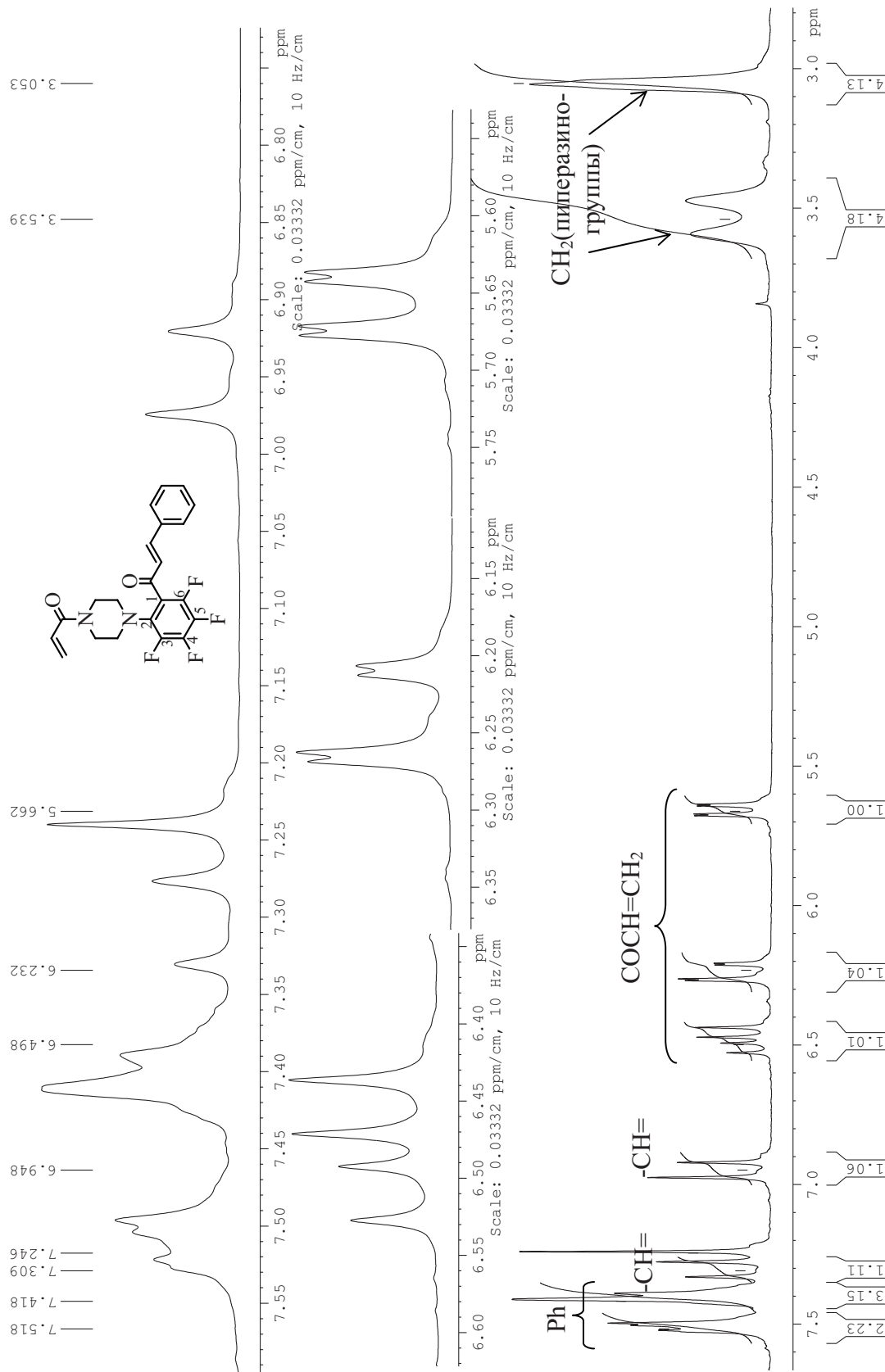
98. Solankee, A., Lad, S., Solankee, S., Patel, G. Chalcones, pyrazolines and aminopyrimidines as antibacterial agents // Ind. J. Chem. - 2009. – Vol. 48B. - № 10. - P. 1442-1446.
99. Sharma, C., Sharma, S., Hussain, N., Talesara, G. L. Synthesis and antimicrobial activity of some new phthalimidoxy derivatives of triazine containing pyrimidine and isoxazol // J. Ind. Council Chem. - 2009. - Vol. 26. - № 1. – P. 31-36.
100. Solankee, A., Thakor, I. Synthesis of pyrazolines, isoxazolines and aminopyrimidines as biological potent agents // Ind. J. Chem. – 2006. – Vol. 45B. - № 2. – P. 517-522.
101. Solankee, A., Patel, J. Synthesis of chalcones, pyrazolines, amino pyrimidines and pyrimidinethiones as antibacterial agents // Ind. J. Chem. – 2004. – Vol. 43B. - № 7. – P. 1580-1584.
102. Nagaraj, A., Reddy, C. S. Synthesis and biological study of novel bis-chalcones, bis-thiazines and bispyrimidines // J. Iran. Chem. Soc. – 2008. – Vol. 5. - № 7. – P. 262-267.
103. Varga, L., Nagy, T., Kövesdi, I. Benet-Buchholz, J., Dormán, G., Üрге, L., Darvas, F. Solution-phase parallel synthesis of 4,6-diaryl-pyrimidine-2-ylamines and 2-amino-5,5-disubstituted-3,5-dihydro-imidazol-4-ones via a rearrangement // Tetrahedron. – 2003. – Vol. 59. - № 5. – P. 655-662
104. Nagle, P. S., Pawar, Y. A., Sonawane, A. E., Bhosale, S. M., More, D. H. Synthesis, characterisation and *in silico* studies of 2, 4, 6 trisubstituted pyrimidine containing thymol as a selective adenosine A1 receptor antagonists // J. Pharmacy Res. – 2011. – Vol. 4. - № 11. – P. 3915-3918.
105. Vyas, D. H., Tala, S. D., Akbari, J. D., Dhaduk, M. F., Joshi, H. S. Synthesis and biological evaluation of some aminopyrimidines and pyranones // Ind. J. Het. Chem. - 2008. – Vol. 18. – P. 187-188.
106. Agarwal, P. K., Sharma, S. K., Sawant, D., Kundu, B. Application of the Pictet-Spengler reaction to aryl amine-based substrates having pyrimidine as a *p*-nucleophile: synthesis of pyrimidoquinolines with structural analogy to benzonaphthyridines present in alkaloids // Tetrahedron. – 2009. – Vol. 65. - № 6. – P. 1153-1161.
107. Patel, N. B., Patel, H. R. Synthesis of 5-ethyl pyridin-2-ethanol analogs and pharmacological studies // Arkivoc. - 2009. – № 12. – P. 302-321.

108. Patel, D. H., Chikhalia, K. H., Shah, N. K., Patel, D. P., Kaswala, P. B., Buha V. M. Design, synthesis and antimicrobial study of some pyrimidine derivatives // *Pharmaceutical Chem. J.* – 2010. - Vol. 44. - № 2. - P. 94-98.
109. Anand, N., Singh, P., Sharma, A., Tiwari, S., Singh, V., Singh, D. K., Srivastava, K. K., Singh, B. N., Tripathi, R. P. Synthesis and evaluation of small libraries of triazolylmethoxy chalcones, flavanones and 2-aminopyrimidines as inhibitors of mycobacterial FAS-II and PknG // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 20. - № 17. – P. 5150–5163.
110. Sharma, M., Chauhan, K., Shivahare, R., Vishwakarma, P., Suthar, M. K., Sharma, A., Gupta, S., Saxena, J. K., Lal, J., Chandra, P., Kumar, B., Chauhan, P. M. Discovery of a new class of natural product-inspired quinazolinone hybrid as potent antileishmanial agents // *J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 56. - № 11. – P. 4374-4392.
111. Sharma, M., Chaturvedi, V., Manju, Y. K., Bhatnagar, S., Srivastava, K., Puri, S. K., Chauhan, P. M. S. Substituted quinolinyl chalcones and quinolinylpyrimidines as a new class of anti-infective agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44. - № 5. – P. 2081-2091.
112. Tyagi, V., Khan, S., Shivahare, R., Srivastava, K., Gupta, S., Kidwai, S., Srivastava, K., Puri, S. K., Chauhan, P. M. A natural product inspired hybrid approach towards the synthesis of novel pentamidine based scaffolds as potential anti-parasitic agents // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – Vol. 23. - № 1. – P. 291-296.
113. Mokale, S. N., Elgire, R. D., Sakle, N. S., Shinde, D. B. Microwave-assisted synthesis, hypolipidemic and hypoglycemic activity of some novel 2-(4-(2-amino-6-(4-substituted phenyl)-pyrimidin-4-yl)-phenoxy)-2-methyl propanoic acid derivatives // *Arch. Pharm.* – 2012. – Vol. 345. - № 1. – P. 22–27.
114. Thanh, N. D., Mai, N. T. T. Synthesis of N-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl-N'-(4',6'-diarylpyrimidin-2'-yl)thioureas // *Carbohydr. Res.* – 2009. – Vol. 344. - № 17. – P. 2399-2405.
115. Meenakshisundaram, S. P., Gopalakrishnan, M., Nagarajan, S., Sarathi, N. Oxalic acid catalysed chromium(VI) oxidation of some 2-amino-4,6-diarylpyrimidines // *Catalysis Communications.* – 2007. – Vol. 8. - № 4. – P. 713-718.
116. Keri, R. S., Hosamani, K. M., Shingalapur, R. V., Hugar, M. H. Analgesic, anti-pyretic and DNA cleavage studies of novel pyrimidine derivatives of coumarin moiety // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45. - № 6. – P. 2597-2605.

117. Kathiriya, P. J., Purohit, D. M. Synthesis and antimicrobial activity of 2-{4'-[(6"-aryl)2"-amino-3",4"-dihydro-pyrimidine-4"-yl]-phenyl amino}-6-[bis (2'''-chloroethyl) amino]-4-methoxy-1,3,5-triazine // J. Chem. Pharm. Res. – 2012. – Vol. 4. - № 1. – P. 383-386.
118. Shalaby, A. F. A., Abdulla, M. M., Amr, A. E. G. E., Hussain, A. A. Synthesis, reactions, and anti-arrhythmic activity of substituted heterocyclic systems using 5-chloroanisic acid as starting material // Monatshefte für Chemie. – 2007. – Vol. 138. - № 10. – P. 1019-1027.
119. Reddy, A. V. R., Subramanian, K., Krishnasamy, V., Ravichandran, J. Synthesis, characterization and properties of novel polymers containing pendant photocrosslinkable chalcone moiety // Eur. Polym. J. – 1996. – Vol. 32. - № 8. – P. 919-926.
120. Шмуйлович, К. С., Орлова, Н. А., Шелковников, В. В. Синтез акрилоильных производных полифторхалконов // Изв. АН. Сер. хим. – 2011. - № 8. - С. 1750-1752.
121. Loughnot, D. J., Ritzenthaler, D., Carre, C., Fouassier, J. P. A new gated system for two-photon holographic recording in the near infrared. // J. Appl. Phys. – 1988. – Vol. 63. - № 10. – P. 4841-4848.
122. Бородина, Е. А., Орлова, Н. А., Шелковников, В. В. Синтез (N-акрилоил)-пиперазинозамещенных полифторхалконов // Изв. АН. Сер. хим. – 2013. - № 10. – С. 2226-2223.
123. Орлова, Н. А., Майор, Е. Ф., Герасимова, Т. Н. Реакции полифторзамещенных халконов с нуклеофильными реагентами // Изв. Сиб. отд. АН СССР. Сер. хим. наук. – 1989. - № 3. – С. 117-123.
124. Kobrina L. S. Nucleophilic Substitution in Polyfluoroaromatic compounds // Fluor. Chem. Revs. - 1974. - V. 7. - P. 1-114.
125. Герасимова, Т. Н., Фокин, Е. П. Полифторароматические монокарбонильные соединения // Успехи химии. – 1980. – Т. 49. - № 6. – С. 1057-1078.
126. Бородина, Е. А., Орлова, Н. А. Взаимодействие полифторхалконов с *о*- и *п*-фенилендиаминами. Синтез и внутримолекулярные превращения полифторзамещенных 2,4-диарил-2,3-дигидро-1*H*-1,5-дiazепинов. ЖОрХ // - 2015. - Т. 51. - № 2. – С. 263-270.
127. Шмуйлович К. С., Орлова Н. А., Береговая И. В., Шелковников В. В. Взаимодействие полифторированных халконов с *о*-аминотиофенолом и его цинковой солью // Изв. АН. Сер. хим. – 2011. - № 2. – С. 353-358.

128. Borodina, E. A., Orlova, N. A., Kargapolova, I. Yu., Gatilov, Yu. V.. Polyfluorinated 2,4-diaryl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepines: Synthesis and new rearrangement into polyfluorodihydrobenzimidazo[1,2-a]quinolines. *Journal of Fluorine Chemistry* // - 2014. - Vol. - 162. - P. - 66–70.
129. Schwarzer, A., Weber, E. (E)-1,3-Bis(2,3,4,5,6-penta-fluoro-phen-yl)prop-2-en-1-one // *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online*. – 2010. – V. 66. – o1931.
130. Baseer, M. A., Khan, A. J. One-Pot synthesis of 1, 5-benzodiazepine derivatives catalyzed by TBAB under mild conditions // *E-J. Chem.* – 2012. – Vol. 9. - № 1. – P. 407–414.
131. Filler, R., Beaucaire, V. D., Kang, H. H. Polyfluoroaryl carbonyl chemistry. Benzalacetophenones // *J. Org. Chem.* – 1975. – Vol. 40. - № 7. – P. 935-939.
132. Breuker, K., Van der Plas, H. C. Occurrence of an SN(ANRORC) mechanism in the Chichibabin amination of 4-phenylpyrimidine // *J. Org. Chem.* – 1979. – Vol. 44. - № 25. – P. 4677–4680.
133. Bejugam, M., Hosahalli, S., Mahalingam, N. Patent: WO2014/125426 (A1). 2014.
134. James, J. H., Peach, M. E., Williams, Ch. R. Reactions of some fluoroaromatics with the ethoxide anion // *J. Fluorine Chem.* – 1985. - Vol. 27. - № 1. – P. 91–104.
135. Mirza-Aghayan, M., Baie Lashaki, T., Rahimifard, M., Boukherroub, R., Tarlani, A. A. Amino-Functionalized MCM-41 Base-Catalyzed One-Pot Synthesis of 2-Amino-5,6-dihydropyrimidin-4(3H)-ones // *J. Iran. Chem. Soc.* – 2011. - Vol. 8. - № 1. – P. 280-286.
136. Родионов, П. П., Шейн, С. М. Нуклеофильное замещение в полифторароматическом ряду. IV. Реакции полифторзамещенных производных бензола с пиперидином // *Изв. Сиб. отд. АН СССР. Сер. хим. наук.* – 1971. - № 3. – С. 86-90.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Рис. 1. Спектр ЯМР ¹H 1-[2-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-3,4,5,6-тетрафторфенил]-3-фенил-проп-2-ен-1-он (9b).

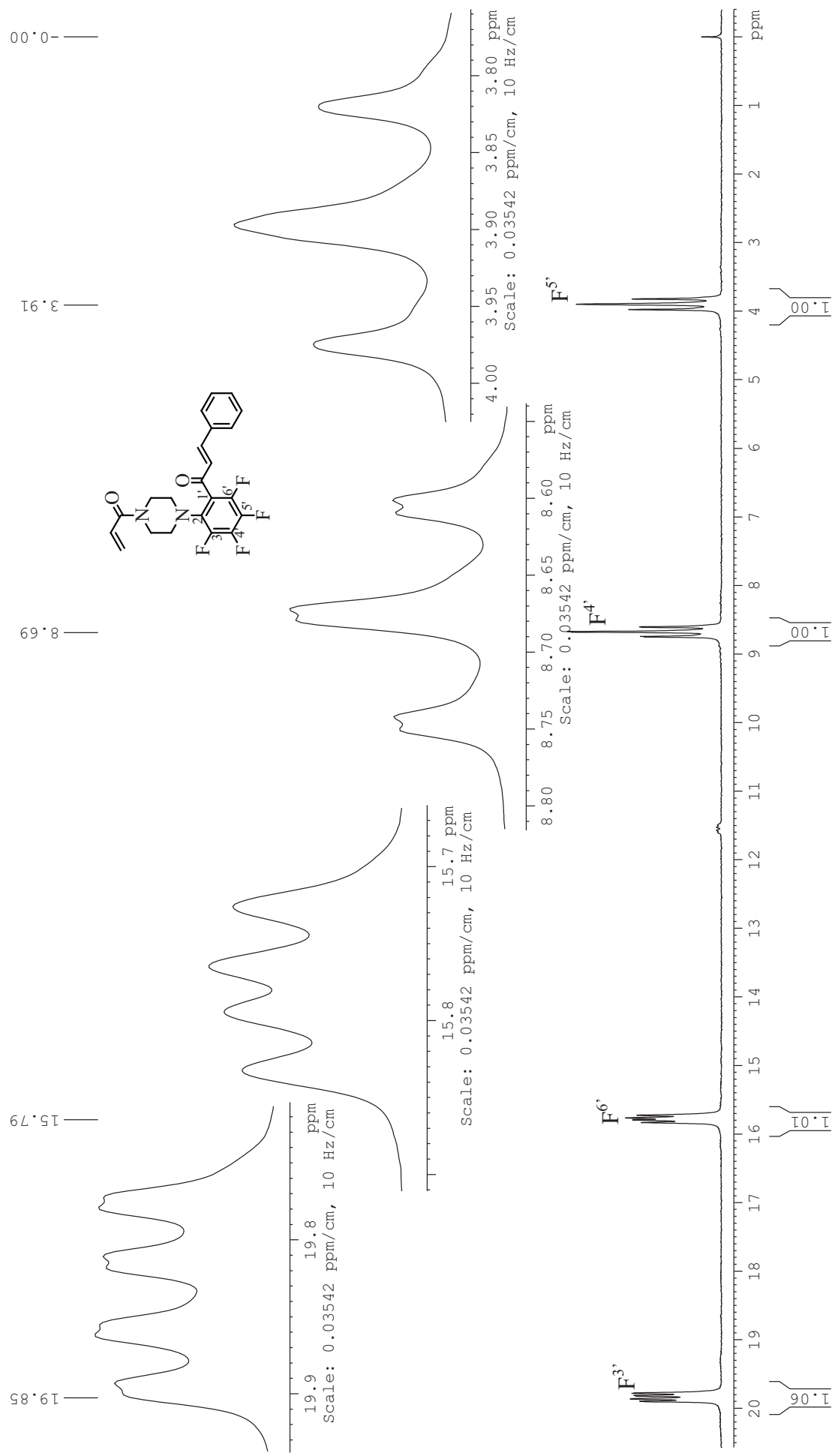


Рис. 2. Спектр ЯМР ¹⁹F 1-[2-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-3,4,5,6-тетрафторфенил]-3-фенилпроп-2-ен-1-он (**9b**).

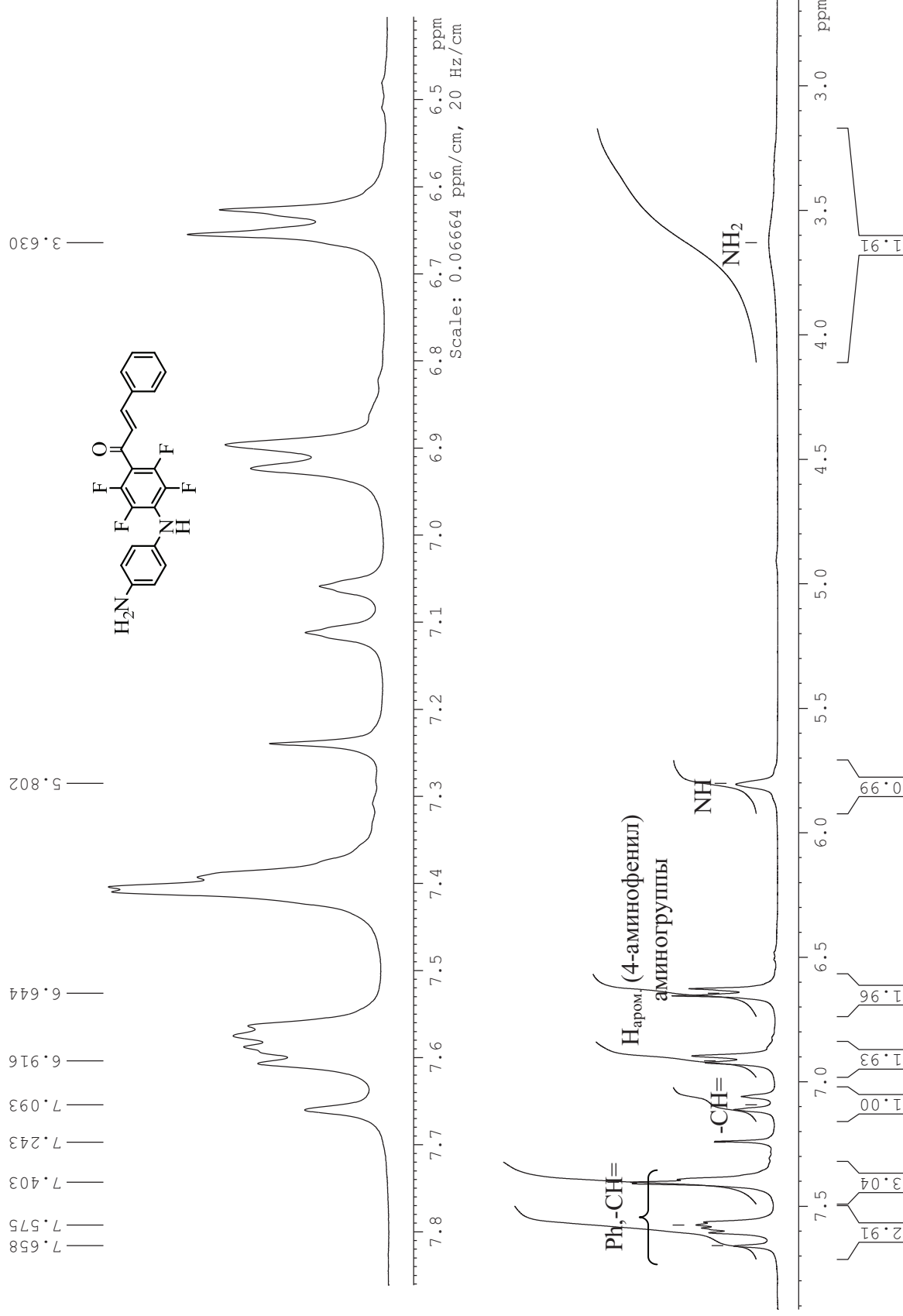


Рис. 3. Спектр ЯМР ¹H 1-(4-[(4-аминофенил)амино]-2,3,5,6-тетрафторфенил)-3-фенилпроп-2-ен-1-она (13b).

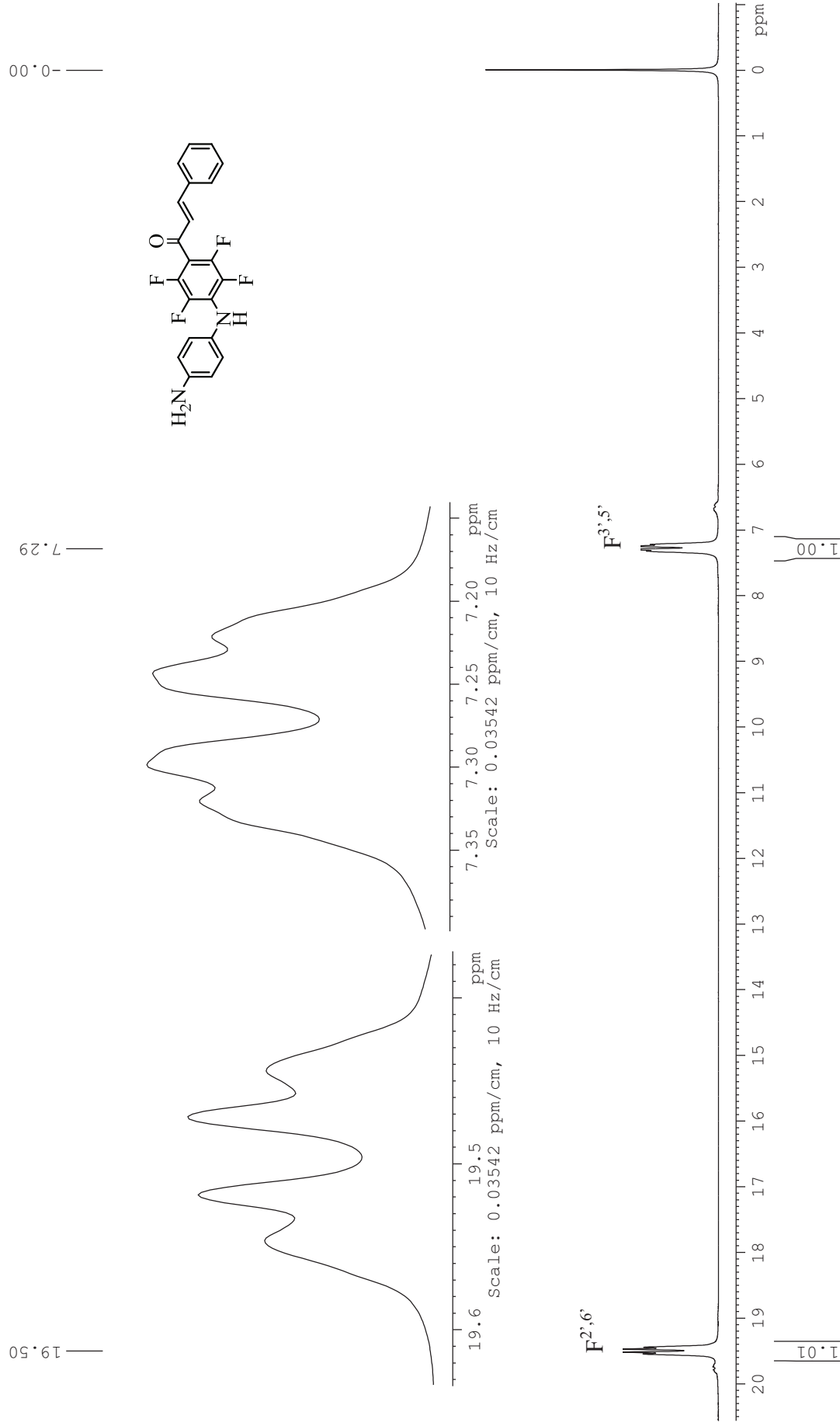


Рис. 4. Спектр ЯМР ^{19}F 1-((4-((4-аминофенил)амино)-2,3,5,6-тетрафторфенил)-3-фенилпроп-2-ен-1-ил)бена (**13b**).

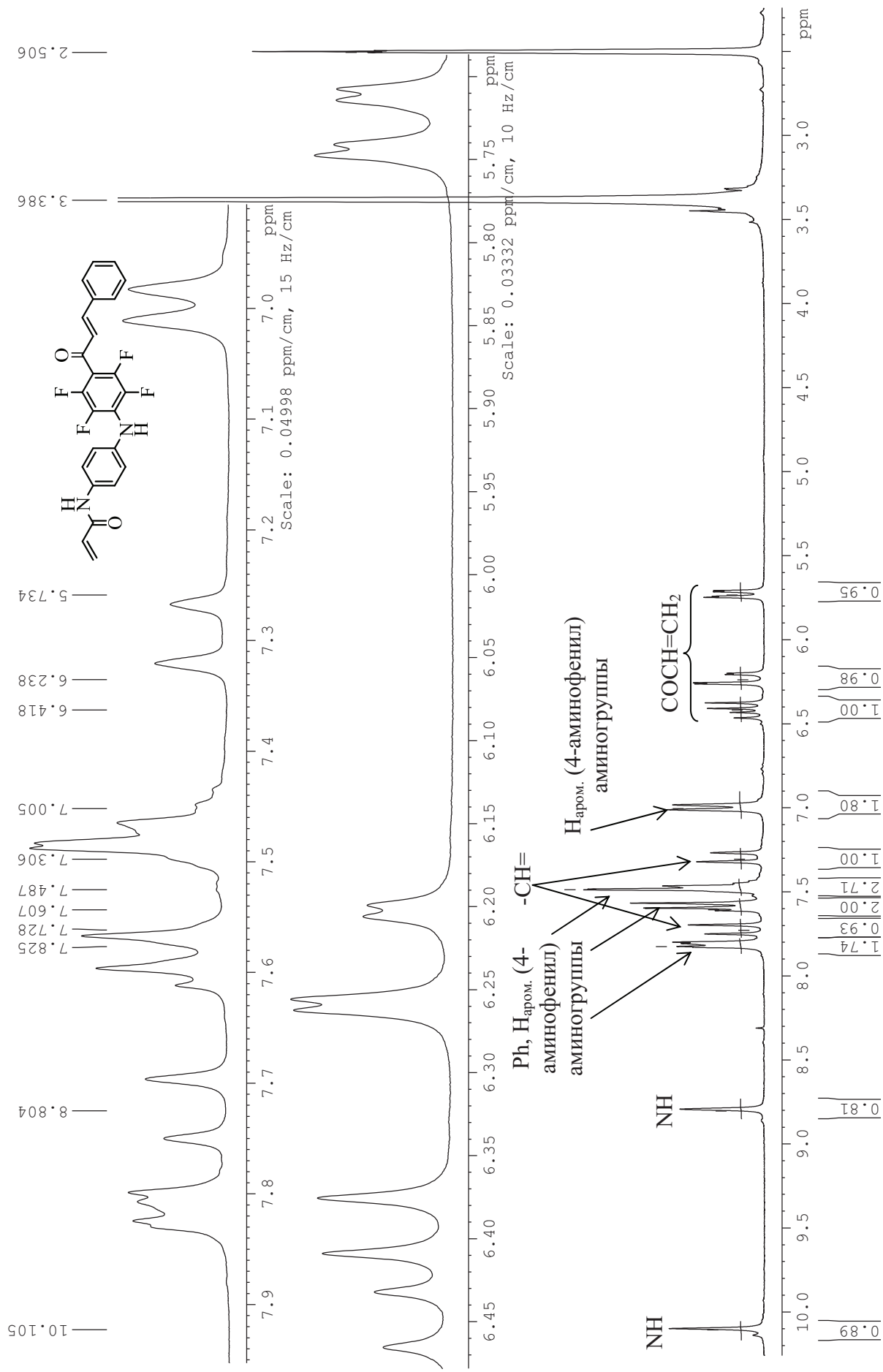


Рис. 5. Спектр ЯМР $^1\text{H N}$ N-(4-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(3-фенилпроп-2-еноил)фениламино)фенил)проп-2-енамида (**17b**).

Рис. 6. Спектр ЯМР ^{19}F N-(4-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(3-фенилпроп-2-еноил)фениламино)фенил)проп-2-енамида (17b).

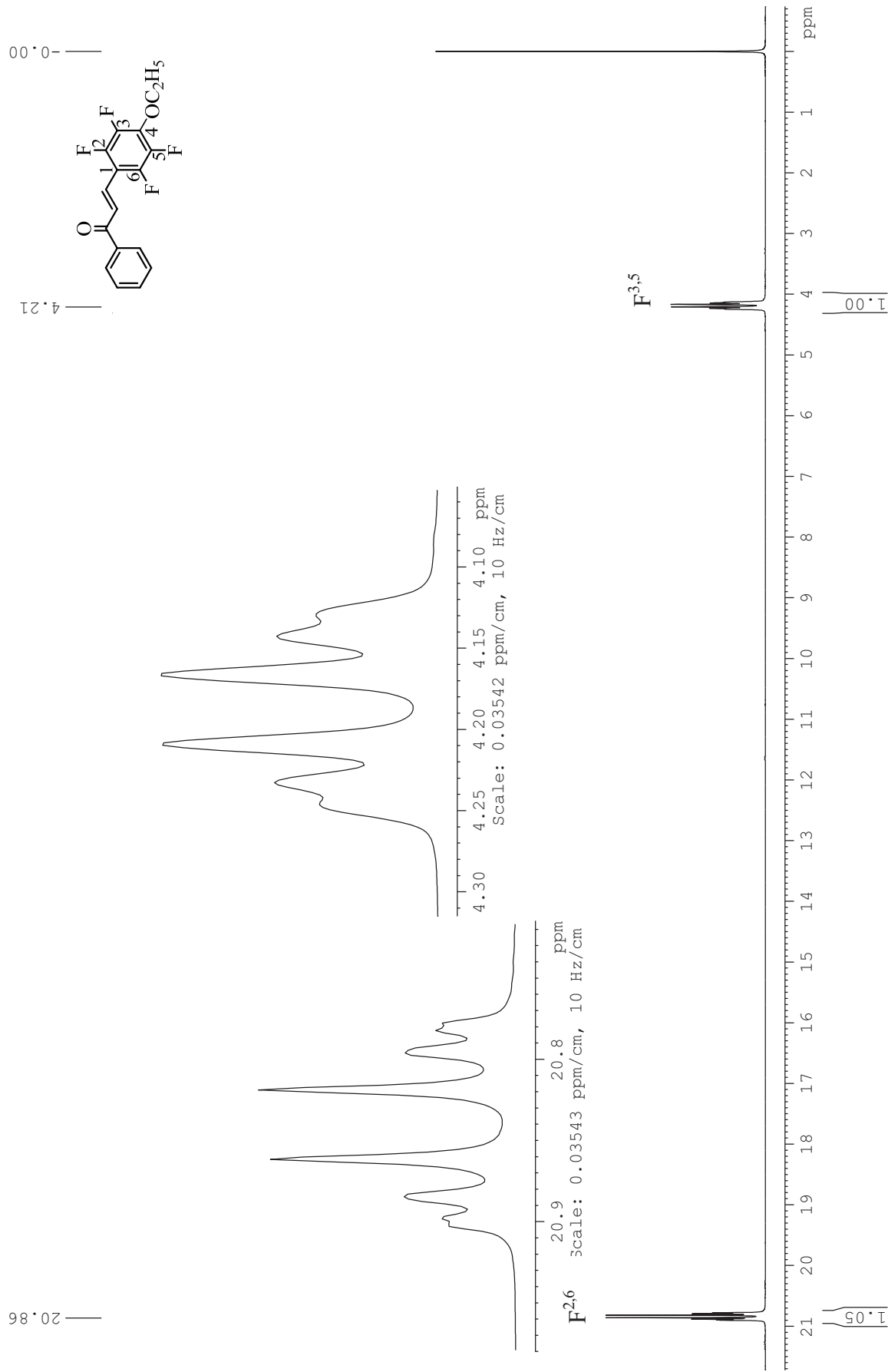
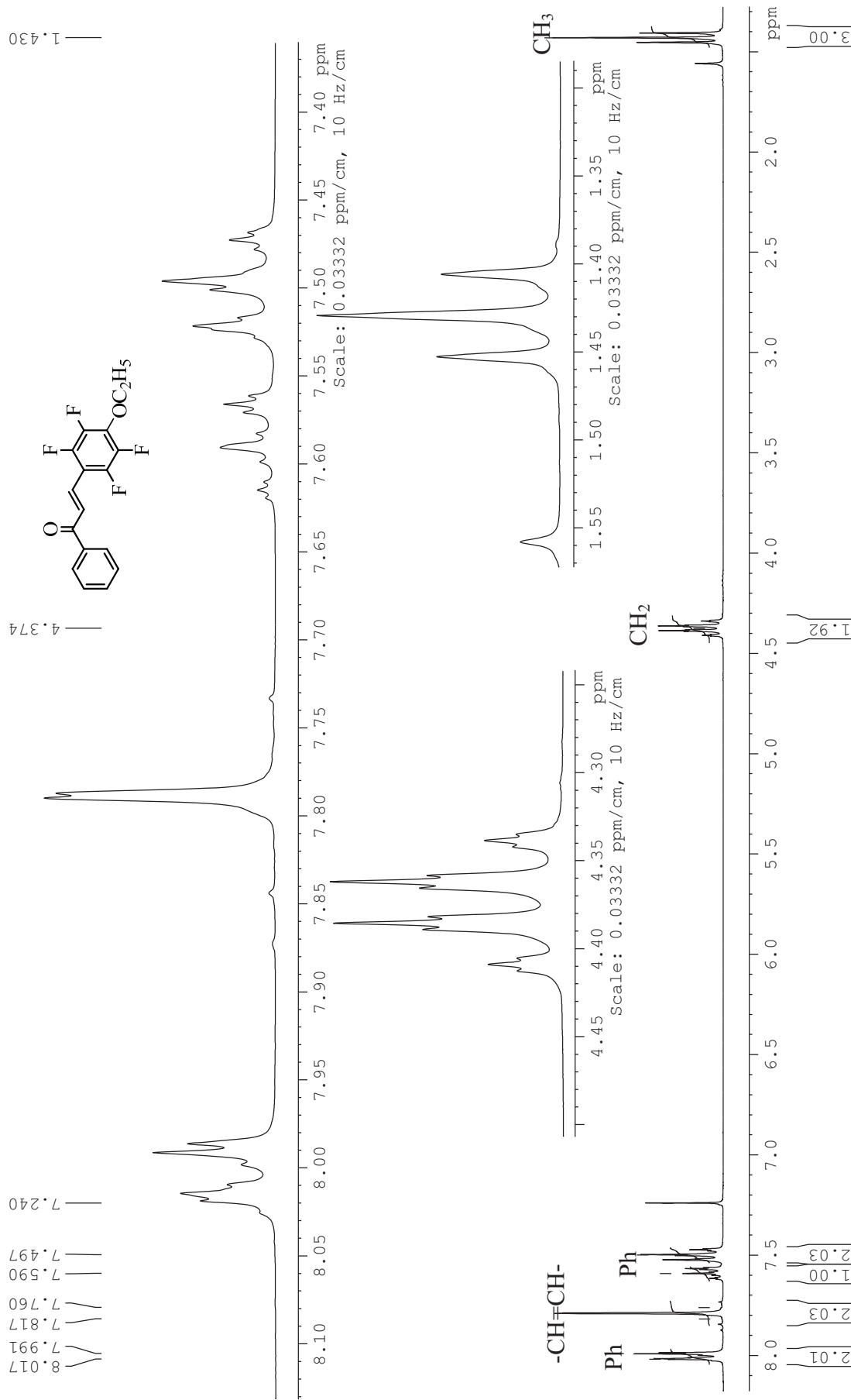


Рис. 7. Спектр ЯМР ^{19}F 3-(4-этокси-2,3,5,6-тетрафторфенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она (**7a**).

Рис. 8. Спектр ЯМР ¹H 3-(4-этокси-2,3,5,6-тетрафторфенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она (7a).

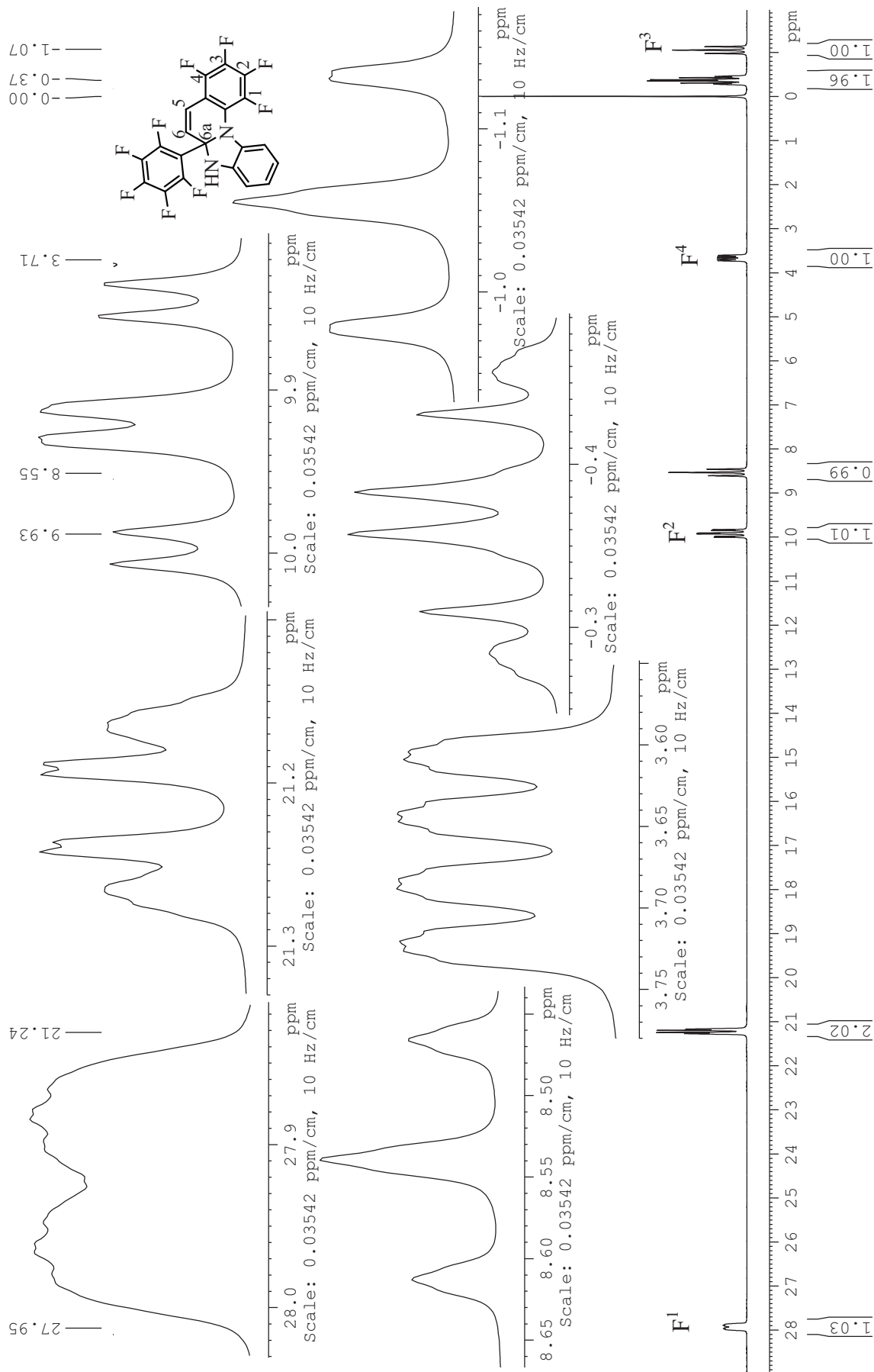


Рис. 9. Спектр ЯМР ^{19}F 1,2,3,4-тетрафторфенил-6a-пентафторфенил-7-дигидробензимидазо[1,2-a]хинолина **14c**.

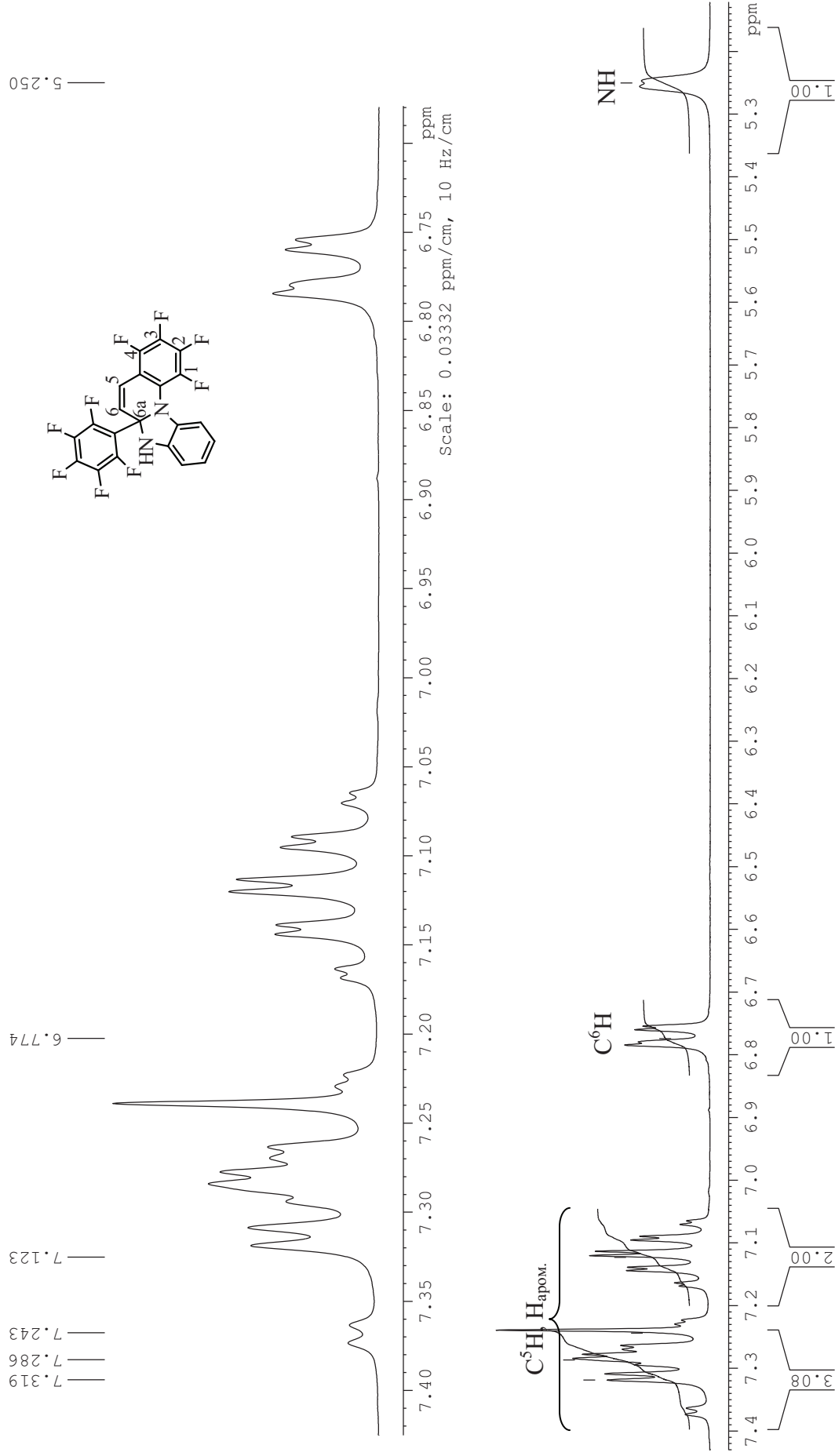


Рис. 10. Спектр ЯМР ^1H N 1,2,3,4-тетрафторфенил-6a-пентафторфенил-7-дигидробензимидазо[1,2-a]хинолина (**14c**).

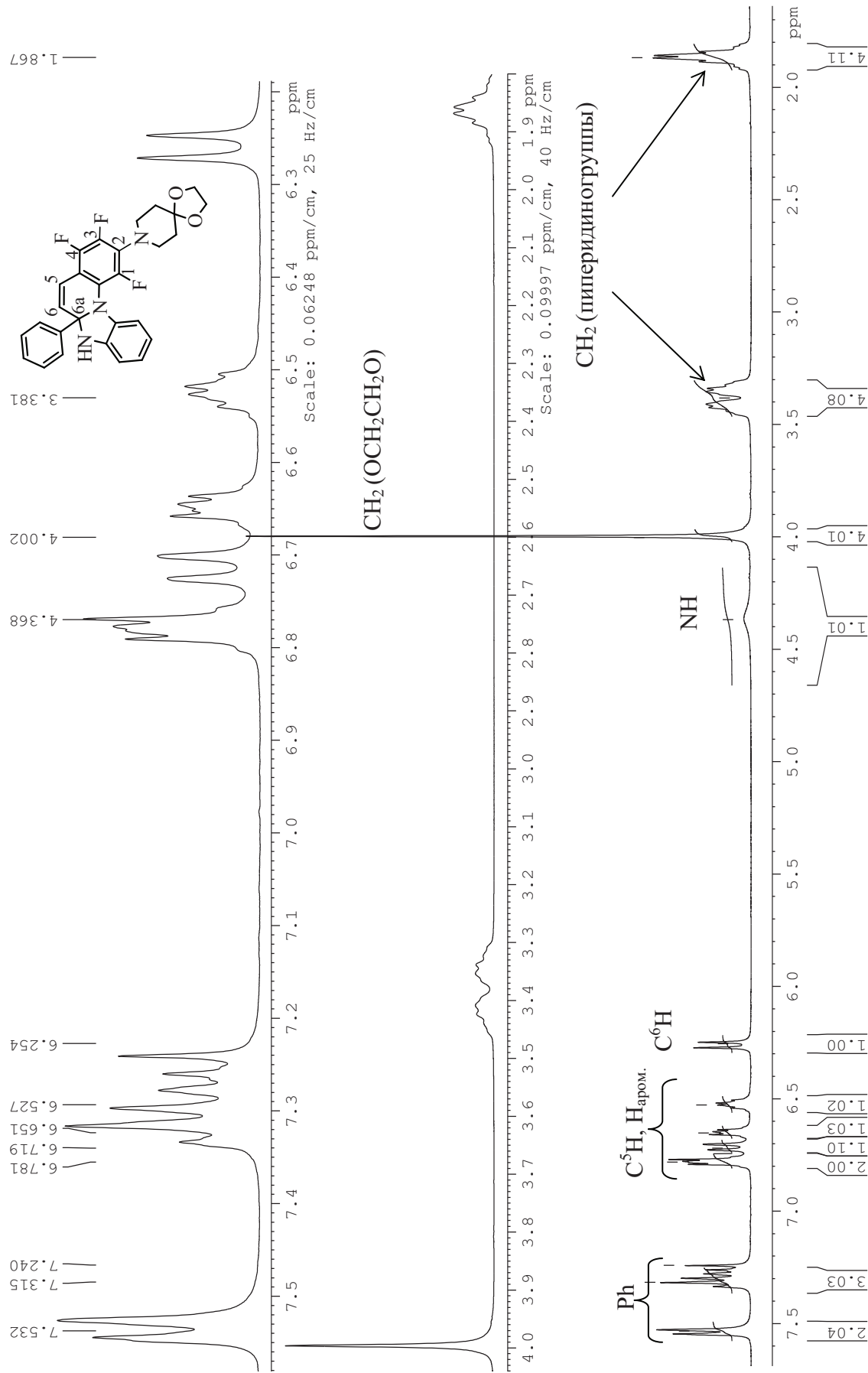


Рис. 11. Спектр ЯМР ¹H N 2-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил)1,3,4-трифтор-6a-фенил-6a,7-дигидро-бензимидазо[1,2-a]хинолина (4f).

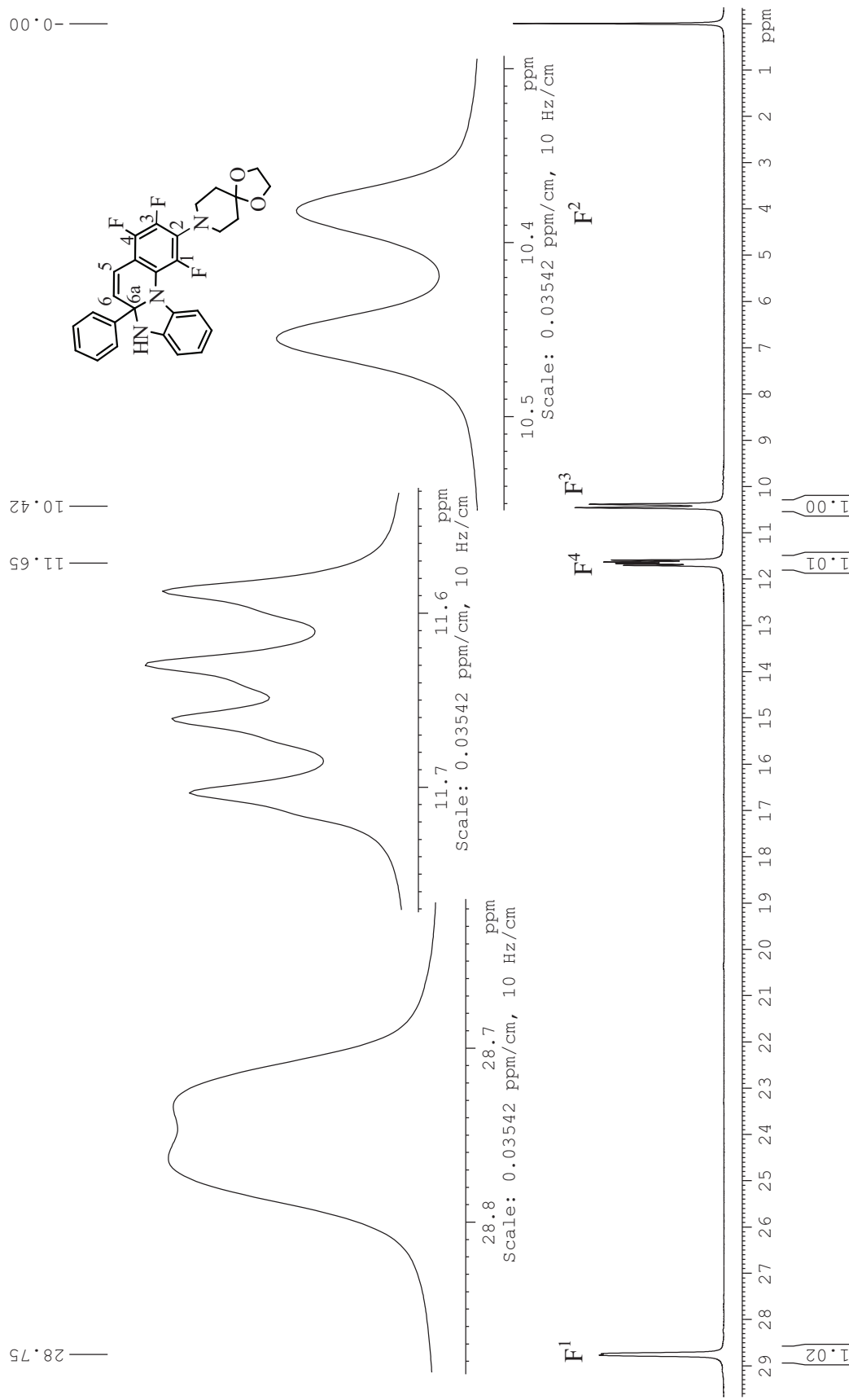


Рис. 12. Спектр ЯМР ^{19}F 2-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил)1,3,4-трифтор-6a-фенил-6a,7-дигидро-бензимидазо[1,2-a]хинолина (4f).

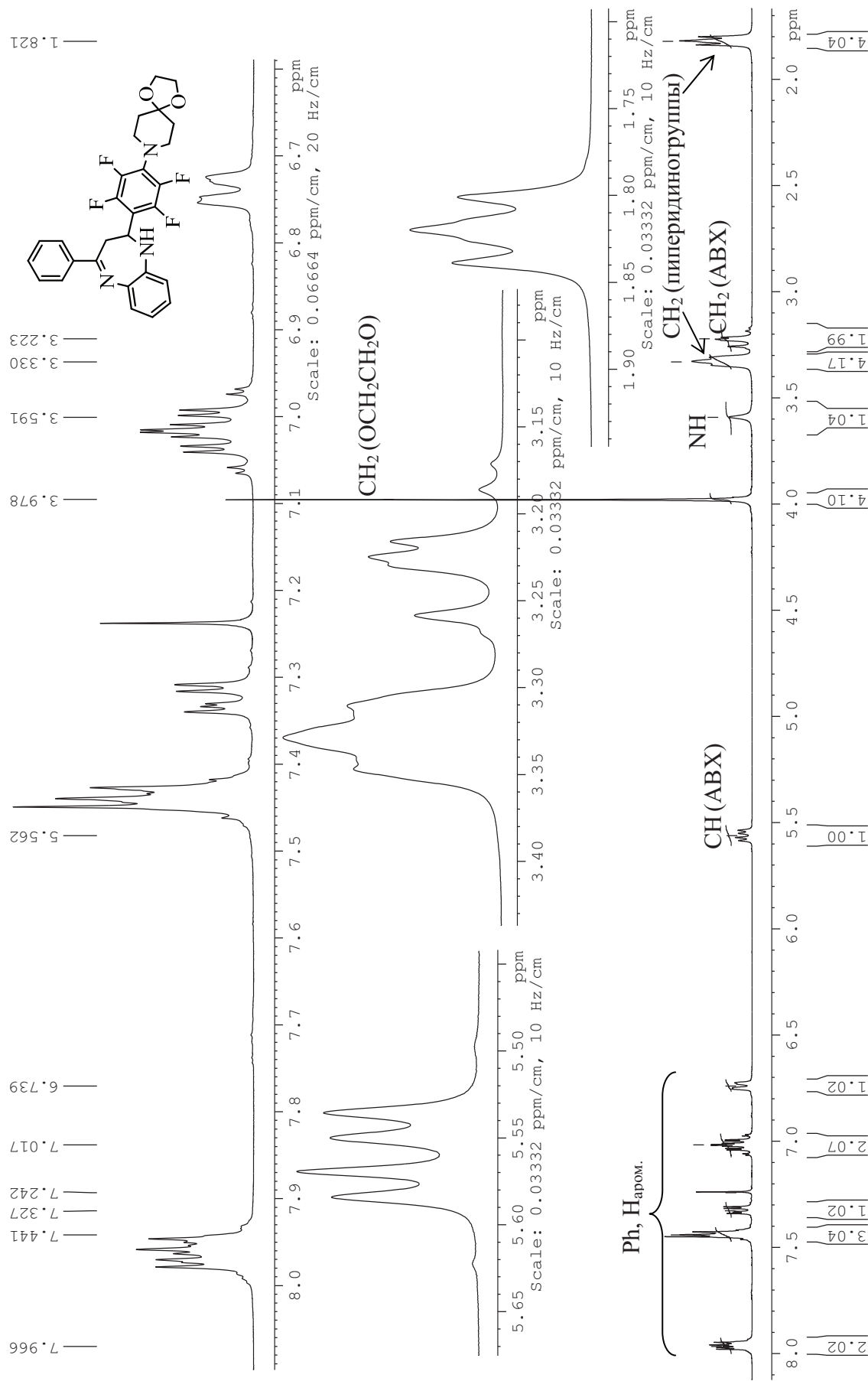


Рис. 13. Спектр ЯМР ^1H 2-[4-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил)-2,3,5,6-тетрафтор-фенил]-4-фенил-2,3-дигидро-1*H*-1,5-бензодиазепина (**3f**).

Рис. 14. Спектр ЯМР ^{19}F 2-[4-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил)-2,3,5,6-тетрафтор-фенил]-4-фенил-2,3-дигидро-1*H*-1,5-бензодиазепина (**3f**).

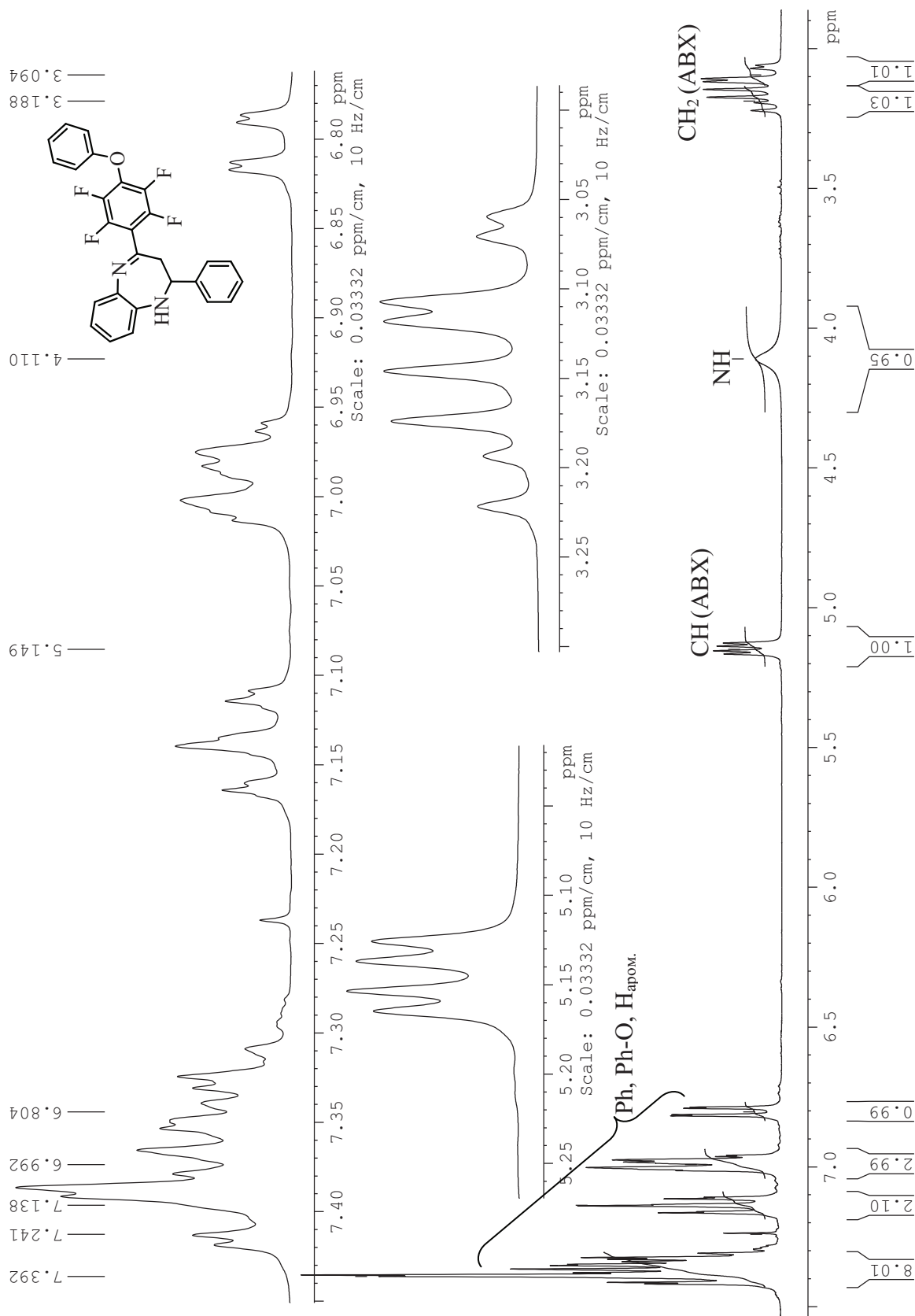


Рис. 15. Спектр ЯМР ¹H 2-фенил-4-(2,3,5,6-тетрафтор-4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепина (2g).

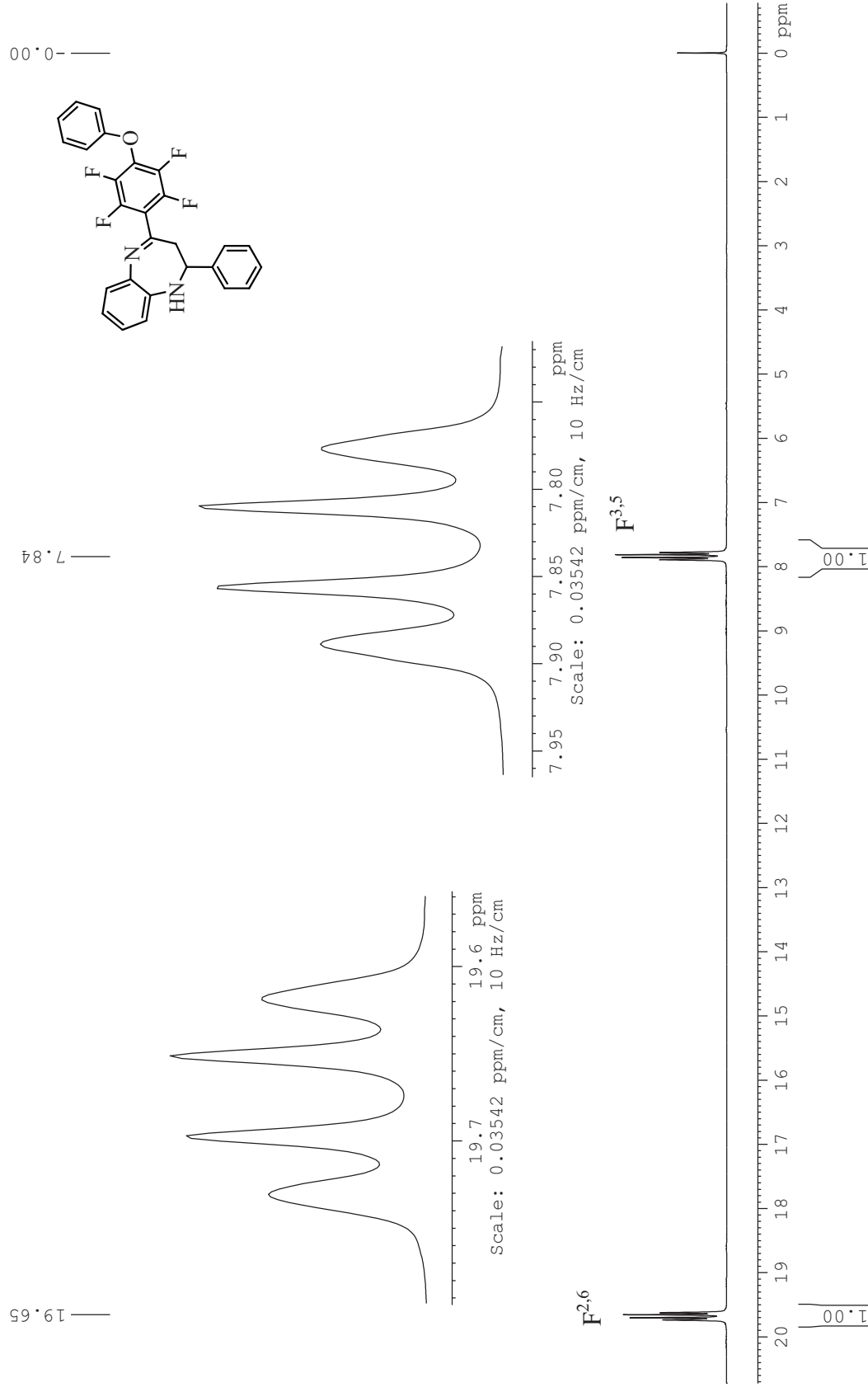


Рис. 16. Спектр ЯМР ^{19}F 2-фенил-4-(2,3,5,6-тетрафтор-4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепина (2g).

Рис. 17. Спектр ЯМР ^1H 2-амино-5-(4-этокси-2,3,5,6-тетрафторбензил)-5-фенил-1*H*-имидазол-4(5*H*)-она (23a).

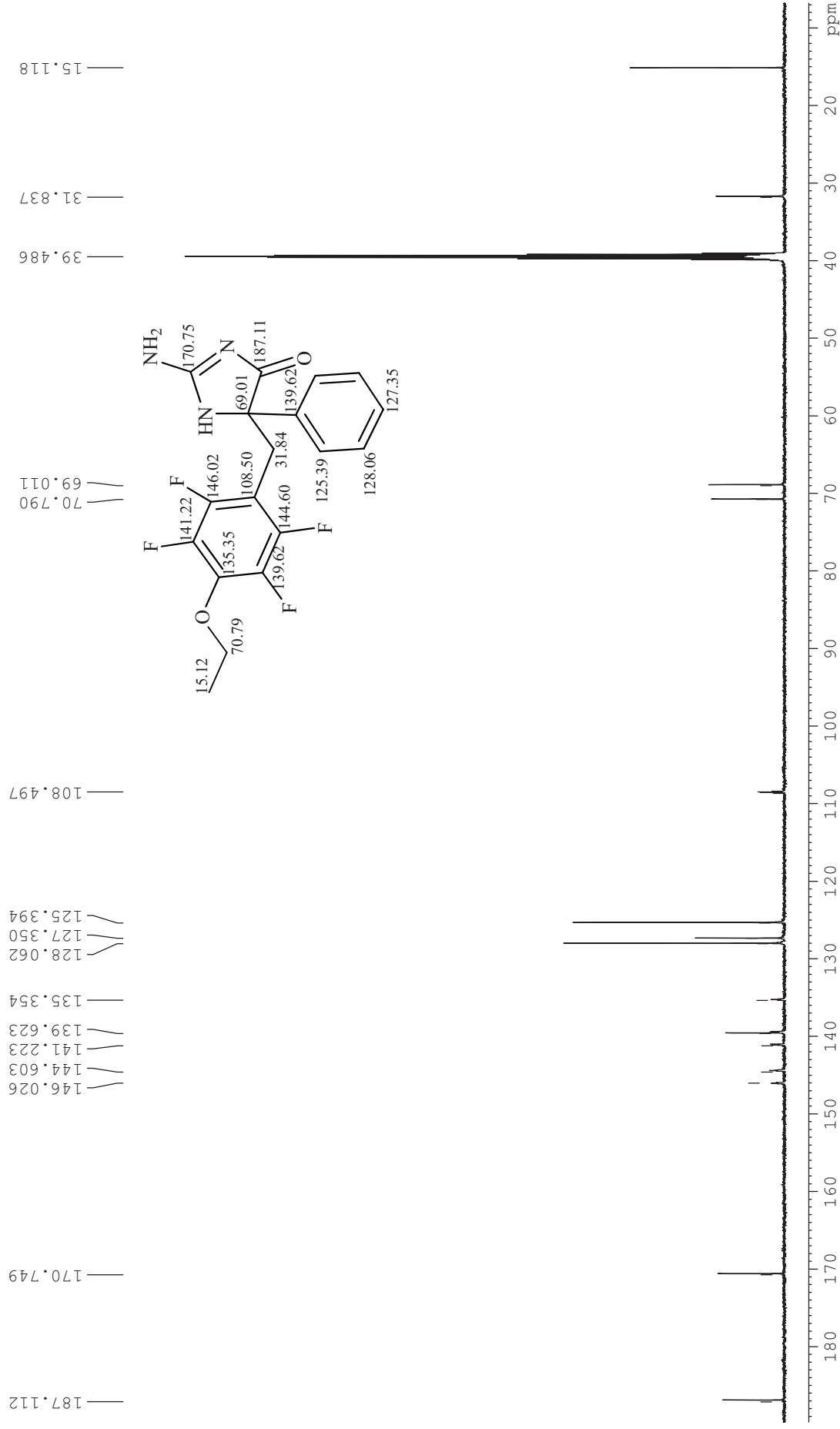


Рис. 17. Спектр ЯМР ^{13}C 2-амино-5-(4-этокси-2,3,5,6-тетрафторбензил)-5-фенил-1H-имидазол-4(5H)-она (23a).