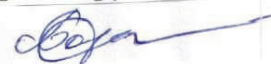


На правах рукописи



БОРОДИНА ЕЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ
ПОЛИФТОРИРОВАННЫХ ХАЛКОНОВ С ДИАМИНАМИ
И ГУАНИДИНОМ

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Новосибирск – 2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

Научный руководитель:

кандидат химических наук, старший научный сотрудник
Орлова Наталья Алексеевна

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор

Просенко Александр Евгеньевич

заведующий кафедрой химии,

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Новосибирский государственный педагогический университет, г. Новосибирск

кандидат химических наук

Слынько Николай Мефодьевич

старший научный сотрудник,

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского

Сибирского отделения Российской академии наук

Защита состоится «9» октября 2015 г. в 9³⁰ на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН по адресу 630090, г. Новосибирск, пр. Акад. Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИОХ СО РАН и на сайте: <http://web.nioch.nsc.ru/>. Автореферат размещен на сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации: <http://vak.ed.gov.ru/>. Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах просим направлять по адресу: 630090, г. Новосибирск, пр. Акад. Лаврентьева, 9, ученому секретарю диссертационного совета Д 003.049.01; e-mail: dissovet@nioch.nsc.ru/

Автореферат разослан « » сентября 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного
совета, доктор химических наук, проф.

Шульц Эльвира Эдуардовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Халконы (бензальацетофеноны) относятся к классу α,β -ненасыщенных карбонильных соединений и обладают рядом практически полезных свойств. Так, окислением халконов получают эпоксидные соединения, которые претерпевают перегруппировку, образуя дизамещенные гликолевые кислоты. В аналитической химии их используют как индикаторы: реагируя с рядом ионов металлов, халконы дают цветной сдвиг в сильноокислой среде. Двойная связь в молекулах халконов фотохимически активна - реакция фотоциклизации с ее участием приводит к пространственной сшивке молекул. Это свойство халконов позволяет использовать их как светочувствительные компоненты при создании фоторезистов. Халконы применяют также в качестве флуоресцентных зондов в медицинской диагностике, оптических отбеливателей, при получении флуоресцентных красителей для капиллярно-люминесцентной дефектоскопии.

Высокая реакционная способность халконов позволяет использовать их как легкодоступные исходные соединения в получении широкого ряда веществ, в том числе различных гетероциклических соединений – триарилпиразолинов, бензодиазепинов, бензотиазепинов и других, обладающих практически полезными свойствами. Введение атомов фтора и полифторированных фрагментов в молекулы халконов способствует расширению практического использования халконов. Так, склонность полифторированных халконов к нуклеофильному замещению атомов фтора в перфторфенильных кольцах позволяет получать новые ряды фторсодержащих функционализированных халконов и их производных. Присутствие фтора в молекуле может оказывать существенное влияние на физические свойства и биологическую активность соединений.

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.

Цель работы - исследование взаимодействия полифторированных халконов с алифатическими, алициклическими и ароматическими диаминами и гуанидином, направленное на поиск методов синтеза новых практически полезных соединений – мономеров для фотополимерных материалов и фоторезистов, флуорофоров, потенциальных биологически активных веществ.

Научная новизна. В работе впервые изучено взаимодействие полифторированных халконов с основными представителями алифатических, алициклических, ароматических диаминов, а также с гуанидином; выявлен ряд новых закономерностей этих реакций. 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.

Реакцией полифторхалконов с *o*-фенилендиамином впервые получены полифторзамещенные бензодиазепины, показано каталитическое действие четвертичных аммониевых солей в их синтезе. Обнаружена новая внутримолекулярная перегруппировка полифторированных бензодиазепинов в полифторбензимидазохинолины.

Показано, что реакции полифторхалконов с гуанидином в присутствии оснований не приводят к ожидаемым полифтордиарилпиримидинам, а протекают с отщеплением полифторфенильных групп. Впервые обнаружено образование С-аддуктов в этих реакциях, предложены схемы образования основных продуктов.

Практическая значимость. Разработаны методики и осуществлен целенаправленный синтез акрилоиламидов моно-, ди- и трипиперазинзамещенных полифторхалконов, обладающих свойствами мономеров и фоторезистов. Значительно расширен ряд функционально замещенных халконов. Впервые синтезированы полифторированные бензо-1,5-дiazепины, найдены новые катализаторы для их получения из халконов и *o*-фенилендиамина.

Публикации и апробация работы. Основной материал работы опубликован в трех статьях в журналах «Известия АН. Серия химическая» (2013 г), «Journal of Fluorine Chemistry» (2014 г) и «Журнал органической химии» (2015 г). Результаты работы представлены на 9-й Всероссийской конференции «Химия фтора» (Москва, 2012 г), XX Международной научной студенческой конференции (Новосибирск, 2012 г), школе-конференции молодых ученых «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2012 г), Всероссийской научной конференции «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи» (Иркутск, 2013 г), XVI Молодежной школе-конференции по органической химии (Пятигорск, 2013 г), III Международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Пятигорск, 2013 г).

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературных данных о взаимодействии халконов с диаминами различного строения и гуанидином, общей части, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (136 ссылок) и приложения. Работа содержит 61 схему, 40 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В качестве исходных соединений в работе использовались пентафторфенилсодержащие халконы – пентафторбензальацетофенон **1a** и бензальпентафторацетофенон **1b**, декафторхалкон **1c**, а также ряд тетрафторхалконов **1d-i**, содержащих в *n*-положении полифторфенильного кольца фенокси-, пиперидино- и 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ильные группы (рис. 1).

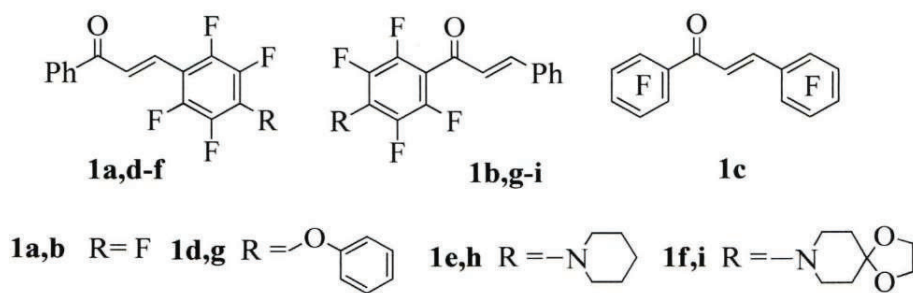


Рис. 1. Структуры исходных халконов

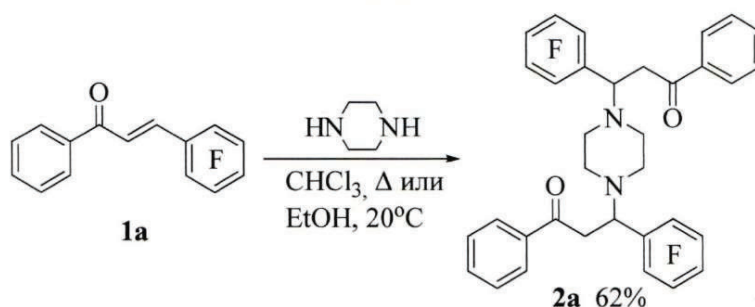
В качестве реагентов нами выбраны диамины, способные участвовать в реакциях присоединения или гетероциклизации, а также в реакциях нуклеофильного замещения фтора. Кроме этого, они должны обладать способностью к дальнейшей модификации, приводящей к фотохимически активным продуктам. С учетом вышесказанного нами выбраны для исследования реакции полифторхалконов с такими алифатическими и ароматическими диаминами, как пиперазин, этилендиамин, *o*- и *n*-фенилендиамины, а также с производным карбамида – гуанидином.

1. Взаимодействие полифторхалконов **1a-c** с пиперазином

Исследованы реакции полифторхалконов **1a-c** с пиперазином, направленные на введение пиперазиногруппы во фторированное кольцо и последующее превращение свободной аминогруппы в акрилоиламидную с целью синтеза потенциальных мономеров для фотополимерных материалов и фоторезистов.

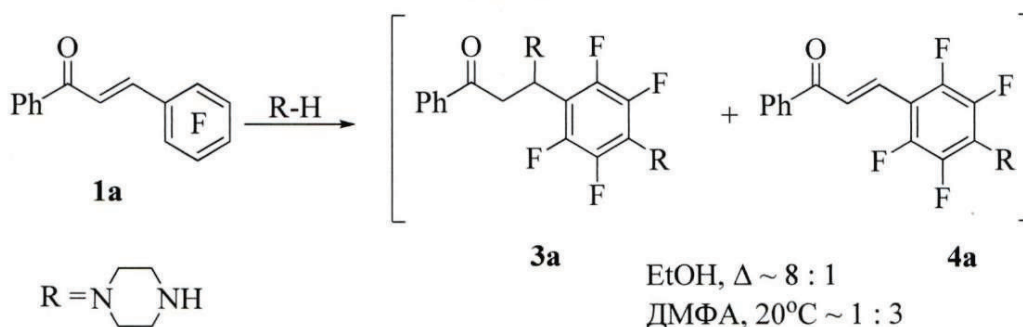
Показано, что кипячение халкона **1a** с избытком пиперазина в хлороформе не приводит к замещению атомов фтора, а дает бис-аза-аддукт Михаэля **2a** (схема 1). Аналогичный результат получен в этаноле при комнатной температуре.

Схема 1



Кипячение халкона **1a** с пиперазином в этаноле приводит, по данным спектров ЯМР, к смеси двух *n*-замещенных продуктов – аза-аддукта Михаэля **3a** и халкона **4a** – в соотношении ~ 8:1 (схема 2).

Схема 2*



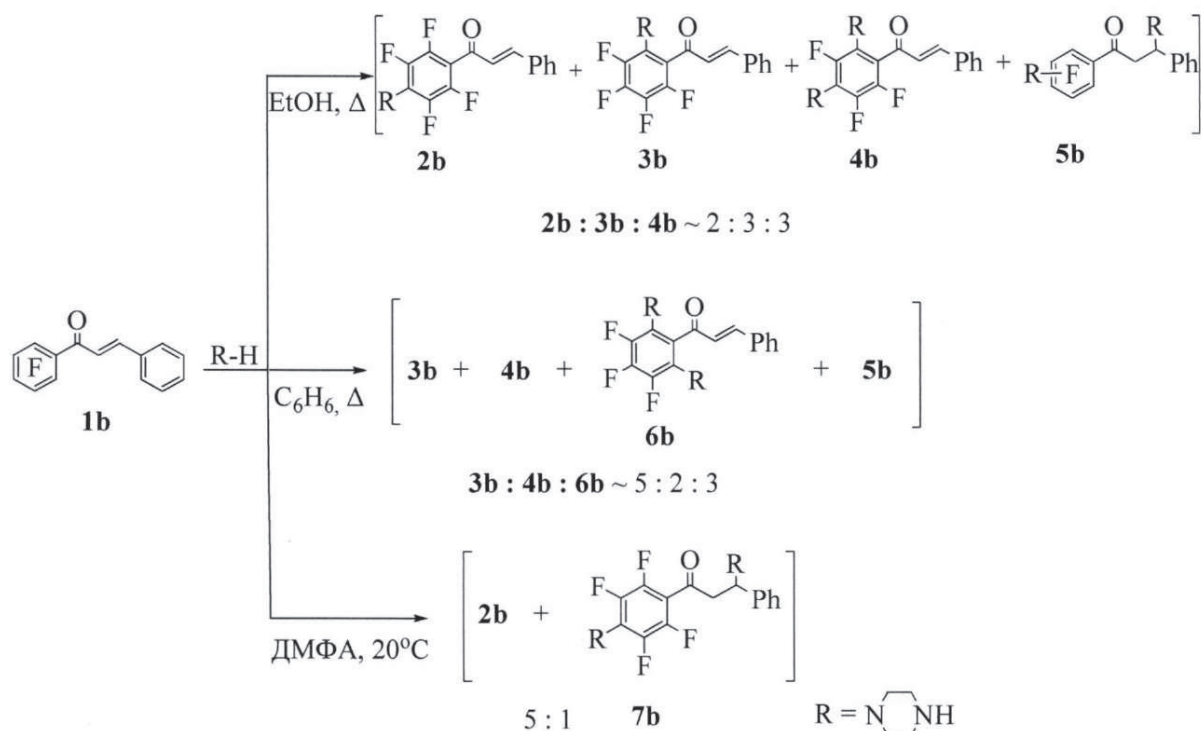
Реакция халкона **1a** с пиперазином в ДМФА приводит к образованию смеси тех же двух соединений, но с преобладанием *n*-замещенного халкона **4a** (соотношение **3a:4a** = 1:3) (схема 2). Таким образом, с точки зрения максимального выхода пиперазинозамещенного халкона **4a** более подходящим растворителем является ДМФА.

В отдельном эксперименте показано, что кипячение бис-аза-аддукта **2a** с пиперазином в этаноле дает смесь тех же соединений – аза-аддукта **3a** и халкона **4a** – в соотношении 3:2, что свидетельствует о неустойчивости соединения **2a** и обратимости реакции Михаэля.

Бензальпентафторацетофенон **1b** при кипячении с пиперазином в этаноле образует смесь, которая содержит *n*- и *o*-пиперазинозамещенные халконы **2b**, **3b**, *o*-,*n*-бис-пиперазинозамещенный халкон **4b**, а также соответствующие им β-аддукты условной структуры **5b** (схема 3). Эти условия реакции представляют интерес для синтеза бис(пиперазино)содержащих полифторхалконов, которые могут привести к разветвленным акрилоиламидным структурам.

* 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.

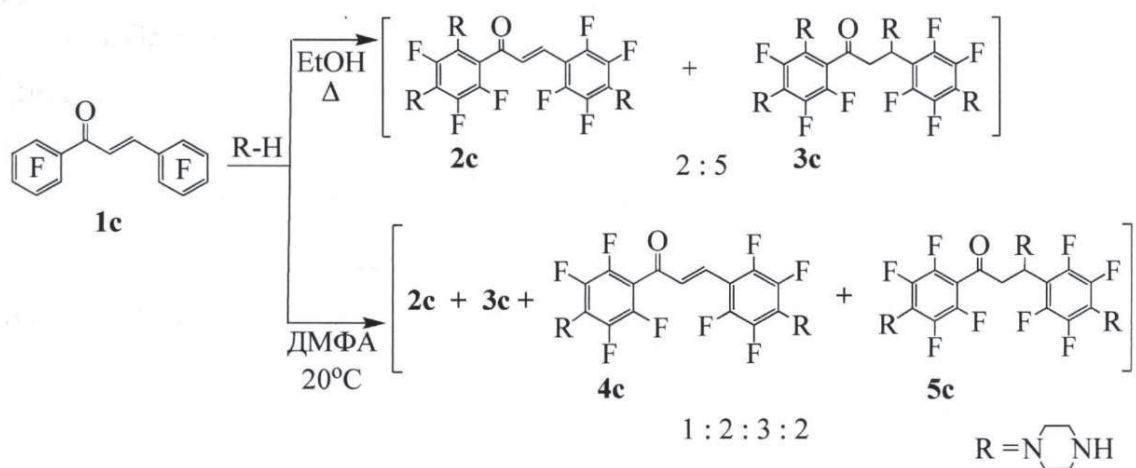
Схема 3



Известно, что вступление аминогруппы в *o*-положение полифторированного кольца легче протекает в малополярных растворителях. Для того чтобы увеличить долю *o*-изомера **3b** в реакционной смеси, была проведена реакция халкона **1b** с пиперазином в бензоле. Однако в этих условиях также образуется смесь изомерных продуктов аминодифторирования (схема 3). Реакция халкона **1b** с пиперазином в ДМФА дает смесь соединений, в которой преобладает халкон **2b** (схема 3).

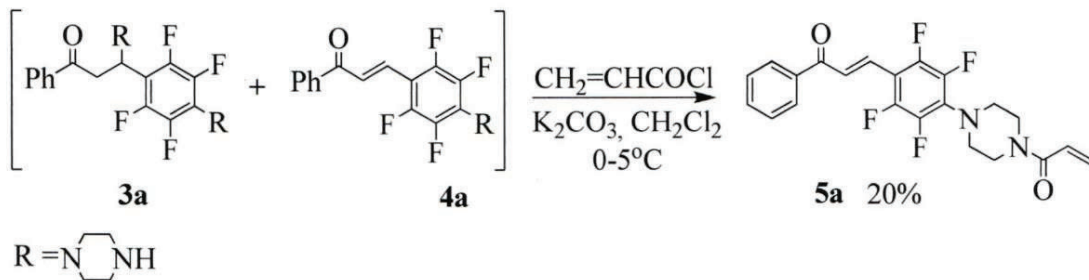
Кипячение декафторхалкона **1c** с пиперазином в этаноле приводит к образованию смеси, содержащей тризамещенный халкон **2c** и β -аза-аддукт **3c**. В ДМФА при 20°C в смеси продуктов реакции преобладает бис-пиперазинозамещенный халкон **4c**, также присутствуют β -аза-аддукт **5c** и тризамещенные соединения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

Схема 4



Разделить реакционные смеси замещенных халконов и аза-аддуктов не удалось, поэтому далее было осуществлено акрилоилирование полученных на первой стадии смесей с последующим выделением акриламидов. В случае халкона **1a** в качестве исходной смеси использовали 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 ДМФА. Реакцию проводили взаимодействием с акрилоилхлоридом в хлористом метиле в присутствии прокаленного K_2CO_3 ; схема синтеза на примере получения акрилоиламида **5a** приведена ниже (схема 5).

Схема 5



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

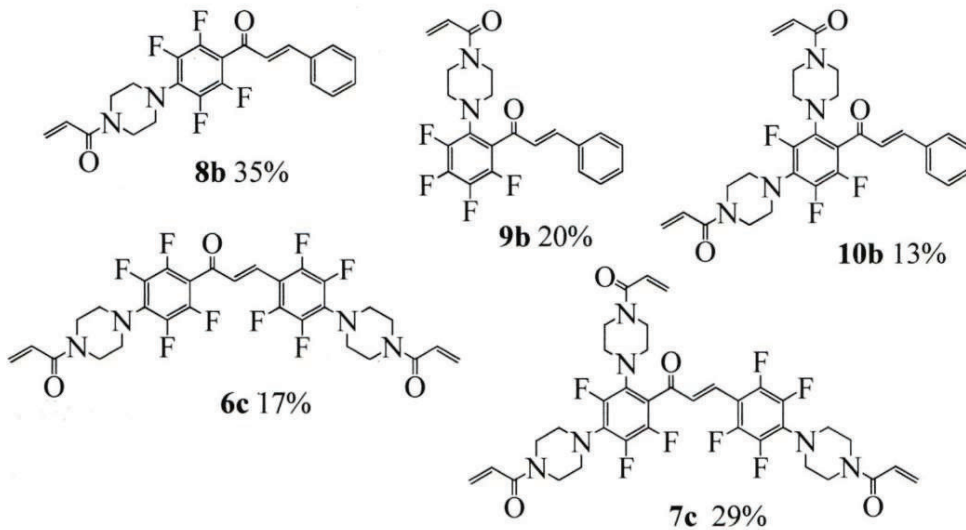


Рис. 2

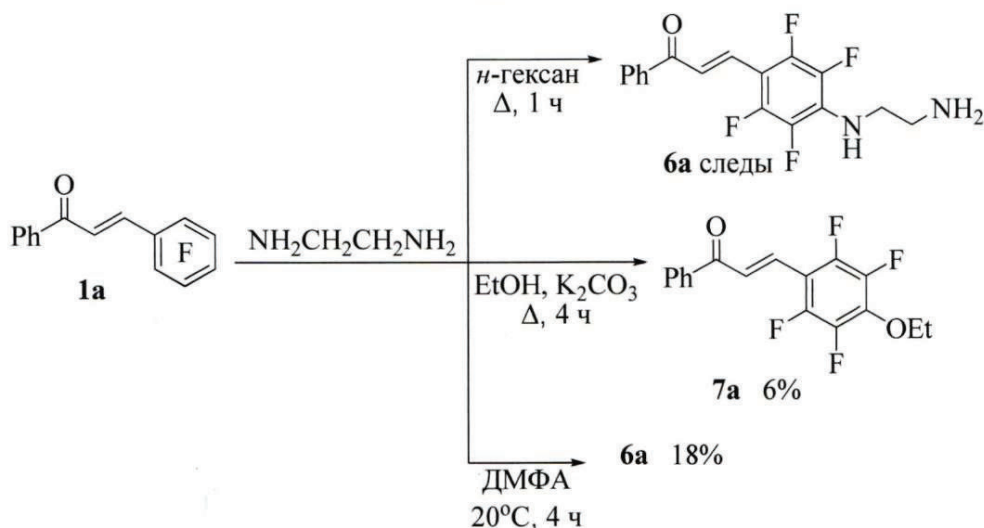
2. Взаимодействие полифторхалконов 1а-с с этилендиаминном

Реакции полифторхалконов с этилендиамином были исследованы с целью получения акрилоиламидов из этилендиаминозамещенных халконов и сравнения их свойств с таковыми для производных алициклических аминов. 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.

При кипячении смеси халкона **1a** с этилендиамином в гексане образуется сложная смесь продуктов, из которой удалось выделить только халкон **6a** в следовых количествах (схема 6). Кипячение в этаноле в присутствии поташа дает смесь, из которой был выделен *n*-этоксисодержащий халкон **7a** (схема 6); его образование можно объяснить взаимодействием халкона **1a** с этанолом в основной среде. При использовании ДМФА в качестве растворителя получена смесь двух продуктов замещения *n*-атомов фтора, из которой выделен с невысоким выходом тетрафторбензальацетофенон **6a** (схема 6).

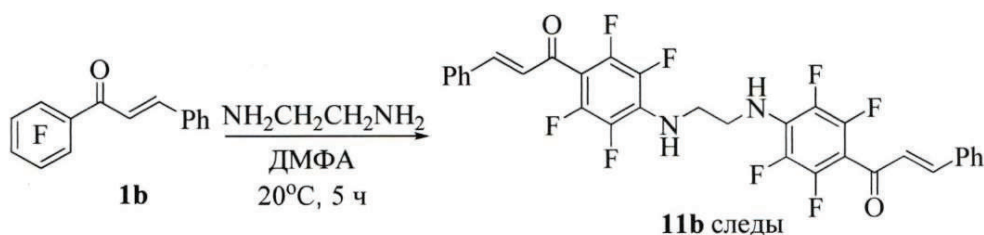
Схема 6



Остальные комбинации растворителей, оснований, катализаторов и температур реакции приводили к сложным смесям, разделить которые не удалось.

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 7).

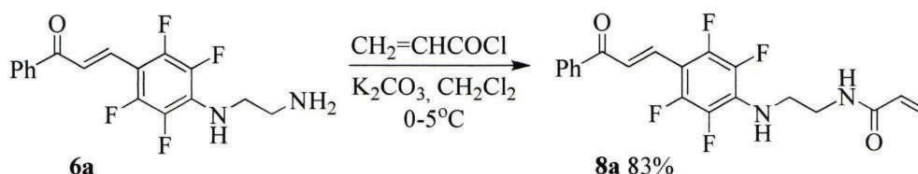
Схема 7



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

Ацилирование халкона **6a** осуществляли взаимодействием с акрилоилхлоридом в хлористом метиле в присутствии поташа (схема 8). Продукт акрилоилирования - соединение **8a** - получен с хорошим выходом.

Схема 8



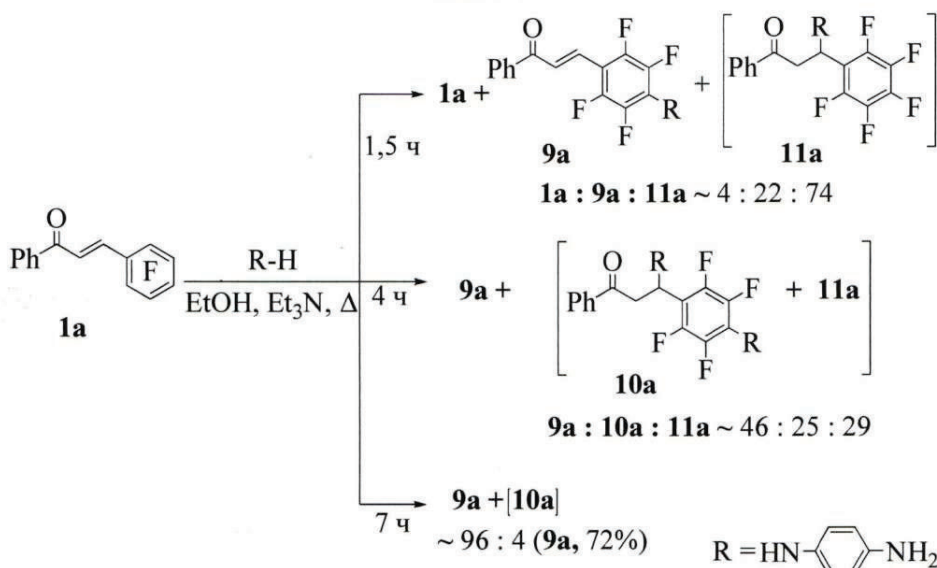
3. Взаимодействие полифторхалконов **1a-c** с *n*-фенилендиамином

Реакции халконов с *n*-фенилендиамином в нефторированном ряду остаются малоизученными, а известные данные свидетельствуют о преимущественном образовании оснований Шиффа.

Взаимодействие полифторхалконов с *n*-фенилендиамином осуществляли в этаноле и ДМФА как в присутствии катализаторов (ТЭА, поташ), так и в их отсутствие.

Кипячение халкона **1a** в этаноле с *n*-фенилендиамином 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** (схема 9).

Схема 9



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). Обнаружено, что после

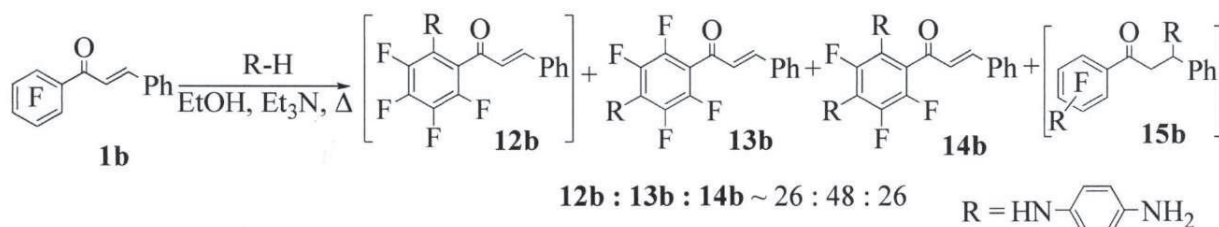
непродолжительного кипячения в смеси содержатся исходный халкон **1a** в следовых количествах, *n*-замещенный халкон **9a** и незамещенные моно- и бис-аза-аддукты условной структуры **11a**. Наилучший результат дает семичасовое кипячение реагентов: образуется практически единственный продукт - *n*-замещенный халкон **9a** (схема 9).

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. Реакции проводились в присутствии триэтиламина и карбоната калия.

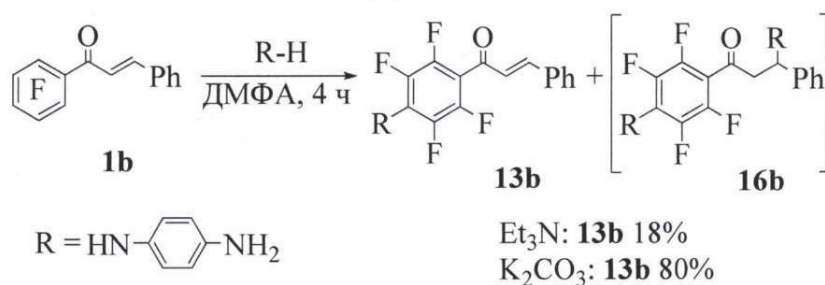
При кипячении в этаноле с *n*-фенилендиамином в присутствии ТЭА образуется смесь продуктов моно- и дизамещения фтора - халконов **12-14b** - и аза-аддуктов общей структуры **15b** (схема 10). Колоночной хроматографией из смеси был выделен только халкон **14b**, однако получить его в аналитически чистом виде не удалось.

Схема 10

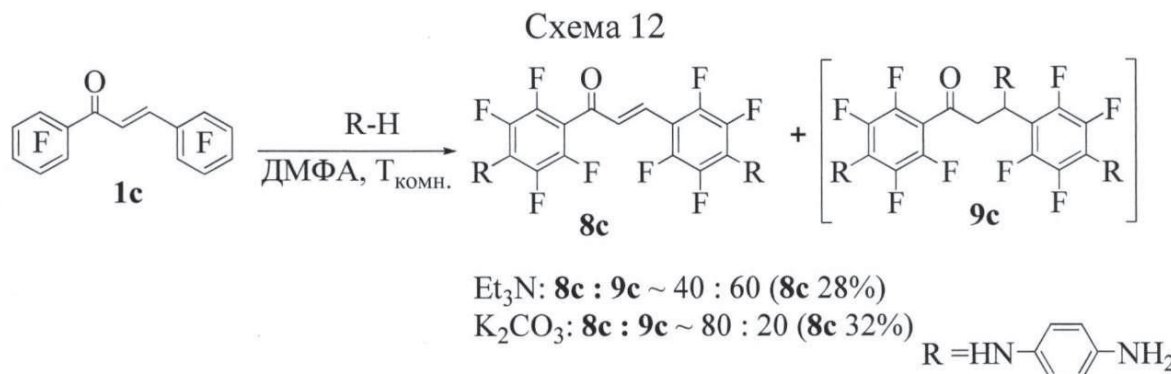


Использование в качестве растворителя ДМФА предотвращает замещение *o*-атомов фтора, и в присутствии триэтиламина образуется смесь продуктов *n*-аминодефторирования - халкона **13b** и аза-аддукта **16b** (~47:53), из которой выделено соединение **13b** с выходом 18%. Заменой триэтиламина на поташ удалось повысить выход соединения **13b** до 80% (схема 11).

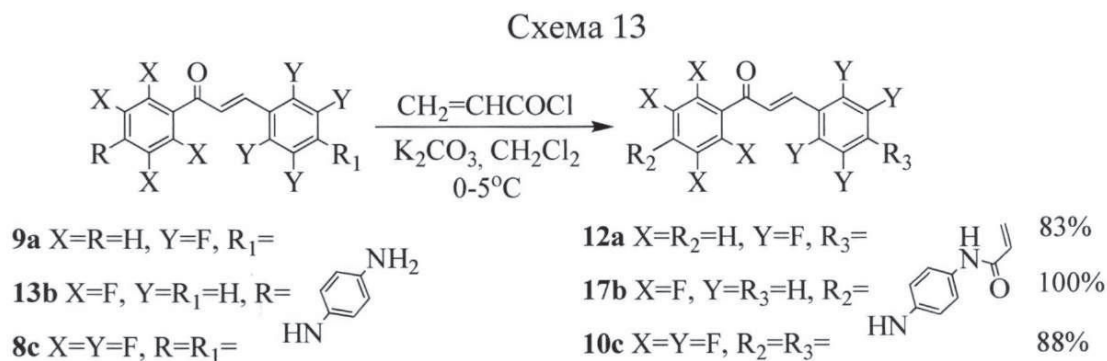
Схема 11



Реакцию халкона **1c** с *n*-фенилендиамином проводили в ДМФА в присутствии триэтиламина и поташа. Обнаружено, что при использовании триэтиламина образуется смесь *n,n'*-дизамещенного халкона **8c** и аза-аддукта **9c**, а замена ТЭА на поташ приводит к увеличению выхода халкона **8c** (схема 12).



Взаимодействием халконов **9a**, **13b** и **8c** с акрилоилхлоридом синтезированы акрилоиламиды **12a**, **17b** и **10c** (схема 13).



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

Реакции халконов с *o*-фенилендиамином служат одним из основных методов получения бензо-1,5-дiazепинов, широко известных фармакофоров. Полифторбензодиазепины в литературе не описаны.

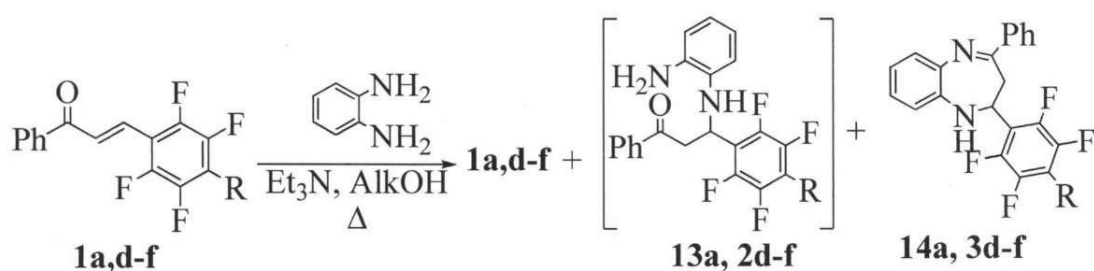
В настоящей работе исследованы реакции халконов **1a-i** с *o*-фенилендиамином. Реакции проводились в этиловом, изопропиловом, *n*- и *трет*-бутиловом спиртах в присутствии различных катализаторов - триэтиламина (ТЭА), соляной кислоты, хлорида триэтилбензиламмония (ТЭБАХ) и иодида тетрабутиламмония (ТБАИ).

Показано, что состав реакционной смеси зависит от структуры исходного халкона и условий реакции. При взаимодействии пентафторбензальацетофенона **1a** с *o*-фенилендиамином в этаноле в присутствии ТЭА за 5 ч образуется смесь исходного халкона **1a**, аза-аддукта **13a** и бензо-1,5-дiazепина **14a** (схема 14). Увеличение

времени реакции до 28 ч привело к образованию одного продукта - бензо-1,5-дiazепина **14a**, который был выделен с выходом 67%.

Тетрафторхалконы с заместителями в *n*-положении фторированного кольца **1d-f** реагируют с *o*-фенилендиамином в присутствии ТЭА подобно халкону **1a**. Однако халконы **3e,f**, содержащие пиперидиногруппы, не расходуются полностью даже за 21-28 ч. Это может быть обусловлено электронодонорным влиянием пиперидиногруппы, снижающим акцепторность тетрафторфенильного кольца и, как следствие, электрофильность соседнего β-атома углерода (схема 14).

Схема 14



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 =

Бензальпентафторацетофенон **1b** и его производные - халконы **1g-i** - с *o*-фенилендиамином в тех же условиях не реагируют. Это можно объяснить 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, соседнее с карбонильной группой, не лежит в плоскости сопряжения.

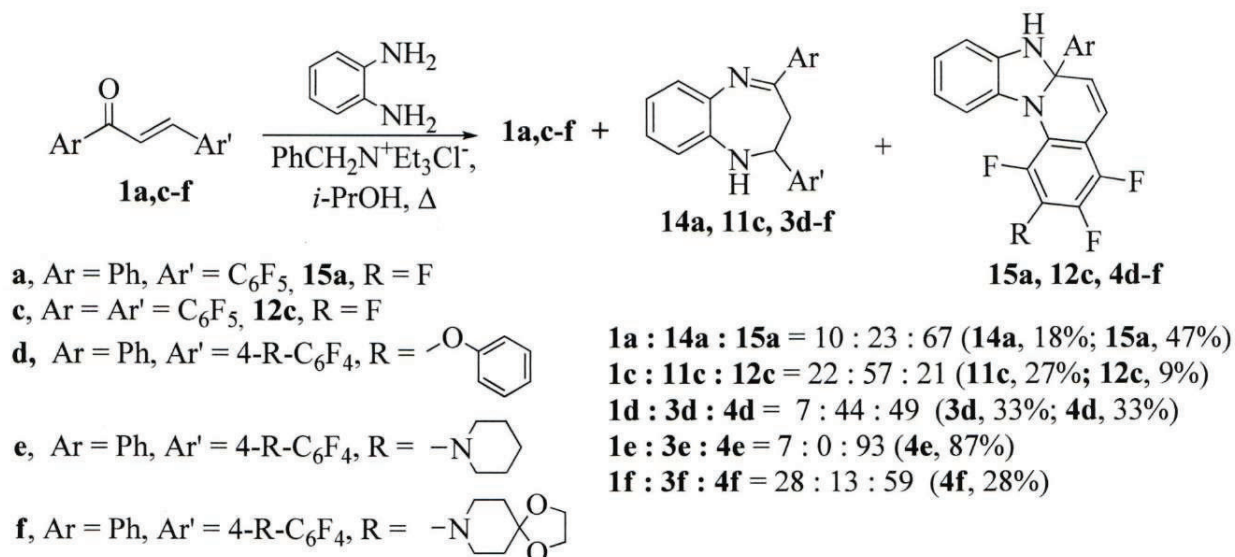
Декафторхалкон **1c** с *o*-фенилендиамином в присутствии ТЭА образует сложную неидентифицируемую смесь продуктов.

Реакция пентафторбензальацетофенона **1a** с *o*-фенилендиамином в изопропанолe в присутствии ТЭБАХ дает смесь бензодиазепина **14a** и соединения с неожиданной структурой - 1,2,3,4-тетрафтор-6*a*-фенил-6*a*,7-дигидробензимидазо[1,2-*a*]хинолина **15a**. Тетрафторбензальацетофеноны **1d-f** реагируют в этих условиях аналогично, образуя смеси бензо-1,5-дiazепинов **3d-f** и полифтор-6*a*-фенил-6*a*,7-

дигидробензимидазо[1,2-*a*]хинолинов **4d-f** (схема 15); на схеме приведены соотношения продуктов по данным спектров ЯМР ^{19}F .

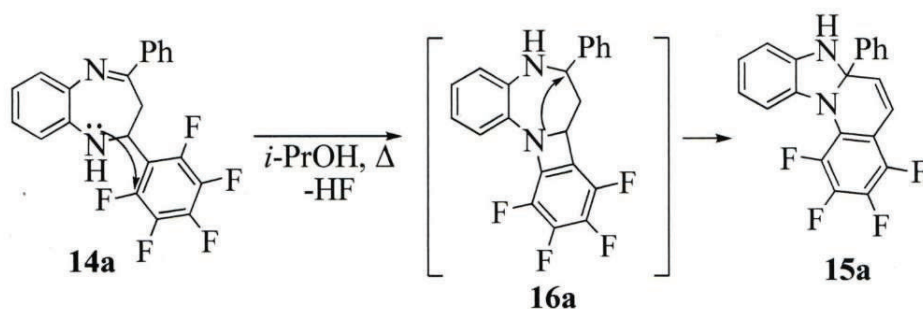
Декафторхалкон **1c** образует бензодиазепин **11c** и бензимидазохинолин **12c** (схема 15) наряду со следовыми количествами многочисленных неидентифицируемых примесей, что является причиной низкого выхода.

Схема 15



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 соединения **16a**; последнее претерпевает скелетную перегруппировку в **15a** (схема 16). В процессе проверки этой гипотезы было обнаружено, что бензо-1,5-дiazепин **14a** при кипячении в изопропанол в течение непродолжительного времени почти полностью превращается в соединение **15a** как в условиях реакции, так и в отсутствие ТЭБАХ.

Схема 16



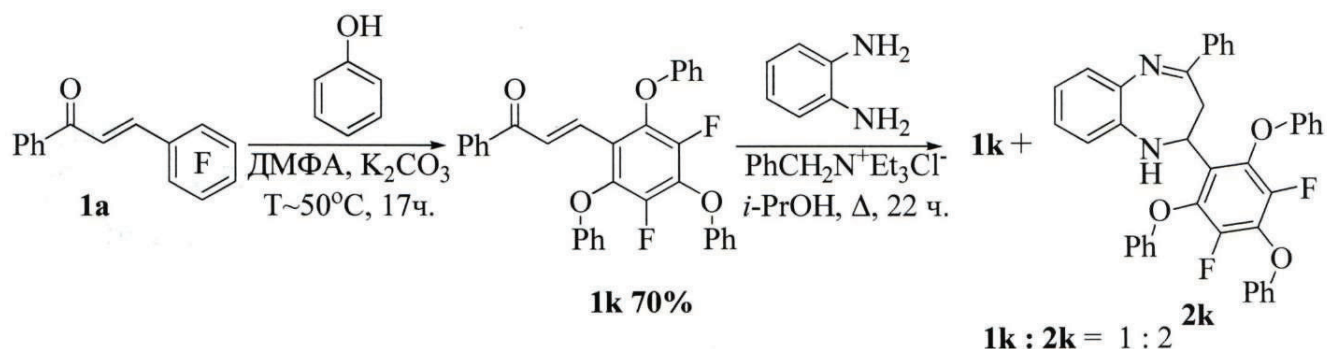
Однако нельзя исключить и другие схемы образования соединения **15a**, например, через первоначальное взаимодействие *o*-фенилендиамин по карбонильной группе халкона с образованием циклического аминаля или через раскрытие diaзепинового цикла в бензодиазепине **14a** в результате реакции ретро-Михаэля и последующей внутримолекулярной циклизации с замещением *o*-атома фтора аминогруппой.

Нами была проведена реакция халкона **1a** с *o*-фенилендиамин в присутствии другой четвертичной соли аммония - ТБАИ. Обнаружено, что реакция протекает сходным образом с ТЭБАХ и приводит к образованию смеси тех же продуктов. Эти результаты позволяют сделать вывод, что четвертичные соли аммония могут успешно использоваться как катализаторы в гомогенном синтезе бензодиазепинов.

Использование в реакции халкона **1a** с *o*-фенилендиамин в присутствии ТЭБАХ 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.

Представлялось интересным выяснить, достаточно ли одного *o*-атома фтора в молекуле исходного халкона для протекания внутримолекулярной циклизации в бензимидазохиолин. Для этой цели была предпринята попытка получения 2,4-дифенокси-3,5,6-трифторхалкона. Однако он образуется в смеси с продуктами моно- и тризамещения. Увеличение количества фенола и продолжительности реакции позволило получить 2,4,6-трифенокси-3,5-дифторхалкон, который в реакции с *o*-фенилендиамин дает только соответствующий бензодиазепин; продукта перегруппировки бензодиазепина, как и предполагалось, не наблюдается (схема 17).

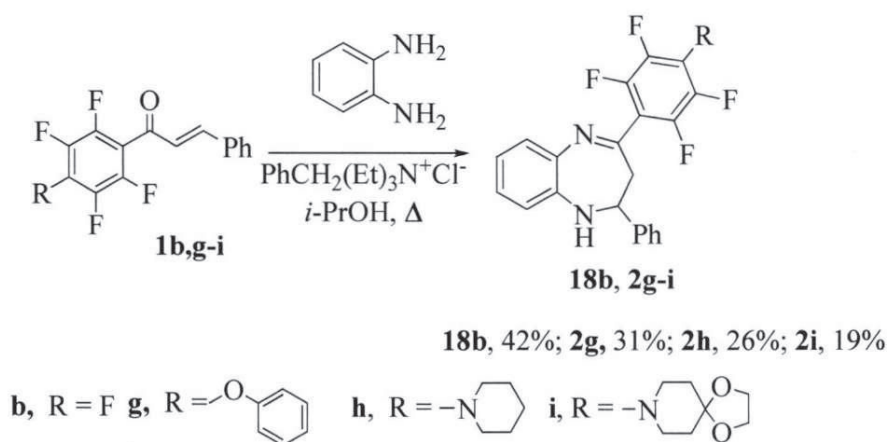
Схема 17



Бензальпентафторацетофенон **1b** и его замещенные производные **1g-i** в этих же условиях образуют только бензо-1,5-диазепины **18b** и **2g-i**, не способные к замещению *o*-фтора, поскольку фторированное кольцо и аминогруппа в диазепиновом цикле удалены друг от друга (схема 18). Наряду с бензо-1,5-диазепинами **1g-i** присутствуют исходные халконы (до 25%), а также примеси

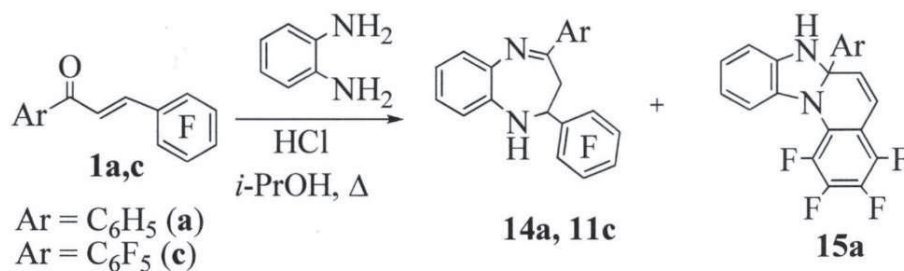
неидентифицированных продуктов, поэтому выходы выделенных бензодиазепинов невысоки.

Схема 18



Поскольку было обнаружено, что полифторированные халконы могут давать в реакциях с *o*-фенилендиамином различные продукты в зависимости от используемого катализатора, было решено провести реакцию в условиях «кислого» катализа. Халкон **1a** с *o*-фенилендиамином в присутствии HCl образует смесь соединений **14a** и **15a** в соотношении 1:1, халкон **1c** - только диазепин **11c** с многочисленными примесями в следовых количествах (схема 19), а халкон **1b** - сложную неидентифицируемую смесь.

Схема 19



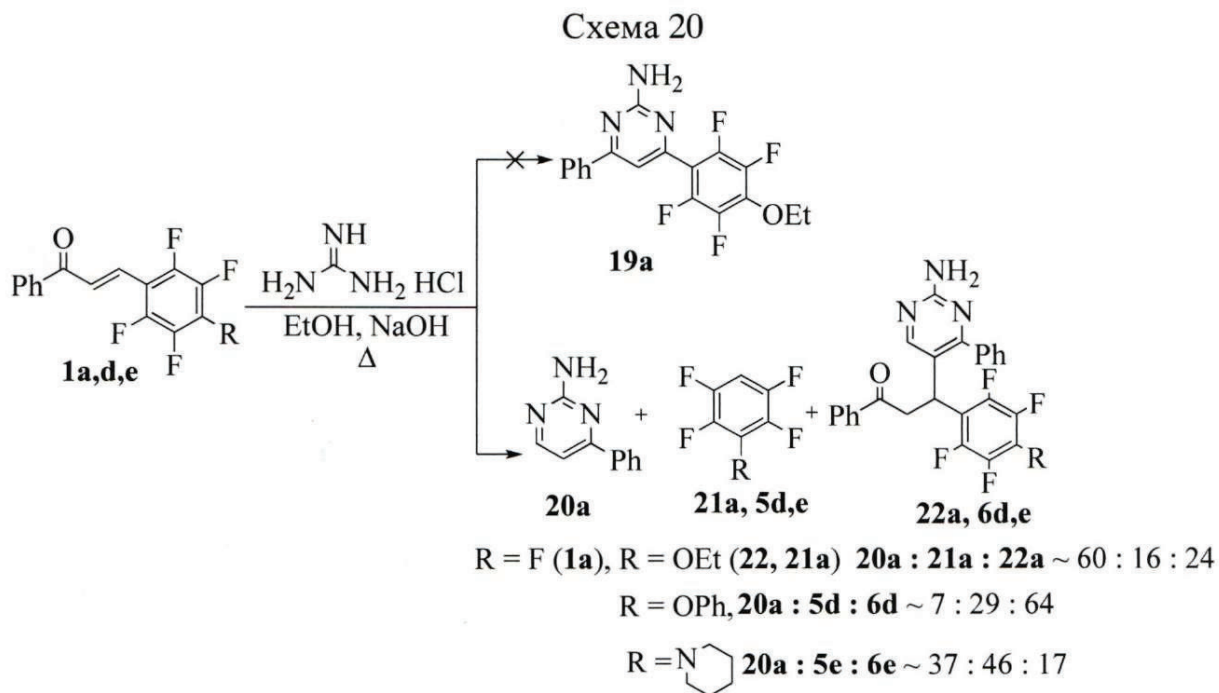
Следует отметить, что во всех синтезах в присутствии соляной кислоты происходит значительная потеря образующихся продуктов, возможно, за счет образования растворимых соединений или разложения халконов либо продуктов реакции.

5. Взаимодействие полифторхалконов 1a-e,h с гуанидином

Реакции халконов с гуанидином приводят к производным пиримидина, обладающим широким спектром биологической активности. Кроме этого 2-аминопиримидины способны к дальнейшей функционализации за счет превращений аминогруппы.

Нами исследовано взаимодействие полифторхалконов **1a-e,h** с гидрохлоридом гуанидина в этаноле и ДМФА в присутствии различных основных реагентов.

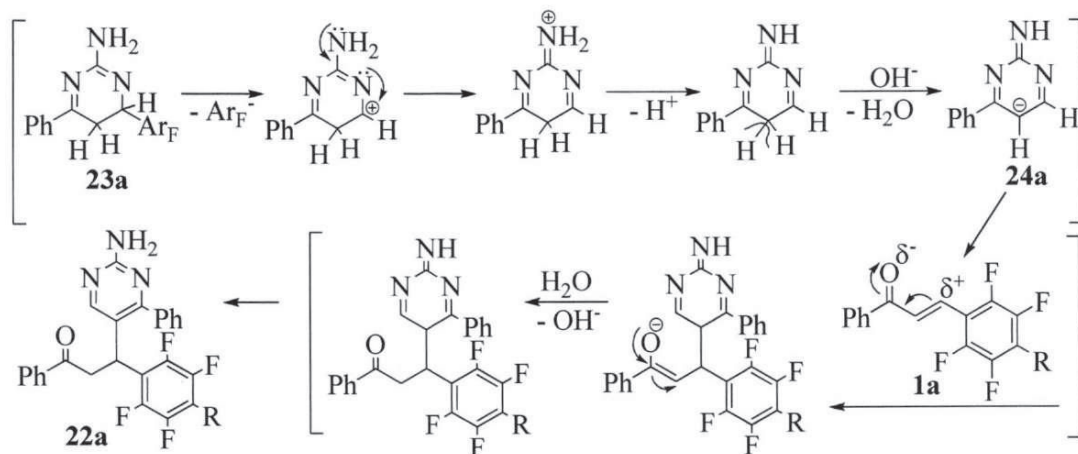
В типичных условиях взаимодействия халконов с гуанидином - кипячение халкона **1a** с гидрохлоридом гуанидина в этаноле в присутствии NaOH - можно было ожидать получения 2-амино-4,6-диарилпиримидина **19a**. Однако в реакционной смеси обнаружены только продукты расщепления его этоксизамещенного производного – 2-амино-4-фенилпиримидин **20a** и *n*-этокси-2,3,5,6-тетрафторбензол **21a**. Кроме того, смесь содержит 3-(2-амино-4-фенилпиримидин-5-ил)-3-(4-этокси-2,3,5,6-тетрафторфенил)-1-фенилпропан-1-он **22a** (схема 20). Халконы **1d,e** с заместителями во фторированных кольцах взаимодействуют с гуанидином в спирте аналогично, образуя смеси 2-амино-4-фенилпиримидина **20a**, соответствующих тетрафторбензолов **5d,e** и C-аддуктов **6d,e**.



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**,

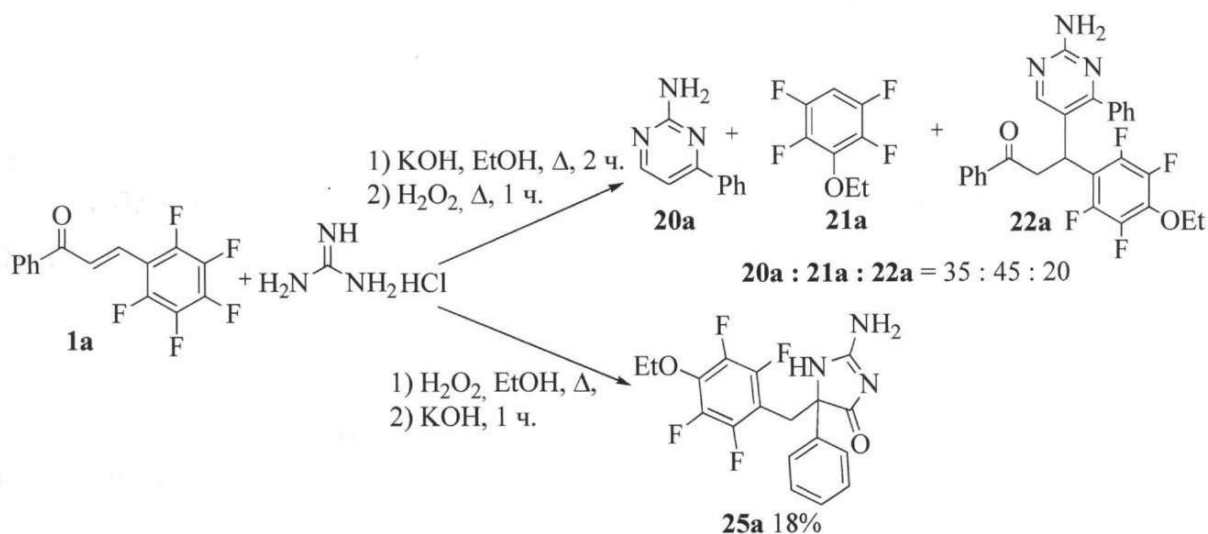
содержащий «кислый» протон, а образование С-аддукта **22a** может происходить при взаимодействии халкона **1a** с карбанионом **24a** (схема 21).

Схема 21



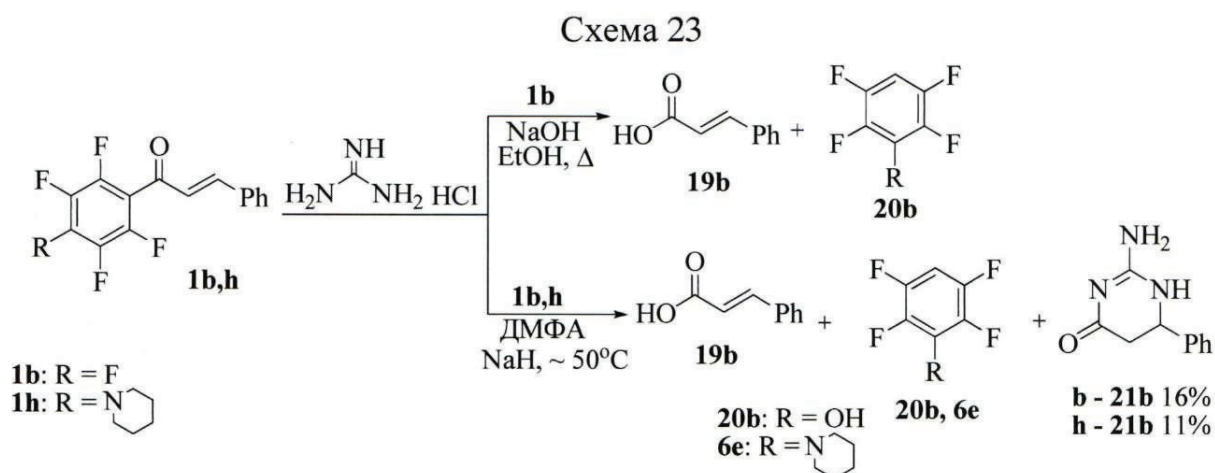
Для того чтобы избежать образования дигидропиримидина **23a**, были проведены опыты с добавлением пероксида водорода. Реакцию в этаноле в присутствии КОН и пероксида водорода осуществляли двумя способами – добавлением пероксида водорода после двухчасового кипячения реакционной смеси и перед прибавлением КОН. Обнаружено, что в первом случае реакция протекает так же, как и в отсутствие H_2O_2 – 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-этоксидифторбензил)-5-фенил-1*H*-имидазол-4(5*H*)-ону **25a** (схема 22).

Схема 22

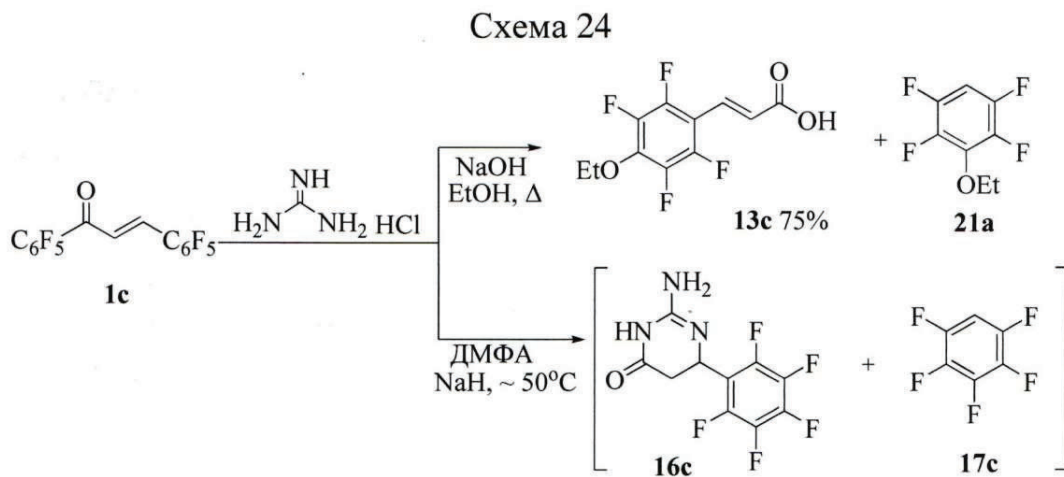


Изомерный бензальпентафторацетофенон **1b** при кипячении с гидрохлоридом гуанидина в спирте в присутствии NaOH претерпевает в основном разложение на

коричную кислоту **19b** и многочисленные неидентифицируемые продукты. Коричная кислота **19b** также обнаруживается методом хромато-масс-спектрометрии наряду с 2,3,5,6-тетрафторфенолом **20b** в реакционной смеси, полученной из халкона **1b** и гидрохлорида гуанидина в ДМФА в присутствии NaH (схема 60). Кроме того, из смеси выделен 2-амино-6-фенил-5,6-дигидропиримидин-4(1*H*)-он **21b**. Подобным же образом протекает реакция замещенного халкона **1h**, образуя 2-амино-6-фенил-5,6-дигидропиримидин-4(1*H*)-он **21b** и пиперидинозамещенный тетрафторбензол **6e** (схема 23).



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. В ДМФА в присутствии NaH халкон **1c** реагирует подобно халконам **1b,h**, образуя 2-амино-6-перфторфенил-5,6-дигидропиримидин-4(3*H*)-он **17c**, идентифицированный только по спектрам ЯМР, и пентафторбензол **17c** (схема 24).



Строение синтезированных в работе соединений установлено по совокупности данных различных физических и спектральных методов - ЯМР ^1H , ^{19}F и ^{13}C , УФ, ГХ/МС и масс-спектрометрии высокого разрешения, для большинства соединений подтверждено результатами элементного анализа. Для соединений **14a**, **15a**, **22a**, **13c** молекулярные структуры определены методом РСА.

ВЫВОДЫ

1. Впервые исследовано взаимодействие полифторированных халконов с диаминами различной структуры – пиперазином, этилендиамином, *o*- и *n*-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 *n*-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 *o*-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 аминзамещенных полифторхалконов.

Основное содержание диссертационной работы изложено в следующих публикациях:

1. Е. А. Бородина, Н. А. Орлова, В. В. Шелковников. «Синтез (N-акрилоил)-пиперазинозамещенных полифторхалконов». Известия АН. Серия химическая // 2013. - № 10. – С. 2226-2233.

2. E. A. Borodina, N. A. Orlova, I. Yu. Kargapolova, Yu. V. Gatilov. Polyfluorinated 2,4-diaryl-2,3-dihydro-1*H*-1,5-benzodiazepines: Synthesis and new rearrangement into polyfluorodihydrobenzimidazo[1,2-*a*]quinolines. Journal of Fluorine Chemistry // 2014. - Vol. 162. - P. 66–70.

3. Е. А. Бородина, Н. А. Орлова. Взаимодействие полифторхалконов с *o*- и *n*-фенилендиаминами. Синтез и внутримолекулярные превращения полифторзамещенных 2,4-диарил-2,3-дигидро-1*H*-1,5-дiazепинов. Журн. орган. химии // 2015. - Т. 51. - Вып. 2. – С. 263-270.

Результаты диссертационной работы представлены на всероссийских и международных конференциях:

4. Н. А. Орлова, Е. А. Бородина, И. Ю. Каргаполова, Ю. В. Гатилов. Внутримолекулярные циклизации в полифторароматическом ряду. Тезисы докладов 9-й Всероссийской конференции «Химия фтора», Москва, 2012. О-36.

5. Е. А. Бородина. Синтез акрилоламидов пиперазинозамещенных полифторхалконов. Тезисы Международной научной студенческой конференции, Новосибирск 2012, с. 35.

6. Е. А. Бородина, К. С. Шмуйлович, Ю. В. Гатилов, Н. А. Орлова. Необычная перегруппировка в ряду полифторзамещенных бензо[*b*][1,4]дiazепинов. Тезисы Школы-конференции молодых ученых «Актуальные проблемы органической химии». 2012, с. 15.

7. Е. А. Бородина. Синтез акрилоильных производных полифторхалконов. Тезисы Всероссийской научной конференции «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи», Иркутск 2013, с. 82.

8. Е. А. Бородина. Синтез (N-акрилоил)пиперазинозамещенных полифторхалконов. Тезисы XVI Молодежной школы-конференции по органической химии, Пятигорск 2013, с. 34.

9. Е. А. Бородина, Н. А. Орлова. Полифторированные бензо[*b*][1,4]дiazепины: синтез и скелетная перегруппировка. Тезисы III-ей Международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений». Пятигорск 2013, с. 73.

Формат бумаги 60x84 1/16. Объем 1 печ. л.

Заказ № Тираж 110 экз.

Отпечатано на ротапринте ФГБУН
Новосибирского института органической химии
им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
630090, г. Новосибирск, 90, пр. ак. Лаврентьева, 9