

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Н. ВОРОЖЦОВА  
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

*На правах рукописи*

*Ли Цзяю*

Ли Цзяю

**Синтез и свойства производных 2,3-диаминофеназина и бензимидазола, содержащих  
атомы фтора в бензольных фрагментах**

1.4.3 Органическая химия

**Диссертация**

на соискание ученой степени кандидата химических наук

**Научный руководитель:**

к.х.н., доцент

Селиванова Галина Аркадьевна

Новосибирск, 2025 г.

|                                                                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Список сокращений .....                                                                                                                               | 4  |
| Введение .....                                                                                                                                        | 5  |
| Глава 1. Синтез фторированных 2,2'-бибензимидазолов и 2,3-диаминофеназинов из фторированных 1,2-фенилендиаминов (обзор литературных данных) .....     | 11 |
| 1.1 Синтез 2,2'-бибензимидазола и его производных .....                                                                                               | 11 |
| 1.1.1 Синтез 2,2'-бибензимидазола .....                                                                                                               | 12 |
| 1.1.1.1. Циклизации с формированием двух бензимидазольных фрагментов в один этап .....                                                                | 13 |
| 1.1.1.2 Формирование второго бензимидазольного фрагмента на основе 2-производных бензимидазола .....                                                  | 17 |
| 1.1.2 Синтез фторированных 2,2'-бибензимидазолов .....                                                                                                | 18 |
| 1.2 Синтез 2,3-диаминофеназина и его производных .....                                                                                                | 19 |
| 1.2.1 Синтез 2,3-диаминофеназина .....                                                                                                                | 20 |
| 1.2.2 Синтез замещенных 2,3-диаминофеназинов .....                                                                                                    | 25 |
| 1.3 Превращения 2,3-диаминофеназина по аминогруппе .....                                                                                              | 29 |
| Заключение .....                                                                                                                                      | 36 |
| Глава 2. Синтез фторированных 2,3-диаминофеназинов и 2,2'-бибензимидазолов на основе фторированных 1,2-фенилендиаминов (обсуждение результатов) ..... | 38 |
| 2.1 Синтез фторированных 1,2-фенилендиаминов .....                                                                                                    | 38 |
| 2.2 Синтез фторированных 2,3-диаминофеназинов .....                                                                                                   | 39 |
| 2.2.1 Строение фторсодержащих 2,3-диаминофеназинов .....                                                                                              | 41 |
| 2.2.3 Спектры поглощения и флуоресценции 2,3-диаминофеназинов .....                                                                                   | 48 |
| 2.2.3 Термические свойства полученных 2,3-диаминофеназинов .....                                                                                      | 49 |
| 2.3 Синтез несимметрично фторированных 2,2'-бибензимидазолов .....                                                                                    | 51 |
| 2.3.1 Синтез (1 <i>H</i> -бензо[d]имидазол-2-ил)метанола и его фторированных аналогов .....                                                           | 52 |
| 2.3.2 Окисление (1 <i>H</i> -бензо[d]имидазол-2-ил)метанола и его фторированных аналогов .....                                                        | 55 |
| 2.3.3. Реакции <i>орто</i> -фенилендиаминов в полифосфорной кислоте .....                                                                             | 56 |
| 2.3.3.1. Превращения 1,2-фенилендиаминов в полифосфорной кислоте в присутствии бензимидазол-2-карбоновой кислоты .....                                | 56 |
| 2.3.3.2 Превращения 1,2-фенилендиаминов в полифосфорной кислоте в отсутствие бензимидазол-2-карбоновой кислоты .....                                  | 65 |
| 2.4 Превращения 2,3-диаминофеназина в полифосфорной кислоте в присутствии гликолевой кислоты .....                                                    | 72 |
| Глава 3. Экспериментальная часть .....                                                                                                                | 77 |

|                                                                                                          |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.1 Исходные соединения.....                                                                             | 77  |
| 3.2 Получение фторированных 2,3-диаминофеназинов в водном растворе .....                                 | 80  |
| 3.3 Получение фторированных (бензо[d]имидазол-2-ил)метанолов .....                                       | 85  |
| 3.4 Получение несимметрично фторированных 2,2'-бибензимидазолов.....                                     | 88  |
| 3.5 Получение фторированных 2,3-диаминофеназинов в полифосфорной кислоте.....                            | 92  |
| 3.6 Реакции нефторированного 1,2-фенилендиаминa в полифосфорной кислоте в<br>присутствии окислителя..... | 94  |
| 3.7 Реакции 2,3-диаминофеназина с гликолевой кислотой и параформом в полифосфорной<br>кислоте .....      | 96  |
| Выводы .....                                                                                             | 98  |
| Список литературы .....                                                                                  | 99  |
| Приложение .....                                                                                         | 119 |

# Список сокращений

COSY (Correlation spectroscopy) – корреляционная спектроскопия

EXSY (Exchange SpectroscopY) – двумерная обменная спектроскопия

EY (Eosin Y) – эозин Y

HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) – гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия

HSQC (Heteronuclear single-quantum correlation spectroscopy) – гетероядерная одноквантовая корреляционная спектроскопия

$h\nu$  – УФ облучение

MW – микроволновое излучение

NOESY (Nuclear Overhauser effect spectroscopy) – ядерная спектроскопия с эффектом Оверхаузера

OLED (от английского Organic Light-Emitting Diode) – органический светодиод

$pK_a$  – константа диссоциации кислоты

ТЕМПО – 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил

TsOH – *para*-толуолсульфокислота

AP – анион-радикал

ББИ – 2,2'-бибензимидазол

БИМ – (бензо[d]имидазол-2-ил)метанол

БИ-2К – 1*H*-бензо[d]имидазол-2-карбоновая кислота

ДАФ – 2,3-диаминофеназин

ДМАА – *N,N*-диметилацетамид

ДМФА – *N,N*-диметилформамид

ДСК – дифференциальная сканирующая калориметрия

ЖХ-МС – жидкостная хроматография-масс спектрометрии

ИК-спектроскопия – инфракрасная спектроскопия

*o*-ФДА – 1,2-фенилендиамин

ПФК – полифосфорная кислота

ТГА – термогравиметрический анализ



## Введение

**Актуальность темы исследования.** Современные методы функционально ориентированного синтеза используются как для улучшения полезных свойств известных соединений, так и для получения новых соединений с перспективными характеристиками для практического использования. Введение атомов фтора (F) или фторсодержащих функциональных групп в целевую молекулу может заметно влиять на биологическую активность и физико-химические свойства материалов, повышать метаболическую стабильность [1-4], липофильность [1-5], проницаемость мембран [6-9]. Размер атома F (1.47 Å) лишь незначительно больше атома водорода (1.2 Å) [1, 2, 10, 11]. При замене атома водорода на атом F общий объем молекулы меняется незначительно. Благодаря своей предельной электроотрицательности, атомы F производят уникальные электронные эффекты [2, 4, 12], влияя на изменение распределения электронов в молекуле, изменяя дипольный момент и даже химическую активность и стабильность соседних функциональных групп [1, 4, 10], в частности, гидроксильных [13] или карбоксильных [14], также влияют на взаимодействие препарата с его фармакологической мишенью [10], что важно для дизайна лекарств. В настоящее время около 20% новых лекарств, поступающих на рынок, содержат в своей структуре атомы F.

Бензимидазол и его производные относятся к одному из наиболее изученных классов ароматических гетероциклических соединений, являются ключевыми компонентами многих фармако-биологически активных соединений [15-20].

Бибензимидазолы [21, 22] (как симметричные **1**, так и несимметричные структуры **2** и **3**, Рис. 1) и бисбензимидазолы (структуры **4** и **5**, Рис. 1) [23-25], содержат по два бензимидазольных фрагмента и проявляют разнообразную биологическую активность (противоопухолевая [26, 27], противогрибковая [28], антибактериальная [29, 30], противовирусная [31], используются при лечении гипогликемии и физиологических нарушений [32, 33]).

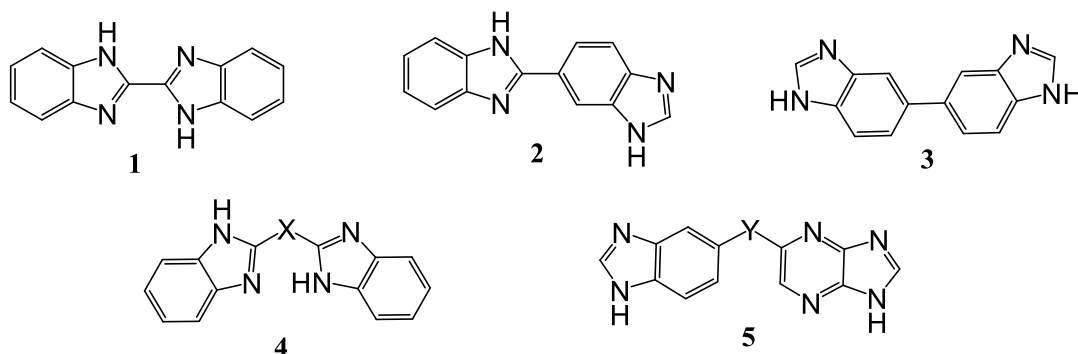


Рисунок 1.

Симметрично фторированные ББИ-ы типа **6** (Рис. 2) оказались активнее других для лечения аденовирусной инфекции [34, 35]. Симметричные бисбензимидазолы типа **7** (Рис. 2) [25] показали себя как новый класс лекарственных переносчиков анионов хлора [36], которые

являются наиболее распространенными во внеклеточной жидкости и играют решающую роль при гибели клеток.

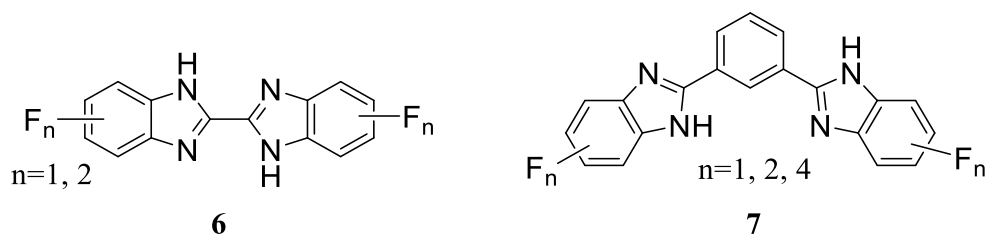


Рисунок 2.

Фторирование может увеличивать сродство к связыванию анионов [25] и, как следствие, способно усилить транспортные свойства. Фторирование может приводить и к изменению механизма действия ионного транспорта. Учитывая широкое применение бензимидазола и его производных [37] в медицинской химии и материаловедении, крайне важно исследовать новые стратегии синтеза производных бензимидазолов для улучшения их основных функций.

Другим важным гетероциклическим соединением, используемым для создания новых лекарств, является 2,3-диаминофеназин (ДАФ). Производные ДАФ используются в качестве противоопухолевых средств [38, 39] и антибиотиков [40], проявляют антипролиферативную активность в отношении клеточных линий A549 и HCT116 (Рис. 3), также ингибирующую активность в отношении тирозинкиназ человека [39]. Клофазимин (Рис. 3, структура А), содержащий остов ДАФ, является антибиотиком с широким спектром антимикробной активности, включая активность против бактерий, паразитов и грибов [41].

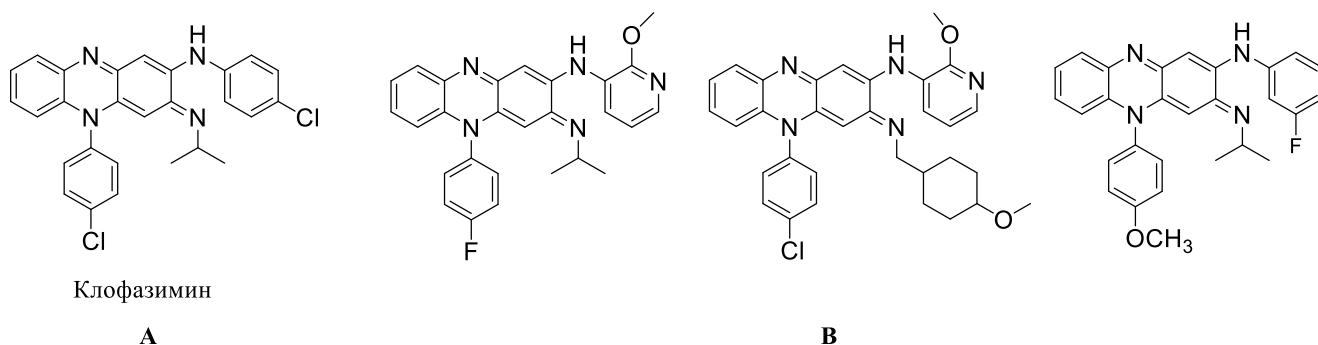


Рисунок 3.

Клофазимин в составе комбинированной терапии используют в качестве одного из методов лечения нетуберкулезных микобактерий и, чаще всего, проказы. Аналоги клофазимина (Рис. 3, структура В) показали более сильную, чем у клофазимина, противотуберкулезную активность [41, 42].

Кроме того, в настоящее время все больший интерес представляют окислительно-восстановительные и флуоресцентные свойства ДАФ и его производных. Одни из них используют для создания электроактивных материалов [43, 44], флуоресцентных красителей для

OLED-приложений [45], применяемых в медицинской и биологической промышленности, сенсibilизаторов для солнечных элементов [46]. Другие разработаны как флуоресцентные маркеры [47, 48] для выявления катионов тяжелых металлов и органических соединений, как при внутриклеточных обнаружениях, так и при анализе окружающей среды.

На сегодняшний день изучено более 100 природных и более 6000 синтетических производных феназина [49], при этом о фторсодержащих производных феназина известно мало. В то время как фторорганические соединения играют важную роль в материаловедении, агрохимии и фармацевтике.

**Степень разработанности темы.** В последние годы ББИ-ы и ДАФ-ы привлекают значительное внимание ученых в связи с их применением в различных областях человеческой деятельности [34, 35, 37, 43-57]. Весьма ограничены примеры фторсодержащих ББИ-ов. Крайне мало информации обнаружено о фторированных ДАФ-х.

Известные симметрично фторированные ББИ-ы проявили высокую антиаденовирусную активность. Синтез подобных соединений детально описан в главе 1.1.2. В тоже время известно, что накопление атомов F в соединении повышает его токсичность [4]. Несимметрично фторированное соединение может сочетать в себе свойства остова и содержать меньшее число атомов F. Поэтому синтез несимметрично фторированных ББИ-ов представляется обоснованным.

Углубление понимания уникальных свойств F и развитие синтетических методов расширяет доступ к новым полезным фторорганическим соединениям.

Таким образом, поиск и разработка новых стратегий синтеза фторированных ББИ-ов и ДАФ-ов является актуальной задачей для выявления их свойств с целью применения этих соединений в медицинской химии и материаловедении.

**Цель и задачи работы.** Целью настоящей работы является разработка эффективных методов синтеза производных бензимидазола и 2,3-диаминофеназина, содержащих атомы фтора в бензольных фрагментах и изучение их свойств.

Для достижения поставленной цели решали следующие задачи:

1. Получение фторированных *o*-ФДА-ов из коммерчески доступных анилинов и нитробензолов.
2. Синтез фторированных ДАФ-ов окислением фторированных *o*-ФДА-ов действием треххлористого железа.
3. Синтез фторированных БИМ-ов как предшественников несимметрично фторированных ББИ.
4. Синтез несимметрично фторированных ББИ-ов реакцией фторированных *o*-ФДА-ов с бензимидазол-2- карбоновой кислотой в ПФК.

5. Синтез фторированных ДАФ-ов в ПФК.

6. Изучение взаимодействия ДАФ с гликолевой кислотой.

**Научная новизна, теоретическая и практическая значимость.** Синтезирован ряд фторированных ДАФ-ов в индивидуальном виде на основе усовершенствованных литературных методик с использованием  $\text{FeCl}_3$  в качестве окислителя. В процессе выполнения работы выявлены особенности поведения фторированных *o*-ФДА-ов, содержащих атом F в положении 3, приводящие к преобладанию одного из двух образующихся изомеров, содержащих атомы F в обоих бензольных фрагментах. Данное исследование позволило выявить факторы, определяющие интенсивность флуоресценции полученных структур.

Предложены эффективные способы синтеза фторированных БИМ-ов и несимметрично фторированных ББИ-ов. Выявлено, что при нагревании *o*-ФДА, а также его фторированных аналогов с бензимидазол-2-карбоновой кислотой в ПФК возможны три конкурирующих превращения *o*-ФДА-ов: образование несимметрично фторированных ББИ-ов с участием бензимидазол-2-карбоновой кислоты, образование фторированных ДАФ-ов без участия бензимидазол-2-карбоновой кислоты и гидродефторирование исходных *o*-ФДА-ов, приводящее к менее фторированным аналогам ББИ-ов и ДАФ-ов. В ДМСО методом ЯМР-спектроскопии зафиксированы таутомеры фторированных ББИ-ов с преобладанием изомеров, содержащих атомы F в удаленном положении относительно NH-группы бензимидазольного фрагмента. Соотношения таутомеров определяются количеством и положением атомов F в исходных фторированных *o*-ФДА-ах. Предложены схемы образования ДАФ-ов при окислении  $\text{FeCl}_3$  при кипячении в подкисленной (HCl) воде и в ПФК при повышенных температурах. Показано, что ПФК является пригодной средой для проведения окислительно-восстановительных процессов.

Показано, что взаимодействие 2,3-диаминофеназина с гликолевой кислотой или с параформом в полифосфорной кислоте приводит к 1*H*-имидазо[4,5-*b*]феназину и его метилпроизводным. Предложен механизм образования указанных соединений. Практическая ценность - в разработке методик синтеза фторированных по бензольному фрагменту 2,2'-бибензимидазолов и 2,3-диаминофеназинов и получению широкого ряда представителей этого класса соединений, что может быть полезно для исследователей в различных областях прикладной химии.

**Методология и методы исследования.** В ходе работы использовались современные методы органического синтеза, в частности, нуклеофильное замещение атомов фтора и электрофильное замещение атома водорода в ароматических соединениях, восстановление фторированных нитроанилинов и окисление фторированных *o*-ФДА-ов, конденсации с образованием имидазольного и феназинового фрагментов.

Были использованы физико-химические методы установления структур и свойств полученных химических соединений (спектроскопии ядерного магнитного резонанса на ядрах

$^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ , включая гетероядерные корреляции, а также ультрафиолетовая, инфракрасная спектроскопия, рентгеноструктурный анализ (РСА), масс-спектрометрия, элементный анализ).

**Положения, выносимые на защиту.**

1. Получение фторированных ДАФ-ов на основе фторированных о-ФДА-ов при действии  $\text{FeCl}_3/\text{HCl}$  в воде и самоокислением в ПФК.
2. Выявление элементарных актов механизма образования ДАФ-ов, определяющих преимущественное образование одного из изомеров ДАФ-ов из о-ФДА-ов, содержащих атомы F в положении 3.
3. Метод получения фторированных бензимидазол-2-ил метанолов.
4. Получение несимметрично фторированных ББИ-ов на основе фторированных о-ФДА-ов и бензимидазол-2- карбоновой кислоты в ПФК.
5. Исследование гидродефторирования фторированных о-ФДА-ов, обнаруженное в ПФК при повышенных температурах.
6. Изучение превращения ДАФ с гликолевой кислотой.

**Степень достоверности результатов.** Достоверность полученных результатов обеспечена тщательностью выполнения экспериментов и их воспроизводимостью, а также использованием современных физико-химических методов для анализа состава реакционных смесей и установления структур синтезированных соединений. Строение образующихся соединений подтверждена методами спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  в том числе с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC,  $^1\text{H}$ - $^{19}\text{F}$  HMBC,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY/EXSY,  $^{19}\text{F}$ - $^{19}\text{F}$  COSY,  $^{19}\text{F}$ - $^{19}\text{F}$  EXSY,  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC), УФ, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, данных рентгеноструктурного анализа.

**Публикации и апробация работы.** По теме диссертации опубликованы 3 статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в список ВАК, и 6 докладов на российских и международных конференциях. Результаты работы докладывались на конференциях в виде устных (4) и стендовых (2) докладов: «Международная научная студенческая конференция», Новосибирск, 2020; «Международная научная студенческая конференция», Новосибирск, 2022; «Современные проблемы органической химии», Новосибирск, 2022; «Международная научная студенческая конференция», Новосибирск, 2023; «Химия и химическая технология органических веществ и материалов», Томск, 2023; «Современные проблемы органической химии», Новосибирск, 2023.

**Структура диссертации.** Работа изложена на 146 страницах машинописного текста, содержит 69 схем, 23 рисунка, 6 таблиц. Работа состоит из списка используемых сокращений, введения, обзора литературных данных (Глава 1), обсуждения результатов (Глава 2),

экспериментальной части (Глава 3), выводов, списка цитируемой литературы (178 литературных источников) и приложения (26 рисунков).

**Личный вклад соискателя.** Автором был проведён анализ и обобщение литературных данных по тематике исследования и оформлен обзор существующих способов получения фторированных целевых соединений. Соискателем выполнены все химические эксперименты, выделение, очистка и подготовка соединений к физико-химическим методам анализа, анализ и интерпретация полученных результатов. При непосредственном участии автора осуществлялась подготовка научных публикаций по теме исследования, также автор выступал с устными докладами о представленных результатах на научных конференциях.

**Благодарности.** Автор выражает глубокую признательность своему научному руководителю, к.х.н. Селивановой Галине Аркадьевне, за постановку задачи исследования, чуткое ежедневное руководство, неоценимую помощь в написании диссертационной работы и всестороннюю поддержку.

Автор благодарит сотрудника лаборатории магнитной радиоспектроскопии НИОХ СО РАН Краснова Вячеслава Ивановича за регистрацию двумерных ЯМР спектров и их моделирование. Благодарит всех сотрудников химического исследовательского центра коллективного пользования СО РАН, в том числе Карпову Елену Викторовну, Шундрину Инну Казимировну, Багрянскую Ирину Юрьевну за проведение спектральных и аналитических измерений, их консультации и помощь в интерпретации свойств исследуемых соединений.

Автор благодарит Родиона Викторовича Андреева и Александра Михайловича Генаева, за проведение квантово-химических расчётов.

Автор благодарит всех сотрудников Лаборатории изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций, в том числе Селиванову Галину Аркадьевну, Селиванова Бориса Алексеевича, Пантелееву Елену Валерьевну, Политанскую Ларису Владимировну, Трошкову Надежду Михайловну, Гурскую Ларису Юрьевну, Федюшина Павла Андреевича, Цзяин Ван и Верхова Федора Константиновича за помощь в проведении исследования и создание доброжелательной атмосферы для работы.

Самые теплые слова благодарности автор выражает своим родным (бабушке, маме, папе), своему молодому человеку и всем друзьям за любовь, заботу и проявленное терпение, что позволило осуществить и представить данную работу.

## Глава 1. Синтез фторированных 2,2'-бибензимидазолов и 2,3-диаминофеназинов из фторированных 1,2-фенилендиаминов (обзор литературных данных)

Известные методы синтеза фторсодержащих гетероциклических соединений можно разделить на две большие группы. К первой относятся процессы, в которых атомы F или фторалкильная группа вводятся в готовую гетероциклическую структуру. Вторую группу способов получения фторированных гетероциклических соединений, наиболее интенсивно изучаемую в последнее время, составляют превращения простых реакционноспособных фторированных молекул, так называемых базовых соединений. Для синтеза ББИ-ов и ДАФ-ов, а также их фторированных аналогов такими предшественниками служат *o*-ФДА-ы (Рис. 4): 1,2-фенилендиамин **8**; 3-фтор-1,2-фенилендиамин **9**, 4-фтор-1,2-фенилендиамин **10**, 3,4-дифтор-1,2-фенилендиамин **11**, 3,5-дифтор-1,2-фенилендиамин **12**, 4,5-дифтор-1,2-фенилендиамин **13**, 3,4,5-трифтор-1,2-фенилендиамин **14**, 3,4,5,6-тетрафтор-1,2-фенилендиамин **15**, 3,6-дифтор-1,2-фенилендиамин **16**, 3,4,6-трифтор-1,2-фенилендиамин **17**).

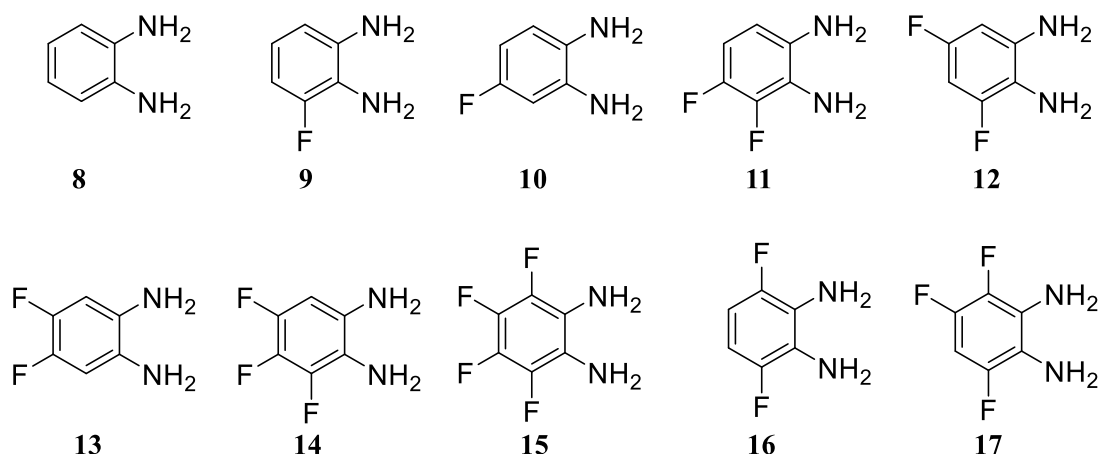


Рисунок 4.

Прежде чем приступим к изложению способов получения фторированных целевых соединений (ББИ и ДАФ), для которых известно лишь несколько примеров, рассмотрим методы синтеза их нефторированных аналогов, так как некоторые из них могут быть применимы и для получения фторированных ББИ и ДАФ.

### 1.1 Синтез 2,2'-бибензимидазола и его производных

Как отмечено выше, ББИ **1** и его производные содержат два фрагмента бензимидазола и их формирование возможно как одновременно без выделения промежуточных продуктов, так и последовательно с выделением соединения с бензимидазольным остовом и вовлечением его в последующую циклизацию. Последний вариант может приводить к несимметрично замещенным соединениям. Производные ББИ также могут быть получены модификацией

незамещенного ББИ [58-62], но такие превращения останутся за рамками реферата.

### 1.1.1 Синтез 2,2'-бибензимидазола

В обзоре рассмотрим способы формирования бензимидазольного остова на основе *o*-ФДА. Наиболее общим методом служит взаимодействие *o*-ФДА или его производных с различными электрофилами (Схема 1), в качестве которых выступают главным образом карбоновые кислоты (**19**, **22**) и их производные (**18**), а также альдегиды (**24**), в том числе полифункциональные, то есть в электрофиле необходимо наличие карбоксильной группы или её синтетических эквивалентов, таких как:  $C(O)OR$ ,  $C(O)Cl$  (**21**),  $C(O)NR_2$  (**20**, **25**),  $C(O)OC(O)R$ ,  $CN$ , или кето-группы, или заместителей, способных превращаться в условиях реакций в эти функциональные группы.

Для получения замещенных, в том числе фторсодержащих, производных ББИ рассмотрим примеры использования соответствующих замещенных *o*-ФДА.

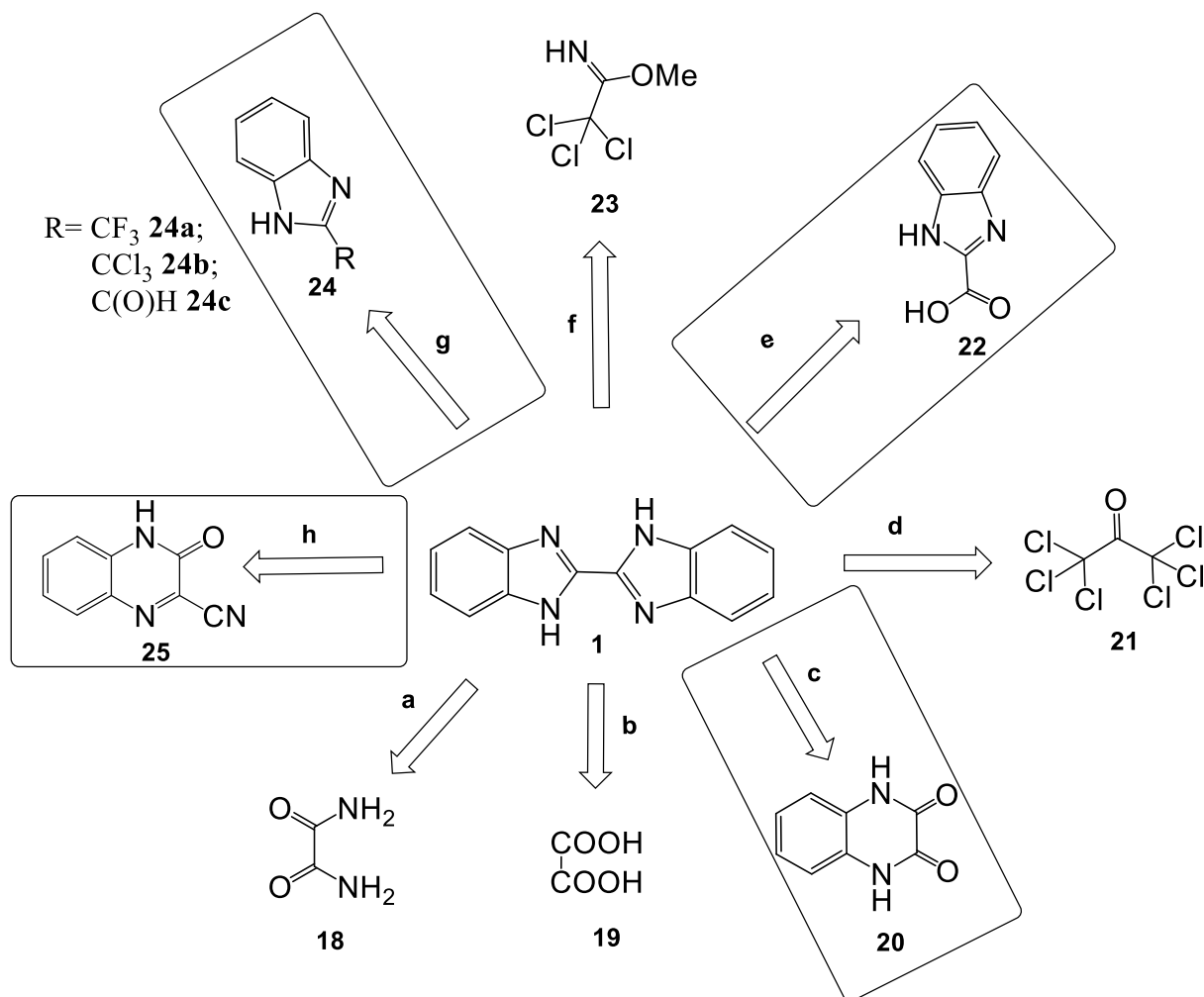


Схема 1.



### 1.1.1.1. Циклизации с формированием двух бензимидазольных фрагментов в один этап

Известно получение ББИ **1** взаимодействием *o*-ФДА **8** с оксамидом **18** [63, 64], щавелевой кислотой **19** [65-69], хиноксалин-2,3-дионом **20** [65, 66, 70], гексахлорпропан-2-оном **21** [71, 72], бензимидазол 2-карбоновой кислотой **22** [73], метил 2,2,2-трихлорацетимидатом **23** [74, 75], 2-тригалоген(F, Cl)метилбензимидазолом **24a** и **24b** [76, 77] или бензимидазол 2-карбальдегидом **24c** [78] и 3-окса-3,4-дигидрохиноксалин-2-карбонитрилом **25** [79] (Схема 1a-h, соответственно). В зависимости от условий реакции и способов выделения значительно различаются выходы продукта и его характеристики.

При кипячении *o*-ФДА **8** с оксамидом **18** при высокой температуре в этиленгликоле ( $T_{\text{кип.}}$  197 °C) (Схема 2a) [63] или при кипячении в соляной кислоте в течение длительного времени (Схема 2b), либо нагревании под действием MW 1 ч (Схема 2c) [64] был получен ББИ **1** с выходами 50-88%.

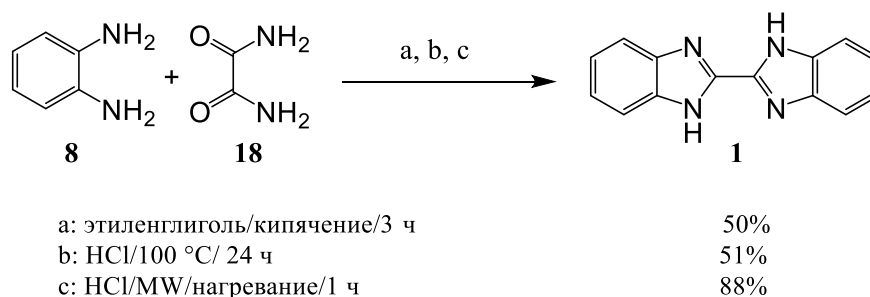


Схема 2.

Последующие попытки [75] получения соединения **1** взаимодействием *o*-ФДА **8** с оксамидом **18** в этиленгликоле при высокой температуре показали образование наряду с целевым ББИ **1** трудноотделимого 5,11-дигидрохиноксалино[2,3-*b*]хиноксалина (Рис. 5) в соотношении 10:1.

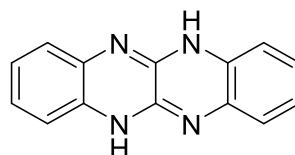
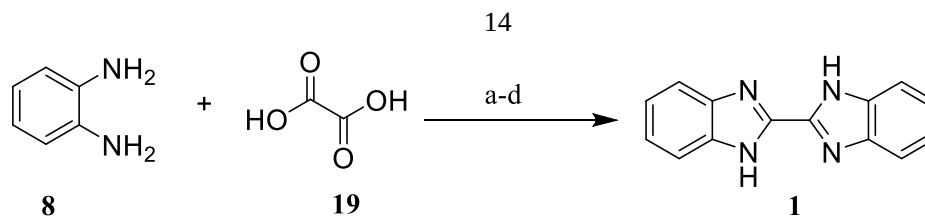


Рисунок 5.

При кипячении *o*-ФДА **8** с щавелевой кислотой **19** в этиленгликоле в течение 5 ч также получили ББИ **1** с выходом 51% [65] (Схема 3a).



|                                               |      |
|-----------------------------------------------|------|
| a: этиленгликоль, 200 °С, 5 ч                 | 51 % |
| b: этиленгликоль/ПФК, 160 °С, 2 ч             | 96 % |
| c: этиленгликоль/ПФК, MW/300W 160 °С, 25 мин. | 84%  |
| d: 0.1 ml 45% HBF <sub>4</sub> , 150 °С, 2 ч  | 80%  |

Схема 3.

Оказалось, что при использовании эквимольных количеств *o*-ФДА **8** и кислоты **19** образуется хиноксалин-2,3-дион **20**, а при молярном соотношении **8/19** = 2 - ББИ **1**. На схеме 4 мы представили последовательность превращений предполагаемую автором работы [65].

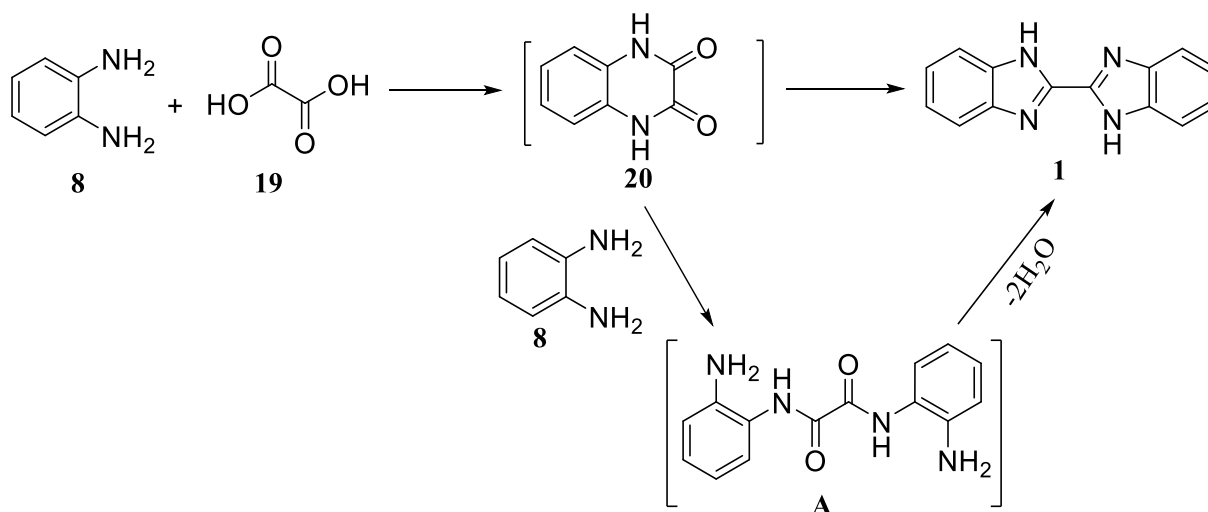


Схема 4.

Сначала молекула кислоты **19** реагирует с молекулой *o*-ФДА **8** с образованием хиноксалиндиона **20**, взаимодействие которого со следующей молекулой диамина **8** дает N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-бис(2-аминофенил)оксамид **A**. В результате дегидратации последнего образуется ББИ **1**. Кипячение соединения **20** с *o*-ФДА **8** в этиленгликоле в течение 8 ч также приводило к соединению **1**, но выход не указан [65].

Позднее авторы работы [66] нагреванием тех же реагентов (**8/19** в соотношении 2:1) в этиленгликоле или пропан-1,3-диоле при 100°C-210 °С получали соединение **20** в качестве основного продукта, хотя образование ББИ **1** также наблюдали. Когда же реакцию смесь в диэтиленгликоле нагрели до ~245°C, то получили только соединение **1**. Двухстадийный синтез с выделением на первой стадии промежуточного продукта **20** приводил к ББИ **1** с общим выходом 89%.

Аналогичным способом (**8/19**=2:1 в этиленгликоле) в одну стадию, но в присутствии незначительных количеств ПФК, действующей как катализатор и водоотнимающий реагент,

получили ББИ **1** с высоким выходом (Схема 3b) при проведении реакции при более низкой температуре и за короткое время [67]. Использование аналогичных условий в другой работе [69]: (8/19=2:1, этиленгликоль, ПФК, 160°C) при конвекционном нагреве (2 ч) или микроволновом воздействии (25 мин) также приводило к образованию ББИ **1** с высокими выходами (96% и 84%, соответственно) (Схема 3с). Нагреванием *o*-ФДА **8** и кислоты **19** (Схема 3d) при 150°C в течение 2 ч в отсутствие органического растворителя, но в присутствии  $\text{HBF}_4$ , в качестве катализатора, ББИ **1** был получен с 80% выходом [68].

Схема образования ББИ **1** (Схема 5, для  $n=0$ ) и аналогичных соединений, представленная авторами работы [68], включает кислотно-катализируемое первичное образование диамидов с последующим замыканием кольца и отщеплением воды.

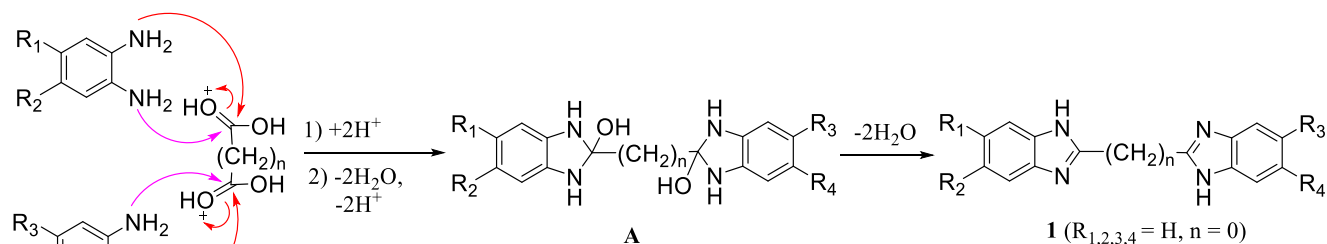


Схема 5.

В работе [71] реакцией *o*-ФДА **8** с гексахлорацетоном **21** (Схема 1d) в этиленгликоле при 0 °C в течение 1 ч при обработке ультразвуком с неуказанными частотой и интенсивностью получили ББИ **1** с выходом 82%. Механизм реакции не обсуждали. Преимущества указанного способа включают в себя малое время реакции, отсутствие нагрева, высокий выход целевого продукта. Недостатком является использование десятикратного избытка *o*-ФДА **8**.

В работе китайских исследователей [72] описано получение ББИ **1** с выходом 75% аналогичной реакцией (при соотношении 8/21 = 2.5:1) в воде при 50°C за 2 ч (Схема 6). Показано, что наличие электроноакцепторных заместителей в *o*-ФДА **8**, также как и использование вместо гексахлорацетона **21** гексафторацетона **27** не позволяет получить соответствующие производные ББИ. В последнем случае выделили ДАФ **26**. Из замещенного *o*-ФДА - 4-метил-*o*-фенилендиамина **28**, с выходом 68% был получен 6,6'-диметил-1*H*,1'*H*-2,2'-бибензимидазол **29** (Схема 6).

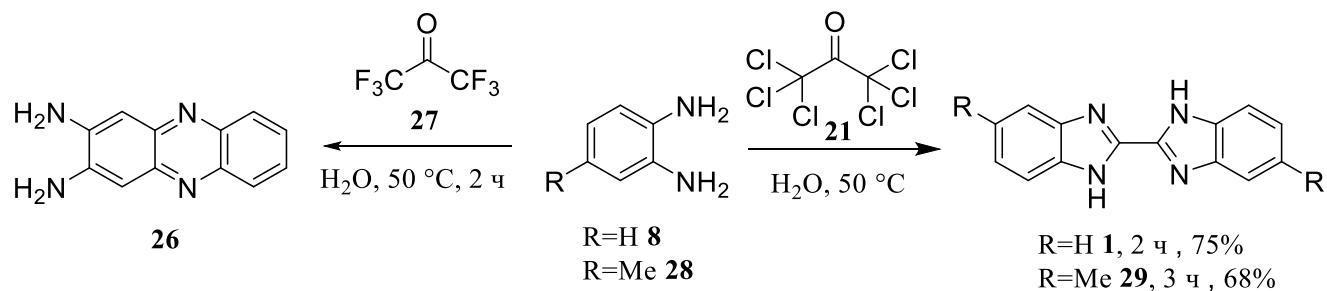


Схема 6.

Авторы работы [72] предложили следующий механизм образования соединения **1** (Схема 7). Аминогруппа диамина **8** атакует карбонильную группу гексахлорацетона **21**, и после отщепления молекулы хлороформа образуется N-(2-аминофенил)-2,2,2-трихлоацетамид **A**, в котором осуществляется внутримолекулярная атака аминогруппы по карбонильной группе с образованием 2-(трихлорметил)-2,3-дигидро-1*H*-бензимидазол-2-ола **B**, окисление которого кислородом после отщепления молекулы воды приводит к 2-(трихлорметил)-1*H*-бензимидазол-2-олу **24b**. Далее другая молекула диамина **8** атакует углерод трихлорметильного фрагмента в структуре **24b**. При этом образуется аддукт **C**, отщепление двух молекул хлористого водорода в котором приводит к ББИ **1**.

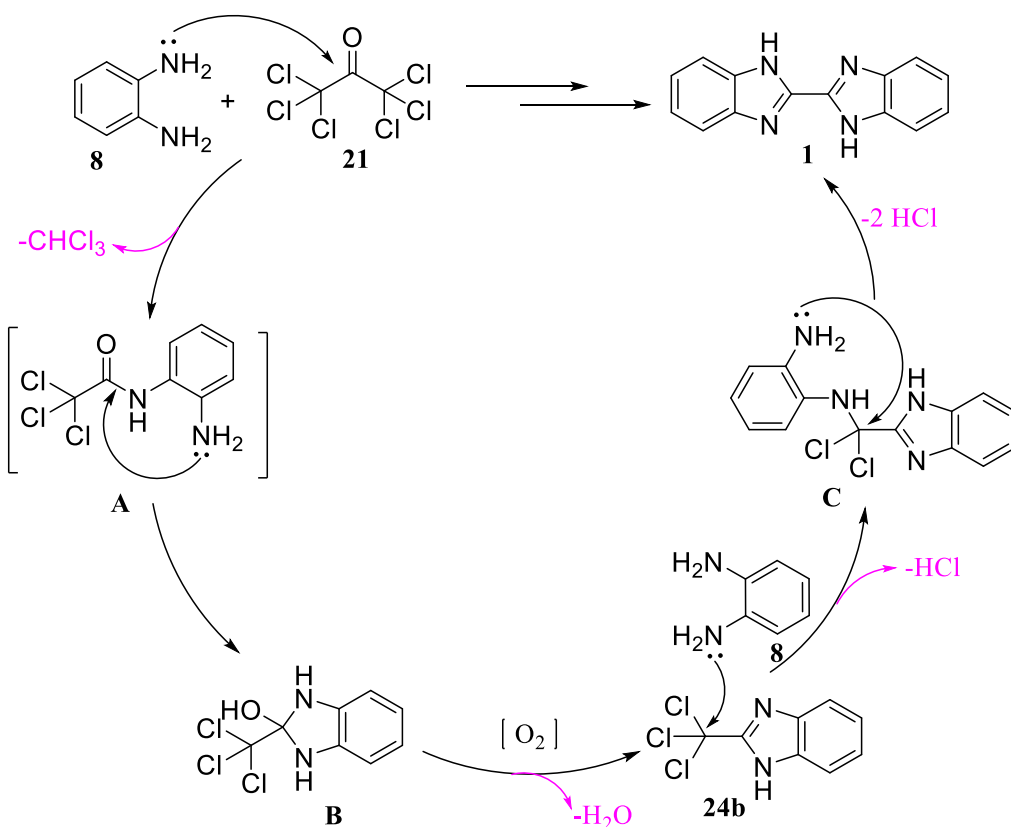
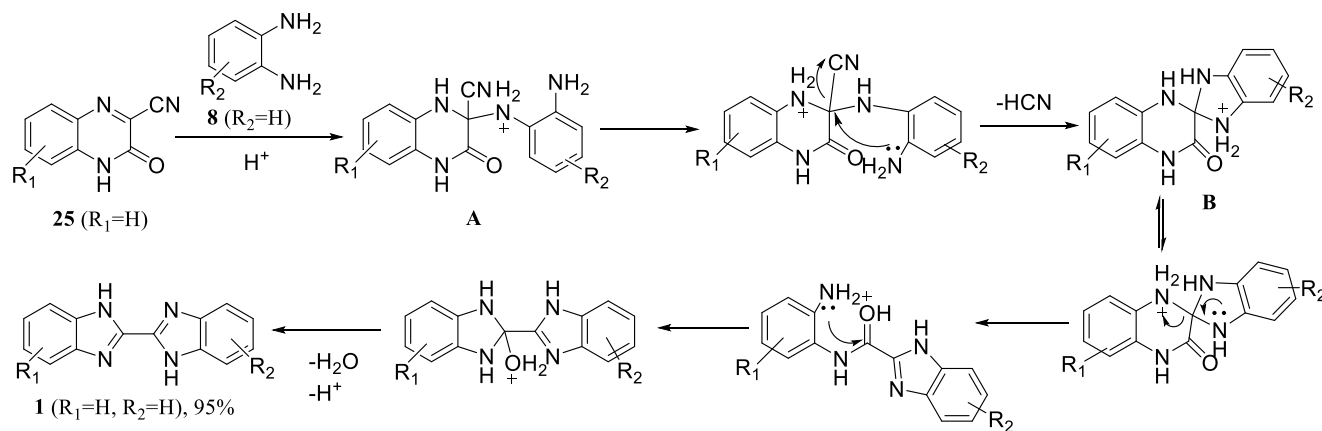


Схема 7.

Стадия образования ББИ **1** из структуры **24b** ранее была описана в работе [77] при действии *o*-ФДА **8** на 2-(трихлорметил)-1*H*-бензимидазол-2-ол **24b** в кипящем этаноле в присутствии Et<sub>3</sub>N.

Известно получение ББИ **1** с 90% выходом реакцией *o*-ФДА **3** с метил 2,2,2-трихлорацетимидатом **23** (Схема 1f) в метаноле при комнатной температуре в течение 10 ч [74, 75]. Хотя преимущества этого метода очевидны: реакция протекает в мягких условиях (комнатная температура) и с высоким выходом; желаемый продукт легко выделяется осаждением при отсутствии побочных продуктов, имеются ограничения: ацетимидат **23** не является легкодоступным соединением.

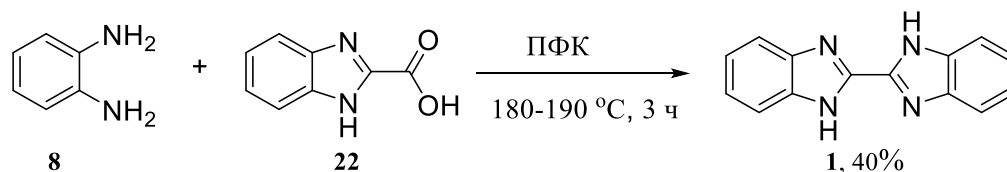
Российские исследователи Мамедов и др. [79] разработали новую эффективную схему синтеза замещенных ББИ взаимодействием производных 3-окса-3,4-дигидрохиноксалин-2-карбонитрила **25** (Схема 1h) с замещенными *o*-ФДА. Авторы обнаружили, что в кислотно-катализируемых условиях пиразиновое кольцо 3-окса-3,4-дигидрохиноксалин-2-карбонитрила **25** сокращается, образуя бензимидазольную систему. Предложен механизм этого превращения (Схема 8). Нуклеофильное присоединение *o*-ФДА к хиноксалин-2-ону **25** в кислых условиях дает производное **A**, которое в результате внутримолекулярной атаки другой аминогруппы дает производное **B**. Далее, после разрыва связи C-N в хиноксалиновом кольце, формируется двойная связь C=N первого имидазольного цикла. Затем происходит замыкание второго имидазольного кольца и отщепление молекулы воды, что приводит к образованию ББИ **1**.



#### 1.1.1.2 Формирование второго бензимидазольного фрагмента на основе 2-производных бензимидазола

В литературе известны примеры получения ББИ **1** реакцией *o*-ФДА с соединениями уже имеющими один бензимидазольный блок. Таковыми соединениями являются, например, бензимидазол-2-карбоновая кислота **22** и бензимидазол-2-карбальдегид **24с**.

Тщательно растертую смесь *o*-ФДА **8** и бензимидазол-2-карбоновой кислоты **22** выдерживали в свежеприготовленной ПФК при 180-190 °С в течение 3 ч. В результате был получен ББИ **1** с умеренным выходом (Схема 9) [73].



Конденсацией *o*-ФДА **8** с бензимидазол-2-карбальдегидом **24с** в ацетонитриле с соляной кислотой под действием перекиси водорода при комнатной температуре в течение 24 ч

получили ББИ **1** с выходом 79% [78] (Схема 10).

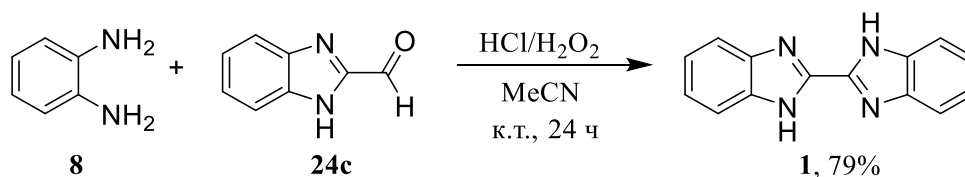


Схема 10.

Способы получения ББИ **1**, описанные выше, могут быть использованы для синтеза его производных, исходя из замещенных *o*-ФДА-нов [63, 68, 69, 75-77].

### 1.1.2 Синтез фторированных 2,2'-бибензимидазолов

В литературе описаны способы синтеза только симметрично фторированных ББИ-ов типа **6** (Схема 11) [34]. Указанные соединения получали взаимодействием монофтор-*o*-ФДА **9** и **10** и дифтор-*o*-ФДА-ов **11-13**, **16** с оксамидом **18** или оксалил хлоридом **23**, соответственно. Времена реакции и выходы продуктов в патенте не указаны.

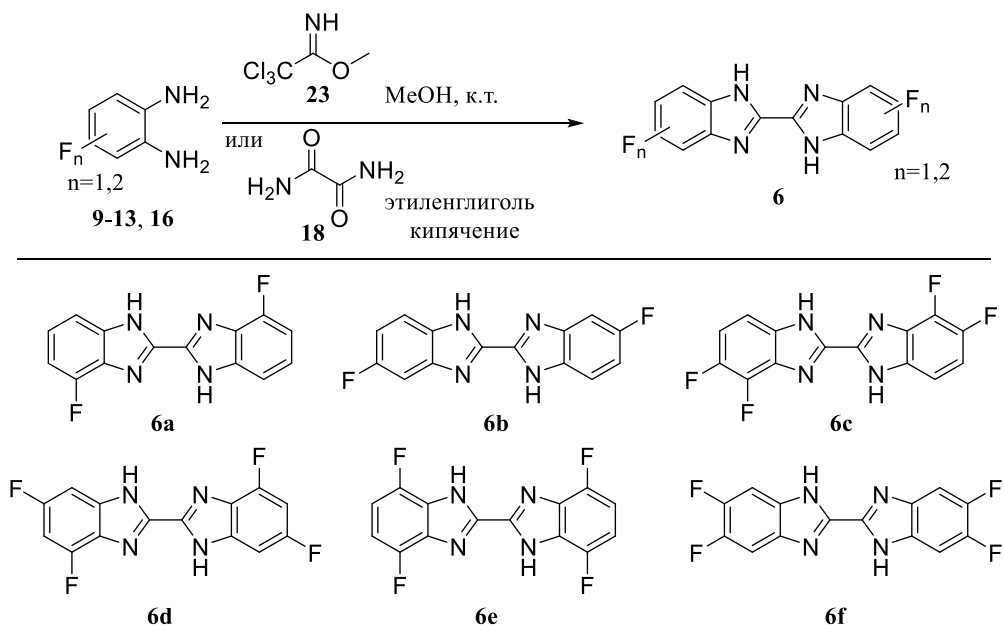


Схема 11.

Синтез ББИ, содержащего один атом F, - 5-фтор-2,2'-бибензимидазола **30**, осуществляли в соответствии со Схемой 8 кипячением карбонитрила **25** с 4-фтор-*o*-ФДА **10** в уксусной кислоте в течение 3 ч [79]. Меняя соотношение реагентов, используя добавку - TsOH, авторы показали, что для получения продукта **30** с высоким выходом (93%) необходимо использование более чем эквимолярное количество диамина **10**, во избежание потерь вследствие его окисления, и присутствие более сильной кислоты, чем уксусная кислота, в качестве катализатора (Схема 12).

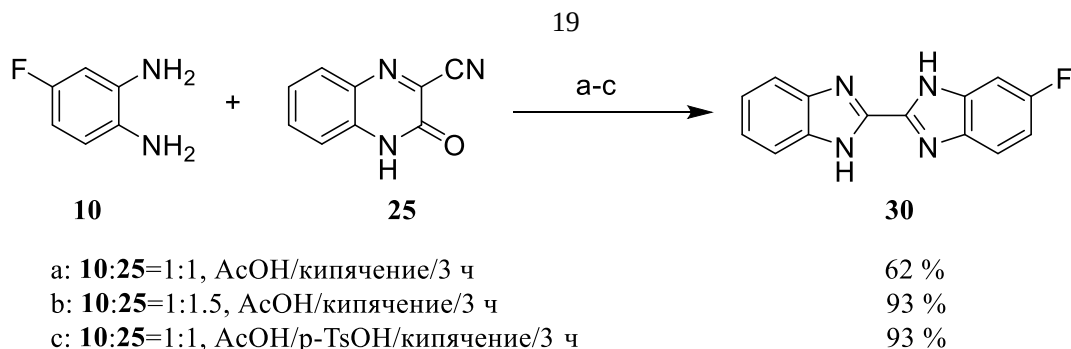


Схема 12.

Несимметрично фторированный 5,6-дифтор-1*H*,1'*H*-2,2'-бибензимидазол **32** получен российскими исследователями двумя другими способами с близкими выходами (60-65%) (Схема 13) [80]. Первый способ включал в себя восстановительную циклизацию 5,6-дифтор-*N*-(2-нитрофенил)-бензо[*d*]имидазол-2-карбоксамида **31** действием SnCl<sub>2</sub> в этаноле и привел к ББИ **32** с выходом 60%. Согласно второму способу соединение **32** получали взаимодействием *o*-ФДА **8** с 2-хлорметил-5,6-дифторбензимидазолом **33** в ДМФА в присутствии элементарной серы и Et<sub>3</sub>N при комнатной температуре.

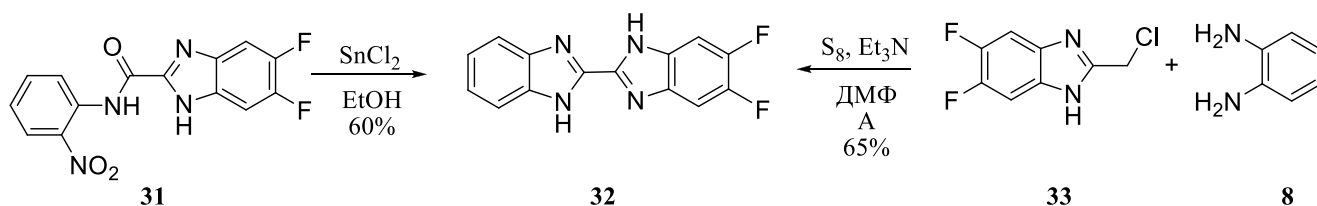


Схема 13.

Из приведенных данных следует, что весьма востребованные симметрично фторированные ББИ-ы, полученные из соответствующих фторированных *o*-ФДА-ов, описаны в единственном патенте. При этом ни условия реакции, ни выходы продуктов не приведены. Можно полагать, что несимметрично замещенные ББИ-ы могут быть получены реакциями, представленными на схеме 1 (с, е, g и h). Так, несимметрично фторированный ББИ получали реакцией 4-*F*-*o*-ФДА **10** с 3-окса-3,4-дигидрохиноксалин-2-карбонитрилом **25** (Схема 1h). Дифторсодержащий ББИ получен из фторсодержащего 2-хлорметилбензимидазола **33**.

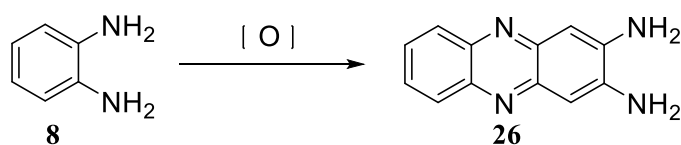
Таким образом, известен один пример получения несимметрично фторированного ББИ на основе фторированного *o*-ФДА. Общий метод синтеза таких соединений в литературе не представлен.

## 1.2 Синтез 2,3-диаминофеназина и его производных

Наиболее универсальным подходом к ДАФ **26** и его производным является конденсация *o*-ФДА **8** и его производных при действии различных окислительных систем, примеры которых будут рассмотрены в этом разделе.

### 1.2.1 Синтез 2,3-диаминофеназина

ДАФ **26** синтезируют из *o*-ФДА **8** действием следующих окислителей (Схема 14): солей и оксидов металлов ( $\text{FeCl}_3$  [80-84],  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$  [85],  $\text{Co}(\text{ClO}_4)_2$  [86],  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$  [87],  $\text{AgO}$ ,  $\text{PbO}_2$  [88]), гидроксида меди(II) [89], персульфата аммония в  $\text{HCl}$  [90],  $\text{O}_2$  с катализатором [91, 92]. При этом выходы продукта значительно различаются (23-98%). Кроме того, получение соединения ДАФ **26** возможно с помощью конденсации молекул *o*-ФДА **8** катализируемой светом [93, 94] и биологическими ферментами [95-98]. Наиболее продуктивны такие окислительные системы, как  $\text{FeCl}_3$  в разбавленной соляной кислоте и  $\text{H}_2\text{O}_2$  с катализаторами/ферментами (Схема 14).



- a:  $\text{FeCl}_3/\text{HCl}$ , к.т., 24 ч, в смеси [82]  
 b:  $\text{FeCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ , к.т., 4 ч, 98% [83]  
 c:  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2/\text{CH}_3\text{CN}$ , кипячение, 24 ч, 23% [85]  
 d:  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2/\text{H}_2\text{O}$ , 100 °C, 0.5 ч, 52% [87]  
 e:  $\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}_2$ , кат., к.т., 2 ч, 90% [94]  
 f:  $\text{O}_2/\text{MeOH}$ , кат., 36 °C, 24 ч [101]

Схема 14.

Предполагаемый механизм образования ДАФ **26** при окислении *o*-ФДА **8** 1,4-бензохиноном представлен в работе [99] (Схема 15). Диимин **A**, образующийся при окислении исходного диамина, взаимодействует с другой молекулой диамина **8** с образованием  $\text{N}^4$ -(2-аминофенил)бензол-1,2,4-триамина **B**, окисление которого дает  $\text{N}^1$ -(3-амино-4-иминоциклогекса-2,5-диенилиден)бензол-1,2-диамин **C**. Циклизация последнего, в конечном счете, приводит к образованию ДАФ **26** (Схема 15).

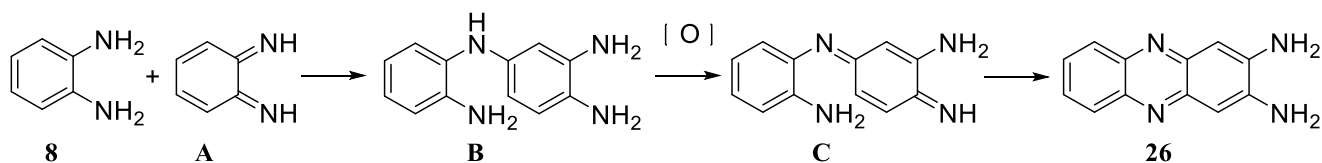


Схема 15.

Детальнее механизм рассматривается в работах последних лет и будет обсуждаться ниже.

Хотя применение простых окислительных систем на основе  $\text{FeCl}_3$  с использованием в качестве катализатора минеральных кислот позволяет получать ДАФ **26** с высокими выходами (работы 2007–2017 годов), в последнее время продолжают исследования по синтезу этого соединения с применением других катализаторов.

Известно получение ДАФ **26** окислительной (действием  $\text{O}_2$ ) конденсацией двух молекул *o*-ФДА **8** катализируемой ферментами, такими как пероксидаза хрена [95, 96] и оксидаза [97, 98]. По сравнению с традиционным органическим синтезом ферментативные реакции обычно



высокоэффективны и осуществляются в мягких условиях, их можно проводить в воде. Механизм реакции аналогичен механизму, приведенному выше (Схема 15), за исключением того, что окислителем в реакции, катализируемой ферментами, является кислород (Схема 16).

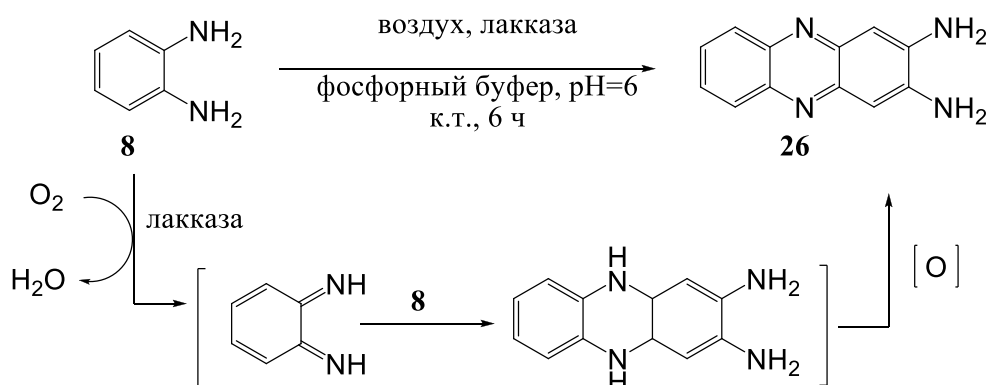


Схема 16.

Американские исследователи использовали нитраты актиноидов:  $\text{Th}(\text{NO}_3)_4$  и  $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$ , в качестве катализатора при окислении *o*-ФДА **8** кислородом в воде ( $\text{Th}(\text{NO}_3)_4$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 100 ч, выход ДАФ **26** 92%) (Схема 17) [100]. Выдерживание дегазированного водного раствора *o*-ФДА **8** (для удаления следов газообразного  $\text{O}_2$  авторы барботировали аргон через раствор в течение 2 ч, а затем подвергали образец трем циклам замораживания-вакуумирования-оттаивания) с каталитическими добавками солей в течение семи дней не давало продукта. В тоже время, в отсутствие каких-либо добавок выдерживание дегазированного водного раствора *o*-ФДА **8** приводило к ДАФ **26** с 25% выходом. Авторы предположили, что окислителем является  $\text{O}_2$  из воды, а реакция инициируется нагревом. Однако случаи получения ДАФ в инертной атмосфере ранее в литературе не встречались. Влияние света на эту реакцию также исследовали. Оборачивание алюминиевой фольгой реакционной колбы не полностью гасило реакцию (выход ДАФ **26** 33%), как полагали авторы, вследствие радикальной реакции. Это давало авторам основания предполагать реализацию нескольких параллельных путей образования ДАФ **26**.

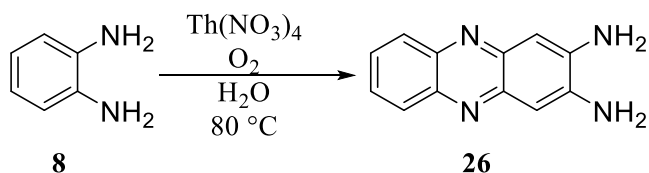


Схема 17.

В условиях реакции (вода,  $\text{Th}(\text{NO}_3)_4$ , температура  $80^\circ\text{C}$ , без защиты от света и кислорода) дающих максимальный выход ДАФ **26**, авторы работы [100] исследовали реакции *o*-ФДА **8** в присутствии других субстратов. Использовали циклогексен, бензол и 1,4-циклогексадиен, для оценки протекает ли реакция с участием только  $\pi$ -орбиталей двойных связей, а также анилин, фенол и катехол, способных по аналогии с аминогруппами *o*-ФДА **8**, предоставлять неподеленные пары электронов. Субстраты в присутствии  $\text{Th}(\text{NO}_3)_4$ , но в отсутствие *o*-ФДА **8**

сами с собой не реагировали. Единственным продуктом во всех случаях был ДАФ **26** (21-64%). К сожалению, экспериментальная часть работы [100] описана некорректно, методика представлена в общем виде. Мы полагаем, что образование ДАФ **26** объясняется окислительной конденсацией только молекул *o*-ФДА друг с другом, хотя и в присутствии субстратов, но не с их участием.

Авторы работы [91] в качестве катализатора использовали стабильные на воздухе и во влажной среде наноструктурированные материалы на основе  $\text{MnO}_2$ , способные имитировать свойства пероксидазы, для окислительной конденсации *o*-ФДА **8** в этаноле в присутствии кислорода и перекиси водорода и получили ДАФ **26** с высоким выходом при проведении окисления в течение 2 ч (Схема 18).

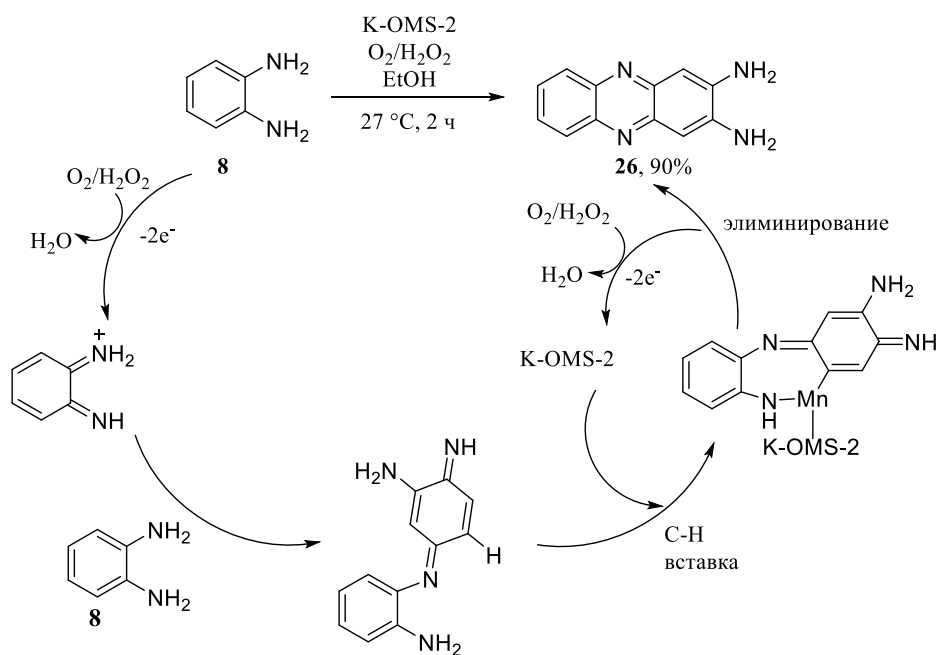


Схема 18.

Известно окисление *o*-ФДА **8** при фотооблучении в воде при комнатной температуре с использованием катализатора или без него (Схема 19) [93]. Раствор помещали под источник УФ-излучения (ртутная лампа высокого давления, 125 Вт). В отсутствие катализатора за 4 ч облучения выход ДАФ **26** составил 25% (Схема 19а). Использование катализаторов повышало выход продукта ( $\text{TiO}_2$  до 50%; композитный катализатор  $\text{CdFe}_2\text{O}_4/\text{TiO}_2$  до 65%).

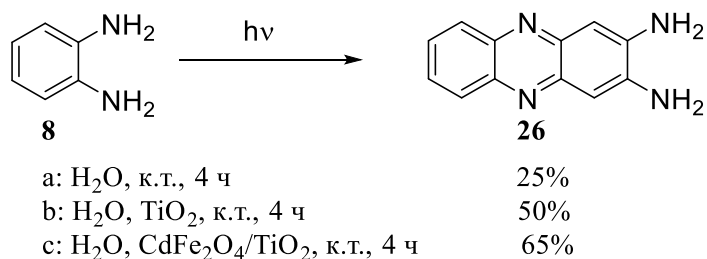


Схема 19.

Авторы работы [93] предложили радикальный механизм фотопревращения *o*-ФДА **8** в ДАФ **26** (Схема 20). На первом этапе при облучении *o*-ФДА **8** отщепляется протон, и образуется радикал **A**. Восстановление протона с помощью  $\text{TiO}_2(e^-)$  приводит к образованию молекулы  $\text{H}_2$ . Рекомбинация радикала **A** голова к хвосту приводит к промежуточному продукту **B**. Внутримолекулярная атака неподеленной пары электронов аминогруппы и миграция водорода завершается образованием 5,10-дигидрофеназин-2,3-диамина **C**, который при окислении переходит в ДАФ **26**.

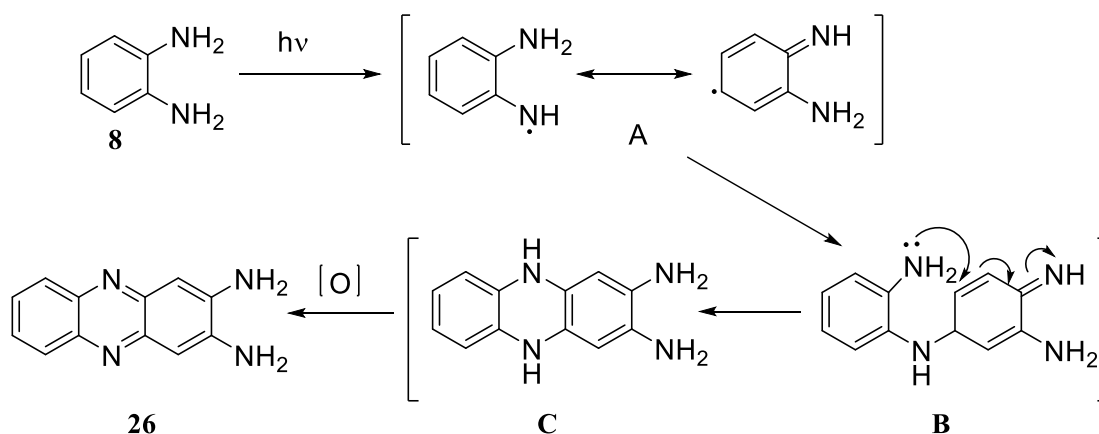


Схема 20.

Вместо металлов, являющихся дорогостоящими и токсичными, в качестве фотоокислительных катализаторов применяют безметалльные органические красители, такие как эозин Y (EY).

В работе [94] с использованием EY при фотооблучении с длиной волны 450 нм *o*-ФДА **8** в воде с добавлением фосфатного буфера для поддержания  $\text{pH}=7.2$  при комнатной температуре получили ДАФ **26** с высоким выходом (Схема 21). Авторы показали, что в отсутствие воздуха продукт не образуется.

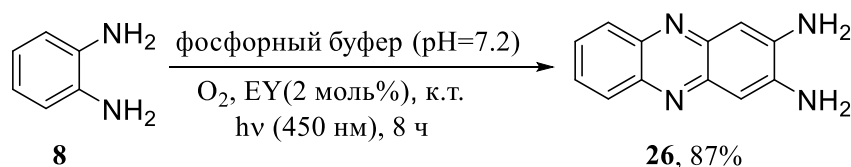


Схема 21.

Авторы предположили следующий механизм превращения (Схема 22). Цикл восстановительного тушения EY включает фотоиндуцированный перенос электронов от *o*-ФДА **8** к возбужденному  $\text{EY}^*$  и окисление образовавшегося анион-радикала  $\text{EY}^{\bullet-}$  кислородом. При этом из диамина **8** генерируется катион-радикал, который при действии сильноосновного супероксид-аниона ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ) депротонируется, и дает радикал, а затем бирадикал. Бирадикал можно представить в виде резонансной структуры - высокореакционного диимина **A**, который вовлекается в реакцию с другой молекулой субстрата (1,4-сопряженное присоединение по

Михаэлю). Далее в результате переноса протона образуется промежуточный продукт **B**, который при последующем окислении с участием в следующем цикле фотоокисления ЕУ превращается в продукт **C**. После переноса протона и внутримолекулярной атаки аминогруппы образуется ДАФ **26**.

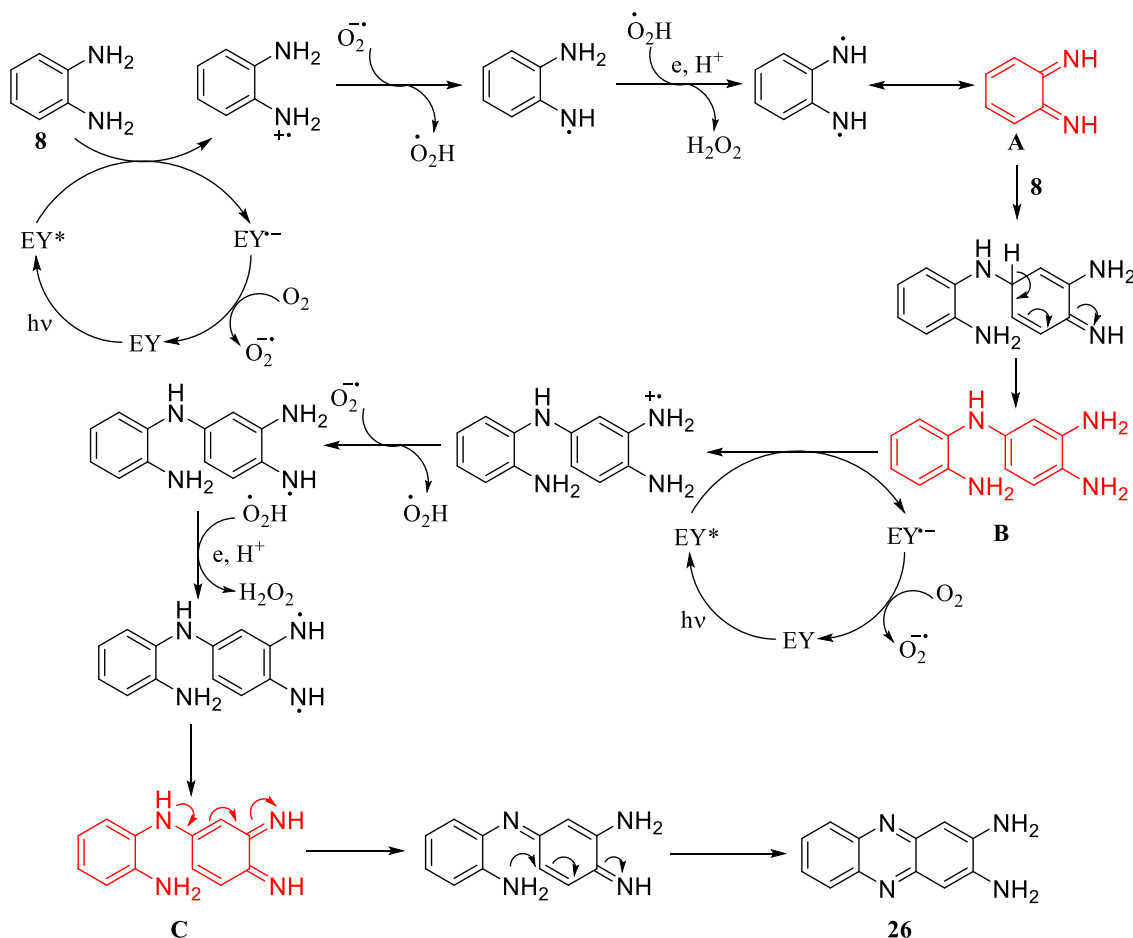


Схема 22.

Электрохимическое окисление *o*-ФДА **8** в DMF в присутствии ТЕМПО приводит к ДАФ **26** с хорошим выходом (Схема 23) [101]. Единственным побочным продуктом является водород, образующийся на катоде.

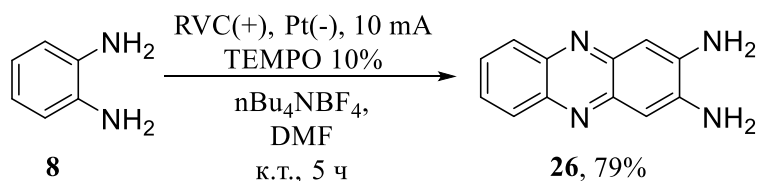


Схема 23.

Описан способ получения ДАФ **26** с высоким выходом с помощью электрохимического окисления *o*-ФДА **8** в MeOH без использования катализатора (Схема 24) [102].

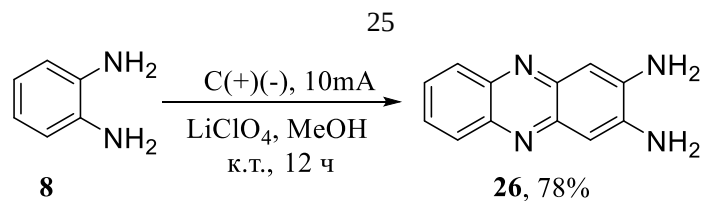


Схема 24.

Было показано, что для образования молекулы продукта требуется перенос четырех электронов (Схема 25).

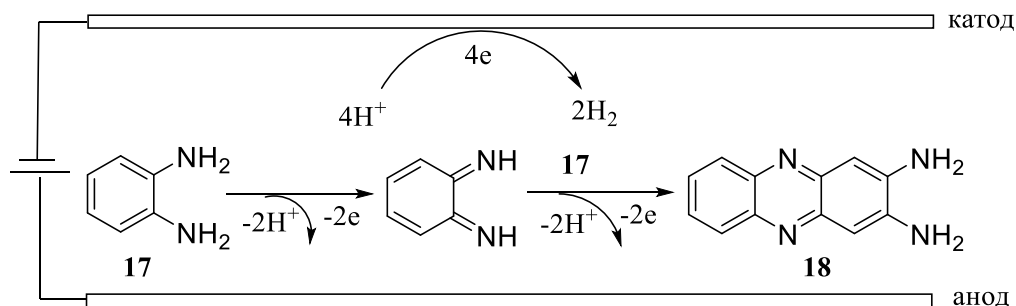


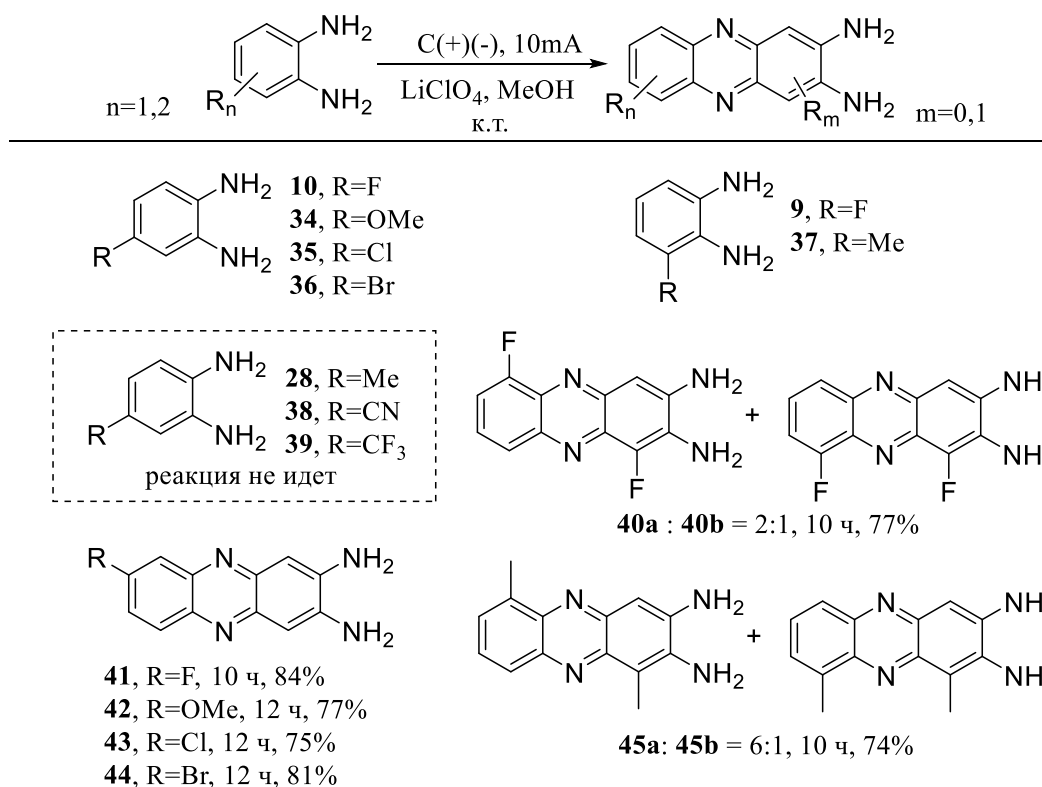
Схема 25.

Как можно видеть из приведенных литературных данных, при использовании различных катализаторов окислителем во всех случаях выступает кислород или  $\text{H}_2\text{O}_2$ , при этом предполагают возможность образование ДАФ **26** по радикальному механизму.

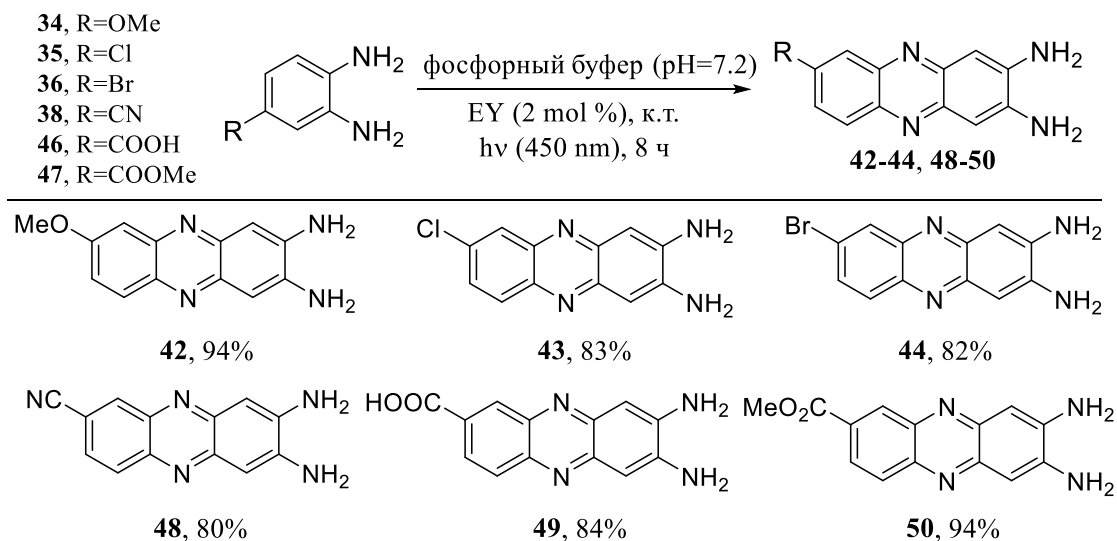
### 1.2.2 Синтез замещенных 2,3-диаминофеназинов

Некоторые из описанных выше методов получения ДАФ **26**, таких как фотокатализируемое [94] и электрохимическое окисление [102], могут быть использованы и для синтеза его производных.

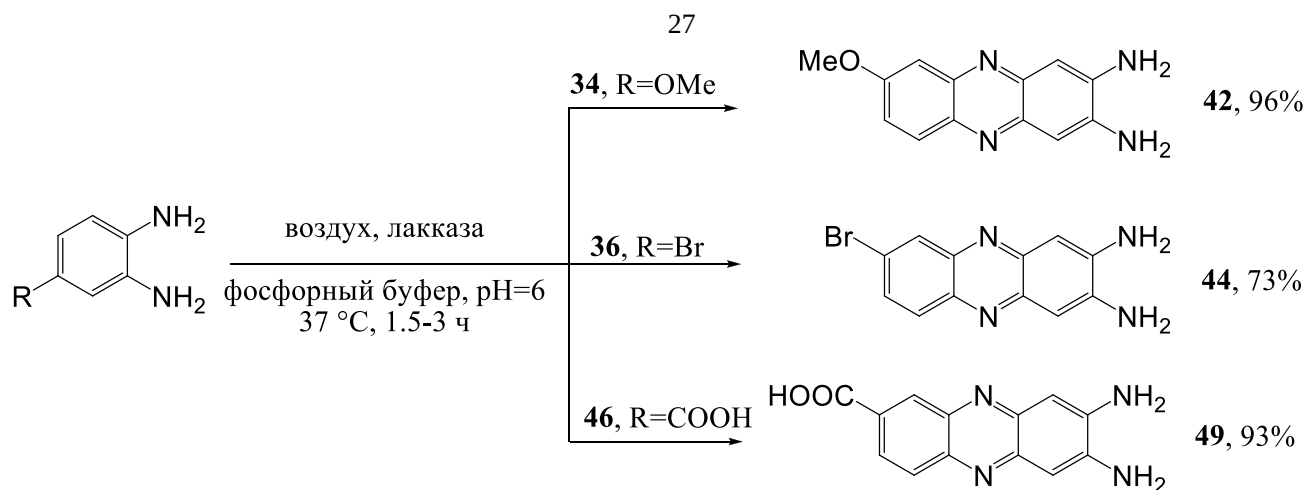
В одно время с публикацией нашего исследования описано электрохимическое окисление 4-замещенных *o*-ФДА-ов **10**, **34-36** ( $\text{R} = \text{OMe}, \text{Hlg}$ ) в метаноле, приводящее к соответствующим замещенным ДАФ-ам **41-44** с хорошими выходами ( $\geq 75\%$ , Схема 26) [102]. В то же время из диаминов **28**, **38** и **39** ( $\text{R} = \text{Me}, \text{CN}, \text{и } \text{CF}_3$ ), содержащих электроноакцепторные заместители, а также метильную группу, аналогичные продукты не обнаружены. Из 3-замещенных *o*-ФДА-ов **9** ( $\text{R} = \text{F}$ ) и **37** ( $\text{R} = \text{Me}$ ) образуются изомерные ДАФ-ы **40** (**a** и **b**) и **45** (**a** и **b**). Преобладание первого изомера - 1,6-дифторфеназин-2,3-диамина **40a** в смеси с 1,9-дифторфеназин-2,3-диамина **40b** (Схема 26) авторы объясняют стерическими причинами.



В фотохимических условиях [94] 4-замещенные *о*-ФДА-ы **34-36**, **38**, **46** и **47** при катализе ЕУ дают соответствующие ДАФ-ы **42-44**, **48-50** с высокими выходами ( $\geq 80\%$ , схема 27).



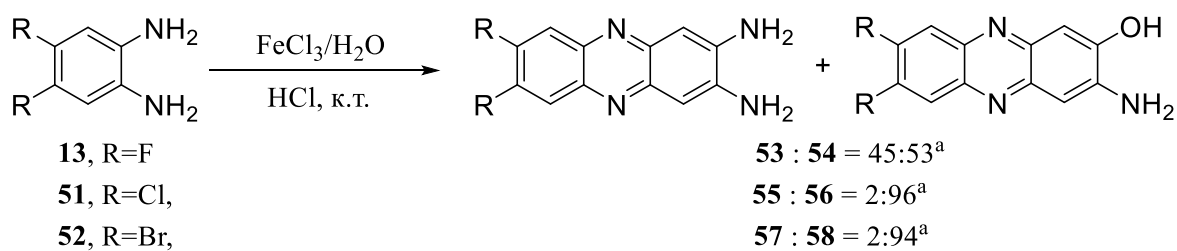
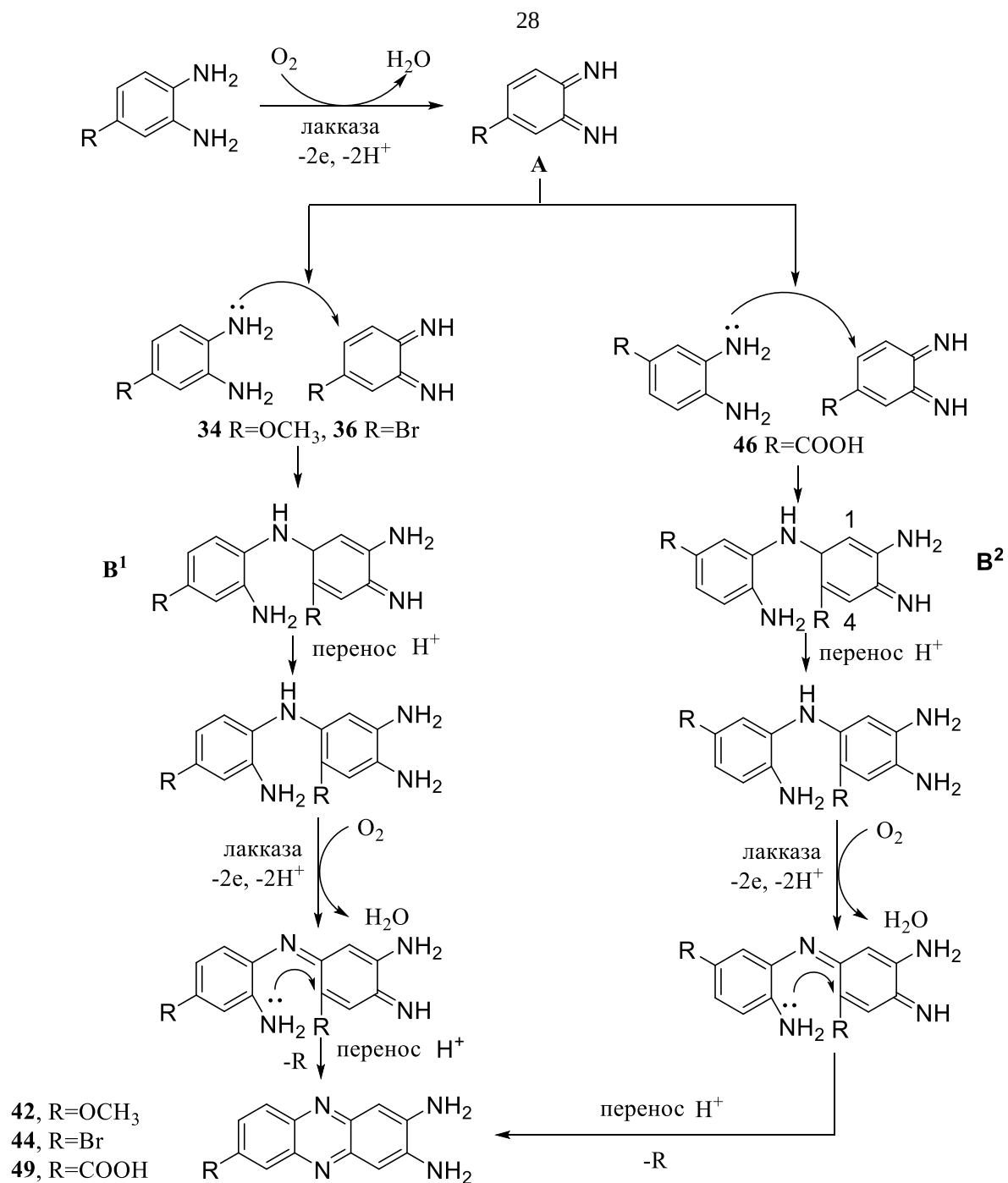
Авторы работы [103] сообщили о получении 7-замещенных ДАФ-ов **42**, **44** и **49** с хорошими выходами окислением 4-замещенных *o*-ФДА-ов **34**, **36** и **62** (Схема 28) в присутствии каталитических количеств оксидазы (CotA-laccase) в фосфатном буфере (20 mM) или в смеси, содержащей буфер и этанол (9:1, используемых для обеспечения полного растворения водонерастворимых субстратов). Из 3,4-диаминобензонитрила **38** в аналогичных условиях ДАФ не образуется.



Согласно предложенному авторами механизму (Схема 29) *o*-ФДА-ы **34**, **36** и **46** окисляются кислородом воздуха с образованием ключевого промежуточного диимина **A**. Неподделенная пара электронов аминогруппы исходного диамина нуклеофильно атакует диимин **A** с образованием промежуточного соединения **B**. В случае субстратов **34** (R=OMe) и **36** (R=Br), так считают авторы, атакует аминогруппа в положении 1, а в случае субстрата **42** (R=COOH) с электроноакцепторной группой атакует аминогруппа в положении 2. После следующей стадии окисления и внутримолекулярной циклизации с одновременным уходом заместителя (OMe, COOH и Br) и переносом водорода, образуются целевые ДАФ **42**, **44** и **49** [103].

Известно получение 7,8-дигалоген-2,3-диаминофеназинов **53**, **55** и **57** (Hlg = F, Cl и Br) в соляной кислоте с использованием FeCl<sub>3</sub> в качестве окислителя [104]. Однако при этом наблюдается образование и побочных продуктов **54**, **56** и **58** в результате замещения одной из аминогрупп ДАФ-ов гидроксильной группой (Схема 30).

В индивидуальном виде ДАФ-ы **53**, **55** и **57** получали в две стадии (Схема 31) [104]. На первой стадии окисляли *o*-ФДА-ы **13**, **51** и **52** действием FeCl<sub>3</sub> в разбавленной соляной кислоте в присутствии ацетона с образованием 7,8-дигалоген-2,2-диметил-2,3-дигидро-1*H*-имидазо[4,5-*b*]феназинов **59-61**. Раскрытие имидазольного цикла действием дитионита натрия в водном метаноле приводит к целевым ДАФ-ам **53**, **55** и **57** (Схема 31). Суммарный выход фторсодержащего ДАФ **53** составил ~33%.



<sup>a</sup>Соотношение оценивали с помощью ЖХ-МС.

Схема 30.



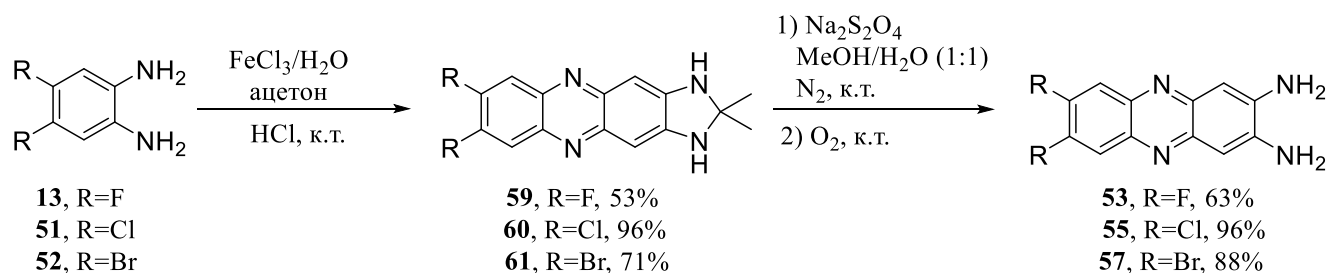


Схема 31.

Подводя итог, отметим, что известные фторсодержащие ДАФ-ы получены из монофторированных *о*-ФДА (3-F и 4-F) и симметричного 4,5-дифтор-*о*-ФДА. Электрохимическим окислением 3-фтор-*о*-ФДА с высоким выходом получили смесь дифторсодержащих ДАФ-ов, которые в индивидуальном виде не выделяли. Дифторированный ДАФ получали в две стадии с невысоким суммарным выходом.

Как при получении фторированных ББИ-ов, так и в случае фторированных ДАФ-ов, не обнаружено общего способа их синтеза, что позволило бы оценить влияние атомов фтора в исходных *о*-ФДА-х на выходы этих соединений и изучить их свойства.

### 1.3 Превращения 2,3-диаминофеназина по аминогруппе.

Известный уже более ста лет ДАФ **26** [88], благодаря широкому спектру биологической активности его производных, используемых в медицинской химии [38-40, 105-107], и своей уникальной химической структуре (содержит две *орто*-расположенные аминогруппы) в последние годы активно вовлекается в реакции с кислотами и альдегидами, что приводит к образованию имидазофеназинов. Таким образом, ДАФ **26** является предшественником для синтеза новых гетероциклических систем феназина аннелированного с имидазольным кольцом.

Mahran и др. [39] сообщили о синтезе новых гетероциклических соединений, полученных на основе ДАФ **26** и обладающих противоопухолевой активностью вследствие ингибирования человеческой тирозинкиназы (Схема 32). Взаимодействием ДАФ **26** с CS<sub>2</sub> в пиридине в течение 3 ч получен 1,3-дигидро-2*H*-имидазо[4,5-*b*]феназин-2-тион **62** с выходом 42%. Взаимодействием его иодметаном в присутствии этилата натрия при кипячении в этаноле в течение 10 ч получен 2-метилсульфанилимидазо[4,5-*b*]феназин **63**. Соединения **62** и **63** проявили более высокую активность против линии клеток рака легких (A549) и линии клеток рака толстой кишки (HCT116), чем стандартный препарат цисплатин, что может быть связано с наличием свободных тиокарбонил- или метилтиогрупп в положении 2 имидазольного кольца.

В результате кипячения ДАФ **26** с масляной кислотой в присутствии оксихлорида фосфора в уксусной кислоте в течение 12 ч был получен 2-пропил-1*H*-имидазо[4,5-*b*]феназин **65**.

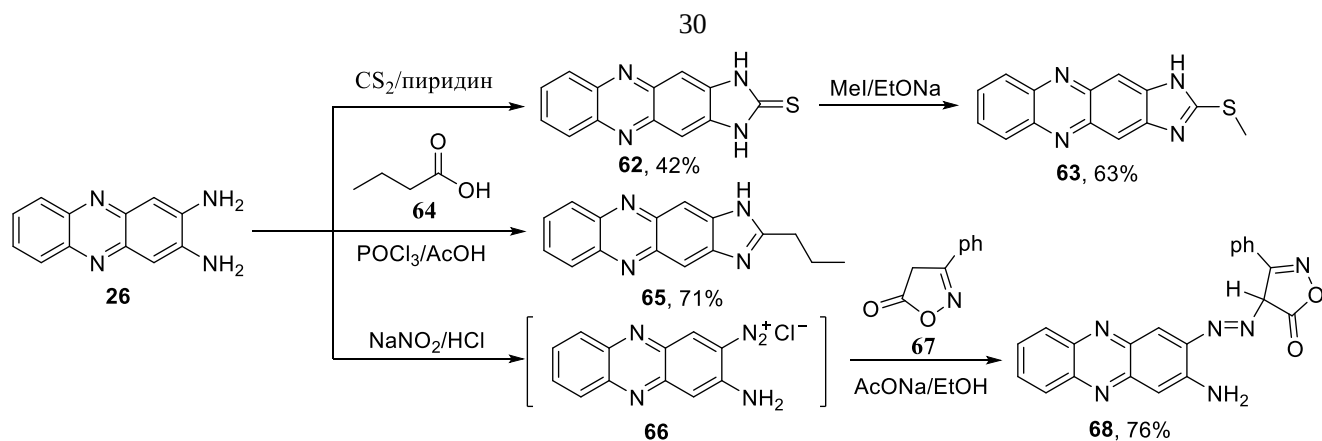


Схема 32.

Соединение **68** получено в две стадии: на первой стадии диазотировали одну из двух аминогрупп в ДАФ **26** (в соляной кислоте нитритом натрия при 0-5 °С), на второй соль диазония **66** без выделения вовлекали в реакцию с 3-фенилизоксазол-5(4*H*)-оном **67** в этаноле (Схема 32). Соединения **26**, **63**, **65** и **68** проявили активность, сравнимую с ингибирующей активностью стандартного препарата цисплатина в отношении человеческой тирозинкиназы.

Нагревание ДАФ **26** с 3-циклогексилпропановой кислотой **69** в ПФК при 180-200 °С привело к образованию 2-(2-циклогексилэтил)-1*H*-имидазо[4,5-*b*]феназина **70** (Схема 33). При тестировании на противотуберкулёзную активность *in vitro* соединение **70** показало хорошую активность при низкой цитотоксичности и рассматривается как новый перспективный противотуберкулёзный препарат [107].

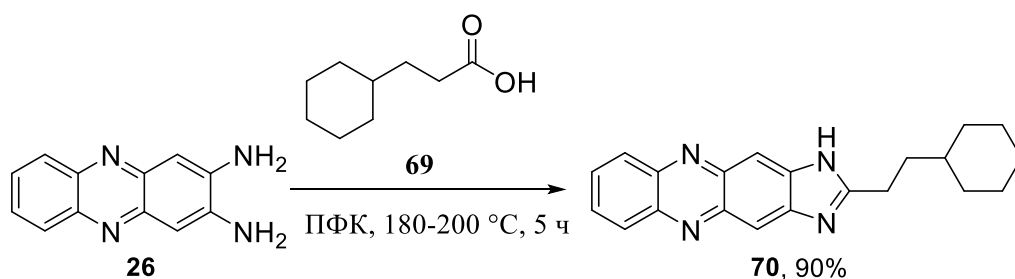


Схема 33

В работе [106] конденсацией ДАФ **26** с альдегидами: 3-метилтиофен-2-карбальдегид **71**, 5-метилтиофен-2-карбальдегид **72**, 1-метил-1*H*-пиррол-2-карбальдегид **73**, 1-нафталальдегид **74**, 2-нафталальдегид **75**, 2-гидрокси-1-нафталальдегид **76**, был синтезирован ряд 2-замещенных имидазофеназинов **77-82** с хорошими выходами (Схема 34).

2-(3-Метилтиофен-2-ил)-1*H*-имидазо[4,5-*b*]феназин **77** показал хорошую противовоспалительную активность. Имидазофеназины **80** и **81**, содержащие нафтильный заместитель, продемонстрировали высокую противораковую активность в отношении нескольких линий раковых клеток, состоящих из клеток легких (A-549, HOP-62), яичников (IGROV-1), молочной железы (MCF-7), предстательной железы (PC-3) и центральной нервной системы (SF-295) человека.

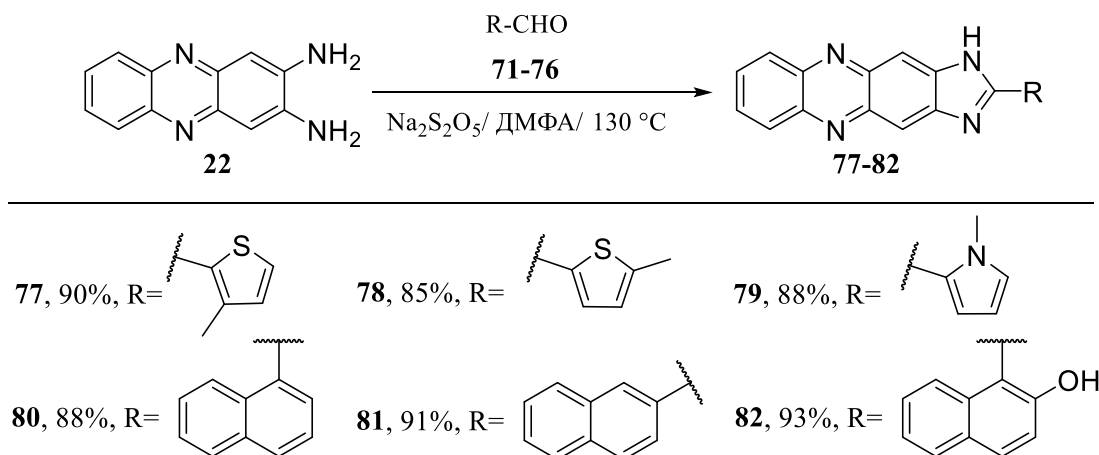


Схема 34.

В работе [105] нагреванием ДАФ **26** с 4'-метил-[2,2'-бипиридин]-4-карбальдегидом **83** в ДМАА в присутствии бисульфита натрия в течение 4 ч синтезирован с высоким выходом 2-(4'-метил-бифенил-4-ил)-1*H*-имидазо[4,5-*b*]феназин **84** - эффективный лиганд для получения двух комплексов рутения **85** и **86** (Схема 35), которые продемонстрировали высокую ингибирующую активность топоизомеразы I и выраженную цитотоксическую активность против линий клеток Еса-109 (рак пищевода) и клеток А549 (рак легких).

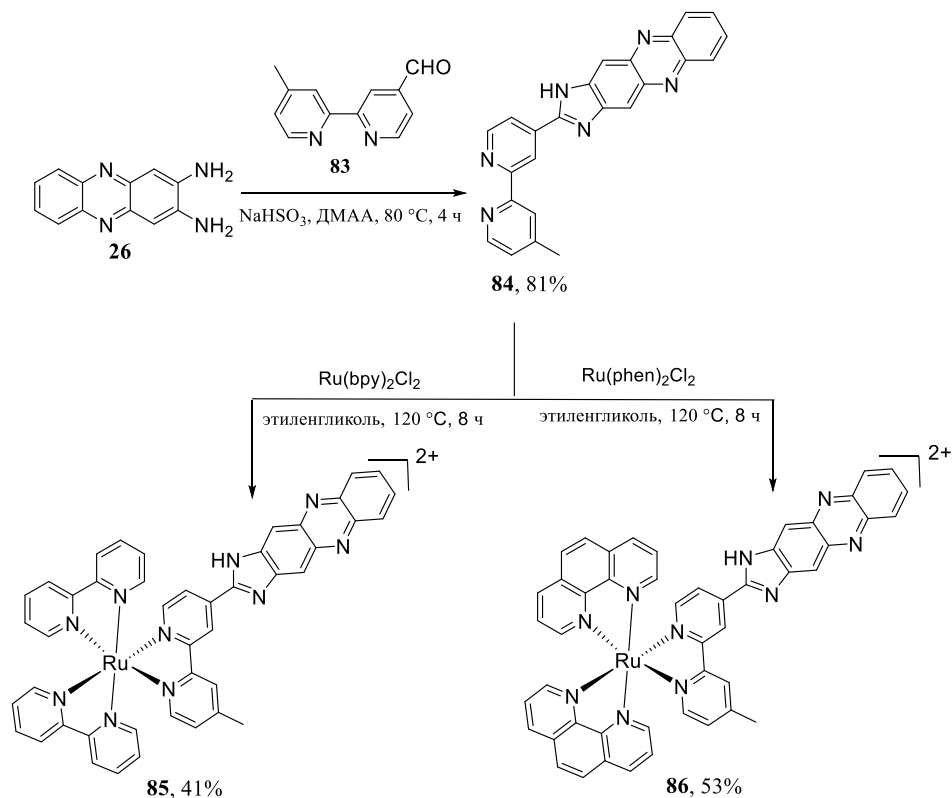


Схема 35.

Khalili и др. [40] конденсацией ДАФ **26** с замещенными бензальдегидами **87-99** при кипячении в этаноле синтезировали ряд 2-замещенных имидазофеназинов **100-112** (Схема 36),

проявивших себя как ингибиторы протеазы NS2B-NS3. Все синтезированные имидазофеназины **100-112** были протестированы *in vitro* на их ингибиторную активность в качестве средств

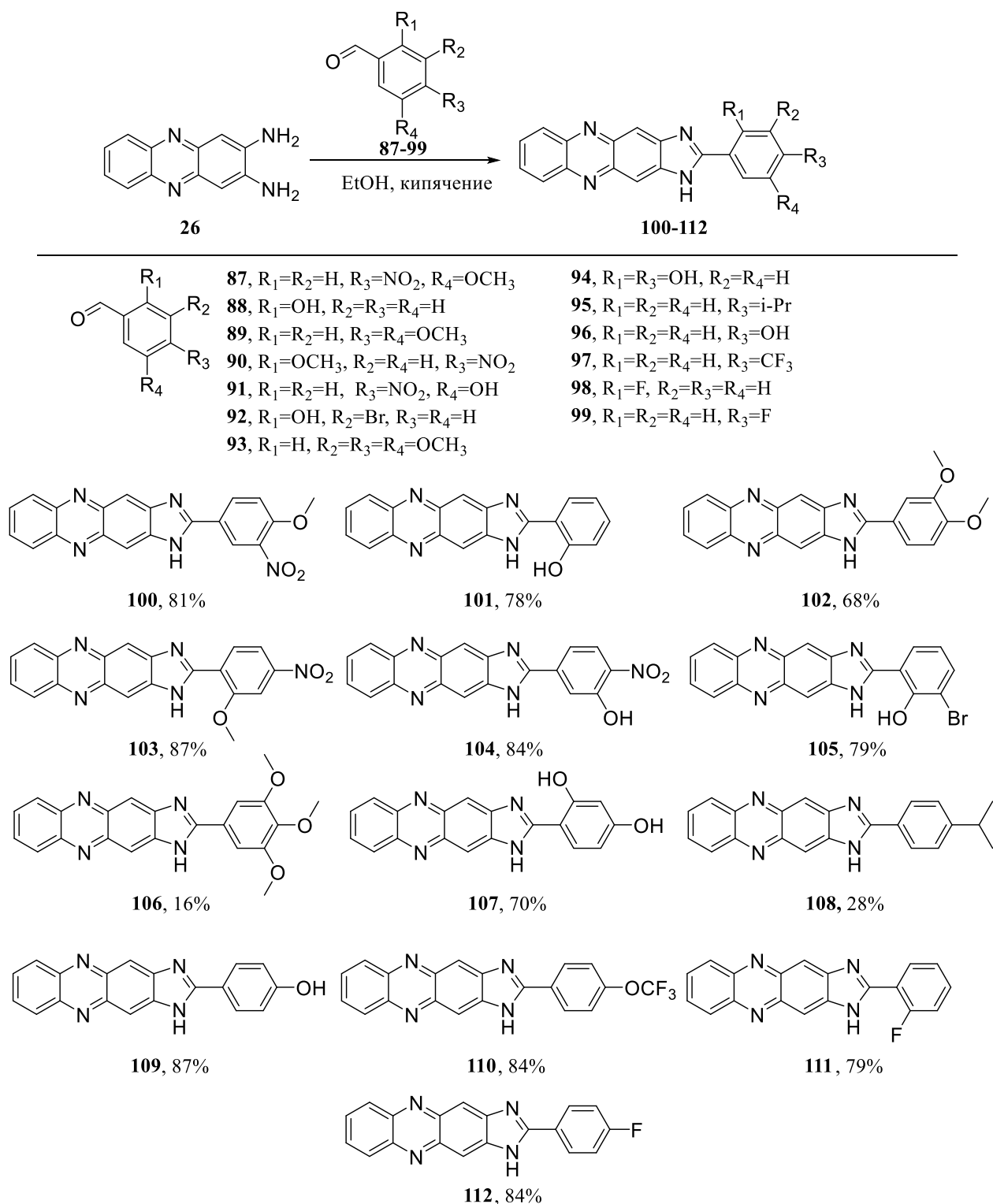


Схема 36.

против лихорадки Денге, представляющей серьезную проблему для здравоохранения во всем мире. Указанные соединения проявили определенную активность против лихорадки Денге. Два соединения (**104** и **110**) проявили значительную, более высокую, чем у контрольного препарата – кверцетина, ингибирующую активность в отношении NS2B-NS3 протеазы.

Также выявлено что тип и положение заместителей в значительной степени влияют на ингибирующую активность. Соединения с заместителями в *para*-положении проявляют более высокую активность по сравнению с соединениями, имеющими заместители в *meta*- или *ortho*-положении. Присутствие акцепторных групп ( $\text{NO}_2$  и  $\text{OCF}_3$ ) также увеличивает активность по сравнению с донорных заместителями.

Zhang и др. [108] нагреванием ДАФ **26** с тиофен-2-карбальдегидом **113**, 5-(4-нитрофенил)фуран-2-карбальдегидом **114**, бензальдегидом **115** в этаноле в присутствии уксусной кислоты синтезировали серию 1*H*-имидазо[4,5-*b*]феназинов **116-118** (Схема 37), и продемонстрировали их флуоресцентный свойства, возникающие за счет феназиновой группы в качестве флуорофора. Только соединение **116** демонстрирует высокую чувствительность и селективность флуоресцентного отклика на ионы ртути, за счет координации фурановой группы с  $\text{Hg}^{2+}$  (максимум при 546 нм сдвигается до 562 нм при добавлении  $\text{Hg}^{2+}$ ). Флуоресценция оставалась стабильной в широком диапазоне pH (2.0–10.0). Обнаружено, что другие ионы металлов (например,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  и т. д.) не вызывают значительных изменений. Добавление ионов иода ( $\text{I}^-$ ) к комплексу **116**- $\text{Hg}^{2+}$  восстанавливает исходное состояние индикатора, что подтверждает обратимость процесса связывания с  $\text{Hg}^{2+}$ .

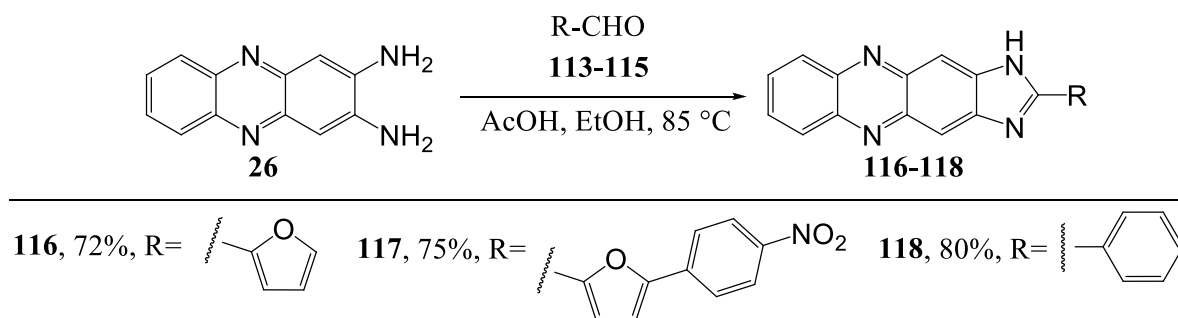


Схема 37.

В другой работе [109] те же авторы нагреванием ДАФ **26** с салициловым альдегидом **88** в ДМФА в присутствии уксусной кислоты синтезировали 2-(1*H*-имидазо[4,5-*b*]феназин-2-ил)фенол **101** (Схема 38), проявивший себя как флуоресцентный индикатор для обнаружения ионов железа  $\text{Fe}^{3+}$ . Значительное тушение флуоресценции в присутствии  $\text{Fe}^{3+}$  соединение **101** демонстрирует в ДМСО.

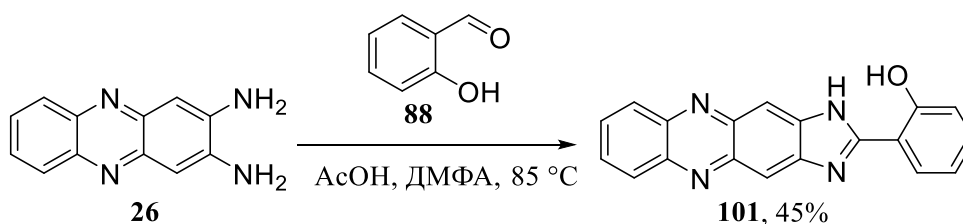


Схема 38.

Способность к супрамолекулярной самоорганизации соединения **118** (Схема 39) оказалась полезной для высокоселективного определения ионов серебра  $\text{Ag}^+$  в водных растворах при разработке флуоресцентного и колориметрического сенсора [110]. Молекулы соединения **118** образуют цепи за счет водородных связей, а затем за счет  $\pi$ - $\pi$ -стэкинга между феназиновыми и имидазольными кольцами формируется структура, приводящая к флуоресценции с высокой интенсивностью. Присутствие ионов серебра  $\text{Ag}^+$  разрушает цепь, вызывая изменения флуоресцентных и абсорбционных характеристик, что проявляется в значительном тушении флуоресценции и изменении цвета (от желтого до светло-розового). Добавление ионов иода ( $\text{I}^-$ ) к комплексу **118**- $\text{Ag}^+$  восстанавливает исходную структуру.

Соединение **118**, вследствие выявленной самосборки в растворе, можно использовать также для распознавания анионов: например,  $\text{CN}^-$  [111]. При добавлении аниона  $\text{CN}^-$  наблюдается изменение от желтого цвета до коричневого. Присутствие другие распространенных анионов (например,  $\text{F}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ) не мешают обнаружению  $\text{CN}^-$ .

Нагреванием ДАФ **26** с 3-метил-5-(4-нитрофенил)тиофен-2-альдегидом **119** в ДМФА в присутствии уксусной кислоты синтезировали производное имидазофеназина **120** (Схема 40), который изменяет цвет раствора смеси ДМСО/вода (1:1, по объему) от желтого к оранжевому при взаимодействии с  $\text{Ag}^+$  [112]. Добавление ионов других металлов к раствору соединения **120** такого эффекта не дает. Только ионы  $\text{Ag}^+$  приводят к тушению флуоресценции.

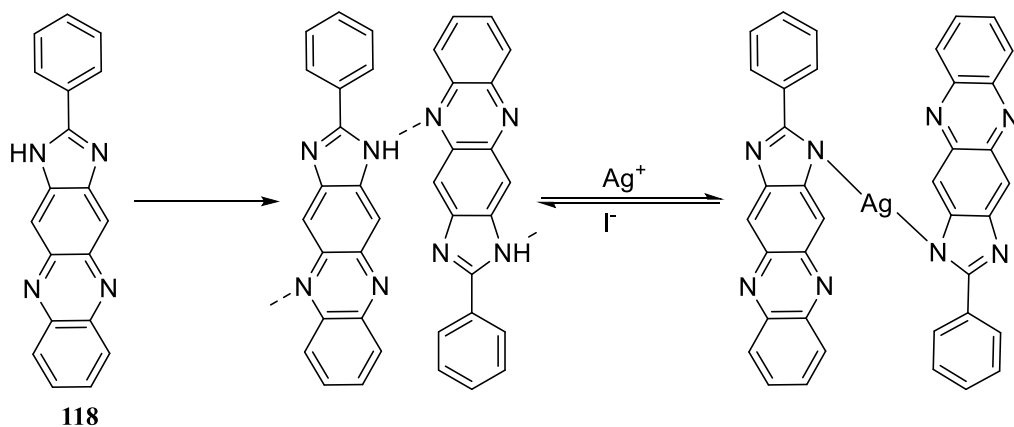


Схема 39.

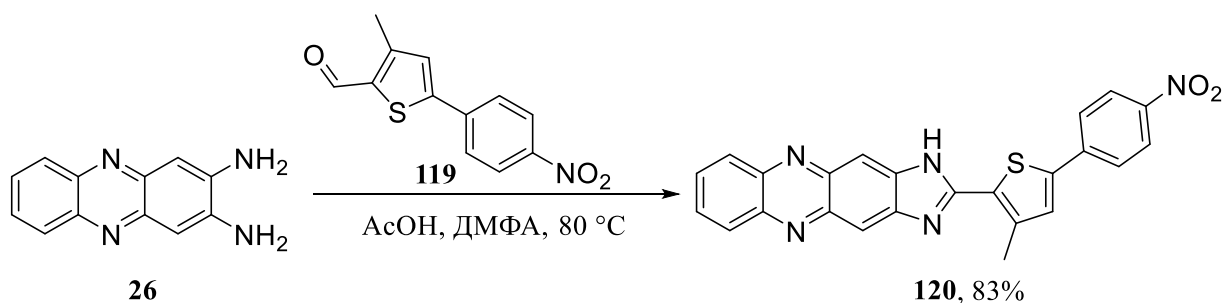


Схема 40.

Кипячение ДАФ **26** с 4-бромбензальдегидом **121** в ДМФА длительное время приводит к 2-*пара*-бромфенил-1*H*-имидазо[4,5-*b*]феназину **122** с хорошим выходом (Схема 41) [113], который оказался селективно чувствителен к фторид-ионам  $F^-$ . Добавление аниона  $F^-$  к раствору соединения **122** в ДМСО приводит к заметному изменению цвета от желтого до красного и гашению флуоресценции, при том, что добавление других анионов:  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$ ,  $AcO^-$ , не вызывает значительных изменений.

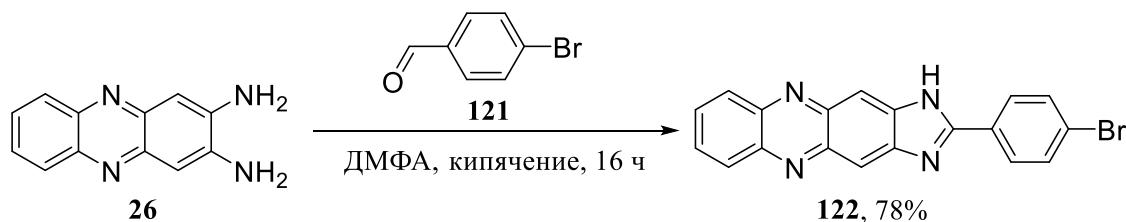


Схема 41.

Таким образом, в этом разделе показано, что ДАФ **26** широко используются в качестве базового соединения для органического синтеза. Наличие двух *орто*-расположенных аминогрупп в его структуре позволяет с помощью конденсации с различными карбонильными соединениями получать новые конденсированные феназиновые системы типа **123**, содержащие аннелированный имидазольный цикл (Схема 42).



Схема 42.

### Заключение

2,2'-Бибензимидазол, о котором впервые сообщил Hübner в 1881 году, и 2,3-диаминофеназин, известный более 100 лет, являются востребованными ароматическими гетероциклическими соединениями.

В тоже время способы получения как 2,2'-бибензимидазола, так и его производных являются предметом исследования до настоящего времени. Разрабатываются способы получения этого класса соединений как в одну стадию, так и в два этапа. В большинстве случаев требуются жесткие условия реакции, а выходы продуктов низкие; в ряде случаев используют мягкие условия реакции, приводящие к продуктам с хорошими выходами, но требующие десятикратного избытка *o*-фенилендиамин или использования коммерчески недоступных субстратов. Описаны способы получения шести симметрично фторированных и двух несимметрично фторированных 2,2'-бибензимидазолов.

Наиболее распространенным методом синтеза 2,2'-бибензимидазолов является реакция *o*-фенилендиамин с производными карбоновых кислот и альдегидов по механизму присоединения-элиминирования. Следует отметить, что в приведенных работах в зависимости от условий синтеза и способов выделения 2,2'-бибензимидазола значительно различаются его выходы и спектральные характеристики (ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , ИК,  $T_{\text{пл}}$ ). Основную причину этого мы видим в том, что 2,2'-бибензимидазолы обладают амфотерными свойствами. В структуре 2,2'-бибензимидазола имеются атомы азота, связанные с атомами водорода, способными проявлять кислотные свойства. Кроме того, наличие двух других атомов азота, обладающих неподеленной парой электронов, предполагает возможность присоединения протонов из среды. Все описанные способы получения 2,2'-бибензимидазола осуществляются в присутствии или в среде кислот, названное выше, затрудняет получение их в индивидуальном виде. Вторая причина нам видится в том, что структуры, содержащие имидазольные кольца, каковой и является 2,2'-бибензимидазол, зачастую способны к таутомерным переходам в присутствии протонов, что при быстром переходе может приводить к усредненным картинам, например, в спектрах ЯМР, что затрудняет идентификацию соединений.

Синтез 2,3-диаминофеназина и его производных основывается на окислении *o*-фенилендиамин и его замещенных производных действием различных окислительных систем, в том числе под действием облучения, ферментативного катализа и электрического тока. Данное превращение является удобной модельной реакцией для исследования окислительных свойств новых систем. Известны удобные энерго-незатратные варианты получения 2,3-диаминофеназина и его производных, например, окислением 1,2-фенилендиамин действием доступного и недорогого хлорида железа в присутствии минеральных кислот. Однако получение 2,3-диаминофеназина, как не содержащего заместителей, так и известного фторсодержащего



аналога осложняется образованием побочного продукта, содержащего одну аминогруппу и одну гидроксигруппу.

В целом, в обзоре представлены способы пригодные для получения, как фторированных 2,2'-бибензимидазолов, так и фторированных 2,3-диаминофеназинов.

В обзоре также рассмотрены возможности модификации 2,3-диаминофеназина приводящие к производным 1*H*-имидазо[4,5-*b*]феназина. Анализ литературы по биологической активности и флуоресцентным свойствам показал перспективность использования этих соединений для создания новых фармакологических средств и получения флуоресцентных маркеров.

Получение новых фторированных 2,2'-бибензимидазолов и 2,3-диаминофеназинов и изучение их свойств перспективно полезных для жизнедеятельности человека, является актуальной и современной проблемой.

## Глава 2. Синтез фторированных 2,3-диаминофеназинов и 2,2'-бибензимидазолов на основе фторированных 1,2-фенилендиаминов (обсуждение результатов)

Как следует из литературного обзора (главы 1.1 и 1.2) универсальными предшественниками целевых фторированных ДАФ-ов и ББИ-ов являются фторированные *о*-ФДА-ы.

Настоящая глава состоит из четырех частей, что отражено в последовательности подачи материала в данной главе:

- получение фторированных *о*-ФДА-ов;
- синтез фторированных ДАФ-ов,
- синтез несимметрично фторированных ББИ-ов
- изучение взаимодействия ДАФ с гликолевой кислотой.

### 2.1 Синтез фторированных 1,2-фенилендиаминов

На схеме 43 представлена общая схема превращений коммерчески доступных фторированных анилинов **124–126** и нитробензолов **133–135** в необходимые полифторированные *о*-ФДА **9–15**. Анилины **124–126** действием уксусного ангидрида в толуоле в присутствии хлорной кислоты, выступающей в качестве катализатора, сначала переводили в ацетильные производные **127–129**, которые нитрованием смесью 70% HNO<sub>3</sub> и 98% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1:1, по объему) давали нитроацетанилиды **130–132**, кипячение последних в концентрированной HCl в течение 5 ч приводило к нитроанилинам **139–141** с хорошими выходами (80–90%). Ряд, полученных таким способом нитроанилинов был расширен с помощью аминдефторирования действием аммиака на коммерчески доступные фторированные нитробензолы **133–135** в водном EtOH, приводя к нитроанилинам **137, 138** и **142**. Коммерчески доступный нитроанилин **136** и синтезированные нитроанилины **137–142** восстанавливали при кипячении их спиртовых растворов действием двух систем: SnCl<sub>2</sub> в присутствии HCl или гидразингидрата в присутствии Ni-Ренея. В результате были синтезированы целевые известные фторированные *о*-ФДА-ы **9–15**.

Таким образом, в работе использовался весь арсенал известных методик получения интересующих нас соединений, в ряде случаев, не применяемых к конкретным нашим структурам. Нарботка фторированных *о*-ФДА-ов возобновлялась по мере необходимости.

Характеристики спектров ЯМР полученных фторированных *о*-ФДА-ов согласуются с литературными данными: *о*-ФДА **9** [114]; *о*-ФДА **10** [115]; *о*-ФДА **11** [116]; *о*-ФДА **12** [117]; *о*-ФДА **13** [118]; *о*-ФДА **14** [119]; *о*-ФДА **15** [120].

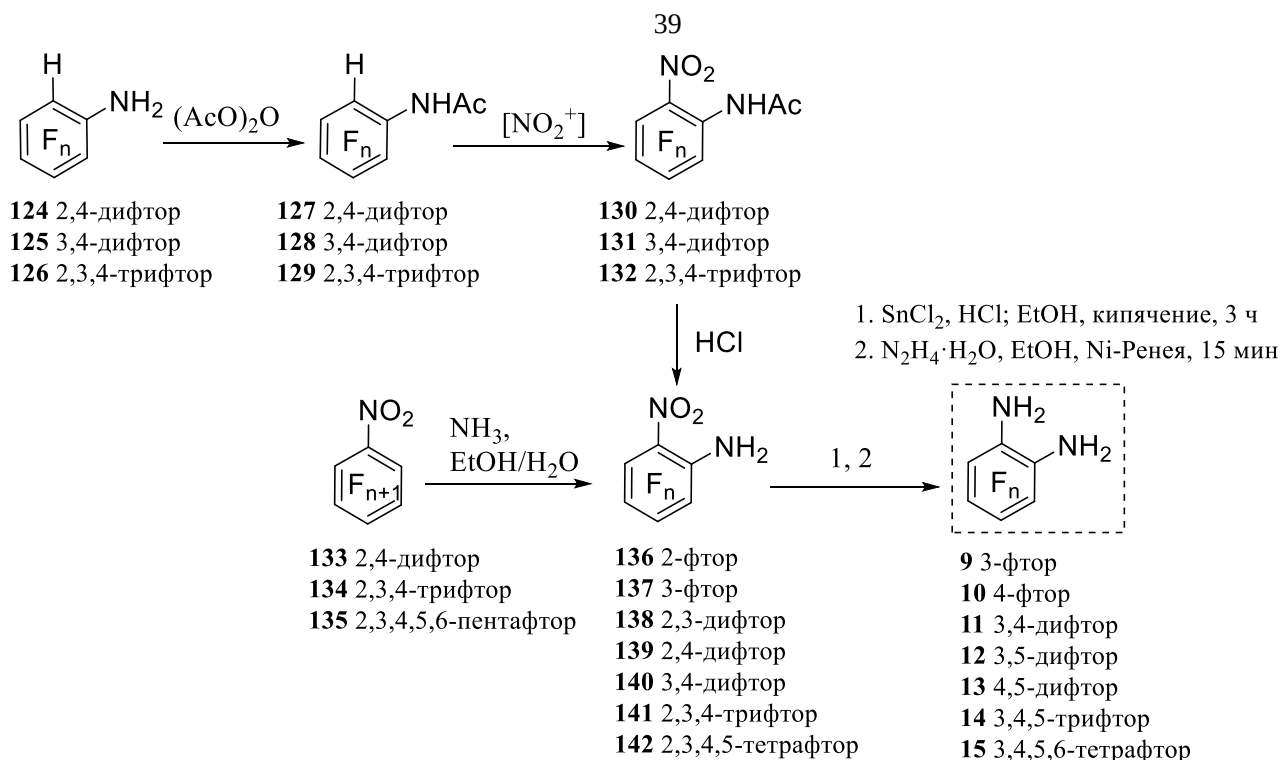


Схема 43.

## 2.2 Синтез фторированных 2,3-диаминофеназинов

Как следует из литературных данных, наиболее удобным способом получения незамещенного ДАФ **26** и его производных является окисление *o*-ФДА-ов действием  $\text{FeCl}_3$ . Однако, при использовании соотношения *o*-ФДА/ $\text{FeCl}_3$ / $\text{HCl}$  = 1:2:12 [82] при этом, как и в случае окисления фторированного *o*-ФДА **13** [104] почти в эквимольных количествах обнаруживают целевой ДАФ **53** и побочный продукт, содержащий amino- и гидроксигруппы **54**.

На примере незамещенного *o*-ФДА **8** при использовании пятикратного избытка  $\text{FeCl}_3$  в воде при комнатной температуре в течение 20–24 ч согласно методике [121] получили незамещенный ДАФ **26** с выходом 63 %. Выделение продукта включало последовательное отделение осадка центрифугированием и промывание его соляной кислотой для удаления солей железа, а затем промывание водным раствором  $\text{NaOH}$  и водой и высушивание при 60° С. Проведение реакции в присутствии  $\text{HCl}$  (**8**/ $\text{HCl}$  = 1:3 по молям) увеличивало выход ДАФ **26** до 74%. Таким образом, получали необходимый нам в качестве эталонного соединения ДАФ **26** для сопоставления его характеристик и свойств с таковыми фторированных аналогов.

Окисление *o*-ФДА-ов **9–15** действием  $\text{FeCl}_3$   $6\text{H}_2\text{O}$  в воде, подкисленной соляной или уксусной кислотами (мольное соотношение *o*-ФДА/ $\text{FeCl}_3$ /кислота = 1:5:3) приводило только к соответствующим ДАФ-ам **41**, **53** и **143–146**, как показано на Схеме 44.

В индивидуальном виде получены только ДАФ-ы **41**, **53** и **143** с выходами 41%, 84% и количественным, соответственно. При использовании *o*-ФДА **9**, **11**, **12** и **14**, имеющих атомы F в положении 3, получены смеси изомерных ДАФ-ов **144–146**, соотношение которых зависит от

количества и положения атомов F в субстрате. Суммарные выходы изомерных фторированных ДАФ-ов **40**, **144** и **146** такие же высокие (72-85%) как и в случае ДАФ **26**, как представлено в таблице 1. Наши попытки разделить изомеры были безуспешными, поскольку эти соединения плохо растворимы в органических растворителях. Суммарный выход и соотношение изомерных ДАФ-ов **40a/40b** и **145a/145b** с преимущественным содержанием изомера **b** не менялись при замене соляной кислоты на уксусную кислоту. Также преобладает изомер **b** и в смеси ДАФ-ов **146a** и **146b**. Для изомеров **144a** и **144b** замена сильной кислоты (HCl) на слабую кислоту (CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H) и далее, использование только воды, сопровождается уменьшением выхода и соотношения от 5:1 до 2.5:1, но изомер **144a** остается преобладающим в смеси.

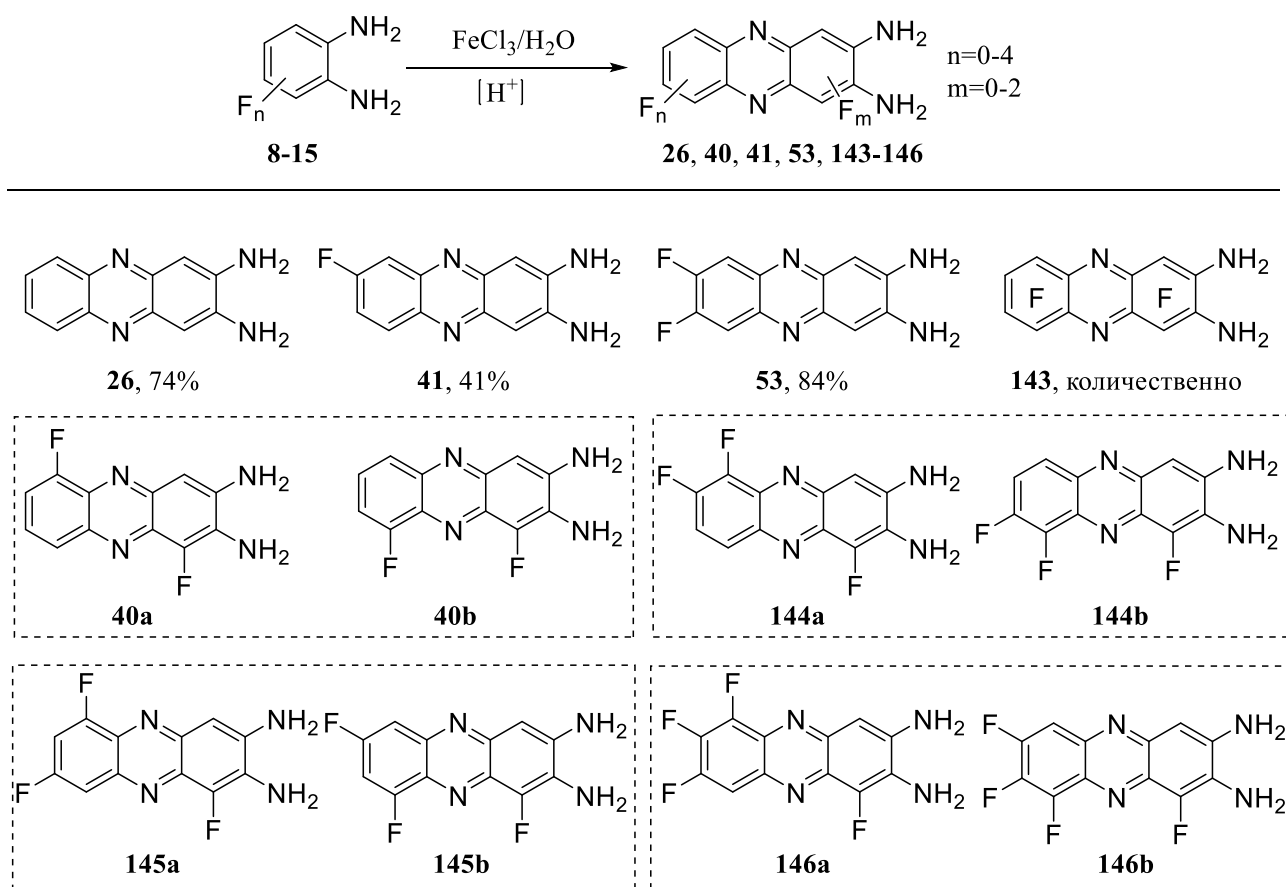


Схема 44.

Таблица 1. Выходы и соотношения изомеров ДАФ-ов **40**, **144**–**146**.

| №          | *Соотношение a/b<br>HCl | **Соотношение<br>a/b CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H | ***Соотношение<br>a/b H <sub>2</sub> O | Суммарный выход     |
|------------|-------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------|
| <b>40</b>  | 1:1.5                   | 1:1.6                                                  | –                                      | *72%, **74%         |
| <b>144</b> | 5:1                     | 2.5:1                                                  | 2.5:1                                  | *73%, **55%, ***35% |
| <b>145</b> | 1:3                     | 1:3                                                    | –                                      | *30%, **30%         |
| <b>146</b> | 1:2.2                   | –                                                      | –                                      | *85%                |

Таким образом, показано, что окисление *o*-ФДА **9**–**15** с использованием FeCl<sub>3</sub> в воде, подкисленной HCl, является эффективным методом получения фторированных ДАФ-ов. ДАФ-ы **41** и **53** содержат атомы F только в одном бензольном фрагменте. При окислении *o*-ФДА-ов **9**,

**11, 12 и 14**, имеющих атомы F в положении 3, получены смеси изомерных ДАФ **40, 143–146**, содержащих атомы F в обоих бензольных фрагментах.

Наблюдаемое нами соотношение  $\sim 1:1.5$  для изомерных ДАФ-ов **40a/40b**, обратно соотношению 2:1, предположенному авторами работы [102] для этих же изомеров, полученных электрохимическим окислением одного и того же исходного о-ФДА **9** в метаноле.

Для выяснения причин обнаруженного несоответствия требовалось уточнение строения полученных соединений, в чем нам большую помощь оказал сотрудник лаборатории магнитной радиоспектроскопии НИОХ СО РАН В.И. Краснов. Спектры ЯМР ( $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$  и  $^{13}\text{C}$ ) и УФ-спектры синтезированных ДАФ **40, 41, 53** и **143–146** обсуждаются в следующих разделах.

### 2.2.1 Строение фторсодержащих 2,3-диаминофеназинов

Отнесение сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{15}\text{N}$  для всех ДАФ-ов **26, 40, 41, 53** и **143–146** сделано на основе анализа тонкой структуры сигналов и констант спин-спинового взаимодействия ядер, а также корреляционной спектроскопии ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^{19}\text{F}$ - $^{19}\text{F}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY/EXSY,  $^{19}\text{F}$ - $^{19}\text{F}$  EXSY) и двумерных спектров гетероядерной корреляции ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC,  $^1\text{H}$ - $^{19}\text{F}$  HMBC,  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC).

Для симметричных структур ДАФ-ов **26, 53, 143** и несимметричного ДАФ **41** во всех спектрах экспериментально наблюдали один набор сигналов.

Отнесение сигналов в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  к углеродам, несущим атомы F сделаны на основе расщепления связи  $^{13}\text{C}$ - $^{19}\text{F}$ . Строение и соотношения изомеров ДАФ-ов **40, 144–146** устанавливали на основе данных двумерной ЯМР спектроскопии.

В каждом спектре фторированных ДАФ-ов **40, 144–146** наблюдали два набора сигналов, которые соответствуют присутствию структур типа **a** с транс-подобным расположением атомов F<sub>1</sub> и F<sub>6</sub> и типа **b** с цис-подобным расположением атомов F<sub>1</sub> и F<sub>9</sub>, как показано для ДАФ **40a** и **40b** на Рис. 6. В спектре  $^{19}\text{F}$ - $^{19}\text{F}$  COSY наблюдалось дальнедействующее спин-спиновое взаимодействие ядер F в разных кольцах ДАФ, но константа взаимодействия мала ( $J_{\text{FF}} < 1.5$  Гц) и не позволяет сделать надежное отнесение к типу **a** или типу **b**. Изомеры **a** и **b** присутствуют в смеси продуктов в неравных количествах, поэтому определить принадлежность сигналов к одной из этих групп можно по их интенсивности или с помощью корреляционных спектров.

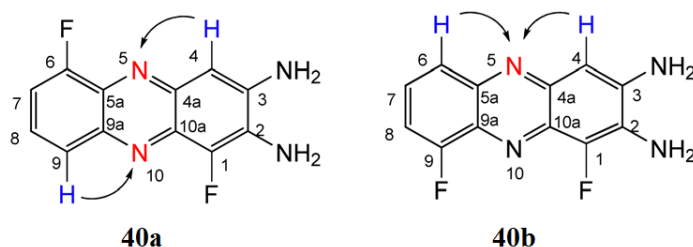


Рисунок 6.

Преобладающий изомер был определен на основе корреляции  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  в спектрах НМВС. Протоны  $\text{H}_4$  и  $\text{H}_9$  **a**-изомеров (**40a**, **144a**–**146a**) давали  $^3J$  кросс-пики с различными атомами азота:  $\text{N}_5$  и  $\text{N}_{10}$  соответственно, (например, Рис. 7). Напротив,  $\text{H}_4$  и  $\text{H}_6$  **b**-изомеров (**40b**, **144b**–**146b**) коррелировали по  $^3J$  с одним и тем же ближайшим ядром атома  $\text{N}_5$ . Например, синглет и дублет, относящиеся к протонам **a**- $\text{H}_4$ , **a**- $\text{H}_9$  изомера **40a**, имели химические сдвиги 6.85 м.д. и 7.83 м.д., соответственно. В спектре НМВС наблюдались  $^3J$  кросс-пики между сигналами протона **a**- $\text{H}_4$ , и атомом азота **a**- $\text{N}_5$ , а также между сигналами протона **a**- $\text{H}_9$  и атомом азота **a**- $\text{N}_{10}$  (Рис. 7). Для изомера **40b** имелись  $^3J$  кросс-пики протонов **b**- $\text{H}_4$  (6.82 м.д.) и **b**- $\text{H}_6$  (7.75 м.д.) с одним и тем же ближайшим атомом азота  $\text{N}_5$  (Рис. 7).

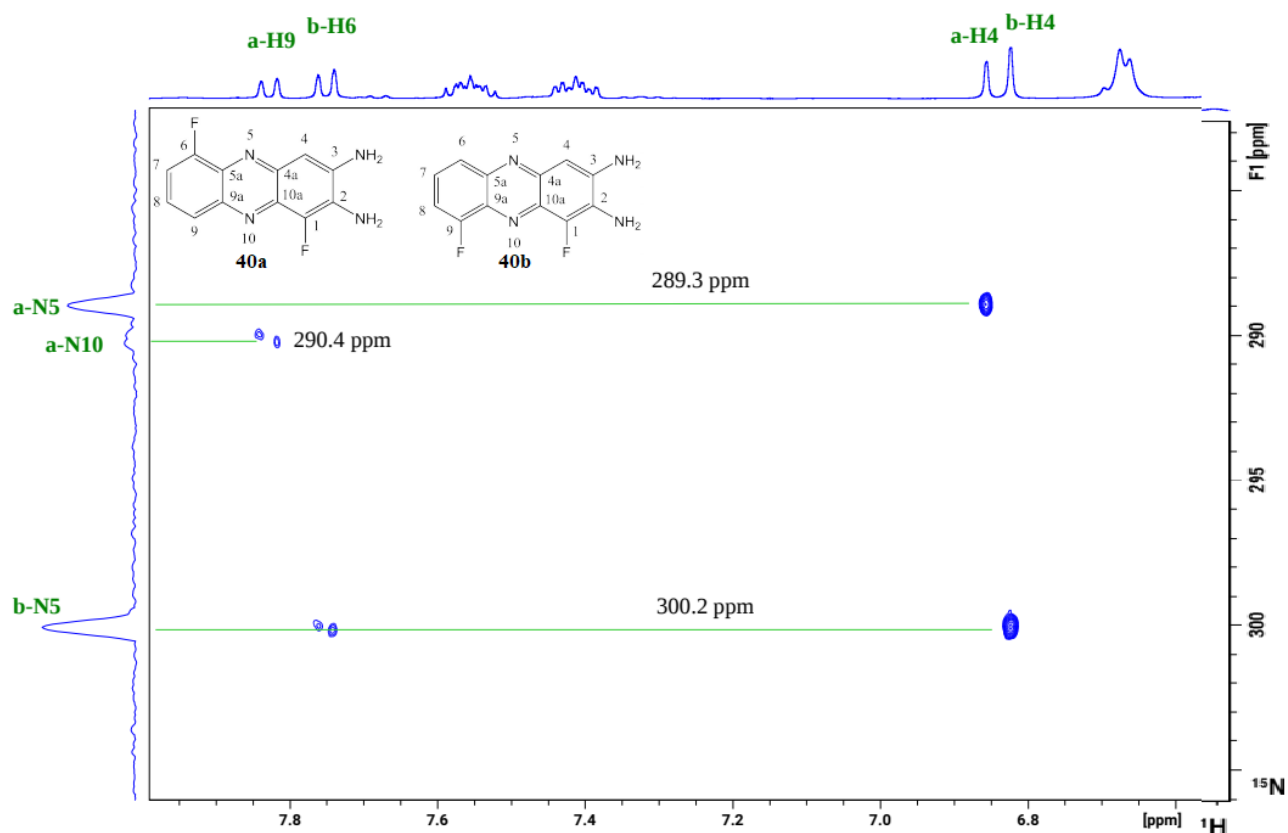


Рисунок 7. Спектр  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  НМВС **40a** и **40b** (ДМСО- $\text{d}_6$ ).

Квантово-химические расчеты химических сдвигов ядер  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{15}\text{N}$  были выполнены А.М. Генаевым на уровне PBE0/6-311+G(2d,p) и представлены в Приложении в Таблице 1. Соответствие экспериментальных и расчетных относительных значений химических сдвигов сигналов было оценено для каждой пары изомеров ДАФ-ов **40** и **144**–**146** (см. Приложение). Хорошее согласие между рассчитанными положениями сигналов (в более сильном или слабом поле) и экспериментальными данными является дополнительным аргументом в пользу предложенных структур изомеров.

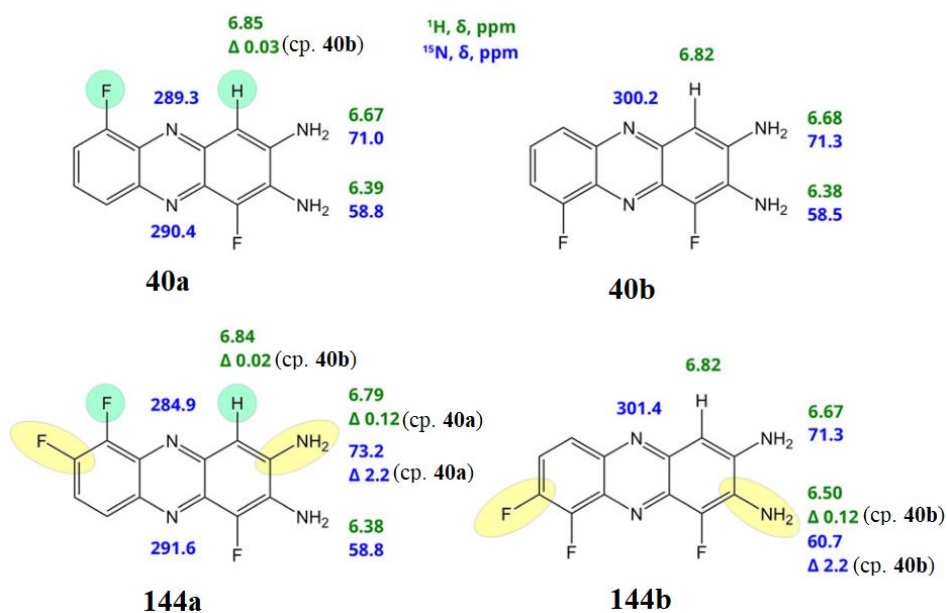
Следует отметить, что, несмотря на существенные различия между экспериментальными и расчетными сдвигами сигналов, совпадение их относительных значений (экспериментальных

и расчетных сдвигов ( $\Delta$ ) в Приложении Таблица 1,) может быть использовано для предварительного отнесения изомеров к формам **a** или **b** даже из обычных спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$ , в которых возможно отнесение сигналов в пределах одного ароматического кольца.

В спектрах  $^1\text{H}$  ДАФ-ов наблюдаются особенности, отражающие взаимное расположение атомов F на разных кольцах молекулы. Для пар ДАФ **40a/40b**, **144a/144b**, **145a/145b** и **146a/146b** (Рис. 8) кольца, несущие группы  $\text{NH}_2$ , идентичны, что позволяет наблюдать влияние атомов F, расположенных в другом кольце. Сравнивая сигналы  $\text{NH}_2$ -групп в спектрах  $^1\text{H}$ , можно сделать вывод, что сигнал  $\text{NH}_2$ -группы, которая является «зеркальной» по отношению к атому F (желтая штриховка на Рис. 8 и 9), явно смещен в сторону слабого поля. Для ДАФ **144a** сдвиг ( $\Delta\text{H}_{\text{NH}_2}$ ) составляет 0.12 м.д. по сравнению с **40a**, аналогично: **145a/40a** (0.13 м.д.); **144b/40b** и **145b/40b** (0.12 м.д.); **146a/144a** и **146b/145b** ( $\Delta\text{H}_{2-\text{NH}_2} = 0.11$  м.д.); **146a/144a** ( $\Delta\text{H}_{3-\text{NH}_2} = 0.10$  м.д.); **146b/144b** ( $\Delta\text{H}_{3-\text{NH}_2} = 0.09$  м.д.).

Аналогичный эффект наблюдается для ДАФ **41** (0.15 м.д.) и **53** (0.14 м.д.) по сравнению с **26** (Рис. 9), по-видимому, из-за смещения электронной плотности вдоль цепи сопряжения.

В спектрах ЯМР  $^{15}\text{N}$  сигнал тоже смещен в сторону слабого поля. Разница в химических сдвигах в спектрах ЯМР  $^{15}\text{N}$  2- $\text{NH}_2$  для ДАФ **144a** («зеркальный» по отношению к F<sub>7</sub>) (73.2 м. д.) и **40b** (без «зеркального» фтора) (71.3 м. д.)  $\Delta\text{N}_{\text{NH}_2}$  составляет 2.2 м. д. (Рис. 8). Аналогично,  $\Delta\text{N}_{\text{NH}_2}$  составляет ~ 2.2 м. д. для пар **144b/40b** и **145b/40b**, и 1.6–1.7 м. д. для пар **145a/145b** и **146a/146b**. В то же время наличие атомов F<sub>6</sub> или F<sub>9</sub> практически не влияют на химический сдвиг аминогруппы. Смещение сигналов протонов 2- $\text{NH}_2$  для ДАФ **40a** (6,67 м. д.) и **40b** (6,68 м. д.) составило всего 0,01 ppm, как и для 3- $\text{NH}_2$  (6,39 м. д. и 6,38 м. д.) соответственно. Смещение сигналов атомов азота 2- $\text{NH}_2$  для ДАФ **40a** (71,0 м. д.) и **40b** (71,3 м. д.) составило всего 0,3 м. д., как и для 3- $\text{NH}_2$  (58,8 м. д. и 58,5 м. д.) соответственно.



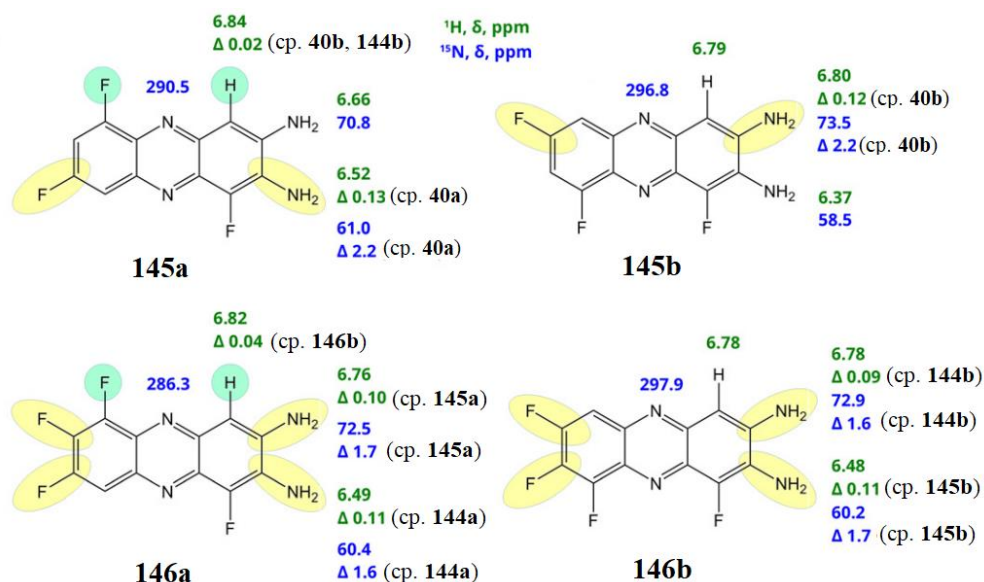


Рисунок 8.

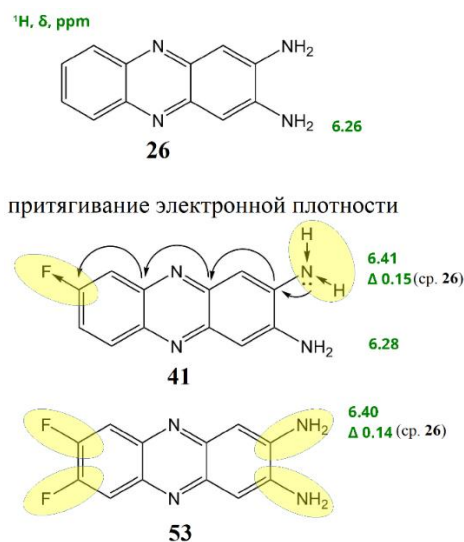


Рисунок 9.

Однако наличие атома F<sub>6</sub> смещает сигнал H<sub>4</sub>, хотя сдвиг в слабое поле составляет всего 0.02–0.04 м. д., но наблюдался во всех случаях (зеленая штриховка на Рис. 8). Наличие атома F<sub>6</sub> для изомера **a** (например, **40a** или **144a**, Рис. 8) или атома F<sub>1</sub> для изомера **b** смещает сигнал соседнего атома азота N<sub>5</sub> или N<sub>10</sub> в сильное поле. Эффект составляет 10.9 - 11.9 м. д. (сравни пары: **40a/40b**, **144a/145b**, **145a/144b** и **146a/146b**).

### Квантово-химические расчеты

На основании литературных данных образование ДАФ **26** окислением FeCl<sub>3</sub> [80-84] или H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [91, 92, 95-98] в целом можно описать Схемой 45. Таким образом, образование ДАФ **26** представляет собой многостадийный процесс, включающий несколько стадий окисления, на первой из которых образуется диимин **A**, который далее реагирует с *o*-ФДА **8**. Если используются несимметрично замещенные *o*-ФДА-ы, то структура полученного ДАФ будет



определяться следующей стадией - взаимодействием диимина **A** с *o*-ФДА.

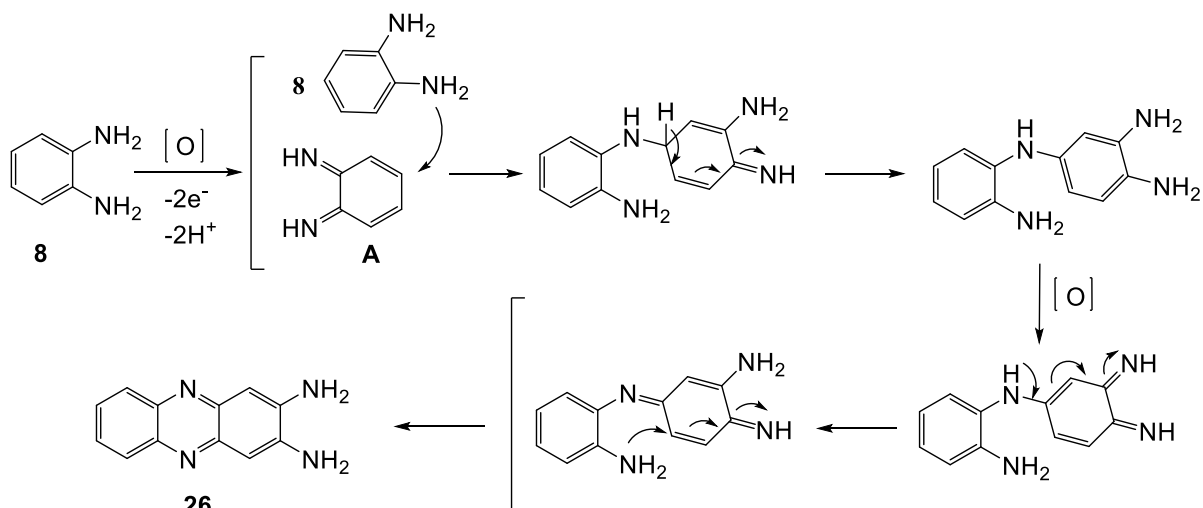


Схема 45.

Для выяснения механизма преимущественного образования изомеров **a** или **b** в парах **40a/40b**, **144a/144b**, **145a/145b** и **146a/146b** Р.В. Андреевым проведены квантово-химические расчеты образования ДАФ методом B3LYP.

В кислой среде, полагаем, окисление фторированных *o*-ФДА включает протонирование как исходных *o*-ФДА, так и образующихся дииминов, как показано на Схеме 46. Взаимодействие протонированных частиц двух видов типа **B'** и **B''** (путь а) и типа **C'** и **C''** (путь б) приводит к образованию, в конечном счете, смеси фторированных изомеров с преобладанием одного из них. Полные энергии, относительная стабильность изомеров (**B'** и **B''**, **C'** и **C''**) и энергетические барьеры для переноса протона между **B'** и **B''**, **C'** и **C''** приведены в Таблице 2.

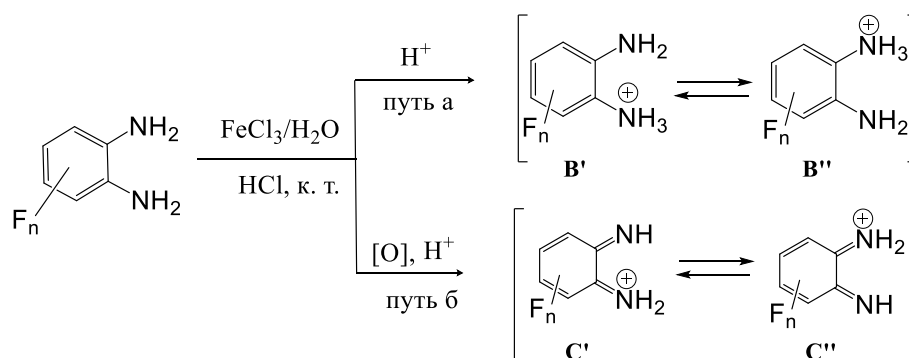


Схема 46.

Оптимизированные структуры фторированных *o*-ФДА **B** и фторированных дииминов **C** приведены в Рис. 10 и 11, соответственно.

Атом азота с наибольшим значением заряда группы  $\text{NH}_2$  в протонированном диамине **9B'** атакует наиболее устойчивый протонированный имин **9C''** с образованием ДАФ **40b** (Схема 47A), который является основным в экспериментальной смеси. Реакции протонированных диаминов **12B'** и **14B'** с протонированными имидами **12C''** и **14C''** протекают аналогично, давая

Таблица 2. Полные энергии (Е, а.е.), относительная стабильность изомеров ( $\Delta E$ , ккал/моль  $C'$  и  $C''$ ), заряды на атомах Na и энергетические барьеры для переноса протона ( $\Delta E_H$ , ккал/моль между  $B'$  и  $B''$ ,  $C'$  и  $C''$ )<sup>b,c</sup>, рассчитано по методу B3LYP/6-31G(d) фторированных *o*-ФДА-ов (HNB), фторированных дииминов (HNC)

| № <i>o</i> -ФДА | Заряд типа $B'$ на азоте                        | Заряд типа $B''$ на азоте                       | $\Delta E_{HNB}^b$ , ккал/моль | Е ( $C'$ ) а.е. | Е ( $C''$ ) а.е. | $\Delta E (C''-C')$ ккал/моль | $\Delta E_{HNC}^c$ ккал/моль |
|-----------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------|------------------|-------------------------------|------------------------------|
| <b>9</b>        | $^1NH_2 - \mathbf{0.937}$<br>$^2NH_3^+ - 0.792$ | $^1NH_3^+ - 0.797$<br>$^2NH_2 - \mathbf{0.929}$ | 5.06                           | -441.064374     | -441.068991      | -2.90                         | 19.67                        |
| <b>11</b>       | $^1NH_2 - \mathbf{0.935}$<br>$^2NH_3^+ - 0.793$ | $^1NH_3^+ - 0.795$<br>$^2NH_2 - \mathbf{0.929}$ | 5.31                           | -540.258772     | -540.255757      | 1.89                          | 16.91                        |
| <b>12</b>       | $^1NH_2 - \mathbf{0.936}$<br>$^2NH_3^+ - 0.790$ | $^1NH_3^+ - 0.797$<br>$^2NH_2 - \mathbf{0.928}$ | 4.77                           | -540.258692     | -540.270304      | -7.29                         | 21.53                        |
| <b>14</b>       | $^1NH_2 - \mathbf{0.935}$<br>$^2NH_3^+ - 0.791$ | $^1NH_3^+ - 0.795$<br>$^2NH_2 - \mathbf{0.927}$ | 5.10                           | -639.447284     | -639.451483      | -2.63                         | 18.68                        |

<sup>a</sup>Заряды рассчитаны из анализа NBO [122] (номера  $NH_2$ -групп в *o*-ФДА указаны на Схемах 47, наибольшее значение в ячейке выделено жирным шрифтом).

<sup>b</sup>Энергетические барьеры  $\Delta E_{HNB}$  для процессов  $B'' - B'$ , соответствующих переносу протона между аминогруппами ( $B$ ).

<sup>c</sup>Энергетические барьеры  $\Delta E_{HNC}$  для процессов  $C'' - C'$ , соответствующих переносу протона между иминогруппами ( $C$ ).

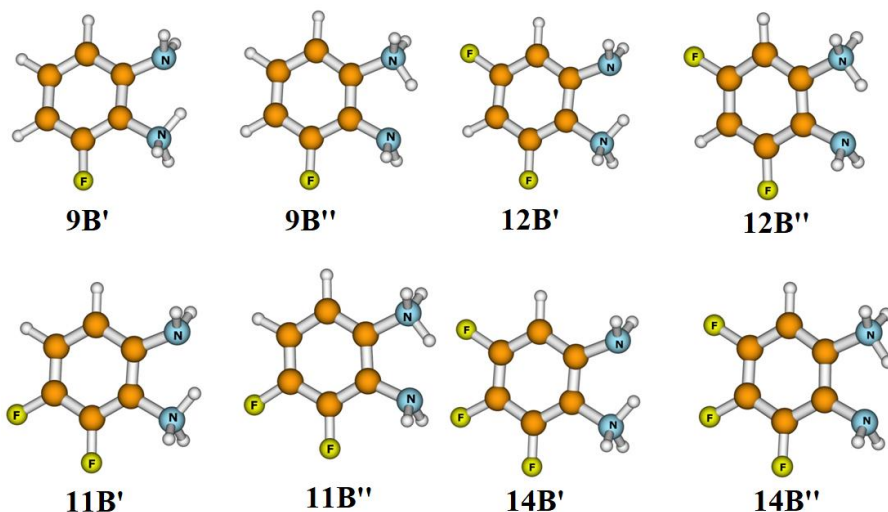


Рисунок 10.

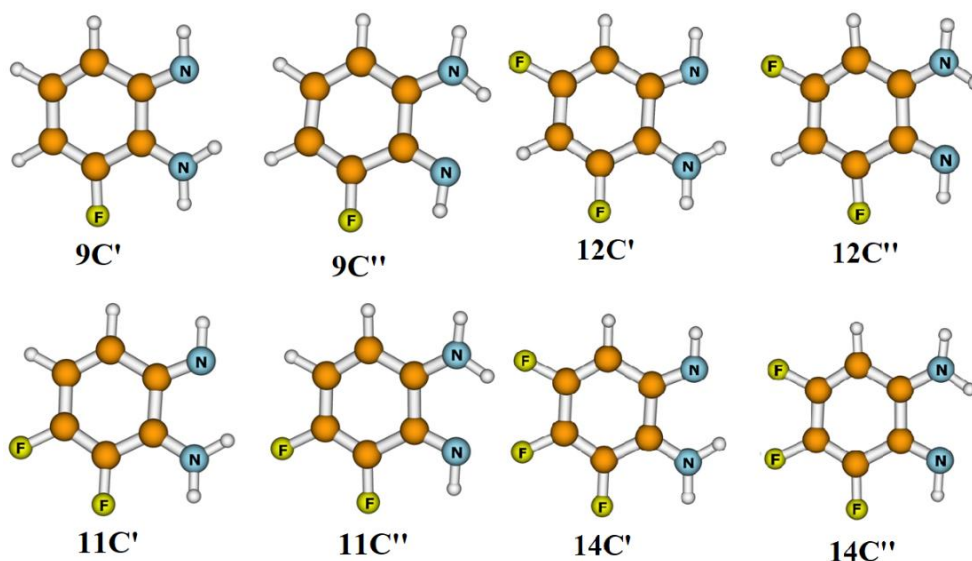


Рисунок 11.

ДАФ-ы **145b** и **146b** соответственно (Схемы 47C и 47D), но атака происходит по углероду, несущему атом F. В случае же диамин **11**, его протонированная форма **11B'** атакует уже другой протонированный диимин **11C'**, образуя изомер ДАФ **144a** (Схема 47B).

Квантово-химические расчеты показали, что все протонированные диимины **C** имеют высокий барьер перехода друг в друга (**C'** в **C''**,  $\Delta E_{\text{HNC}} > 16$  ккал/моль). А протонированные диамины **B** могут легко переходить друг в друга (**B'** в **B''**,  $\Delta E_{\text{HNB}} < 5.3$  ккал/моль) (Таблица 2). Для *o*-ФДА **9**, **12** и **14** их протонированная форма **B'** (**9B'**, **11B'**, **14B'**) с наибольшим зарядом атома азота аминогруппы атакуют наиболее устойчивый диимин **C''** (**9C''**, **11C''**, **14C''**) по наиболее электронодефицитному положению с образованием преимущественно изомеров **40b**, **145b** и **146b**. А для диамин **11** основным продуктом является изомер **144a**, образующийся в результате взаимодействия наиболее стабильного диимина **11C'** с протонированным диамином **11B'** (Схема 47).

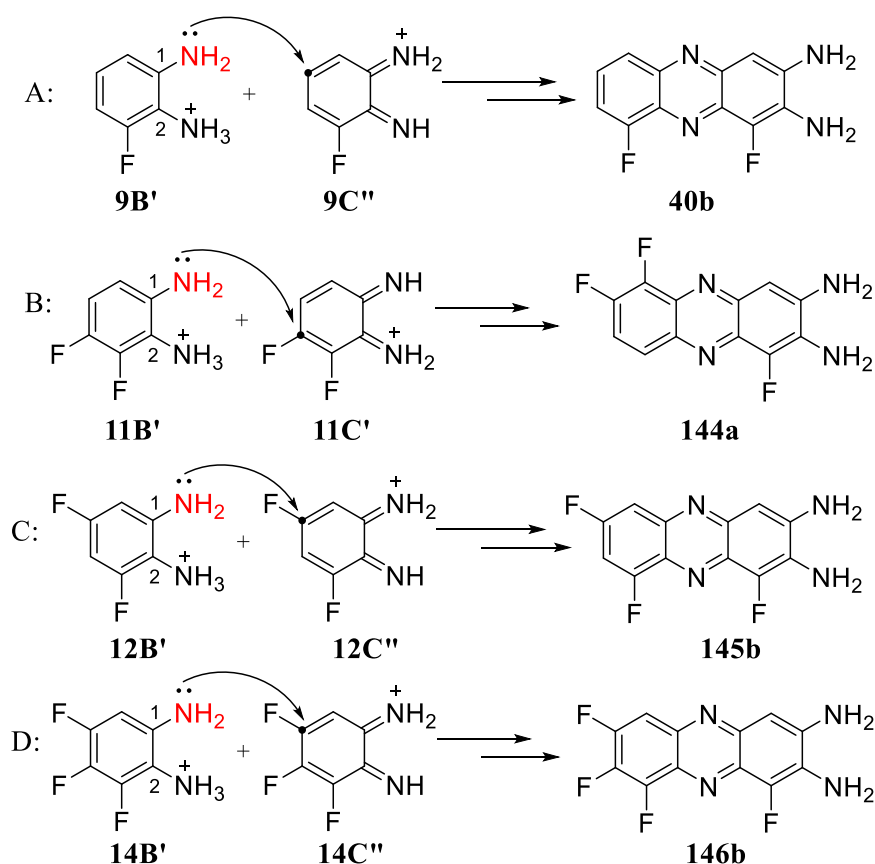


Схема 47.

Образование другого изомера происходит реакцией *o*-ФДА, протонированного по другой аминогруппе **B''**, с тем же диимином **C''**. Исходя из этого, мы считаем, что реакция другого протонированного диамин — **B''** (**9B''**, **11B''**, **14B''**) с наиболее устойчивыми протонированными имидами **C''** дает изомерные ДАФ (**40a**, **145a** и **146a**) в исследуемых условиях. В случае диамин **11** реакция протонированного диамин **11B''** с протонированным диимином **11C'** дает ДАФ **144b**.

Таким образом, DFT расчеты для формирования ДАФ-ов соответствуют экспериментально наблюдаемому соотношению изомеров в зависимости от количества и положения атомов F в исходных 1,2-фенилендиаминах.

### 2.2.3 Спектры поглощения и флуоресценции 2,3-диаминофеназинов

Положения полос поглощения в УФ-спектрах (Рис. 12) синтезированных фторированных ДАФ-ов, их коэффициенты экстинкции, длины волн и интенсивности флуоресценции приведены в Таблице 3. Для сравнения интенсивности флуоресценции спектры для всех изученных соединений **26**, **40a/40b**, **41**, **53**, **144a/144b–146a/146b** были записаны в EtOH при длине волны возбуждения 430 нм. Спектры поглощения фторированных ДАФ-ов и незамещенного аналога похожи (Рис. 12).

Таблица 3. Полосы поглощения синтезированных ДАФ **26**, **40a/40b**, **41**, **53**, **144a/144b–146a/146b**, их коэффициенты экстинкции, длины волн и интенсивности флуоресценции

| №                | Количество атомов F |                 | $\lambda$ , нм (log $\epsilon$ )   | Длина волны флуоресценции, нм (интенсивность, AU) | Стоксов сдвиг, нм |
|------------------|---------------------|-----------------|------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------|
|                  | Ar <sub>2</sub>     | Ar <sub>1</sub> |                                    |                                                   |                   |
| <b>143</b>       | 2                   | 4               | 270(4.54), 302 (4.49), 438 (4.21)  | 614(4)                                            | 177               |
| <b>40a/40b</b>   | 1                   | 1               | 266 (4.55), 296 (4.37), 430 (4.15) | 569(98)                                           | 142               |
| <b>144a/144b</b> | 1                   | 2               | 266 (4.58), 292 (4.35), 431 (4.19) | 574(89)                                           | 138               |
| <b>145a/145b</b> | 1                   | 2               | 266 (4.49), 296 пл., 432 (4.10)    | 572(62)                                           | 145               |
| <b>146a/146b</b> | 1                   | 3               | 266(4.60), 296 пл., 434(4.23)      | 575(96)                                           | 130               |
| <b>26</b>        | 0                   | 0               | 261 (4.70), 293 пл., 428 (4.27)    | 540(492)                                          | 111               |
| <b>41</b>        | 0                   | 1               | 261 (4.70), 291 пл., 431 (4.29)    | 544(484)                                          | 117               |
| <b>53</b>        | 0                   | 2               | 260(4.65), 288 пл., 431(4.23)      | 542(485)                                          | 103               |

Как видно из полученных данных (Таблица 3, Рис. 12), положение полосы поглощения *E* (260–270 нм) практически не зависит от наличия и положения атомов F в ДАФ. Полоса внутримолекулярного переноса заряда (428–438 нм) также практически не меняет своего положения в спектрах исследуемых соединений.

Полоса *K* отчетливо видна в структурах, имеющих атомы F в обоих ароматических кольцах. При наличии атомов F только в кольце Ar<sub>2</sub> (Рис. 12) эта полоса проявляется как плечо на полосе *E*.

Но спектры флуоресценции фторированных ДАФ значительно отличаются. Как видно из данных в таблице 3, интенсивность флуоресценции этанольных растворов фторированных ДАФ зависит от числа атомов F в кольце, несущем NH<sub>2</sub>-группы (Ar<sub>1</sub>). Наличие двух атомов F в кольце Ar<sub>1</sub> ДАФ **143** практически сводит на нет флуоресценцию раствора.

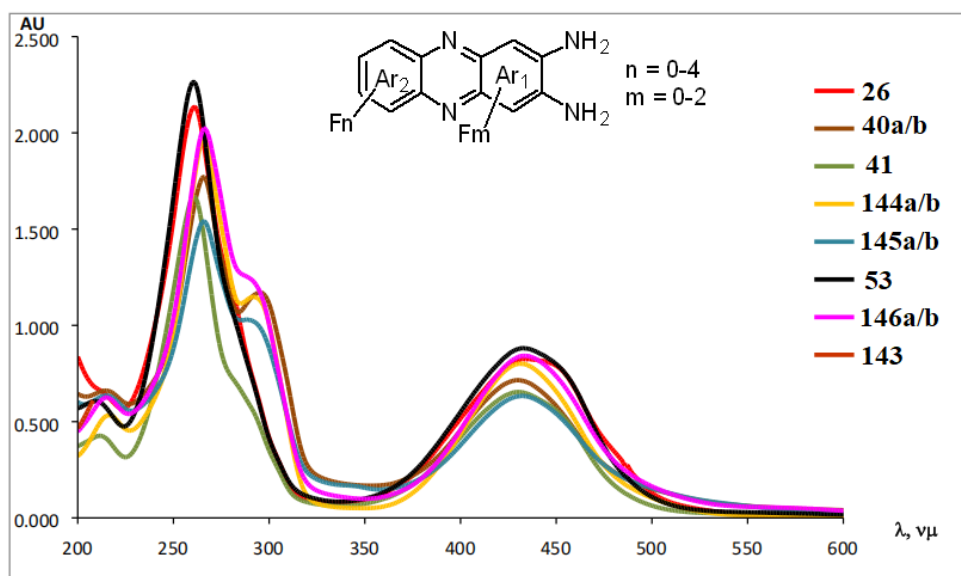


Рисунок 12.

Наличие одного атома F в кольце Ar<sub>1</sub> (**40a/40b**, **144a/144b**, **145a/145b** и **146a/146b**) снижает интенсивность флуоресценции более чем в пять раз по сравнению с нефторированным аналогом (Рис. 13). Этанольные растворы ДАФ **26**, **41** и **53** без атомов F в кольце Ar<sub>1</sub> имеют практически одинаковые значения интенсивности флуоресценции (484–492 AU). В то же время полностью фторированный ДАФ **143** показал наибольший Стоксов сдвиг и максимум флуоресценции в красной области. ДАФ с одним атомом F в кольце Ar<sub>1</sub> (**40**, **144**, **145** и **146**) флуоресцировали в желтом диапазоне, тогда как ДАФ без атома F в этом кольце показали наименьший Стоксов сдвиг и зеленую флуоресценцию.

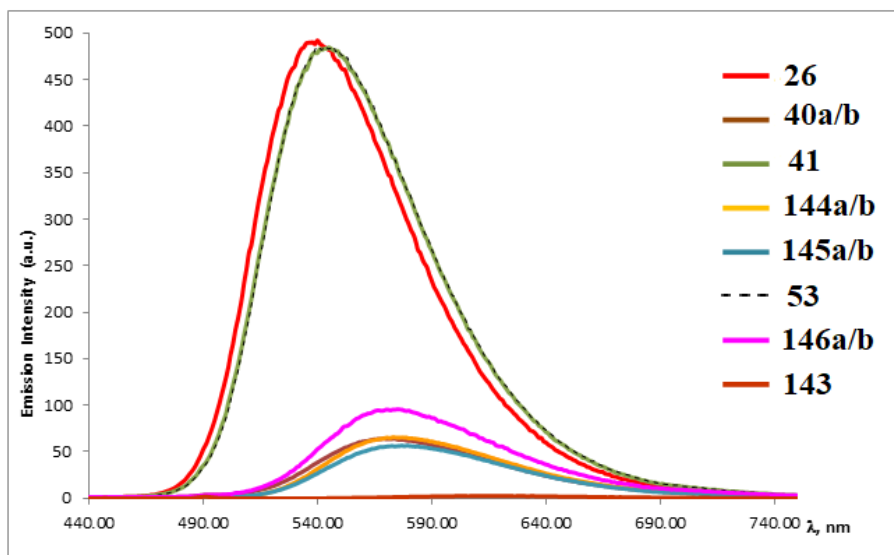


Рисунок 13.

### 2.2.3 Термические свойства полученных 2,3-диаминофеназинов

Термические свойства ДАФ **26**, **40**, **41**, **53** и **143-146** определяли методом термогравиметрического анализа и дифференциальной сканирующей калориметрии (ТГА/ДСК)

в инертной атмосфере при скорости нагрева 10 °С/мин. Результаты термогравиметрического анализа представлены в Таблице 4. При нагревании до температуры начала разложения ДАФ не проявляют фазовых переходов (плавления). Решающее влияние на термическую устойчивость ДАФ оказывает присутствие атомов F в кольце Ar<sub>1</sub>.

Максимальные значения  $T_{\text{max}}^{\text{d}}$  составляют 351–365 °С для ДАФ **26**, **41** и **53** без атомов F в кольце Ar<sub>1</sub>. Введение одного атома F в цикл Ar<sub>1</sub> (ДАФ **143–146**) снижает  $T_{\text{max}}^{\text{d}}$  до 290–328 °С. Минимальное значение  $T_{\text{max}}^{\text{d}} = 270$  °С было определено для соединения **143** с двумя атомами F в кольце Ar<sub>1</sub>.

Таблица 4. Термические свойства ДАФ **26**, **40**, **41**, **53** и **143–146**.

| №                                                                                                                   | Количество атомов F |                 | $T_{\text{max}}^{\text{d}}$ , °С | $R_{\text{w}}$ , %<br>500 °С |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------|----------------------------------|------------------------------|
|                                                                                                                     | Ar <sub>1</sub>     | Ar <sub>2</sub> |                                  |                              |
| <b>26</b>                                                                                                           | 0                   | 0               | 351                              | 48                           |
| <b>53</b>                                                                                                           | 0                   | 2               | 365                              | 44                           |
| <b>41</b>                                                                                                           | 0                   | 1               | 359                              | 28                           |
| <b>144a/144b</b>                                                                                                    | 1                   | 2               | 328                              | 44                           |
| <b>146a/146b</b>                                                                                                    | 1                   | 3               | 313                              | 42                           |
| <b>145a/145b</b>                                                                                                    | 1                   | 2               | 303                              | 46                           |
| <b>40a/40b</b>                                                                                                      | 1                   | 1               | 290                              | 67                           |
| <b>143</b>                                                                                                          | 2                   | 4               | 270                              | 64                           |
| $T_{\text{max}}^{\text{d}}$ – максимальная температура скорости разложения.<br>$R_{\text{w}}$ , % – остаточный вес. |                     |                 |                                  |                              |

Для нефторированного ДАФ **26** в литературе не всегда указана температура плавления > 300 °С [82], хотя известны также температуры плавления 262–265 °С [92] и 260–268 °С [93]. Для единственного известного фторсодержащего ДАФ **53** температура плавления не указана [104]. В нашем случае синхронный анализ ТГА/ДСК показал, что все ДАФ **26**, **40**, **41**, **53** и **143–146** термостойки, разлагаются до достижения своих точек плавления.

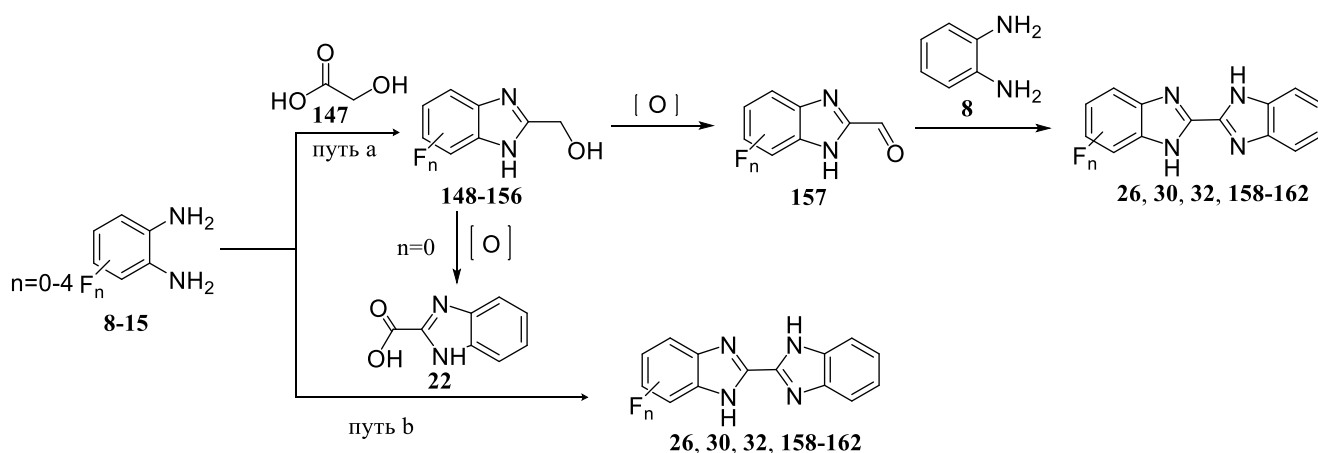
Таким образом, обнаружено, что окисление фторированных 1,2-фенилендиаминов с помощью FeCl<sub>3</sub> в воде, подкисленной HCl, является эффективным методом получения фторированных 2,3-диаминофеназинов. Окисление о-фенилендиаминов, содержащих атом F в *орто*-положении по отношению к аминогруппе, дало изомерные 2,3-диаминофеназины, содержащие атомы F в обоих бензольных фрагментах. Соотношение изомеров зависит от количества и положения атомов F во фторированных 1,2-фенилендиаминах. Результаты расчета DFT для образования рассматриваемых фторированных 2,3-диаминофеназинов согласуются с экспериментально наблюдаемым соотношением изомеров. Предполагается, что образование преобладающего изомера обусловлено действием аминогруппы с наибольшим N-зарядом протонированных 1,2-фенилендиаминов по наиболее обедненной электронами позиции

наиболее стабильного протонированного диимина. Образование другого изомера происходит реакцией 1,2-фенилендиамина, протонированного по другой аминогруппе, с тем же фторированным диимином.

Фторированные 2,3-диаминофеназины термостойки. Они проявляют флуоресценцию от зеленого до красного цвета в зависимости от количества атомов F в кольце, несущем аминогруппы. Присутствие атомов F снижает интенсивность испускания, но в то же время bathochromно смещает максимум флуоресценции. При отсутствии атома F в кольце, несущем аминогруппы, фторированные 2,3-диаминофеназины имели интенсивность флуоресценции, сравнимую с интенсивностью нефторированного аналога. Более длинные длины волн флуоресценции и большие сдвиги Стокса предпочтительны для сенсорных и биомедицинских приложений. Поэтому мы считаем, что фторированные 2,3-диаминофеназины имеют потенциал для дальнейших модификаций и практического использования.

### 2.3 Синтез несимметрично фторированных 2,2'-бибензимидазолов

Единственным примером получения несимметрично фторированного ББИ с использованием фторированного *o*-ФДА **10** является его реакция с 3-оксо-3,4-дигидроксихиноксалин-2-карбонитрилом **25**, приводящая к монофторсодержащему ББИ **30** (Схема 12). На основе литературных данных нами рассматривались два варианта получения несимметрично фторированных ББИ с использованием фторированных *o*-ФДА-ов (Схема 48). В первом случае синтез фторированных БИМ-ов (путь а), их окисление до 2-формилбензимидазолов и взаимодействие последних с незамещенным *o*-ФДА **8**. В другом варианте - получение нефторированного БИМ, его окисление до кислоты и взаимодействие ее со фторированными *o*-ФДА-ми (путь б).



БИМ и их производные, несомненно, относятся к базовым предшественникам, из которых

синтезированы многочисленные функционализированные бензимидазолы. Практически значимые материалы, полученные из БИМ-ов, включают, например, комплексы кубана  $\text{Co(II)}$ , ведущие себя как одномолекулярные магниты с  $T_B > 2 \text{ K}$  (барьеры  $U_{\text{eff}}/k_B$  21–27 K и время релаксации  $\tau_0 = 1,3 \times 10^{-9}$  и  $9,7 \cdot 10^{-9} \text{ c}$ ) [123], кобальтовый катализатор для электроокисления воды при нейтральном pH (перенапряжение 390 мВ и частота оборота  $1,83 \text{ c}^{-1}$ ) [124], флуорофоры красного излучения (квантовые выходы  $\sim 0,96$  и красители ближнего инфракрасного диапазона с максимумом поглощения около 950 нм [125], цитотоксические и апоптоз-индуцирующие агенты [126] и известные производные с антимикробной активностью [127]. Как можно видеть, сам БИМ и его производные используются в самых разных областях, и по-прежнему являются ключевыми каркасами в различных исследованиях и многообещающих проектах [128–134].

Поэтому решили синтезировать возможные фторированные БИМ-ы (Схема 49), что может быть полезно для исследователей в различных областях, поскольку позволит получать исчерпывающий ряд различных фторсодержащих производных.

Известный монофторированный БИМ **124** получали с выходом 90% кипячением диамина **10** с гликолевой кислотой **147** в соляной кислоте [127, 132, 135].

### 2.3.1 Синтез (1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метанола и его фторированных аналогов

Взаимодействием *o*-ФДА **8-15** и **17**<sup>1</sup>, с кислотой **147** в соляной кислоте получены целевые БИМ-ы **148-156** с хорошими выходами (62–96%) (Схема 49). Все фторированные БИМ-ы полностью охарактеризованы спектральными методами.

Предложен один из возможных механизмов образования БИМ-а, включающий последовательность преобразований исходного *o*-ФДА и представленный на Схеме 50. Неподделенной парой одной из аминогрупп исходный *o*-ФДА атакует протонированную гликолевую кислоту, что приводит к образованию N-(2-аминофенил)-2-гидроксиацетимидной кислоты **A**, в которой внутримолекулярно другая аминогруппа нуклеофильно формирует (2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метанол **B**, окисление которого дает целевой БИМ.

Кристаллы соединений **150-156** пригодные для РСА исследования, получены кристаллизацией из ацетонитрила или смеси ацетонитрила с толуолом (Рис. 14). В полученных кристаллах БИМ-ов **150-156** ароматические ядра планарны, а длины связей и углы близки или совпадают со средними статистическими значениями [136]. Торсионные углы между ароматическим кольцом и гидроксиметильной группой варьируются от  $8.12^\circ$  до  $84.45^\circ$ . Эти

<sup>1</sup> *o*-ФДА **17** предоставлен нам А.Ю. Макаровым.



конформационные различия обусловлены различиями в связывании молекул через межмолекулярные Н-связи N-H ... O, O-H ... N, и C-H ... F (Таблица. 5).

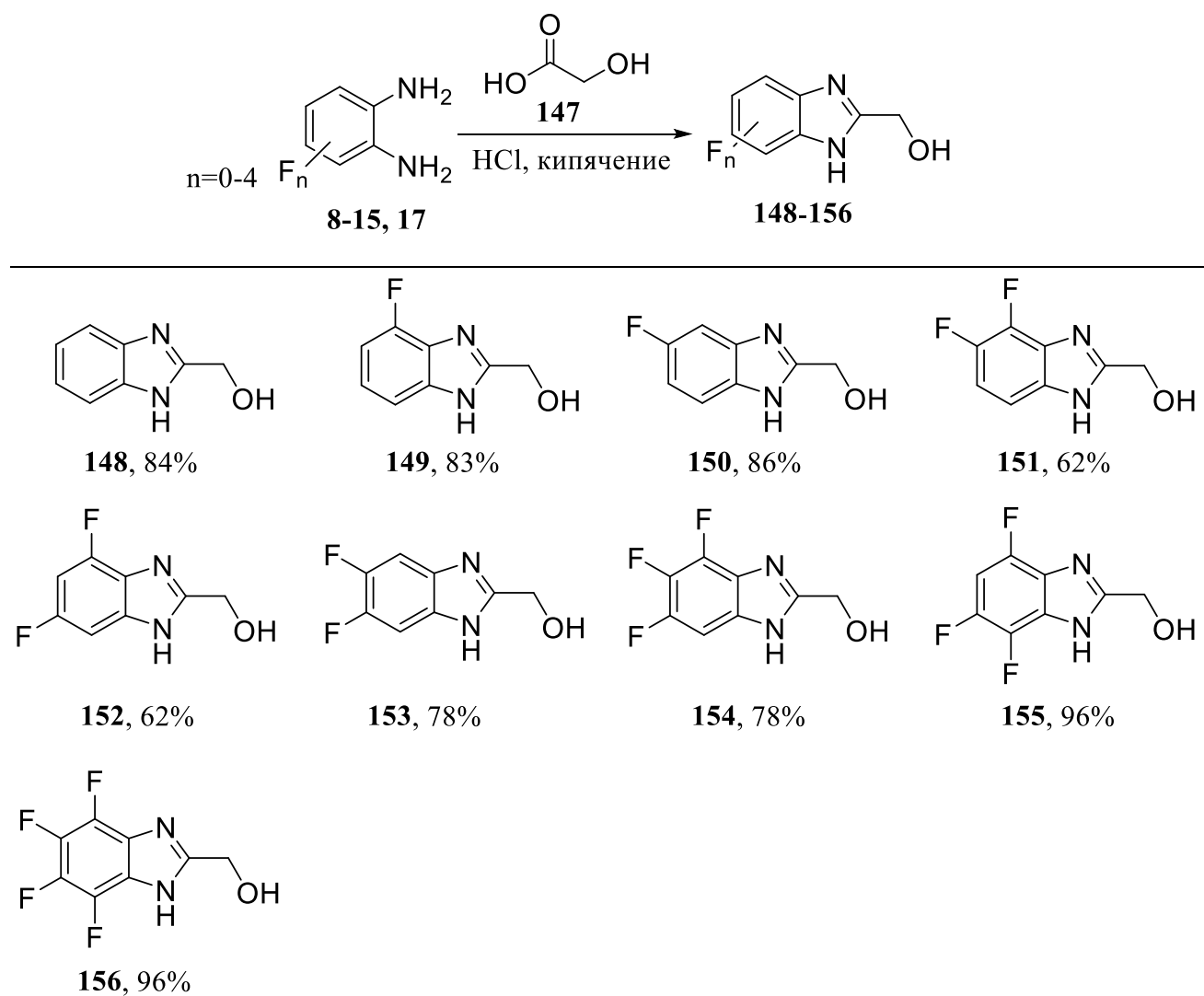


Схема 49.

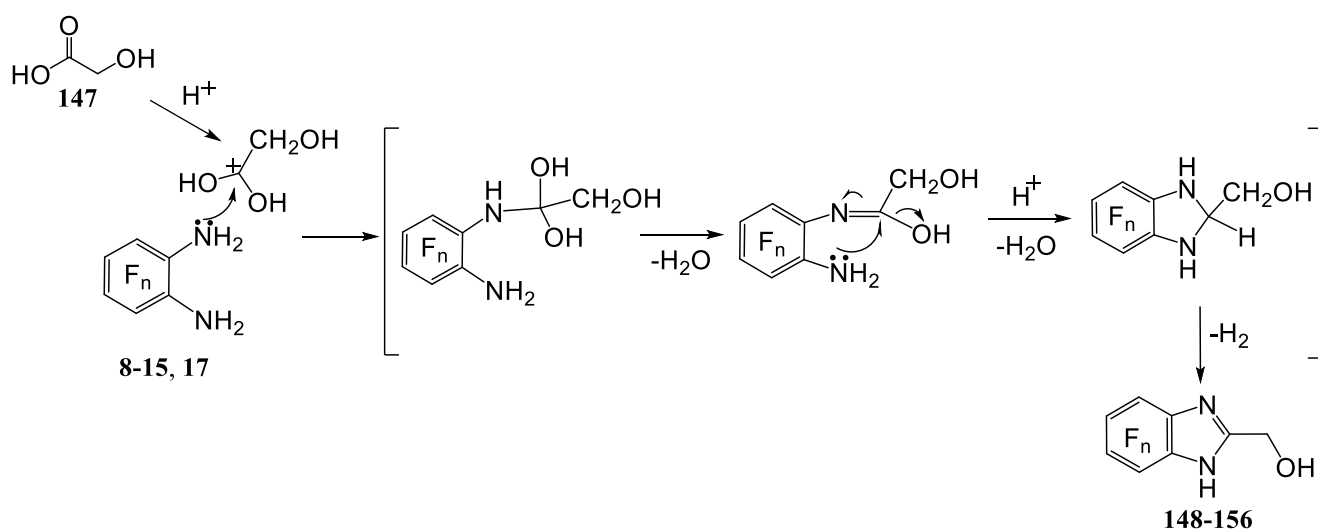


Схема 50.

Таблица 5. Геометрические параметры водородных связей для БИМ 150-154, 156.

| №   | Н-связь     | D–H, Å  | H...A, Å | D...A, Å | D–H...A, ° |
|-----|-------------|---------|----------|----------|------------|
| 150 | N1–H ... O9 | 0.87(3) | 1.91(3)  | 2.766(3) | 170(2)     |
|     | O9–H ... N3 | 0.82(4) | 1.90(4)  | 2.717(3) | 172(3)     |
|     | C8–H ... F1 | 0.97    | 2.43     | 3.238(6) | 141        |
| 151 | N1–H ... O9 | 0.88(2) | 2.03(2)  | 2.849(2) | 155(2)     |
|     | O9–H ... N3 | 0.88(2) | 1.90(2)  | 2.762(2) | 165(2)     |
|     | C7–H ... F1 | 0.93    | 2.53     | 3.439(2) | 166        |
| 152 | N1–H ... O9 | 0.89(2) | 1.86(2)  | 2.752(2) | 175(2)     |
|     | O9–H ... N3 | 0.92(4) | 1.80(2)  | 2.705(2) | 172(2)     |
| 153 | N1–H ... O9 | 0.91(3) | 1.91(3)  | 2.801(3) | 166(2)     |
|     | O9–H ... N3 | 0.83(4) | 1.95(4)  | 2.768(3) | 168(4)     |
|     | C7–H ... F1 | 0.93    | 2.42     | 3.242(4) | 148        |
|     | C8–H ... F2 | 0.97    | 2.54     | 3.477(4) | 162        |
| 154 | N1–H ... O9 | 0.82(2) | 2.04(2)  | 2.828(2) | 150(2)     |
|     | O9–H ... N3 | 0.81(2) | 1.99(2)  | 2.781(2) | 165(2)     |
|     | C8–H ... F3 | 0.97    | 2.44     | 3.214(2) | 139        |
| 156 | N1–H ... O9 | 0.85(3) | 1.92(3)  | 2.753(3) | 165(2)     |
|     | O9–H ... N3 | 0.85(3) | 1.89(3)  | 2.728(2) | 172(4)     |
|     | C8–H ... F1 | 0.97    | 2.54     | 3.180(3) | 124        |

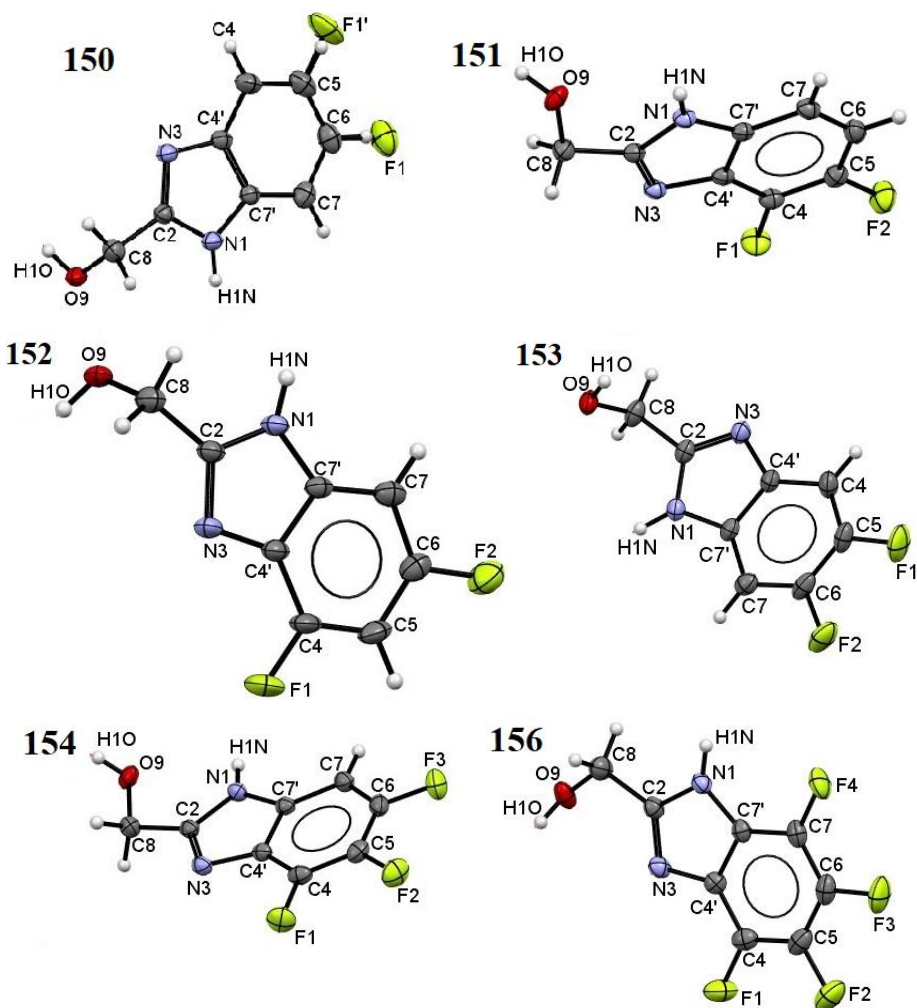


Рисунок 14.

Примечательно, что соединения, содержащие один атом F или не содержащие соседних атомов F (**150** и **152**), образуют цепи с водородными связями. Соединения **151**, **153** и **154**, в которых бензимидазолы несут два или три соседних атома F, образуют в твердой фазе слоистую полимерную структуру, тогда как тетрафторпроизводное **156** при кристаллизации дает каркас.

### 2.3.2 Окисление (1*H*-бензо[d]имидазол-2-ил)метанола и его фторированных аналогов

Фторированные по бензольному кольцу 2-формилбензимидазолы общей формулы **157** (Рис. 15) могут использоваться в качестве промежуточных соединений в синтезе органических соединений, содержащих бензимидазолильный фрагмент. Указанные соединения занимают важное место в медицинской химии и материаловедении [37, 137-139]. Введение бензимидазольного блока в сложные объекты с помощью реакций карбонильной группы широко используется в синтетической органической химии [131, 140-144].

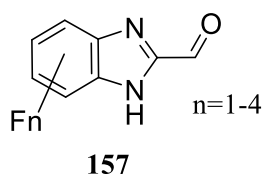


Рисунок 15.

БИМ и их производные могут рассматриваться в качестве предшественников для получения соответствующих 2-формилбензимидазолов, при этом, окисление гидроксигруппы в альдегидную в этом классе соединений осуществляют с использованием ограниченного числа окислительных систем:  $\text{MnO}_2$  в различных растворителях ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  [131, 140], EtOH [145, 146] и этилацетат [144]);  $\text{KMnO}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$  в отсутствие растворителя [147]; дихромат 2-метилбензимидазолия в уксусной кислоте [148];  $\text{H}_2\text{O}_2$  в воде в присутствии катализатора (рутениеевый комплекс) [149].

Наши попытки окислить синтезированный нами (см. экспериментальную часть) БИМ **148** до альдегида с использованием  $\text{SeO}_2$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при комнатной температуре (Схема 51) приводили к исходному соединению.

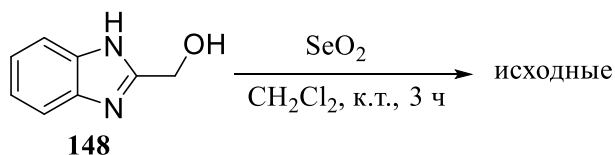


Схема 51.

Попытки окисления фторированных БИМ-ов с помощью оксида марганца (IV) по литературной методике [131] в ацетоне также были безуспешны, согласно данным ЯМР-спектроскопии образовывалась сложная смесь продуктов.

### 2.3.3. Реакции 1,2-фенилендиаминов в полифосфорной кислоте

В связи с вышеизложенным предприняли попытки синтезировать несимметрично фторированные ББИ по пути b (Схема 48).

#### 2.3.3.1. Превращения 1,2-фенилендиаминов в полифосфорной кислоте в присутствии бензимидазол-2-карбоновой кислоты

На первом этапе по литературной методике [128] окислением БИМ **148**  $\text{KMnO}_4$  в воде в присутствии  $\text{NaOH}$  была получена с выходом 80% 1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-карбоновая кислота **22** (Схема 52, экспериментальную часть).

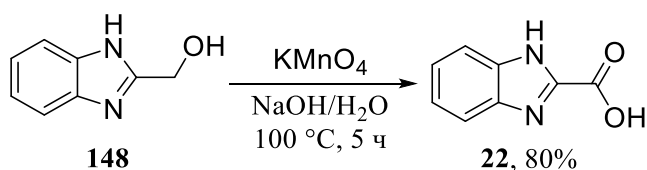


Схема 52.

Затем взаимодействием БИ-2К **22** с нефторированным *o*-ФДА **8** (соотношение 1:1) в ПФК при 180 °С в течение 3 ч был получен с выходом 54 % ББИ **1** (по аналогии с методикой, приведенной в работе [73]). Возможный механизм представлен на Схеме 53.

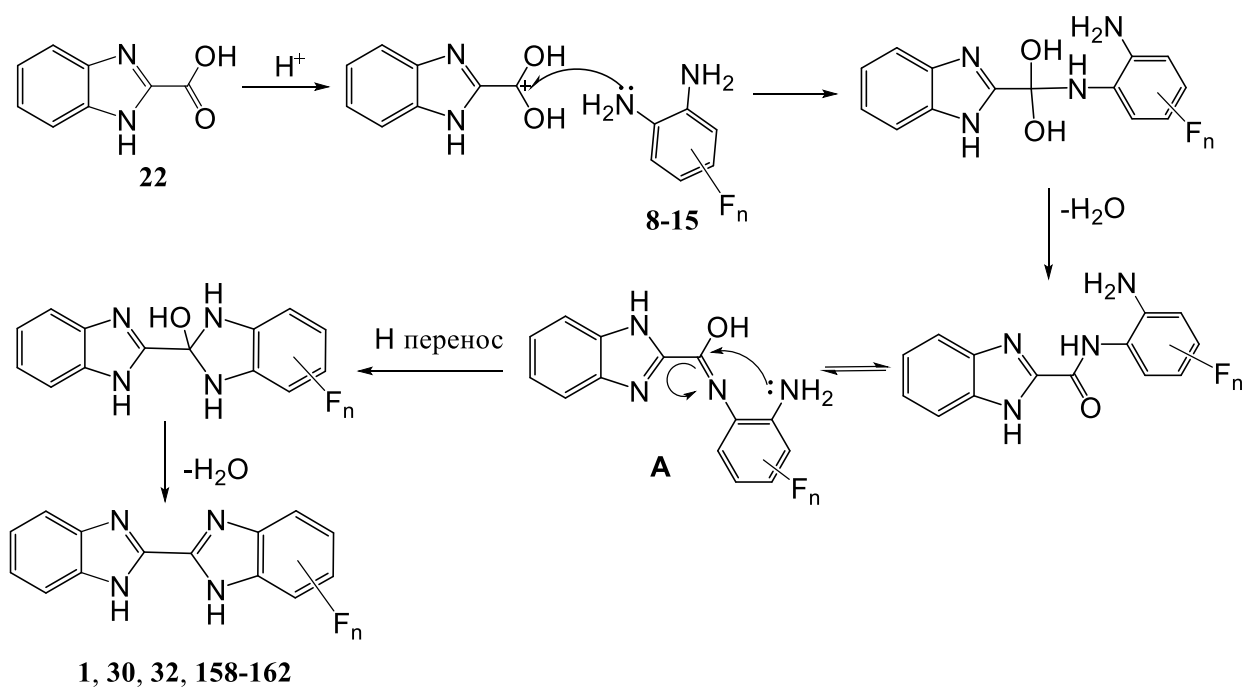


Схема 53.

Аминогруппа *o*-ФДА атакует протонированную бензимидазол-2-карбоновую кислоту, образуя после отщепления молекулы воды *N*-(2-аминофенил)-1*H*-бензимидазол-2-карбоксамид, находящийся в равновесии с бензимидазол-2-карбимидовой кислотой **A**. Затем свободная

аминогруппа кислоты внутримолекулярно атакует углерод, образуя после переноса протона 2,3-дигидро-2,2'-бисбензимидазол-2-ол. После удаления молекулы воды образуется ББИ **1**.

Нагреванием БИ-2К **22** со фторированными *o*-ФДА-ми **9–13** в аналогичных условиях получили ББИ-ы - 4-фтор-1*H*,1'*H*-2,2'-бибензимидазол **159**, 5-фтор-1*H*,1'*H*-2,2'-бибензимидазол **30**, 4,5-дифтор-1*H*,1'*H*-2,2'-бибензимидазол **160**, 4,6-дифтор-1*H*,1'*H*-2,2'-бибензимидазол **161** и **32** в индивидуальном виде. Соединения **32**, 4,5,6-трифтор-1*H*,1'*H*-2,2'-бибензимидазол **162** и 4,5,6,6-тетрафтор-1*H*,1'*H*-2,2'-бибензимидазол **163** являются основными продуктами в смесях. При использовании *o*-ФДА-ов, не содержащих атомов F в положениях 4 и 5 одновременно, выходы соответствующих ББИ **30**, **158–160** высокие (70–94 %) (Схема 54).

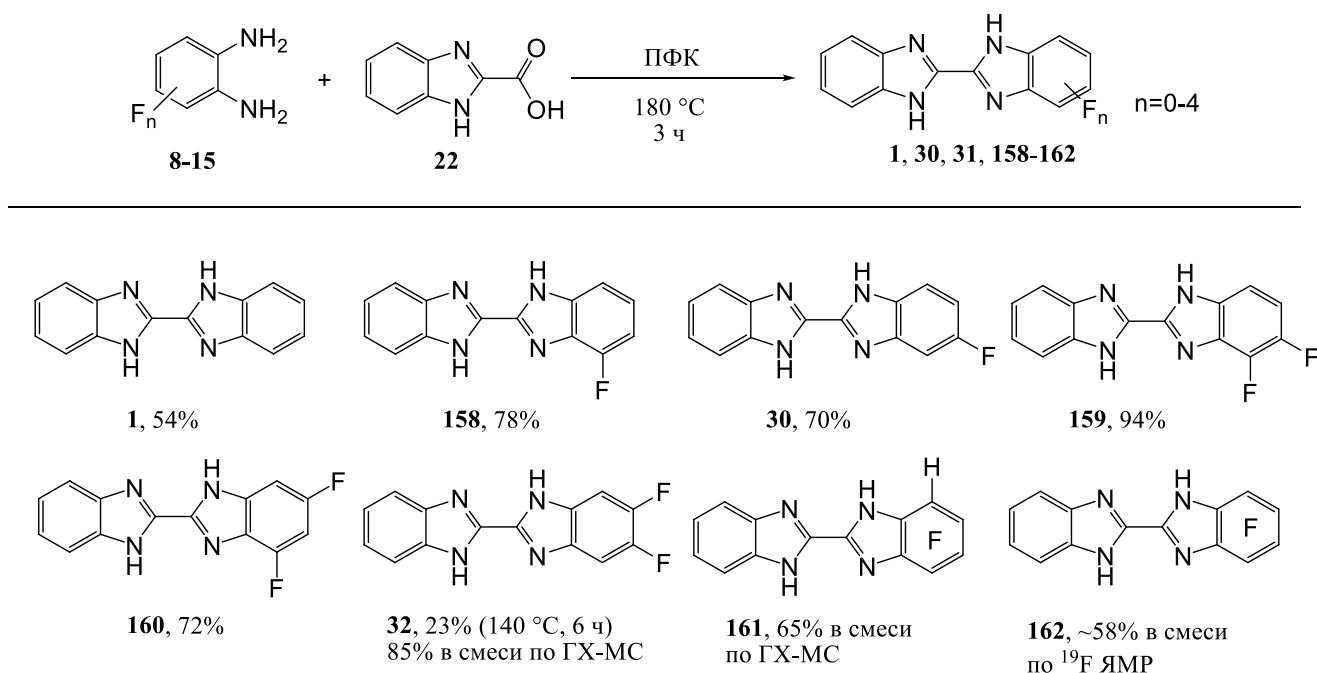


Схема 54.

При использовании *o*-ФДА-ов, содержащих атомы F в положениях 4 и 5, обнаруживается образование побочных продуктов. Так, в аналогичных условиях (180 °C, 3 ч) реакция БИ-2К **22** с *o*-ФДА **13** (соотношение 1:1), помимо ожидаемого ББИ **32** приводит по данным ЯМР  $^{19}\text{F}$  к уже известным ББИ-у **30** и двум ДАФ-ам **53** и **41** (Схема 55). При снижении температуры реакции до 140 °C (6 ч) ситуация улучшается в пользу соединения **32**, которое было выделено с выходом 23 % (Схема 55).

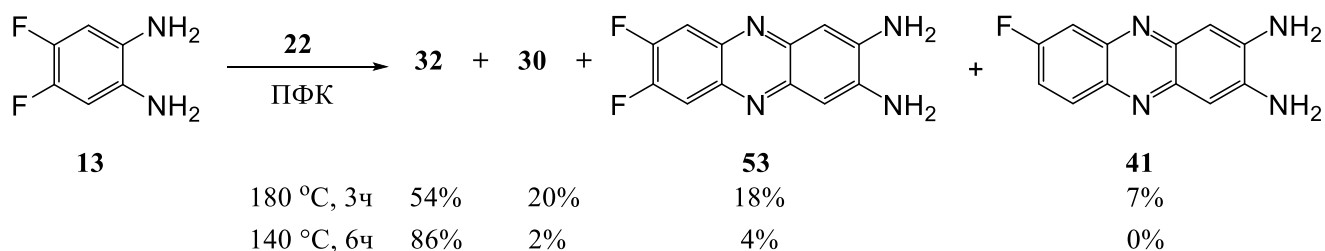


Схема 55.

Взаимодействие БИ-2К **22** с *o*-ФДА **14**, содержащим три атома F (соотношение 1:1.5), в ПФК (160 °С, 4.5 ч) также дает сложную смесь (Схема 56), содержащую в основном 4,5,6-трифтор-1*H*,1'*H*-2,2'-бибензимидазол **161** (47 %) и менее фторированный 4,6-дифтор-1*H*,1'*H*-2,2'-бибензоимидазол **160** (37 %), а также изомерные ДАФ-ы **146a** и **146b** (Σ11 %) по данным ЯМР <sup>19</sup>F.

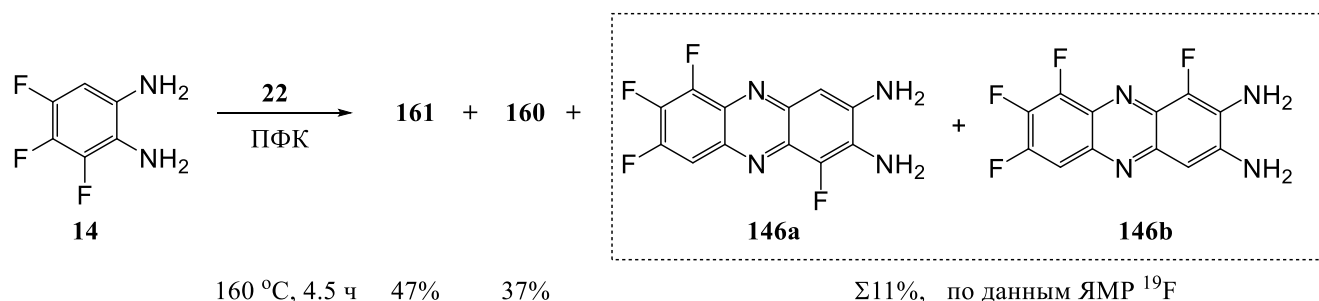


Схема 56.

Взаимодействие БИ-2К **22** с *o*-ФДА **15**, содержащим четыре атома F (соотношение 1:1.5, 180 °С, 3 ч) приводит к ожидаемому 4,5,6,7-тетрафтор-1*H*,1'*H*-2,2'-бибензимидазолу **162** и менее фторированному 4,5,7-трифтор-1*H*,1'*H*-2,2'-бибензимидазолу **163** (**162/163** ~ 1.4:1) (Схема 57), которые не удастся разделить из-за их низкой растворимости в органических растворителях. Структуры ББИ **162** и **163** предложены на основании данных ЯМР-спектроскопии их смесей с помощью сравнения с характеристиками ЯМР других индивидуальных ББИ-ов.

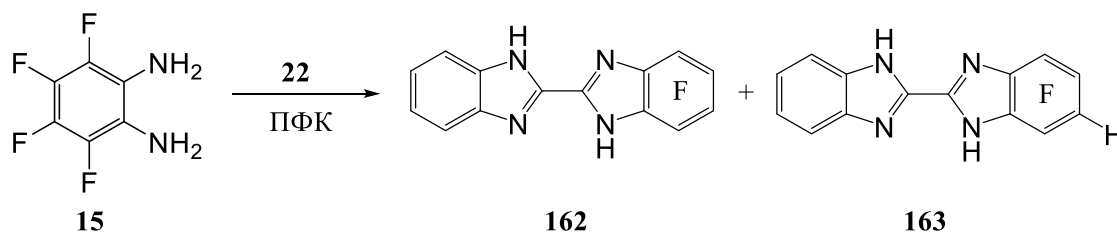


Схема 57.

Таким образом, взаимодействие *o*-ФДА **13–15** с БИ-2К **22** в ПФК при повышенных температурах приводит к образованию не только желаемых ББИ-ов **32**, **161** и **162**, но и менее фторированных ББИ-ов **30**, **160** и **163**.

Образование ББИ **30**, **32** и **158-162**, по-видимому, осуществляется аналогично механизму, представленному на схеме 53. Пути образования побочных продуктов (менее фторированных ББИ и ДАФ-ов) будут представлены ниже.

### Установление строения 2,2'-бибензимидазолов с помощью ЯМР-спектроскопии

Строение полученных ББИ устанавливали с помощью ЯМР спектроскопии, в чем нам большую помощь оказал В.И. Краснов. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C в ДМСО-*d*<sub>6</sub> ББИ **26**, **30**, **32** и **158-163** в каждой имидазольной части молекулы за счет переноса протона наблюдаются

таутомерные равновесия, что отражается в уширении сигналов в спектре ЯМР или появлении отдельных сигналов таутомерных форм. Это согласуется с данными работы [150]. Изменения в спектрах ЯМР являются результатом изменения скорости или положения равновесия таутомерного превращения, поэтому спектры ЯМР одного и того же вещества могут отличаться, как показано на Рис. 16.

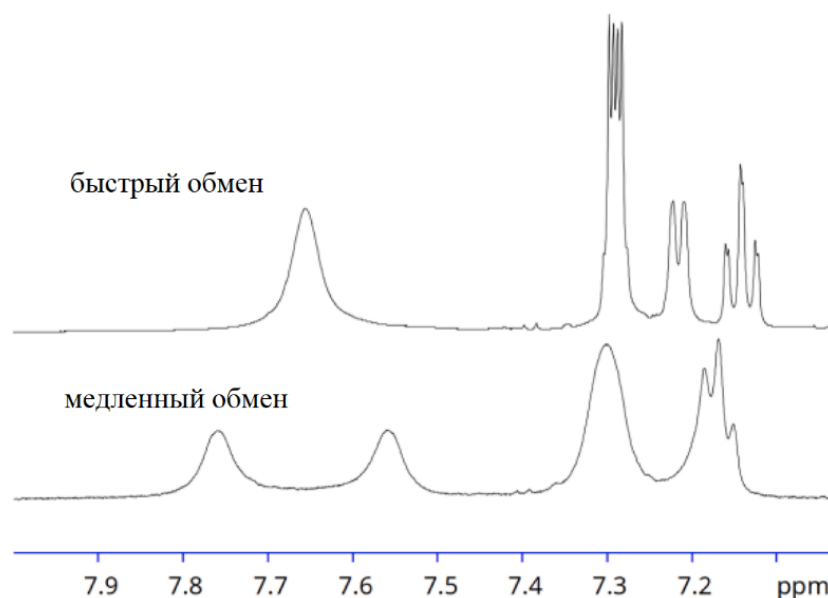


Рисунок 16. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{C}_{\text{атом}}\text{-H}$  частотный диапазон) ББИ **1**. В двух спектрах сигналы усреднены в разной степени.

ББИ **26**, **32** и **162** претерпевают протонную изомеризацию. Магнитные ядра в парных положениях 3a-7a, 4-7 и 5-6 каждого из бензимидазольных фрагментов ББИ дают отдельные сигналы при низких скоростях обмена протонами, а при увеличении скорости обмена пары сигналов дегенерируют в соответствии с законами динамического ЯМР. Температура, концентрация воды в растворителе и другие факторы влияют на вид спектров, что показано на примере спектров соединения **26** (Рис. 17). Для соединений **26**, **30**, **158-160**, **162** и **163** дегенеративный прототропный таутомеризм происходит только в нефторированном фрагменте молекулы. Что касается фторированного фрагмента молекул, смещение протонов приводит к образованию пары таутомеров с индивидуальным набором сигналов в спектрах ЯМР. Это наблюдается в спектрах  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$  соединений **30**, **158** и **159** (см. приложение Рис. 1, 3, 4, 6, 8, 9), а также в спектре  $^1\text{H}$  соединения **160** (см. приложение Рис. 13). Следует отметить, что при достижении условий низкой скорости обмена в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР наблюдались четыре сигнала NH-фрагментов для обоих таутомеров. Парные сигналы таутомерных форм имеют тенденцию усредняться с увеличением скорости обмена.

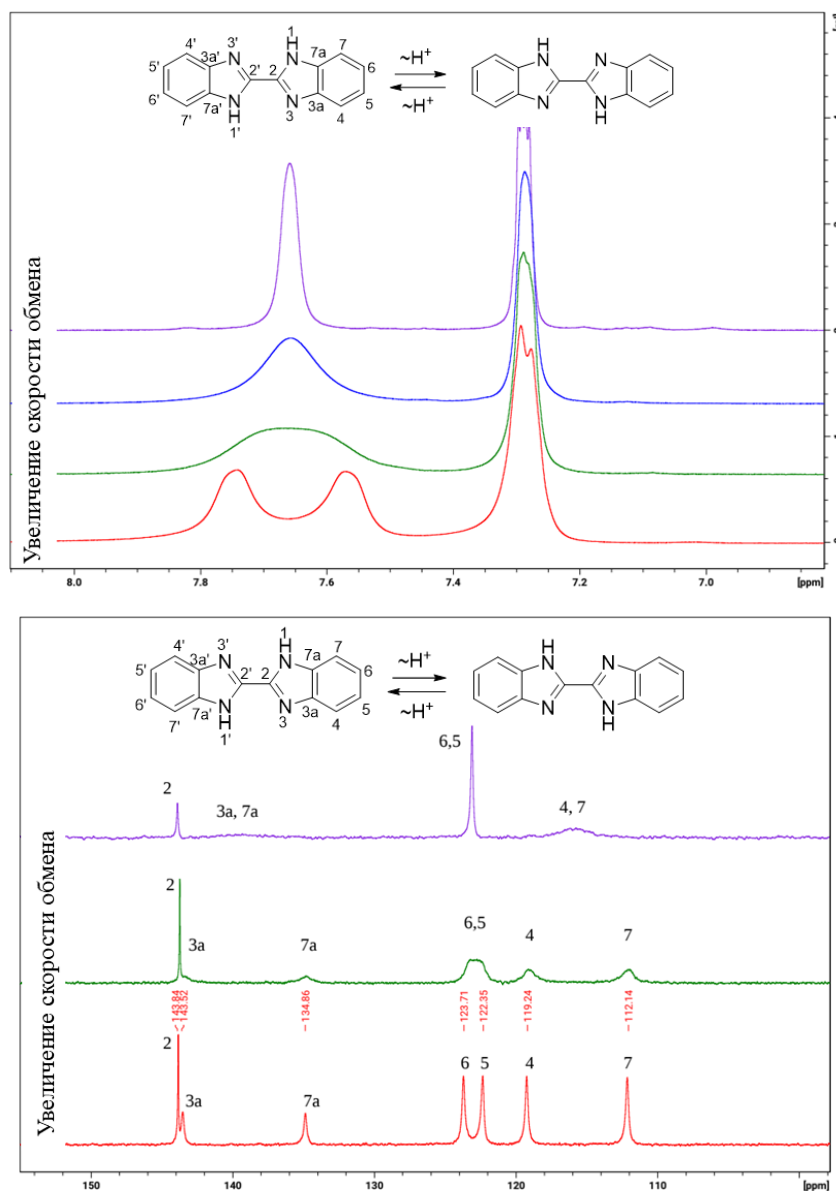


Рисунок 17. Эволюция спектра  $^1\text{H}$  ЯМР (верхний) и  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (нижний) ЯМР ББИ 1 с увеличением скорости таутомеризации.

Для соединения **30** две таутомерные формы **30a** и **30b** (Схема 58) находятся в соотношении  $\approx 1:1$  (ДМСО- $d_6$ ) по данным  $^1\text{H}$  ЯМР и  $^{19}\text{F}$  ЯМР (см. приложение Рис. 4 и 6). 6-Фтор-2,2'-бибензоимидазола **30b** описан в литературе [79], однако его таутомер в том же растворителе зафиксирован не был (ни по данным  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$  ЯМР, ни  $^{13}\text{C}$  ЯМР).

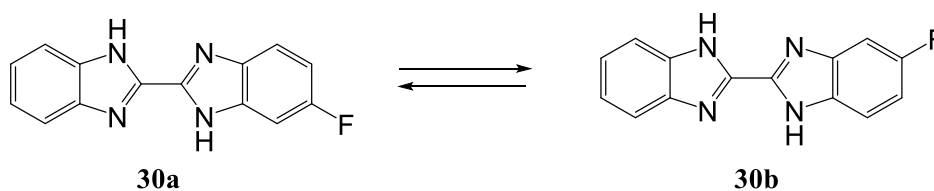


Схема 58.



Если в молекулах имеется атом F в положении 4(7), то основным всегда является 4-фтор-таутомер (ББИ **a**). Таким образом, соотношение таутомеров составляет: 9:1 для **158a/158b** (см. приложение Рис. 1 и 3), ~7:1 для **159a/159b** (см. приложение Рис. 11), ~6:1 для **160a/160b** (см. приложение Рис. 13). Для **162** наблюдаются только уширенные усредненные сигналы (см. приложение Рис. 14). Идентификация сигналов ЯМР, относящихся к минорному таутомеру, затруднена из-за его низкой концентрации, перекрывания с другими сигналами и значительными обменными уширениями. Обменная спектроскопия помогает найти сигналы  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$  (см. приложение Рис. 2, 3, 5, 7, 9, 12 и 13). Например, кросс-пики обмена  $^{19}\text{F}$  для **160** показаны на Рис. 18.

Сигналы минорных изомеров **30b**, **158b** и **159b** не удалось идентифицировать в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$ .

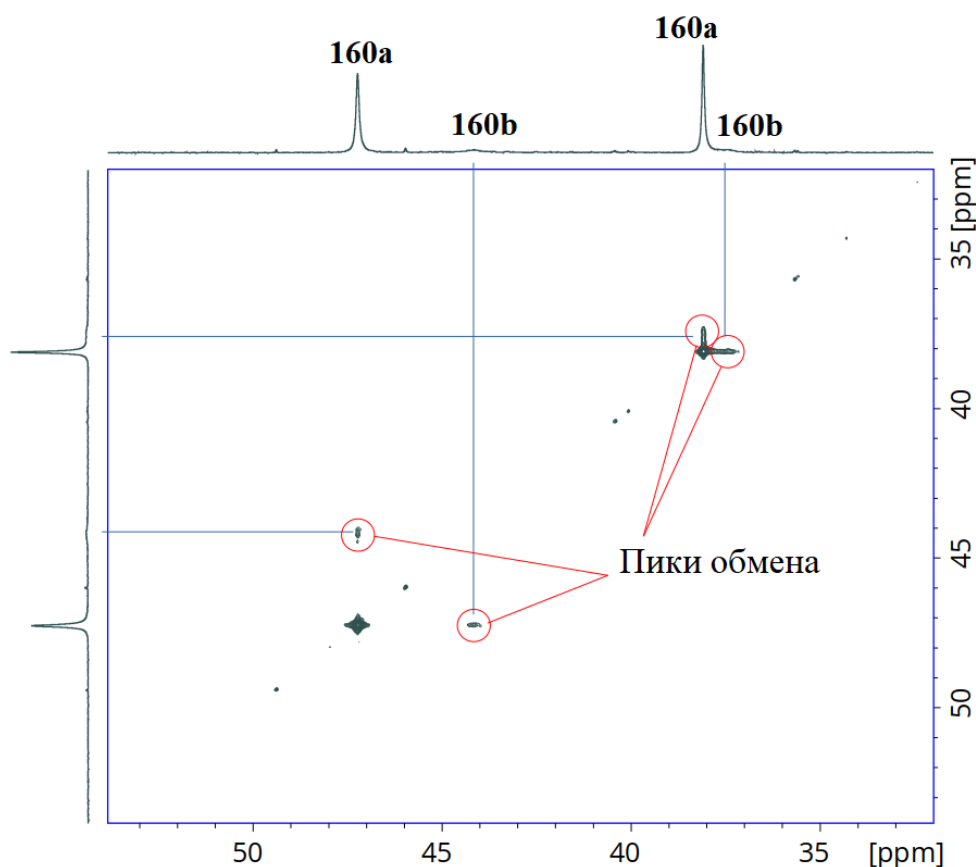


Рисунок 18. Спектр  $^{19}\text{F}$ - $^{19}\text{F}$  EXSY ББИ **160a** и **160b**.

Отнесение сигналов и установление структур ББИ-ов **30** и **158-160** выполнялось с использованием двумерной корреляционной спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ - $^{19}\text{F}$  и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ , при этом учитывали литературно известные отнесения сигналов в ББИ **1** и в его 2-замещенных производных [150]. Отнесение сигналов NH для таутомеров **30a** и **30b** выполнено с использованием спектра  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY (Рис. 19), который содержит кросс-пики с соответствующими сигналами протонов в положениях 4 и 4'.

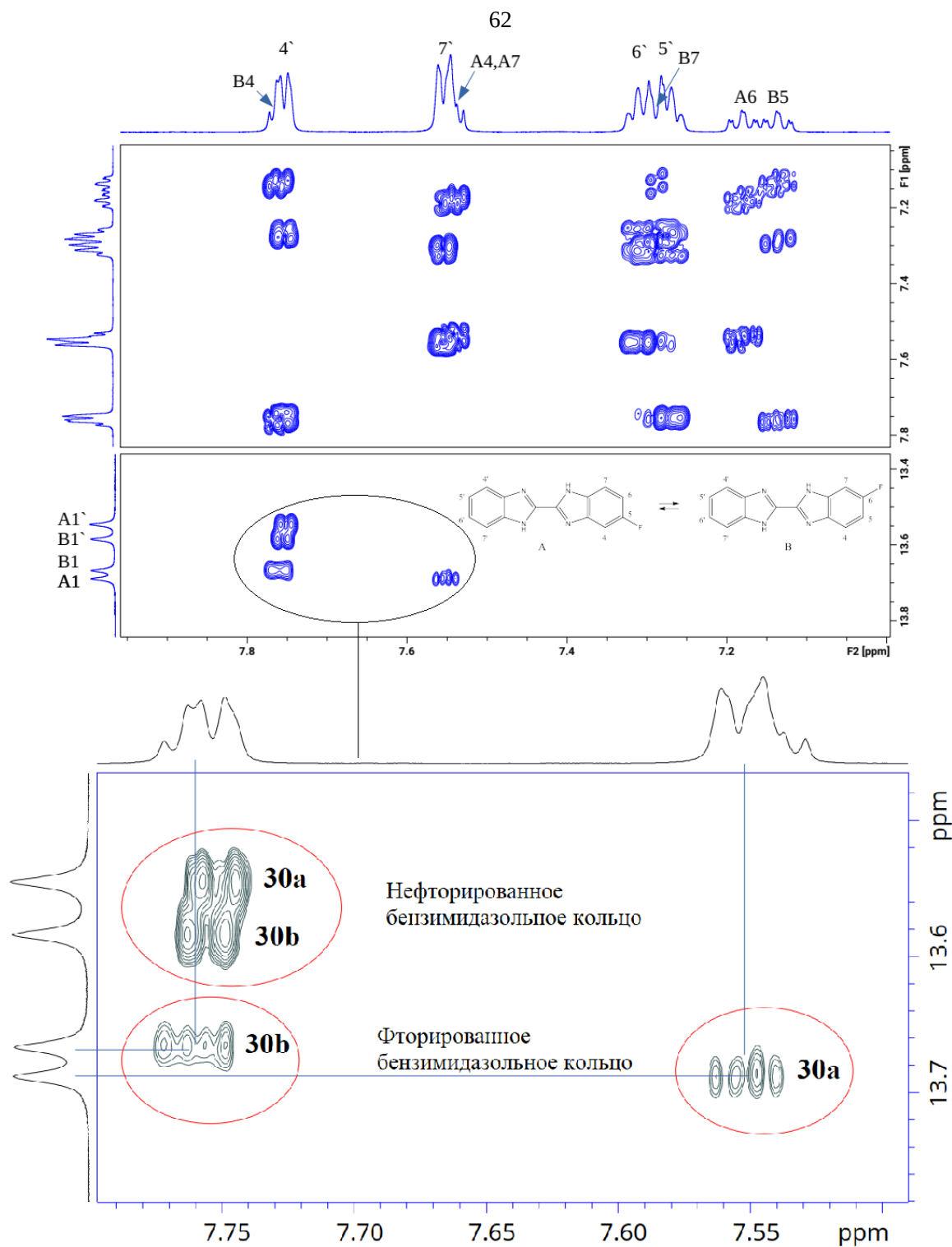


Рисунок 19. Спектр  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY ББИ **30** ( $\text{DMSO-d}_6$ ).

В спектре  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY соединения **158** кросс-пик наблюдается только для нефторированной части основного таутомера **158a**, поскольку во фторсодержащей части в положении 4 находится атом F вместо атома H, а в соответствующем сигнале NH кросс-пик отсутствует (Рис. 20).

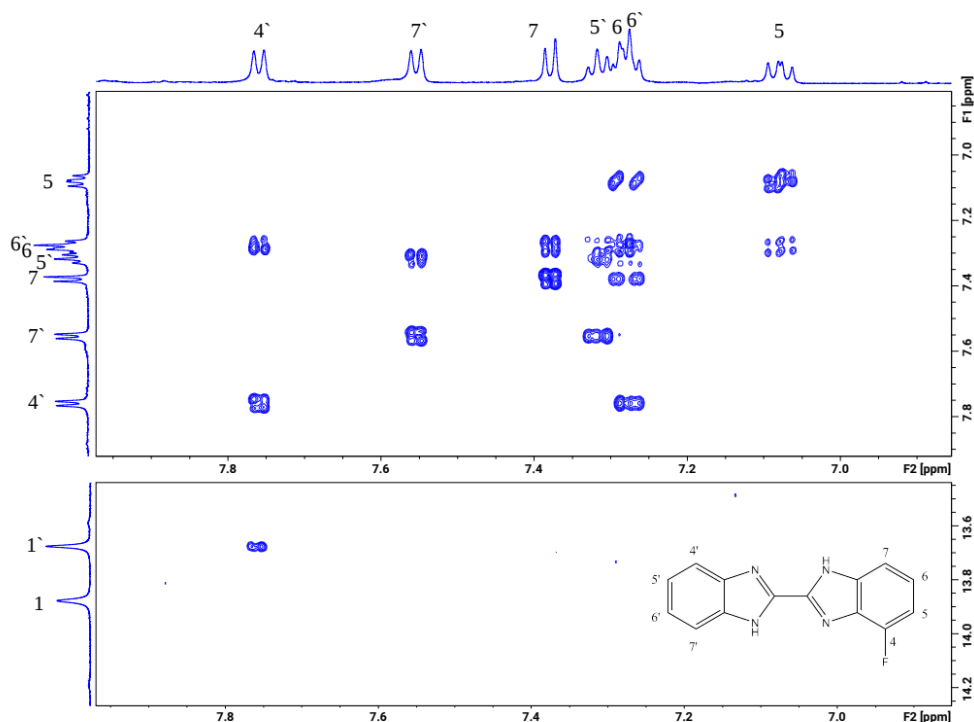


Рисунок 20. Спектр  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY ББИ **158** (ДМСО- $d_6$ ).

Как и следовало ожидать для таутомерных пар **30**, **159** и **160** сигнал атома F, расположенного в положении 5 (аналогично *para*-положению для заместителя NHR в бензоле), находится в более высоком поле, чем F<sub>6</sub>. Сдвиг составляет 2.6–3.1 м. д.

Напротив, атомы F<sub>4</sub> и F<sub>7</sub> оказались нечувствительными к изменению окружения атомов азота, несмотря на их пространственную близость. Сигналы F<sub>4</sub> и F<sub>7</sub> в таутомерах ББИ-ов **158**–**160** различаются по химическому сдвигу менее чем на 0.7 м. д. Для ББИ **159** оказалось, что F вблизи C=N более экранирован, чем вблизи фрагмента NH.

Химические сдвиги в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  ароматических колец существенно изменяются в присутствии атомов F. При использовании известных инкрементов заместителей фторбензола рассчитанное значение  $\delta^{13}\text{C}$  исследуемых ББИ воспроизводит относительные положения сигналов, полученных экспериментально.

Константы спин-спиновой связи  $J_{\text{C-F}}$ , которые проявляются в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  при отсутствии значительного уширения сигнала, составляют  $^1J = \sim 234\text{--}239$  Гц для положений 5 или 6,  $^1J = \sim 247\text{--}255$  Гц для положения 4,  $^2J = \sim 21\text{--}30$  Гц и  $^3J = \sim 10\text{--}11$  Гц.

Данные РСА подтвердили строение бибензимидазола **159** в его со-кристалле с двумя молекулами уксусной кислоты (Рис. 21).

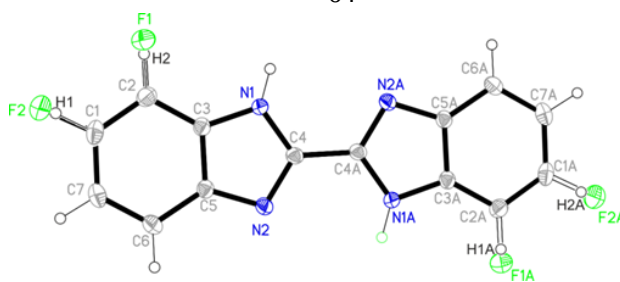
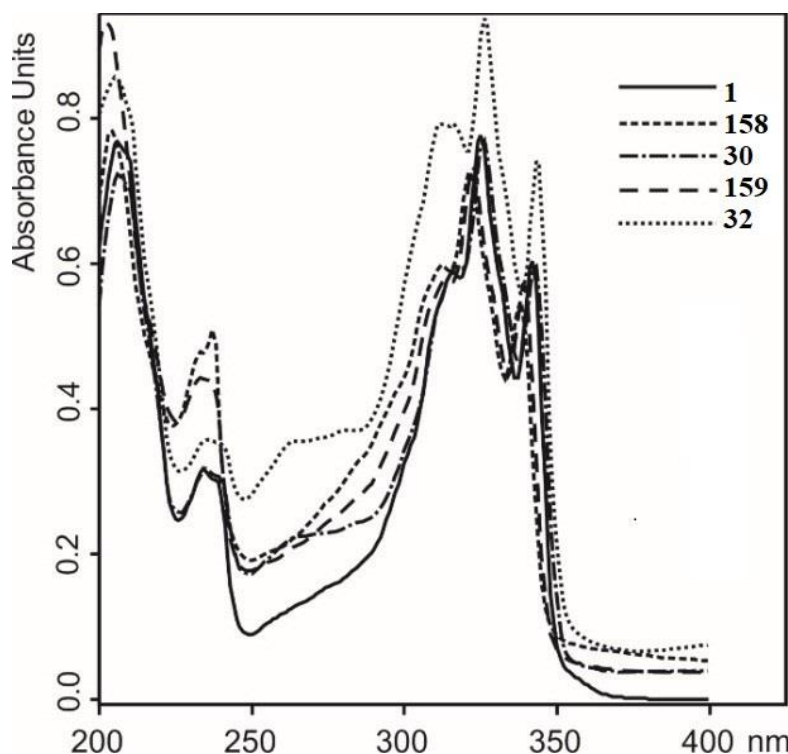


Рисунок 21.

### ***УФ спектры фторированных ББИ в видимом диапазоне***

Спектры поглощения всех синтезированных ББИ подобны, как показано на Рис. 22. Присутствие атома F в мета-положении ( $F^5$ , ББИ **30**) практически не изменяет положения полос поглощения относительно незамещенного ББИ **1**. Наличие атома F в пара-положении ( $F^4$ , ББИ **158**) наблюдается гипсохромный сдвиг полос на 4 нм, а в области 230–240 нм происходит перераспределение интенсивностей составляющих его полос. При одновременном наличии атомов F в *пара*- и *мета*-положениях ( $F^4$  и  $F^5$  ББИ **159**) гипсохромный сдвиг составляет ~2 нм. Форма и интенсивность полос сохраняются. Присутствие атомов F в обоих *мета*-положениях ( $F^5$  и  $F^6$  ББИ **32**) приводит к слабому (~2 нм) bathochromic сдвигу.

Рисунок 22. Спектры поглощения ББИ **1**, **30**, **32**, **158** и **159** в этаноле.

### ***Термические свойства фторированных ББИ (ТГА и ДСК)***

Термические свойства фторированных ББИ **26**, **30**, **32**, **158** и **159** были оценены в инертной атмосфере методами ДСК и ТГА. Температура максимальной скорости разложения ( $T_{d_{max}}$ ) была

определена из диаграмм dTG. Фторированные ББИ имеют более низкие  $T_{d_{max}}$  337 °С (**158**), 341 °С (**32**), 347 °С (**159**) и 351 °С (**30**) по сравнению с их нефторированным аналогом 368 °С (**26**). ДСК-граммы всех этих соединений не показывают никаких фазовых переходов (плавления) до температуры начала разложения. В литературе приведены температуры плавления соединений **26** (>450 °С [65]), **30** (>400 °С [79]) и **32** (198–200 °С [80]). Наши результаты показывают, что приведенные в литературе температуры плавления ББИ, скорее всего, связаны с их разложением. Можно предположить, что наблюдаемая таутомерия ББИ в растворах затрудняет образование их кристаллов.

### 2.3.3.2 Превращения 1,2-фенилендиаминов в полифосфорной кислоте в отсутствие бензимидазол-2-карбоновой кислоты

Как отмечалось в предыдущей главе, при взаимодействии фторированных *o*-ФДА-ов, содержащих атомы F в положениях 4 и 5, с гликолевой кислотой помимо ожидаемых ББИ образуются менее фторированные ББИ, а также ДАФ-ы (см. схемы 55-57). Для выяснения путей их образования были исследованы превращение *o*-ФДА **9–15** в ПФК при 160 °С в течение 4 ч в отсутствие БИ-2К **22**.

Представленные в Таблице 6 данные показывают, что из монофторированного *o*-ФДА **9** с суммарным выходом 43 % получены изомерные ДАФ-ы **40a** и **40b** (соотношение ~1:2 по данным ЯМР  $^{19}\text{F}$ ), что согласуется с данными по окислению того же *o*-ФДА **9** действием  $\text{FeCl}_3$  в воде, подкисленной  $\text{HCl}$  (см. главу 2.2 Синтез фторированных 2,3-диаминофеназинов).

В тех же условиях *o*-ФДА **10** дает с выходом 34 % ДАФ **41** (Таблица 6). В случае *o*-ФДА **11** образуются изомерные ДАФ-ы **144a** и **144b**, с преобладанием первого (соотношение 2.3:1). Из *o*-ФДА **12** получена с низким выходом неидентифицируемая смесь продуктов. Из диамин **13** образуется смесь ДАФ **53** и менее фторированного ДАФ **41**.

Из *o*-ФДА **14** помимо (Схема 54) изомерных ДАФ-ов **146a** и **146b** (соотношение 1:1), что согласуется с данными по окислению *o*-ФДА **9** действием  $\text{FeCl}_3$  в подкисленной  $\text{HCl}$  воде, дополнительно образуется пара менее фторированных изомерных ДАФ-ов **145a** и **145b** (соотношение 1:1.6). В аналогичных условиях в ПФК из *o*-ФДА **15** образуется ожидаемый ДАФ **143** и менее фторированный его аналог 1,4,6,7,9-пентафторфеназин-2,3-диамин **164** (соотношении ~3:1).

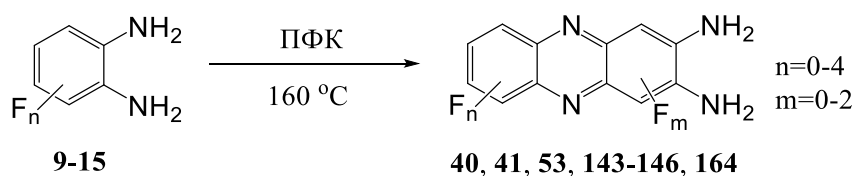
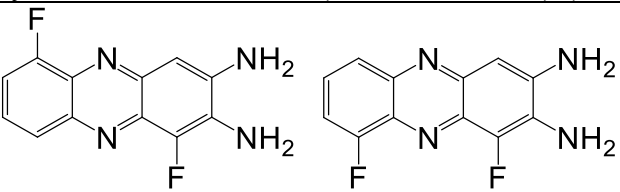
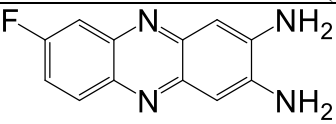
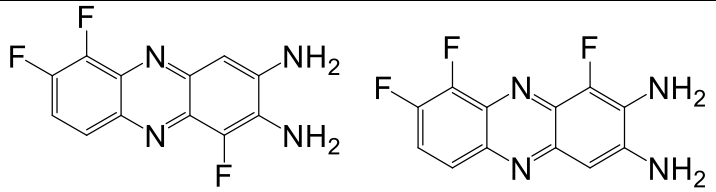
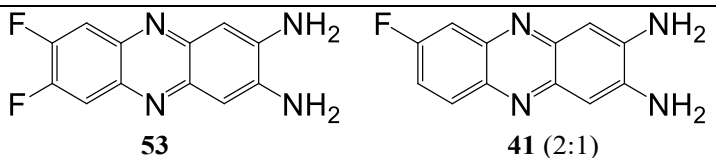
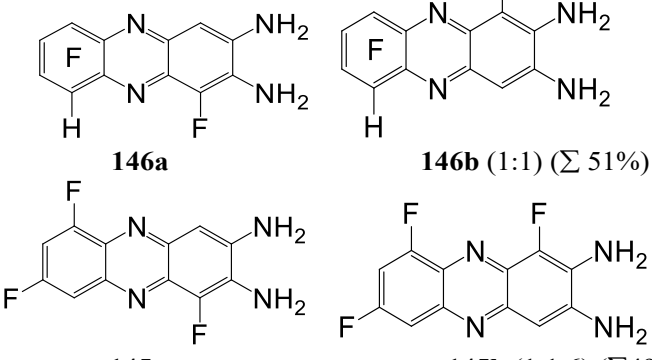
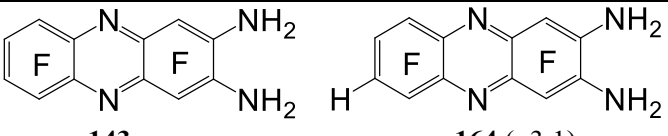


Схема 59.

Таблица 6. Превращения фторированных *o*-ФДА 9-15 в ПФК в отсутствие БИ-2К.

| №  | Время, ч    | Продукт по данным ЯМР (Соотношение*) (Выход)                                                                                                                                                           |
|----|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9  | 4           | <br><b>40a</b> <b>40b</b> (1:1.8) ( $\Sigma$ 43%)                                                                    |
| 10 | 4           | <br><b>41</b> (34%)                                                                                                  |
| 11 | 4           | <br><b>144a</b> <b>144b</b> (2.3:1) ( $\Sigma$ 73%)                                                                  |
| 12 | 3           | Сложная смесь                                                                                                                                                                                          |
| 13 | 4           | <br><b>53</b> <b>41</b> (2:1)                                                                                       |
| 14 | 4           | <br><b>146a</b> <b>146b</b> (1:1) ( $\Sigma$ 51%)<br><b>145a</b> <b>145b</b> (1:1.6) ( $\Sigma$ 49%)               |
| 15 | 4<br>2<br>4 | <br><b>143</b> <b>164</b> (~3:1)<br><b>143</b> <b>164</b> (~1:1)**<br><b>143</b> <b>164</b> (8:1)***               |
|    |             | *Соотношение по данным ЯМР $^{19}\text{F}$ ;<br>**Предварительное нагревание ПФК до 50 °С и продувка воздухом в течение 10 мин;<br>***Предварительное нагревание ПФК до 70 °С и добавление диамина 15. |

Как можно видеть в Таблице 6, если исходный *o*-ФДА имеет атом F в орто-положении по отношению к аминогруппе (9, 11, 12 и 14), то образуются изомерные ДАФ, содержащие атомы F в бензольном кольце, несущем аминогруппы. Эти данные согласуются с данными по окислению

тех же диаминов **9–15** FeCl<sub>3</sub> в подкисленной воде. Если исходные диамины (**13–15**) содержат атомы F как в 4-м, так и в 5-м положениях относительно аминогруппы одновременно, то наряду с целевыми продуктами (**32**, **161** и **162**) всегда образуются менее фторированные аналоги (**30**, **160** и **163**).

Из литературных данных известно, что образование ДАФ из *o*-ФДА требует участия окислителя. В качестве окислителя в изучаемых нами реакциях можно рассматривать как исходный *o*-ФДА, так и O<sub>2</sub>, растворенный в ПФК. Удаление O<sub>2</sub> при комнатной температуре из вязкой ПФК является не простым и длительным процессом. Требуется продувка азотом в течение ночи, нагретой до 150 °С ПФК [151]. Однако участие O<sub>2</sub> в превращении фторированных *o*-ФДА можно оценить при насыщении реакционной смеси воздухом. Это было нами проверено на примере окисления тетрафтор-*o*-ФДА **15**. Действительно, соотношение ДАФ-ов **143/164** менялось в зависимости от количества O<sub>2</sub>. Если смесь ПФК, предварительно нагретой до 50 °С и продутой воздухом в течение 10 мин, и диамина **15** выдерживать при 160 °С в течение 4 ч, то по данным ЯМР образуются ДАФ-ы **143/164** в соотношении ~ 1:1 (Таблица 6). Тогда, как после предварительного нагрева ПФА до 70 °С, добавки диамина **15** и нагрева при 160 °С в течение 4 ч соотношение ДАФ-ов **143/164** составило ~ 8:1.

Если образование в ПФК ожидаемых ДАФ **40**, **41**, **53**, **143**, **144** и **146** еще можно объяснить участием O<sub>2</sub> как окислителя, то появление менее фторированных продуктов только этим объяснить нельзя. Известно, что гидродефторирование ароматических соединений происходит через промежуточное образование их анион-радикалов (АР) [152]. Кроме того, оказалось, что при нагревании нефторированного *o*-ФДА **8** в ПФК при 180 °С в течение 3 ч ДАФ **26** не образуется. Исходный диамин *o*-ФДА **8** возвращается практически полностью. Также ДАФ не обнаруживается, если продувать раствор диамина **8** в ПФК воздухом в течение 10 мин при комнатной температуре, а затем выдерживать при интенсивном перемешивании при 160 °С в течение 1 ч. Аналогичный результат получен когда диамин **8** добавили в ПФК, предварительно нагретую до 70 °С и продули раствор воздухом в течение 10 мин, а затем выдерживали при 160 °С в течение 6 ч.

На основании этих результатов мы предположили, что в случае диамина **8**, растворенный в ПФК O<sub>2</sub> не может выступать в качестве окислителя. С другой стороны, при аналогичных условиях фторированные *o*-ФДА **9–15** образуют ДАФ-ы. Это, по нашему мнению, может означать, что фторированные *o*-ФДА способны к автоокислению. Поэтому решили добавить фторированные *o*-ФДА к нефторированному аналогу, полагая, что они способны окислять диамин **8**.

И действительно, если к диамину **8** добавить *o*-ФДА **13–15**, то образование ДАФ **1** происходит. Выдерживание при 160 °С в течение 2 ч смеси диаминов **8** и **15** в ПФК, предварительно нагретой до 70 °С и продутой воздухом в течение 10 минут, приводит к реакционной массе, содержащей, согласно данным ЯМР, ДАФ **26**, 6,7,8,9-тетрафтор-2,3-диаминофеназин **165** и 6,7,9-трифтор-2,3-диаминофеназин **166** (Схема 60). Согласно данным ГХ-МС в смеси обнаружены молекулярные массы, соответствующие ДАФ-ам **26** (210 а.е.), **165** (282 а.е.) и **166** (264 а.е.), (см. приложение Рис. 15). Помимо ДАФ-ов был также обнаружен *o*-ФДА **17**, спектральные характеристики соответствуют литературным данным [153]

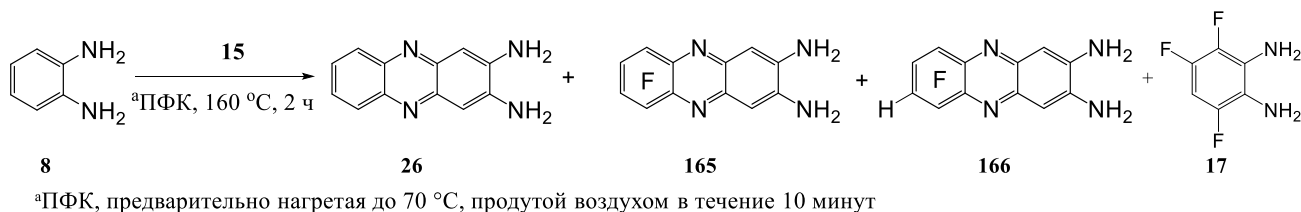


Схема 60.

В случае добавления диамина **14** (соотношение **8/14** = 1:1, 160 °С, 2 ч) (Схема 61) методом спектроскопии ЯМР зафиксированы помимо ДАФ **26**, 6,7,8-трифтор-2,3-диаминофеназин **167** и 6,8-дифтор-2,3-диаминофеназин **168** (см. приложение Рис. 16). Кроме того, обнаружен менее фторированный диамин **12**.

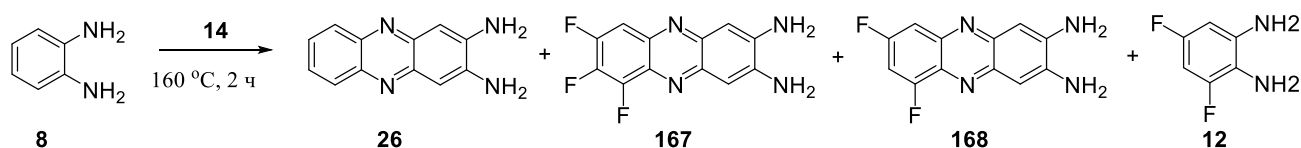


Схема 61.

В аналогичных условиях при добавлении к диамину **8** фторированного *o*-ФДА **13** образуются 7,8-дифтор-2,3-диаминофеназин **53** и 7-фтор-2,3-диаминофеназин **41** (Схема 62), а также диамин **10**, содержащий один атом F. По данным ГХ-МС в смеси содержатся соединения с молекулярными массами, соответствующими ДАФ-ам **26** (210 а.е.), **53** (246 а.е.) и **41** (228 а.е.) (см. приложение Рис. 17).

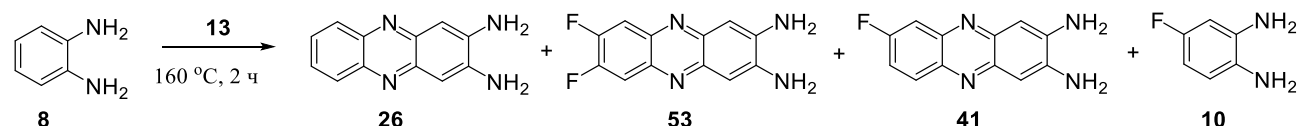


Схема 62.

ДАФ **26**, **53**, **165–168** не содержат атомов F в кольце, несущем две аминогруппы. Полагаем, что *o*-ФДА **8** окисляется фторированным *o*-ФДА-ми **13–15** с образованием нефторированного диимина. После этого диимин подвергается атаке *o*-ФДА **8**, а также *o*-ФДА-ми **13–15** с образованием ДАФ-ов **53**, **165** и **167**, соответственно. Появление менее фторированных *o*-ФДА-ов **10**, **12** и **17** в ходе реакции, по-видимому, является следствием восстановления исходных *o*-



ФДА-ов **13–15** соответственно. Кроме того, **10**, **12** и **17** также атакуют нефторированный диимин, давая ДАФ **41**, **166** и **168**.

Хотя АР диаминов **10**, **12** и **17** неизвестны и даже их существование кажется маловероятным, полагали, что, во-первых, если гидродефторирование фторированных *o*-ФДА идет через их АР, и, во-вторых, если присутствие окислителя необходимо для образования ДАФ **26**, в качестве окислителя можно использовать соединение, которое легко образует АР.

Известно, что нитробензол **169** способен давать АР, и при добавлении его к диамину **8** в ПФК можно ожидать образования ДАФ **26**. Действительно, при добавлении нитробензола **169** (**169/8** 1.5:1) при неполной конверсии (80%) исходного диамина **8** образуется ДАФ **26**. Однако помимо этого происходит образование 2-аминофеназина **170** (Схема 63) (см. приложение Рис. 18 и 19). По данным ГХ-МС обнаружена молекулярная масса 195 а.е., отвечающая продукту **170**. Характеристики спектров ЯМР соединения **170** согласуется с литературными данными [154]. Ранее соединение **170** подобным образом не получали. Можно полагать, что нитробензол **169** восстанавливается до АР и затем превращается в анилин. Далее, по-видимому, анилин окисляется до имина, который затем атакуется диамином **8** с получением соединения **170**.

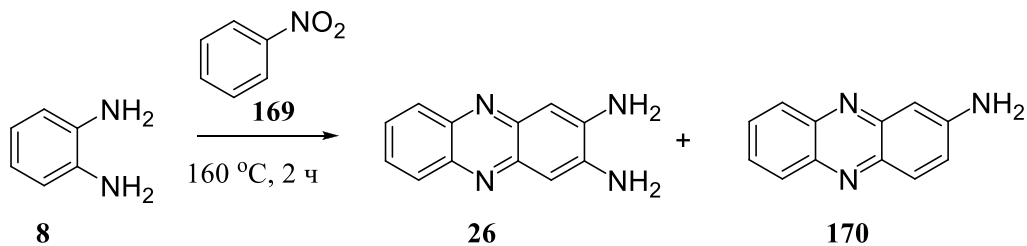


Схема 63.

С учетом выше изложенных данных, вероятный механизм образования ДАФ-ов в ПФК представлен на примере *o*-ФДА **15** на Схеме 64. На стадии образования диимина **A**, по-видимому, образуется АР. Другие стадии окисления по пути реакции возможны с участием  $O_2$ , растворенного в ПФК. АР **15** в ПФК, по-видимому, окисляется  $O_2$  до исходного диамина или образует менее фторированный аналог - *o*-ФДА **17**, который вследствие последовательности превращений, в конечном счете, дает ДАФ **164**. В то же время мы наблюдаем региоселективность при гидродефторировании диаминов **13–15**. Участие ПФК отражено на схеме 64 присутствием  $H^+$ .

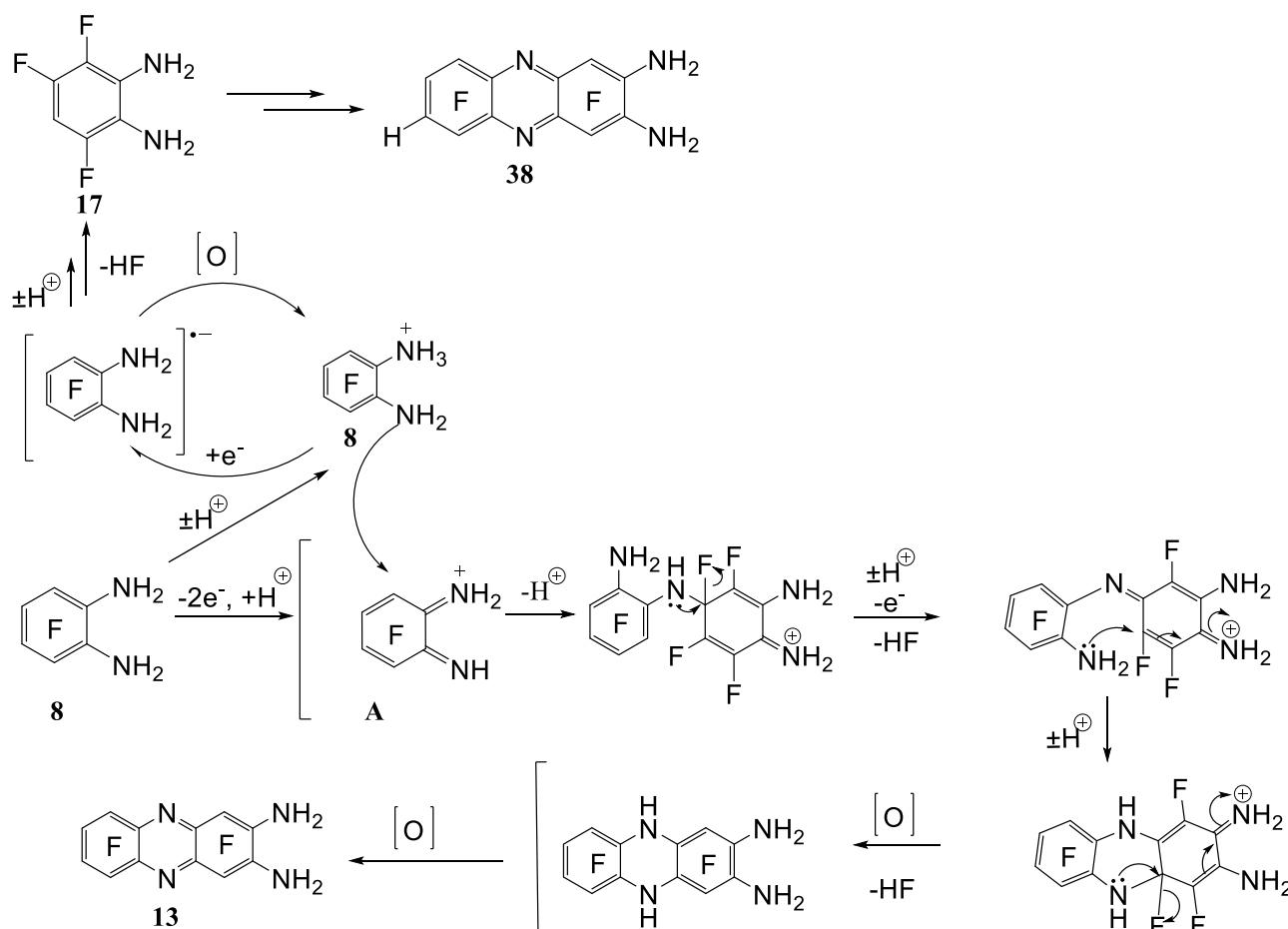


Схема 64.

Таким образом, гидродефторирование фторированных *o*-ФДА, обнаруженное в среде полифосфорной кислоты при повышенных температурах, является первым примером гидродефторирования фторированных ароматических соединений, содержащих сильные донорные заместители, такие как аминогруппы.

### Квантово-химические расчеты

Распад перфторированных АР известен [155]. Квантово-химические расчеты образования и распада АР *o*-ФДА-ов **13-15** были выполнены на уровне DFT с использованием функционала  $\omega$ B97X-D [156] с базисным набором 6-31+G (d), с учетом двух молекул  $H_3PO_4$  моделирующих растворитель. Связь C-F в 4-положении разрывается при оптимизации геометрии АР, что указывает на диссоциативный захват электрона в этом случае. Результаты квантово-химических расчетов разложения АР фторированных *o*-ФДА-ов в ПФК подтверждают селективность гидродефторирования фторированных *o*-ФДА, наблюдаемую в химических экспериментах.

\*\*\*

Возвращаясь к реакциям в ПФК при повышенных температурах БИ-2К **22** со фторированными *o*-ФДА-ми **13-15**, содержащими атомы F в положениях 4 и 5 одновременно, образование менее фторированных ББИ-ов можно объяснить появлением в реакционных смесях

менее фторированных *o*-ФДА-ов, чем исходные диамины, к тому же при этом всегда присутствуют ДАФ-ы. Гидродефторирование из одного и того же положения бензольного кольца в этих структурно различных соединениях (ББИ и ДАФ) менее вероятно, чем гидродефторирование исходных *o*-ФДА.

На основании всех выше приведенных результатов полагаем, что в ПФК при повышенных температурах осуществляются три конкурирующих превращения фторированных *o*-ФДА-ов в присутствии БИ-2К **22** (Схема 65). При взаимодействии *o*-ФДА **9–15** с БИ-2К **22** преобладает путь А, и образуются только ожидаемые ББИ **1, 32, 30, 158-162**. Путь Б: образование ДАФ без участия БИ-2К **22**. Когда *o*-ФДА содержат атомы F как в 4-м, так и в 5-м положениях, в результате гидродефторирования исходных *o*-ФДА (Путь В) образуются, в конечном счете, менее фторированные ББИ-ы и ДАФ-ы.

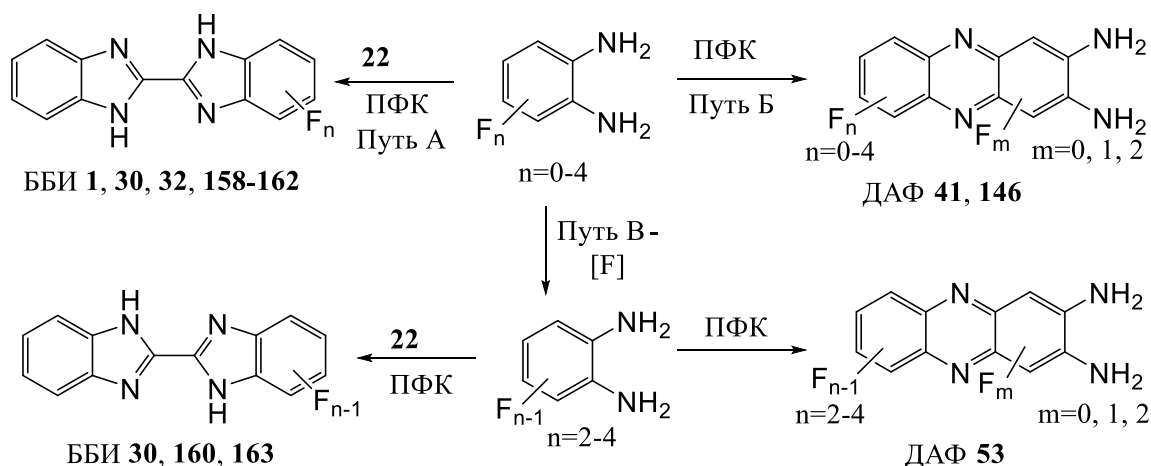


Схема 65.

Подведем итог. При нагревании фторированных 1,2-фенилендиаминов с бензимидазол-2-карбоновой кислотой в полифосфорной кислоте происходят три конкурирующих превращения. Реакция бензимидазол-2-карбоновой кислоты с 1,2-фенилендиаминами в полифосфорной кислоте приводит к образованию асимметрично фторированных 2,2'-бисбензимидазолов и является основным превращением. В ДМСО с помощью ЯМР-спектроскопии обнаружены таутомеры фторированных 2,2'-бисбензимидазолов с преобладанием изомеров, содержащих атомы F в отдаленном положении относительно NH-группы бензимидазольного фрагмента. Соотношение таутомеров зависит от количества и расположения атомов F в исходных фторированных 1,2-фенилендиаминных и становится 1:1 для 2,2'-бисбензимидазола, полученного из 4-фтор-1,2-фенилендиамина.

Второе превращение фторированных 1,2-фенилендиаминов в среде полифосфорной кислоты при повышенной температуре, которое происходит в присутствии бензимидазол-2-карбоновой кислоты, но без ее участия, дает фторированные 2,3-диаминофеназины. Это подтверждается выдерживанием фторированных 1,2-фенилендиаминов в полифосфорной

кислоте при повышенных температурах, приводящем к фторированным 2,3-диаминофеназинам. Обнаружено, что нефторированный 1,2-фенилендиамин не образует феназин-2,3-диамина в аналогичных условиях. Для 1,2-фенилендиаминов, содержащих атомы F одновременно в положениях 4 и 5, реализуется третье превращение — гидродефторирование исходных фторированных 1,2-фенилендиаминов, приводящее к менее фторированным 2,2'-бибензимидазолам и 2,3-диаминофеназинам.

Нагревание 1,2-фенилендиамина в полифосфорной кислоте со фторированными аналогами, показавшими способность давать менее фторированные 2,2'-бибензимидазолы и 2,3-диаминофеназины, позволило зафиксировать нефторированный 2,3-диаминофеназин и фторированные аналоги, содержащие атомы F только в кольце, не несущем аминогруппы. Также были зарегистрированы диамины с меньшим количеством атомов F, чем исходные фторированные субстраты. Последнее наблюдение предполагает, что гидродефторирование фторированных 1,2-фенилендиаминов происходит через их радикальные анионы. Это предположение было подтверждено образованием 2-аминофеназина из 1,2-фенилендиамина при использовании нитробензола в качестве акцептора электронов. Таким образом, показано, что полифосфорная кислота является подходящей средой для проведения окислительно-восстановительных процессов.

#### 2.4 Превращения 2,3-диаминофеназина в полифосфорной кислоте в присутствии гликолевой кислоты

Принимая во внимание представленные в литературном обзоре способы получения имидазофеназинов взаимодействием ДАФ **26** с кислотами (см. раздел 1.3), предприняли попытки получения (1*H*-имидазо[4,5-*b*]феназин-2-ил)метанола **171** реакцией ДАФ **26** с гликолевой кислотой по аналогии с образованием БИМ (см. раздел 2.3.1) кипячением фторированных *o*-ФДА-ов с гликолевой кислоты в соляной кислоте.

Ожидаемый метанол **171** является коммерчески доступным соединением (18 источников поставки), зарегистрирован в поисковике SciFinder (CA 2006276-99-7) (Рис. 23), но ссылок на способы его получения не приведено и его свойства не описаны (только предполагаемый спектр <sup>1</sup>H), его таутомер **171a** (CA 2720157-99-1) (1 источник поставки) представлен аналогичным способом.

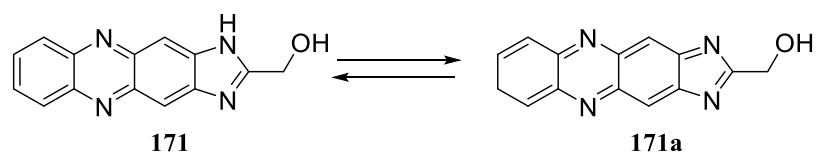
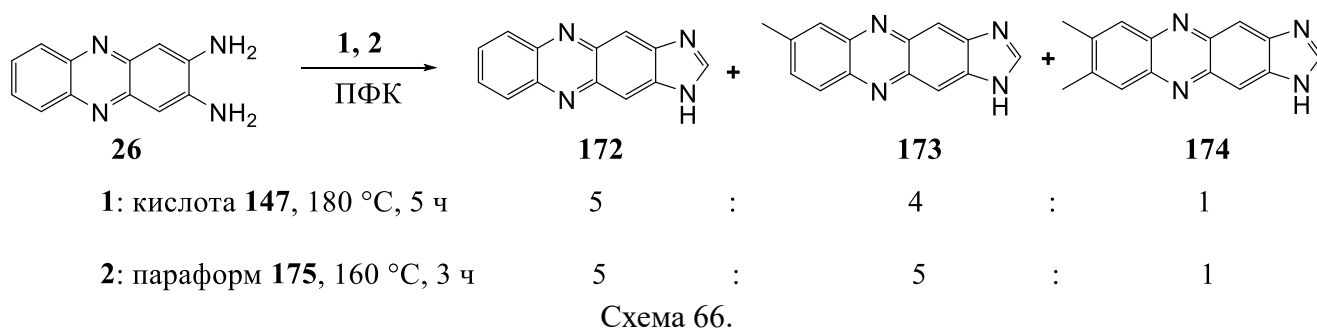


Рисунок 23

Однако кипячение ДАФ **26** с гликолевой кислотой **147** (1:1 по молям) в концентрированной HCl в течение 6 ч не привело к образованию ожидаемого продукта, вернули исходный субстрат (74%).

Предположили, что использование ПФК в качестве среды окажется полезно для реакции ДАФ **26** с гликолевой кислотой **147**. Выдерживание реагентов (**26/147** = 1:1.5 по молям) в ПФК при 180 °C в течение 5 ч приводит к смеси, содержащей согласно данным <sup>1</sup>H ЯМР и масс-спектрометрии высокого разрешения описанный ранее имидазофеназин **172** [157] и неизвестные метилсодержащие аналоги - 7-метил-1*H*-имидазо[4,5-*b*]феназин **173** и 7,8-диметил-1*H*-имидазо[4,5-*b*]феназин **174** (Схема 66). Соединения **172** и **173** являются основными в смеси в сопоставимых количествах (**172/173/174** = ~ 5:4:1). На сегодняшний день эти соединения в индивидуальном виде не получены.



Ранее соединение **172** получали кипячением диамина **26** в муравьиной кислоте в течение 10 ч в присутствии CH<sub>3</sub>COONa (62%) [39, 158]. Помимо указанного способа, недавно соединение **172** синтезировали с 43% выходом из 1*H*-имидазо[4,5-*b*]феназин-2-тиола удалением тиольной группы при облучении blue LED в ДМФА в течение 48 ч в присутствии катализаторов [157].

Строение соединений **172-174** установлено на основании данных ЯМР <sup>1</sup>H и двумерной корреляции <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H (см. приложения Рис. 20-26). Уширенный синглет при 12.87 м.д. относится к протонам NH групп этих трех соединений. Три сигнала при 8.73 м.д., 8.70 м.д. и 8.68 м.д. отвечают протонам в положении 2 соединений **172**, **173** и **174**, соответственно. Уширенные сигналы в интервале 8.45-8.31 соответствуют протонам H<sup>4</sup> и H<sup>11</sup> этих трех соединений, которые находятся в состоянии динамического уширения в результате прототропной таутомерии. Расщеплённые сигналы с тонкой структурой в спектре <sup>1</sup>H отнесены следующим образом: мультиплет при 8.21-8.24 м.д. относится к H<sup>6</sup> и H<sup>9</sup> соединения **172**, дублет при 8.11 (J = 8.9 Гц) м.д. принадлежит H<sup>9</sup> соединения **173**, мультиплет при 7.88-7.91 м.д. - к протонам H<sup>7</sup> и H<sup>8</sup> соединения **172**, дублет дублетов (J = 8.9 и J = 1.9 Гц) при 7.74 м.д. – протону H<sup>8</sup> соединения **173**. Синглеты при 7.97 м.д. и 7.95 м.д. относятся к протону H<sup>6</sup> соединения **173** и протонам H<sup>6</sup> и H<sup>9</sup>

соединения **174**, соответственно. Синглеты при 2.61 м.д. и 2.53 м.д. относятся к метильным группам соединений **173** и **174**, соответственно.

С помощью масс-спектропии высокого разрешения зафиксирован ион с молекулярной массой, отвечающей имидазофеназину **174** (Расчетное значение  $m/z=248.1057$  ( $C_{15}H_{12}N_4$ )<sup>+</sup>, Измеренное значение  $m/z=248.1056$ ), а также массы 220 а.е. и 234 а.е., отвечающие соединениям **172** и **173**, соответственно.

Спектральные характеристики имидазофеназина **172**, приведенные нами, совпадают с приведенными в литературе [157] и отличаются от таковых 2-метил-1*H*-имидазо[4,5-*b*]феназина [158].

По аналогии с разложением молочной кислоты до ацетальдегида [159, 160] полагаем, что при нагревании в ПФК возможно два варианта разложения гликолевой кислоты с образованием формальдегида, первый - с отщеплением молекул  $H_2O$  и  $CO$ , второй - с отщеплением молекул  $H_2$  и  $CO_2$  (Схема 67).

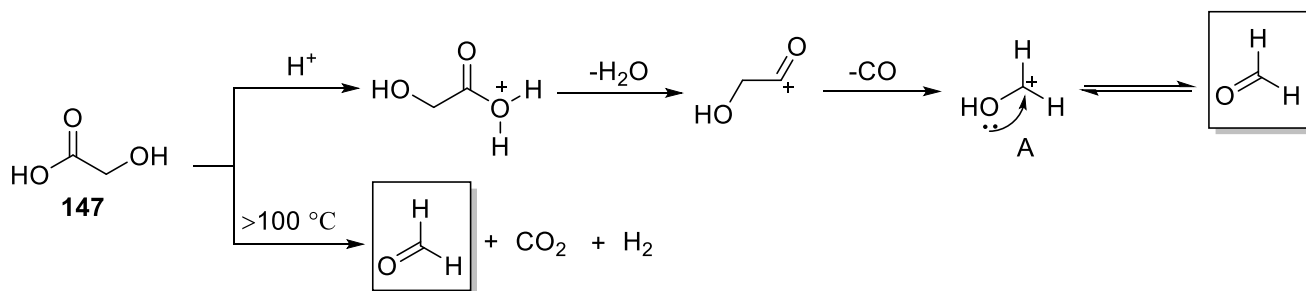
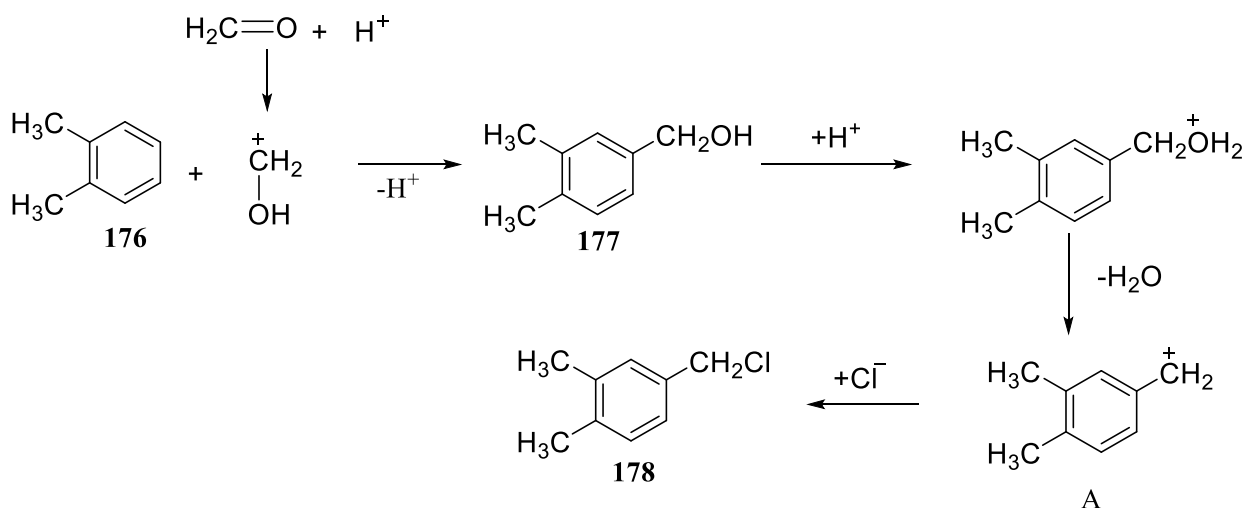


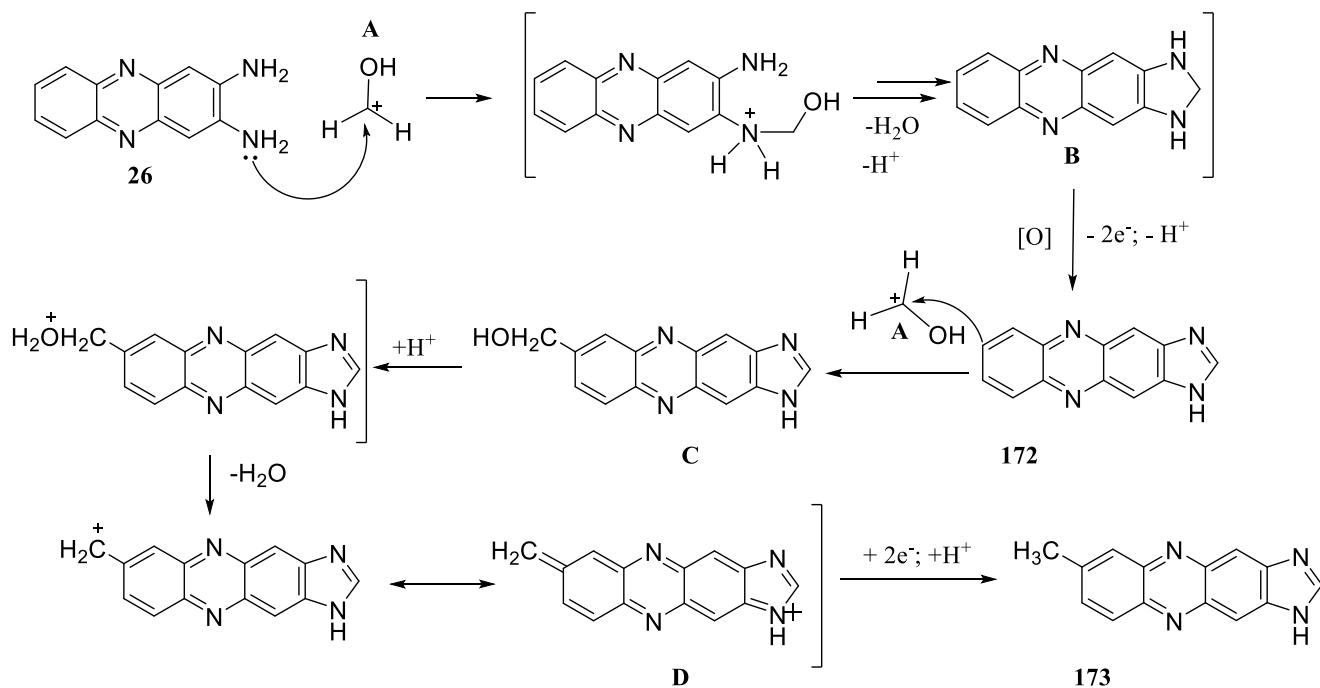
Схема 67.

Действительно, взаимодействие ДАФ **26** с параформальдегидом **175** (~1:1.5 по молям) в ПФК при 160 °С в течение 3 ч приводит к образованию тех же продуктов **172-174** и в том же соотношении ( $172/173/174 = \sim 5:5:1$ ), что и в реакции этого диамина **26** с гликолевой кислотой (Схема 66) (согласно данным ЯМР  $^1H$ ).

Известно, что реакция о-ксилола **176** с параформом **175** в соляной кислоте приводит к 4-(хлорметил)-1,2-диметилбензолу **178** [161, 162], как полагают авторы через промежуточно образующийся карбокатион **A** по механизму, приведенному на Схеме 68.



Возможный механизм образования соединений **172** и **173** в ПФК приведен на Схеме 69 с учетом литературных аналогий.



Взаимодействие ДАФ **26** с протонированным формальдегидом **A** приводит к имидазолу **172** через первично образующийся 2,3-дигидро-1*H*-имидазо[4,5-*b*]феназин **B** с его последующим окислением. Далее имидазофеназин **172** вновь взаимодействует с протонированным формальдегидом **A**, давая спирт **C**, который в кислой среде, в конечном счете, превращается в карбокатион, находящийся в равновесии с таутомером 7-метилден-7*H*-имидазо[4,5-*b*]феназин-1-иумом **D**. Последний, по-видимому, окисляет 2,3-дигидро-1*H*-имидазо[4,5-*b*]феназин **B** до имидазола **172**, а сам восстанавливаться до соединения **173**, по аналогии с известным восстановлением солей пиридиния, хиолиния и пиазения до дигидропроизводных [163-165].

Фторированные ДАФ в реакции с кислотой **147** в ПФК при повышенной температуре дают сложные смеси.

Таким образом, образование имидазофеназинов **172-174** в ПФК также содержит стадии окисления, что предполагает наличие в реакционной системе соединений способных восстанавливаться. Это в очередной раз демонстрирует пригодность полифосфорной кислоты как среды для окислительно-восстановительных превращений.



### Глава 3. Экспериментальная часть

Спектральные и аналитические исследования проводились в Химическом сервисном центре коллективного пользования НИОХ СО РАН.

ЯМР спектры растворов соединений в  $\text{CDCl}_3$  и  $\text{DMSO-d}_6$  регистрировали на приборах Bruker AV-300 (300.13 MHz для  $^1\text{H}$  и 282.37 MHz для  $^{19}\text{F}$ ), AV-400 (400.13 MHz для  $^1\text{H}$ , 376.44 MHz для  $^{19}\text{F}$  и 100.62 MHz для  $^{13}\text{C}$ ), DRX-500 (500.13 MHz для  $^1\text{H}$ , 125.76 MHz для  $^{13}\text{C}$ ) и AV-600 (600.30 MHz для  $^1\text{H}$  и 150.94 MHz для  $^{13}\text{C}$ ). Химические сдвиги сигналов ( $\delta$ ) приведены в миллионных долях (м.д.), а значения констант спин-спинового взаимодействия ( $J$ ) в герцах (Гц). В качестве внешнего и внутреннего стандартов использовали  $\text{C}_6\text{F}_6$  ( $\delta\text{F} = -163.0$  м.д.) и остаточные протоны  $\text{CHCl}_3$  ( $\delta\text{H} = 7.26$  м.д.;  $\delta\text{C} = 77.0$  м.д.), и  $\text{DMSO}$  ( $\delta\text{H} = 2.50$  м.д.;  $\delta\text{C} = 39.5$  м.д.) соответственно. Строение полученных соединений устанавливали на основе анализа спектров ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$  с привлечением в некоторых случаях двумерных спектров гомоядерной корреляции ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^{19}\text{F}$ - $^{19}\text{F}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY/EXSY,  $^{19}\text{F}$ - $^{19}\text{F}$  EXSY) и двумерных спектров гетероядерной корреляции ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC,  $^1\text{H}$ - $^{19}\text{F}$  HMBC,  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC). ИК спектры регистрировали на приборе Bruker Vector 22 (KBr). Для записи масс-спектров, определения молекулярных масс и элементного состава использовали масс-спектрометр высокого разрешения DFS Thermo Scientific (в режиме полного сканирования в диапазоне  $m/z$  0-800, ионизация электронным ударом 70 эВ). Интервал температуры плавления образцов определяли на приборе METTLER TOLEDO FP900 или на столике Кофлера.

#### 3.1 Исходные соединения

Следующие исходные соединения, использованные в данной работе, являются коммерчески доступными реагентами: *o*-фенилендиамин **8**, 2,4-дифторанилин **124**, 3,4-дифторанилин **125**, 2,3,4-трифторанилин **126**, 2,4-дифторнитробензол **133**, 2,3,4-трифторнитробензол **134**, перфторнитробензол **135**, 2-фтор-6-нитроанилин **136**, гликолевая кислота **147**, нитробензол **169**.

Полифосфорная кислота получена по методике [166]: к нагретой до 100 °C  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (100 мл) медленно порциями добавили  $\text{P}_2\text{O}_5$  (224 г) до получения вязкой жидкости.

#### Типовая методика ацилирования анилинов (124-126)

К раствору (0.2 моль) анилина (**124-126**) в 50 мл сухого толуола медленно прикапывали уксусный ангидрида (0.2 моль) и пару капель  $\text{HClO}_4$ . Затем реакционную массу кипятил в течении 30 мин и оставляли на ночь. Толуол отгоняли, остаток сушили на воздухе до постоянной массы. Выход > 95%. Спектральные данные полученных соединений совпадают с литературными данными: N-(2,4-дифторфенил)ацетамид **127** [167], N-(3,4-дифторфенил)ацетамид **128** [167], N-(2,3,4-трифторфенил)ацетамид **129** [168].

### Типовая методика нитрования ацетанилидов (127-129)

К раствору (0.198 моль) ацетанилида (127-129) в 70 мл концентрированной  $\text{HNO}_3$  медленно при охлаждении ледяной водой в течение 20 мин по каплям добавляли 70 мл концентрированной  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Охлаждение убирали и смесь перемешивали при комнатной температуре 3 ч. Реакционную смесь выливали на лед, выдерживали в течение 1 ч. Продукт отфильтровывали на стеклянном фильтре, промывали на фильтре многократно ледяной водой. Сушили на воздухе до постоянной массы. Выход > 80%.

Спектральные данные полученных соединений совпадают с литературными данными: N-(2,4-дифтор-6-нитро)-ацетамид **130** [169], N- N-(3,4-дифтор-6-нитро)ацетамид **131** [170], N-(2,3,4-трифторфенил-6-нитро)ацетамид **132** [171].

### Получение нитранилинов (136-142)

#### Метод А. Типовая методика снятия ацильной защиты с нитроацетамидов (130-132)

Раствор 5 г нитроацетамида (130-132) в 100мл 10% соляной кислоты кипятили 6 ч. Охлаждали и нейтрализовали добавлением при перемешивании твердого гидрокарбоната натрия до нейтрального значения pH. Экстрагировали этилацетатом (3x100мл), органические фазы объединяли и сушили сульфатом магния. После отгонки растворителя получали ~ 4 г (>85%) нитроанилина (139-141).

Спектральные данные полученных соединений совпадают с литературными данными: 2,4-дифтор-6-нитроанилин **139** [172], 3,4-дифтор-6-нитроанилин **140** [172], 2,3,4-трифтор-6-нитроанилин **141** [172].

#### Метод Б. Типовая методика аминодифторирования фторированных нитробензолов (133-135)

В склянке Дрекслея фторированный нитробензол **135** (50 ммоль) растворяли в 400 мл серного эфира, через раствор при комнатной температуре в течение 4 ч пропускали осушенный газообразный аммиак. Выпадал оранжевый осадок. Эфир удаляли. Остаток подвергали хроматографированию на силикагеле, элюент: толуол-гексан (1:1 по объему). Первая ярко-желтая фракция является искомым нитроанилином **142**. Выход: 35%. Спектральные данные соединения **142** совпадают с литературными данными [173].

**Метод В.** В колбе Шленка раствор соответствующего (14.1 ммоль) нитробензола (**133** или **134**) в смеси 10 мл этанола и 6 мл 27% водного аммиака перемешивали при комнатной температуре необходимое время (мониторинг реакции осуществляли с помощью ТСХ). Выпавший осадок отфильтровывали и промывали на фильтре водой, сушили на воздухе до постоянного веса и получали соответствующие фторированные нитроанилины **137** или **138**. Спектральные данные полученных соединений совпадают с литературными данными: 3-фтор-6-нитроанилин **137** [174], 2,3-дифтор-6-нитроанилин **138** [175].

## Типовые методики восстановления нитроанилинов

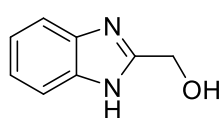
**Метод А.** Раствор 4 г нитроанилина (136-142) в смеси 25 мл этилового спирта и 50 мл концентрированной соляной кислоты нагревали при перемешивании до кипения и присыпали к нему порциями 40 г. хлорида олова (II). Происходило почти моментальное исчезновение окраски раствора. Кипятили еще 3 ч, после чего охлаждали и нейтрализовали добавлением твердого гидрокарбоната натрия до нейтрального значения pH. Экстрагировали толуолом (4x200 мл). Органические фазы объединяли и сушили сульфатом магния. Раствор при хранении в комнате за короткое время темнеет, поэтому его целесообразно хранить в холодильнике. Толуол отгоняли и получали *o*-фенилендиамины (9-15). Выход при восстановлении >50 %.

**Метод Б.** К Раствору 0.8 г нитроанилина (136-142) в 50 мл абсолютного этанола добавляли Ni Ренея, при 50 °С по каплям добавляли 3.5 мл N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, нагревали до 75 °С и перемешивали 10 мин. Сразу охлаждали и отфильтровывали. После отгонки растворителя получали нитроанилины 9-15 (Выход >85 %).

Спектральные характеристики полученных фторированных *o*-ФДА-ов 9-15 согласуются с литературными данными: *o*-ФДА-ов 9 [114]; *o*-ФДА-ов 10 [115]; *o*-ФДА-ов 11 [116]; *o*-ФДА-ов 12 [117]; *o*-ФДА-ов 13 [118]; *o*-ФДА-ов 14 [119]; *o*-ФДА-ов 15 [120].

### Получение (1*H*-бензо[d]имидазол-2-ил)метанола 147.

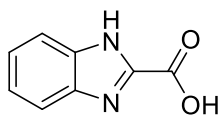
Раствор 5 г (0.046 моль) *o*-ФДА 8 и 3.5 г (0.046 моль) гликолевой кислоты в 20 мл концентрированной HCl кипятили в течении 6 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры и нейтрализовали разбавленным водным NaHCO<sub>3</sub> до pH ~ 7. Желтый осадок отфильтровывали и высушивали на воздухе до постоянного веса. Получали 5.6 г (84 %) соединение 147 чистого по данным ЯМР.



<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (м.д.), J/Гц: 12.34 (уш. с., 1H, NH), 7.46–7.52 (м., 2H, H<sub>4+7</sub>), 7.10–7.16 (м., 2H, H<sub>5+6</sub>), 5.73 (уш. с., 1H, OH), 4.69 (с, 2H, CH<sub>2</sub>). В соответствии с <sup>1</sup>H ЯМР [128].

### Получение 1*H*-бензо[d]имидазол-2-карбоновая кислота 22.

Раствор 2 г (13.5 ммоль) БИМ 147 и 1.08 г (27 ммоль) NaOH в 30 мл H<sub>2</sub>O выдерживали при 100 °С в течение 1 ч, затем порциями добавляли к нему при перемешивании 3.08 г (19.5 ммоль) KMnO<sub>4</sub>, после чего перемешивали в течение 3 ч. Осадок отфильтровывали. Фильтрат подкисляли (HCl) до pH 4. Полученный осадок отфильтровывали и высушивали на воздухе до постоянного веса. Твердый остаток (1.8 г, 82 %) содержал только БИ-2А.



<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (м.д.), J/Гц: 7.66 (дд, 2H, J = 6.1, J = 3.1, H<sub>4+7</sub>), 7.36 (дд, 2H, J = 6.1, J = 3.1, H<sub>5+6</sub>). В соответствии с <sup>1</sup>H ЯМР [128].

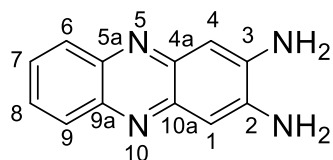
Следующие исходные соединения, используемые в работе, были

получены по литературным методикам: Восстановление нитроанилинов до фторированных *o*-ФДА **1-7** [176, 177], 1Н-бензо[d]имидазол-2-карбоновая кислота **13** [128]

### 3.2 Получение фторированных 2,3-диаминофеназинов в водном растворе

#### Получение 2,3-диаминофеназина **26**.

К раствору 0.42 г (3.9 ммоль) *o*-ФДА **8** в 20 мл дистиллированной воды добавляли раствор 5.25 г (19.4 ммоль) FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O в 5 мл воде. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, а затем оставляли на ночь (Σ 20-24 ч). Выпавший осадок отделяли центрифугированием, промывали 0.3 N HCl (6×10 мл) для удаления FeCl<sub>3</sub>, затем 5% водным раствором NaOH и водой до нейтрального pH, высушивали на воздухе при 60 °С. Получили 0.28 г (68%) ДАФ **26**.



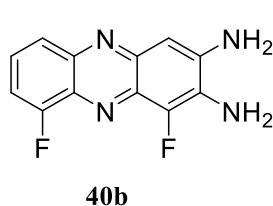
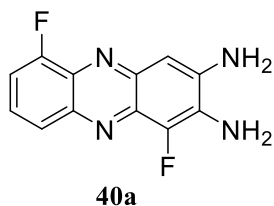
Коричневый порошок. УФ (EtOH) нм, lg ε: 261 (4.52), 428 (4.11); ИК (KBr, cm<sup>-1</sup>) ν: 3434, 3307, 3180, 1643, 1493, 1468, 1407, 1337, 1225, 1139, 842, 763, 586, 490; Масс-спектр (EI): *m/z* [M]<sup>+</sup> Найдено: 210.0897. C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub> Вычислено: 210.0900. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ (м.д.),

*J* (Гц): 7.89 (м, 2H, H<sub>6</sub> + H<sub>9</sub>), 7.55 (м, 2H, H<sub>7</sub> + H<sub>8</sub>), 6.91 (с, 2H, H<sub>1</sub> + H<sub>4</sub>), 6.26 (ущ. с, 4H, 2NH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ (м.д.), *J* (Гц): 144.19 (с, C<sub>2</sub> + C<sub>3</sub>), 142.11 (с, C<sub>4a</sub> + C<sub>10a</sub>), 140.32 (с, C<sub>5a</sub> + C<sub>9a</sub>), 127.9 (с, C<sub>6</sub> + C<sub>9</sub>), 126.63 (с, C<sub>7</sub> + C<sub>8</sub>), 102.23 (с, C<sub>1</sub> + C<sub>4</sub>). <sup>15</sup>N ЯМР (40.5 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ (м.д.): 300.5 (N<sub>5</sub> + N<sub>10</sub>), 66.8 (3-NH<sub>2</sub> + 2-NH<sub>2</sub>).

#### Получение 1,6-дифтор-2,3-диаминофеназина **40a** и 1,9-дифтор-2,3-диаминофеназина **40b**.

К раствору 0.1 г (0.8 ммоль) *o*-ФДА **9** в 5 мл дистиллированной воды подкисленной конц. соляной кислотой (0.2 мл, 2.7 ммоль), добавляли раствор 1.04 г (3.8 ммоль) FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O в 2.2 мл воды. Обработка реакционной смеси аналогична описанной выше. Полученный продукт (0.072 г, 74%) содержали ДАФ **40a** и **40b** в соотношении 1:1.5 по данным ЯМР-спектроскопии.

К *o*-ФДА **9** (0.07 г, 0.55 ммоль), растворенному в 4 мл дистиллированной воде подкисленной конц. уксусной кислотой (0.1 мл, 1.7 ммоль), добавляли раствор FeCl<sub>3</sub> (0.75 г, 2.7 ммоль FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O в 2 мл воде). Обработка реакционной смеси аналогична описанной выше. Полученный продукт (0.05 г, 74%) содержали ДАФ **40a** и **40b** в соотношении 1:1.6 по данным ЯМР-спектроскопии.



Черный порошок. УФ (EtOH) нм, lgε: 266 (4.55), 296 (4.37), 430 (4.15); ИК (KBr, cm<sup>-1</sup>) ν: 3371, 1653, 1562, 1532, 1489, 1325, 1244, 1151, 1101, 1082, 1023, 815, 771, 738; Масс-спектр (EI): *m/z*

[M]<sup>+</sup> Найдено: 246.0708. C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub> Вычислено: 246.0712.

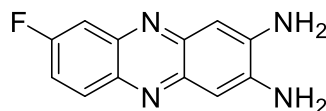
**1,6-дифтор-2,3-диаминофеназин 40a.**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 7.83 (д, 1H,  $J_{\text{H}(9)\text{H}(8)} = 8.6$ , H<sub>9</sub>), 7.55 (ддд, 1H,  $J_{\text{H}(8)\text{H}(9)} = 8.6$ ,  $J_{\text{H}(8)\text{H}(7)} = 7.7$ ,  $J_{\text{H}(8)\text{F}(6)} = 5.7$ , H<sub>8</sub>), 7.42 (ддд, 1H,  $J_{\text{H}(7)\text{F}(6)} \sim 10.9$ ,  $J_{\text{H}(7)\text{H}(8)} = 7.7$ ,  $J_{\text{H}(7)\text{H}(9)} = 1.2$ , H<sub>7</sub>), 6.85 (с, 1H, H<sub>4</sub>), 6.67 (уш. с, 2H, 3-NH<sub>2</sub>), 6.39 (уш. с, 2H, 2-NH<sub>2</sub>);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 35.83 (дд, 1F,  $J_{\text{F}(6)\text{H}(7)} \sim 10.9$ ,  $J_{\text{F}(6)\text{H}(8)} = 5.7$ , F<sub>6</sub>), 6.94 (с, 1F, F<sub>1</sub>);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (151 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 156.28 (д,  $J = 256.4$ , C<sub>6</sub>), 144.69 (д,  $J = 7.4$ , C<sub>3</sub>), 140.42 (с, C<sub>9a</sub>), 139.48 (с, C<sub>4a</sub>), 138.34 (д,  $J = 238.9$ , C<sub>1</sub>), 131.93 (д,  $J = 9.8$ , C<sub>10a</sub>), 131.13 (д,  $J \sim 12.0$ , C<sub>5a</sub>), 130.45 (д,  $J = 12.3$ , C<sub>2</sub>), 125.75 (д,  $J = 8.4$ , C<sub>8</sub>), 124.27 (д,  $J = 4.0$ , C<sub>9</sub>), 110.67 (д,  $J = 18.2$ , C<sub>7</sub>), 98.11 (с, C<sub>4</sub>).

**1,9-дифтор-2,3-диаминофеназин 40b.**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 7.75 (д, 1H,  $J_{\text{H}(6)\text{H}(7)} = 8.7$ , H<sub>6</sub>), 7.56 (ддд, 1H,  $J_{\text{H}(7)\text{H}(6)} = 8.7$ ,  $J_{\text{H}(7)\text{H}(9)} = 7.6$ ,  $J_{\text{H}(7)\text{F}(9)} = 5.7$ , H<sub>7</sub>), 7.41 (ддд, 1H,  $J_{\text{H}(8)\text{F}(9)} = 10.9$ ,  $J_{\text{H}(8)\text{H}(7)} = 7.6$ ,  $J_{\text{H}(8)\text{H}(6)} = 1.2$ , H<sub>8</sub>), 6.82 (с, 1H, H<sub>4</sub>), 6.68 (с, 2H, 3-NH<sub>2</sub>), 6.38 (уш. с, 2H, 2-NH<sub>2</sub>);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 36.2 (дд, 1F,  $J_{\text{F}(9)\text{H}(8)} = 10.8$ ,  $J_{\text{F}(9)\text{H}(7)} = 5.7$ , F<sub>9</sub>), 7.12 (с, 1F, F<sub>1</sub>);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (151 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 156.60 (д,  $J = 256.4$ , C<sub>9</sub>), 144.86 (д,  $J = 7.5$ , C<sub>3</sub>), 141.51 (с, C<sub>5a</sub>), 140.22 (с, C<sub>4a</sub>), 138.62 (д,  $J = 238.9$ , C<sub>1</sub>), 131.21 (д,  $J \sim 10.0$ , C<sub>10a</sub>), 130.34 (д,  $J = 12.4$ , C<sub>2</sub>), 130.07 (д,  $J = 12.3$ , C<sub>9a</sub>), 126.28 (д,  $J = 8.5$ , C<sub>7</sub>), 123.97 (д,  $J = 3.9$ , C<sub>6</sub>), 110.30 (д,  $J = 18.2$ , C<sub>8</sub>), 97.81 (с, C<sub>4</sub>).

#### Получение 7-Фтор-2,3-диаминофеназина 41.

К *o*-ФДА **10** (0.1 г, 0.8 ммоль), растворенному в 5 мл дистиллированной воде подкисленной конц. соляной кислотой (0.2 мл, 2.7 ммоль), добавляли раствор FeCl<sub>3</sub> (1.07 г, 4 ммоль FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O в 2 мл воде). Обработка реакционной смеси аналогична описанной выше. Полученный продукт содержал только ДАФ **41** (0.037 г, 41%).

Черный порошок. УФ (EtOH) нм, lg  $\epsilon$ : 261 (4.52), 430 (4.12); ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3401, 3374, 3116, 3158, 1658, 1625, 1496, 1481, 1452, 1241, 1211, 971, 844, 819; Масс-спектр (EI):  $m/z$  [ $M$ ]<sup>+</sup> Найдено: 228.0805.

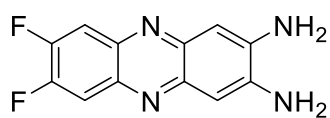


$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{FN}_4$  Вычислено 228.0806.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 7.94 (дд, 1H,  $J_{\text{H}(9)\text{H}(8)} = 9.3$ ,  $J_{\text{H}(9)\text{F}(7)} \sim 6.3$ , H<sub>9</sub>), 7.59 (дд, 1H,  $J_{\text{H}(6)\text{F}(7)} = 10.4$ ,  $J_{\text{H}(6)\text{H}(8)} = 2.9$ , H<sub>6</sub>), 7.47 (ддд, 1H,  $J_{\text{H}(8)\text{H}(9)} = 9.3$ ,  $J_{\text{H}(8)\text{F}(7)} = 8.4$ ,  $J_{\text{H}(8)\text{H}(6)} = 2.9$ , H<sub>8</sub>), 6.89 (с, 1H, H<sub>1</sub>), 6.87 (с, 1H, H<sub>4</sub>), 6.38 (уш., 2H, 3-NH<sub>2</sub>), 6.25 (уш., 2H, 2-NH<sub>2</sub>);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 49.15 (ддд, 1F,  $J_{\text{F}(7)\text{H}(6)} = 10.4$ ,  $J_{\text{F}(7)\text{H}(8)} = 8.4$ ,  $J_{\text{F}(7)\text{H}(9)} \sim 6.3$ , Гц, F<sub>7</sub>);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (151 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 160.28 (д,  $J = 245.1$ , C<sub>7</sub>), 144.83 (с, C<sub>3</sub>), 143.87 (с, C<sub>2</sub>), 142.42 (с, C<sub>4a</sub>), 141.67 (д,  $J = 2.0$ , C<sub>10a</sub>), 140.41 (д,  $J = 13.0$ , C<sub>5a</sub>), 137.52 (с, C<sub>9a</sub>), 130.16 (д,  $J = 10.4$ , C<sub>9</sub>), 116.86 (д,  $J = 26.6$ , C<sub>8</sub>), 110.29 (д,  $J = 20.5$ , C<sub>6</sub>), 102.24 (с, C<sub>1</sub>), 101.6 (с, C<sub>4</sub>).

#### Получение 7,8-дифтор-2,3-диаминофеназина 53.

К *o*-ФДА **11** (0.1 г, 0.7 ммоль), растворенному в 5 мл дистиллированной воде подкисленной конц. соляной кислотой (0.2 мл, 2.7 ммоль), добавляли раствор FeCl<sub>3</sub> (0.94 г, 3.5 ммоль

$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  в 2 мл воде). Обработка реакционной смеси аналогична описанной выше. Полученный продукт содержал только ДАФ **54** (0.071 г, 84%).

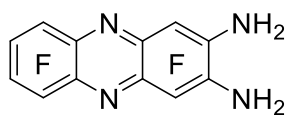


Коричневый порошок. УФ (EtOH) нм, lg  $\epsilon$ : 261 (4.65), 432 (4.24); ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3448, 3328, 3261, 3178, 1662, 1571, 1492, 1259, 863, 823, 545. Масс-спектр (EI):  $m/z$   $[\text{M}]^{+}$  Найдено: 228.0709.  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_4$

Вычислено 246.0712.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 7.84 (м, 2H, H<sub>6</sub> + H<sub>9</sub>), 6.87 (с, 2H, H<sub>1</sub> + H<sub>4</sub>), 6.40 (ущ., 4H, 2-NH<sub>2</sub> + 3-NH<sub>2</sub>);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 26.13 (м, 2F, F<sub>7</sub> + F<sub>8</sub>);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 149.42 (дд,  $J = 250.6$ ,  $J = 19.0$ , C<sub>7</sub> + C<sub>8</sub>), 144.50 (с, C<sub>2</sub> + C<sub>3</sub>), 142.01 (с, C<sub>4a</sub> + C<sub>10a</sub>), 137.04 (м, C<sub>5a</sub> + C<sub>9a</sub>), 112.84 (м, C<sub>6</sub> + C<sub>9</sub>), 101.68 (с, C<sub>1</sub> + C<sub>4</sub>).

### Получение 1,4,6,7,8,9-гексафтор-2,3-диаминофеназина **143**.

К *o*-ФДА **15** (0.1 г, 0.55 ммоль), растворенному в 5 мл дистиллированной воде подкисленной конц. соляной кислотой (0.2 мл, 2.7 ммоль), добавляли раствор  $\text{FeCl}_3$  (0.77 г, 2.8 ммоль  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  в 4 мл воде). Обработка реакционной смеси аналогична описанной выше. Полученный продукт содержал только ДАФ **143** (0.088 г, 99%).



Красный порошок. УФ (EtOH) нм, lg  $\epsilon$ : 270 (4.54), 302 (4.49), 438 (4.21); ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3415, 1675, 1635, 1484, 1351, 1166, 1114, 1052, 811, 659, 613; Масс-спектр (EI):  $m/z$   $[\text{M}]^{+}$  Найдено: 318.0338.  $\text{C}_{12}\text{H}_4\text{F}_6\text{N}_4$  Вычислено

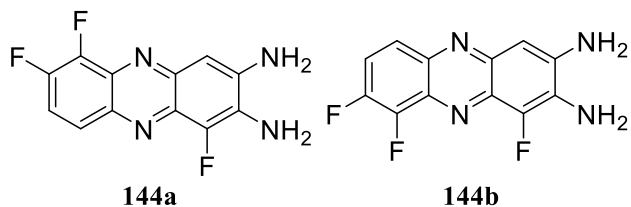
318.0335.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 6.88 (ущ., 4H, 2-NH<sub>2</sub> + 3-NH<sub>2</sub>);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 7.46 (м, 2F), 3.49 (м, 2F), 3.21 (с, 2F, F<sub>1</sub> + F<sub>4</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 140.51 (д,  $J = 256.9$ , C<sub>6</sub> + C<sub>9</sub>), 138.28 (дм,  $J = 247.7$ , C<sub>7</sub> + C<sub>8</sub>), 134.99 (д,  $J = 237.2$ , C<sub>1</sub> + C<sub>4</sub>), 131.87 (м, C<sub>2</sub> + C<sub>3</sub>), 128.85 (м, C<sub>4a</sub> + C<sub>10a</sub>), 126.69 (м, C<sub>5a</sub> + C<sub>9a</sub>).

### Получение 1,6,7-трифтор-2,3-диаминофеназина **144a** и 1,8,9-трифтор-2,3-диаминофеназина **144b**.

К *o*-ФДА **11** (0.1 г, 0.7 ммоль), растворенному в 5 мл дистиллированной воде подкисленной конц. соляной кислотой (0.2 мл, 2.7 ммоль), добавляли раствор  $\text{FeCl}_3$  (0.94 г, 3.5 ммоль  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  в 2 мл воде). Обработка реакционной смеси аналогична описанной выше. Полученный продукт (0.066 г, 73%) содержали ДАФ **144a** и **144b** в соотношении 5:1 по данным ЯМР-спектроскопии.

К *o*-ФДА **11** (0.1 г, 0.7 ммоль), растворенному в 5 мл дистиллированной воде подкисленной конц. уксусной кислотой (0.15 мл, 2.6 ммоль), добавляли раствор  $\text{FeCl}_3$  (0.94 г, 3.5 ммоль  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  в 2 мл воде). Обработка реакционной смеси аналогична описанной выше. Полученный продукт (0.05 г, 55%) содержали ДАФ **144a** и **144b** в соотношении 2.5:1 по данным ЯМР-спектроскопии.

К *о*-ФДА **11** (0.05 г, 0.35 ммоль), растворенному в 3 мл дистиллированной воде добавляли раствор FeCl<sub>3</sub> (0.47 г, 1.7 ммоль FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O в 1.5 мл воде). Обработка реакционной смеси аналогична описанной выше. Полученный продукт (0.015 г, 35%) содержали ДАФ **144a** и **144b** в соотношении 2.1:1 по данным ЯМР-спектроскопии.



Оранжевый порошок. УФ (EtOH) нм, lg ε: 266 (4.58), 292 (4.35), 431 (4.19); ИК (KBr, cm<sup>-1</sup>) ν: 3454, 3384, 1668, 1650, 1542, 1500, 1249, 1164, 1103, 1049, 813, 707; Масс-спектр (EI): *m/z* [M]<sup>+</sup> Найдено: 264.0619. C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub> Вычислено 264.0617.

**1,6,7-трифтор-2,3-диаминофеназин 144a.** <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ (м.д.), *J* (Гц): 7.87 (ддд, 1H, *J*<sub>H(9)H(8)</sub> = 9.6, *J*<sub>H(9)F(7)</sub> ~ 5.4, *J*<sub>H(9)F(6)</sub> ~ 2, H<sub>9</sub>), 7.68 (м, 1H, H<sub>8</sub>), 6.84 (с, 1H, H<sub>4</sub>), 6.79 (уш. с, 2H, 3-NH<sub>2</sub>), 6.38 (уш. с, 2H, 2-NH<sub>2</sub>); <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ (м.д.), *J* (Гц): 23.45 (дддд, 1F, *J*<sub>F(7)F(6)</sub> = 18.5, *J*<sub>F(7)H(8)</sub> = 10.4, *J*<sub>F(7)H(9)</sub> ~ 5.4, *J*<sub>F(7)F(1)</sub> = 1.4, F<sub>7</sub>), 8.93 (ддд, 1F, *J*<sub>F(6)F(7)</sub> = 18.5, *J*<sub>F(6)H(8)</sub> = 7.9, *J*<sub>F(6)H(9)</sub> ~ 2, F<sub>6</sub>), 7.08 (с, 1F, F<sub>1</sub>); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ (м.д.), *J* (Гц): 147.02 (дд, *J* = 245.8, *J* = 10.7, C<sub>7</sub>), 145.56 (д, *J* = 7.6, C<sub>3</sub>), 142.31 (дд, *J* = 255.5, *J* = 12.7, C<sub>6</sub>), 139.72 (с, C<sub>4a</sub>), 138.34 (д, *J* = 239.1, C<sub>1</sub>), 136.76 (с, C<sub>9a</sub>), 131.67 (д, *J* = 8.8, C<sub>5a</sub>), 131.63 (м, C<sub>10a</sub>), 130.29 (д, *J* = 12.5, C<sub>2</sub>), 124.68 (дд, *J* = 8.2, *J* = 4.5, C<sub>9</sub>), 116.91 (д, *J* = 22.1 C<sub>8</sub>), 97.63 (с, C<sub>4</sub>).

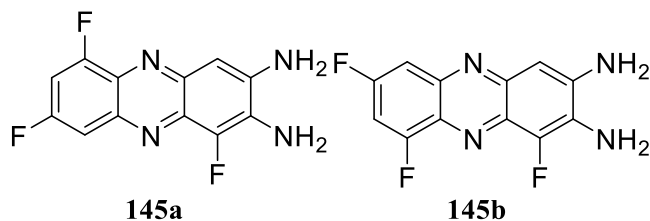
**1,8,9-трифтор-2,3-диаминофеназин 144b.** <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ (м.д.), *J* (Гц): 7.80 (ддд, 1H, *J*<sub>H(6)H(7)</sub> = 9.6, *J*<sub>H(6)F(8)</sub> ~ 5.5, *J*<sub>H(6)F(9)</sub> = 1.8, H<sub>6</sub>), 7.69 (м, 1H, H<sub>7</sub>), 6.82 (с, 1H, H<sub>4</sub>), 6.67 (уш. с, 2H, 3-NH<sub>2</sub>), 6.50 (уш. с, 2H, 2-NH<sub>2</sub>); <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ (м.д.), *J* (Гц): 22.95 (ддд, 1F, *J*<sub>F(8)F(9)</sub> = 18.5, *J*<sub>F(8)H(7)</sub> = 10.3, *J*<sub>F(8)H(6)</sub> ~ 5.5, F<sub>8</sub>), 9.38 (дд, 1F, *J*<sub>F(9)F(8)</sub> = 18.5, *J*<sub>F(9)H(7)</sub> = 7.9, F<sub>9</sub>), 6.63 (с, 1F, F<sub>1</sub>); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ (м.д.), *J* (Гц): 146.75 (дд, *J* = 245.8, *J* = 10.2, C<sub>8</sub>), 144.65 (д, *J* = 7.3, C<sub>3</sub>), 142.67 (дд, *J* = 255.7, *J* = 13.0, C<sub>9</sub>), 139.82 (с, C<sub>4a</sub>), 138.32 (д, *J* = 239.0, C<sub>1</sub>), 137.82 (с, C<sub>5a</sub>), 131.40 (с, C<sub>10a</sub>), 131.24 (д, *J* = 12.6, C<sub>2</sub>), 130.54 (м, C<sub>9a</sub>), 124.35 (дд, *J* = 8.5, *J* = 4.7, C<sub>6</sub>), 117.45 (д, *J* = 22.1 C<sub>7</sub>), 97.89 (с, C<sub>4</sub>).

#### Получение 1,6,8-трифтор-2,3-диаминофеназина 145a и 1,7,9-трифтор-2,3-диаминофеназина 145b.

К *о*-ФДА **12** (0.12 г, 0.8 ммоль), растворенному в 5 мл дистиллированной воде подкисленной конц. соляной кислотой (0.2 мл, 2.7 ммоль), добавляли раствор FeCl<sub>3</sub> (1.1 г, ~ 4 ммоль FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O в 2 мл воде). Обработка реакционной смеси аналогична описанной выше. Полученный продукт (0.028 г, 30%) содержали ДАФ **145a** и **145b** в соотношении 1:2.9 по данным ЯМР-спектроскопии.

К *о*-ФДА **12** (0.06 г, 0.4 ммоль), растворенному в 4 мл дистиллированной воде подкисленной конц. уксусной кислотой (0.09 мл, 1.2 ммоль), добавляли раствор FeCl<sub>3</sub> (0.54 г, 2

ммоль  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  в 2 мл воде). Обработка реакционной смеси аналогична описанной выше. Полученный продукт (0.015 г, 28%) содержали ДАФ **145a** и **145b** в соотношении 1:3.1 по данным ЯМР-спектроскопии.



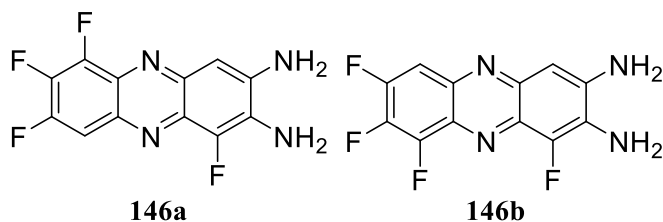
Коричневый порошок. УФ (EtOH) нм, lg  $\epsilon$ : 266 (4.49), 432 (4.10); ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3365, 3305, 3218, 1635, 1492, 1251, 1133, 1093, 846; Масс-спектр (EI):  $m/z$   $[\text{M}]^+$  Найдено: 264.0620.  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_4$  Вычислено 264.0617.

**1,6,8-трифтор-2,3-диаминофеназин 145a.**  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 7.62 (дд, 1H,  $J_{\text{H(9)F(8)}} = 10.2$ ,  $J_{\text{H(9)H(7)}} = 2.7$ , H<sub>9</sub>), 7.56-7.60 (м, 1H, H<sub>7</sub>), 6.85 (с, 1H, H<sub>4</sub>), 6.65 (уш. с, 2H, 3-NH<sub>2</sub>), 6.50 (уш. с, 2H, 2-NH<sub>2</sub>).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 51.81 (ддд, 1F,  $J_{\text{F(8)H(9)}} = 10.2$ ,  $J_{\text{F(8)H(7)}} = 9.2$ ,  $J_{\text{F(8)F(6)}} = 5.9$ , F<sub>8</sub>), 40.40 (дд, 1F,  $J_{\text{F(6)H(7)}} = 10.5$ ,  $J_{\text{F(6)F(8)}} = 5.9$ , F<sub>6</sub>), 6.63 (с, 1F, F<sub>1</sub>);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 159.34 (дд,  $J = 245.0$ ,  $J = 13.5$ , C<sub>8</sub>), 156.94 (дд,  $J = 259.6$ ,  $J = 15.7$ , C<sub>6</sub>), 144.59 (д,  $J = 7.4$ , C<sub>3</sub>), 139.91 (дд,  $J = 15.0$ ,  $J = 2.7$ , C<sub>9a</sub>), 139.24 (с, C<sub>4a</sub>), 138.15 (д,  $J = 238.3$ , C<sub>1</sub>), 132.51 (д,  $J = 9.6$ , C<sub>10a</sub>), 131.46 (д,  $J = 12.2$ , C<sub>2</sub>), 128.70 (д,  $J = 12.2$ , C<sub>5a</sub>), 107.30 (дд,  $J = 21.2$ ,  $J = 4.7$ , C<sub>9</sub>), 103.26 (дд,  $J = 31.5$ ,  $J = 23.1$ , C<sub>7</sub>), 98.41 (с, C<sub>4</sub>).

**1,7,9-трифтор-2,3-диаминофеназин 145b.**  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 7.54-7.58 (м, 1H, H<sub>8</sub>), 7.52 (дд, 1H,  $J_{\text{H(6)F(7)}} = 10.3$ ,  $J_{\text{H(6)H(8)}} = 2.8$ , H<sub>6</sub>), 6.80 (уш. с, 2H, 3-NH<sub>2</sub>), 6.79 (с, 1H, H<sub>4</sub>), 6.35 (уш. с, 2H, 2-NH<sub>2</sub>);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 52.43. (ддд, 1F,  $J_{\text{F(7)H(6)}} = 10.3$ ,  $J_{\text{F(7)H(8)}} = 9.3$ ,  $J_{\text{F(7)F(9)}} = 5.9$ , F<sub>7</sub>), 40.80 (дд, 1F,  $J_{\text{F(9)H(8)}} = 10.4$ ,  $J_{\text{F(9)F(7)}} = 5.9$ , F<sub>9</sub>), 7.36 (с, 1F, F<sub>1</sub>);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 159.68 (дд,  $J = 246.0$ ,  $J = 13.6$ , C<sub>7</sub>), 157.30 (дд,  $J = 259.7$ ,  $J = 15.6$ , C<sub>9</sub>), 145.85 (д,  $J = 7.6$ , C<sub>3</sub>), 141.02 (дд,  $J = 15.0$ ,  $J = 2.7$ , C<sub>5a</sub>), 140.91 (с, C<sub>4a</sub>), 138.78 (д,  $J = 239.4$ , C<sub>1</sub>), 131.09 (д,  $J = 10.2$ , C<sub>10a</sub>), 130.27 (д,  $J = 12.5$ , C<sub>2</sub>), 127.63 (д,  $J = 12.2$ , C<sub>9a</sub>), 106.9 (дд,  $J = 21.2$ ,  $J = 4.7$ , C<sub>6</sub>), 102.86 (дд,  $J = 31.5$ ,  $J = 23.1$ , C<sub>8</sub>), 97.50 (с, C<sub>4</sub>).

**Получение 1,6,7,8-тетрафтор-2,3-диаминофеназина 146a и 1,7,8,9-тетрафтор-2,3-диаминофеназина 146b.**

К *o*-ФДА **14** (0.064 г, 0.4 ммоль), растворенному в 4 мл дистиллированной воде подкисленной конц. соляной кислотой (0.13 мл, 1.7 ммоль), добавляли раствор  $\text{FeCl}_3$  (0.53 г, 2 ммоль  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  в 2 мл воде). Обработка реакционной смеси аналогична описанной выше. Полученный продукт (0.047 г, 85%) содержали ДАФ **146a** и **146b** в соотношении 1:2.2 по данным ЯМР-спектроскопии.



Черный порошок. УФ (EtOH) нм, lg  $\epsilon$ : 266 (4.54), 433 (4.16); ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3374, 3282, 1666, 1486, 1255, 1081; Масс-спектр



(EI): $m/z$   $[M]^+$  Найдено: 282.0520.  $C_{12}H_7F_3N_4$  Вычислено: 282.0523.

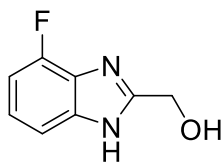
**1,6,7,8-тетрафтор-2,3-диаминфеназин 146a.**  $^1H$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 7.87 (ддд, 1H,  $J_{H(9)F(8)} = 11.6$ ,  $J_{H(9)F(7)} = 7.9$ ,  $J_{H(9)F(6)} = 1.8$ , H<sub>9</sub>), 6.82 (с, 1H, H<sub>4</sub>), 6.76 (ущ. с, 2H, 3-NH<sub>2</sub>), 6.49 (ущ. с, 2H, 2-NH<sub>2</sub>);  $^{19}F\{^1H\}$  ЯМР (282 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 27.52 (дд, 1F,  $J_{F(8)F(7)} = 21.4$ ,  $J_{F(8)F(6)} = 2.7$ , F<sub>8</sub>), 13.03 (дд, 1F,  $J_{F(6)F(7)} = 17.8$ ,  $J_{F(6)F(8)} = 2.7$ , F<sub>6</sub>), 6.76 (с, 1F, F<sub>1</sub>), 2.71 (дд, 1F,  $J_{F(7)F(8)} = 21.4$ ,  $J_{F(7)F(6)} = 17.8$ , F<sub>7</sub>);  $^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (151 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 149.36 (дд,  $J = 249.0$ ,  $J = 13.0$ , C<sub>8</sub>), 145.07 (д,  $J = 7.5$ , C<sub>3</sub>), 143.50 (д,  $J \sim 259.0$ , C<sub>6</sub>), 139.26 (с, C<sub>4a</sub>), 138.01 (д,  $J = 238.8$ , C<sub>1</sub>), 134.91 (д,  $J = 12.5$ , C<sub>9a</sub>), 132.02 (д,  $J = 9.5$ , C<sub>10a</sub>), 130.86 (д,  $J = 12.5$ , C<sub>2</sub>), 128.70 (д,  $J = 8.5$ , C<sub>5a</sub>), 108.37 (д,  $J = 17.1$ , C<sub>9</sub>), 97.73 (с, C<sub>4</sub>). C<sub>7</sub> не удалось установить.

**1,7,8,9-тетрафтор-2,3-диаминофеназин 146b.**  $^1H$  ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 7.76 (ддд, 1H,  $J_{H(6)F(7)} = 11.6$ ,  $J_{H(6)F(8)} = 7.9$ ,  $J_{H(6)F(9)} = 1.8$ , H<sub>6</sub>), 6.78 (с, 1H, H<sub>4</sub>), 6.78 (ущ. с, 2H, 3-NH<sub>2</sub>), 6.47 (ущ. с, 2H, 2-NH<sub>2</sub>);  $^{19}F\{^1H\}$  ЯМР (282 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 28.19. (дд, 1F,  $J_{F(7)F(8)} = 21.3$ ,  $J_{F(7)F(9)} = 3.0$ , F<sub>7</sub>), 13.53 (дд, 1F,  $J_{F(9)F(8)} = 17.8$ ,  $J_{F(9)F(7)} = 3.0$ , F<sub>9</sub>), 6.76 (с, 1F, F<sub>1</sub>), 2.17 (дд, 1F,  $J_{F(8)F(7)} = 21.3$ ,  $J_{F(8)F(9)} = 17.8$ , F<sub>8</sub>);  $^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (151 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 149.68 (дд,  $J = 249.0$ ,  $J = 13.0$ , C<sub>7</sub>), 145.20 (д,  $J = 7.5$ , C<sub>3</sub>), 143.87 (д,  $J \sim 259.0$ , C<sub>9</sub>), 140.36 (с, C<sub>4a</sub>), 138.28 (д,  $J = 239.2$ , C<sub>1</sub>), 136.02 (д,  $J = 12.5$ , C<sub>5a</sub>), 130.97 (д,  $J = 9.5$ , C<sub>10a</sub>), 130.77 (д,  $J = 12.5$ , C<sub>2</sub>), 127.57 (д,  $J = 8.5$ , C<sub>9a</sub>), 107.98 (д,  $J = 17.2$ , C<sub>6</sub>), 97.46 (с, C<sub>4</sub>). C<sub>8</sub> не удалось установить.

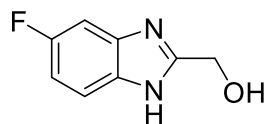
### 3.3 Получение фторированных бензо[d]имидазол-2-ил)метанолов

К водному 4N раствору HCl (20 мл), содержащему гликолевую кислоту (10.0 ммоль) добавляли *o*-фенилендиамин (10.0 ммоль). Затем реакционную смесь кипятили в течение 8 ч, охлаждали до 0°C и подщелачивали ~40% водным раствором NaOH до pH  $\approx$  8. Выпавший осадок отфильтровали и промыли ледяной водой, получив соответствующие (бензо[d]имидазол-2-ил)метанолы.

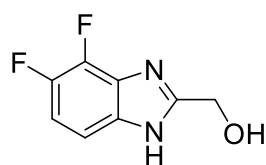
#### Получение (4-фторбензимидазол-2-ил)метанола 149.



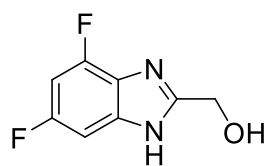
Коричневый порошок. Выход: 83%, т. пл.: 185–186 °C. УФ (EtOH) нм, lg  $\epsilon$ : 204 (4.10), 243 (3.30). ИК (KBr,  $cm^{-1}$ )  $\nu$ : 756, 789, 1018, 1058, 1078, 1151, 1230, 1269, 1319, 1429, 1462, 1513, 1544, 1610, 2829, 3143. Масс-спектр (EI): $m/z$   $[M]^+$  Найдено: 184.0442.  $C_8H_6F_2N_2O$  Вычислено: 184.0443.  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 7.29 (д, 1H,  $J = 7.9$ , H<sub>7</sub>), 7.10 (дт, 1H,  $J = 4.9$ ,  $2J = 8.0$ , H<sub>6</sub>), 6.91 (ддд, 1H,  $J = 11.1$ ,  $J = 8.0$ ,  $J = 0.6$ , H<sub>5</sub>), 4.68 (с, 2H, H<sub>2a</sub>).  $^{19}F$  NMR (282 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 35.08 (дд, 1F,  $J = 11.1$ ,  $J = 4.9$ , F<sub>4</sub>).  $^{13}C$  ЯМР (151 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 57.60 (с, C<sub>2a</sub>), 106.4 (д,  $J = 17.3$ , C<sub>5</sub>), 108.9 (с, C<sub>7</sub>), 121.9 (д,  $J = 7.1$ , C<sub>6</sub>), 130.1 (д,  $J = 16.1$ , C<sub>3a</sub>), 139.1 (с, C<sub>7a</sub>), 152.3 (д,  $J = 248$ , C<sub>4</sub>), 156.2 (с, C<sub>2</sub>).

**Получение (5-фтор-1H-бензимидазол-2-ил)метанола 150.**

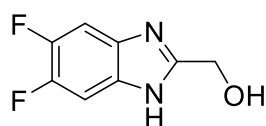
Кремовый твердый. Выход: 86%, т. пл.: 182–183 °С [127]. УФ (EtOH) нм, lg  $\epsilon$ : 203 (5.46), 244 (4.79), 279 (4.86), 284 (4.81). ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 806, 829, 858, 954, 1041, 1108, 1139, 1214, 1249, 1307, 1349, 1446, 1490, 1545, 1600, 1633, 2640, 2789, 2933, 3052, 3115. Масс-спектр (EI):  $m/z$   $[M]^+$  Найдено: 166.0537.  $\text{C}_8\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}$  Вычислено: 166.0537.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 7.46 (дд, 1H,  $J_{\text{HH}} = 5.0$ ,  $J_{\text{HF}} = 8.7$ , H<sub>7</sub>), 7.25 (дд, 1H,  $J_{\text{HH}} = 2.4$ ,  $J_{\text{HF}} = 9.6$ , H<sub>4</sub>), 6.97 (ддд, 1H,  $J_{\text{HH}} = 2.4$ ,  $J = 8.7$ ,  $J_{\text{HF}} = 9.6$ , H<sub>6</sub>), 4.66 (с, 2 H, H<sub>2a</sub>).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 42.84 (ущ. с, 1F, F<sub>5</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 158.2 (д,  $J = 233.7$ , C<sub>5</sub>), 156.7 (с, C<sub>2</sub>), 139.1 (с, C<sub>3a</sub>), 135.0 (с, C<sub>7a</sub>), 115.3 (с, C<sub>7</sub>), 109.2 (д,  $J = 25.3$ , C<sub>6</sub>), 100.9 (с, C<sub>4</sub>), 57.6 (с, C<sub>2a</sub>).

**Получение (4,5-дифтор-1H-бензимидазол-2-ил)метанола 151.**

Кремовый твердый. Выход: 62%, т. пл.: 215.9 °С. УФ (EtOH) нм, lg  $\epsilon$ : 202 (5.05), 244 (4.28), 273 (4.08). ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 756, 789, 1018, 1058, 1078, 1151, 1230, 1269, 1319, 1429, 1462, 1513, 1544, 1610, 2829, 3143. Масс-спектр (EI):  $m/z$   $[M]^+$  Найдено: 166.0537.  $\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$  Вычислено: 166.0537.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 7.25 (м, 1H, H<sub>7</sub>), 7.16 (м, 1 H, H<sub>6</sub>), 4.68 (ущ. с, 2 H, H<sub>2a</sub>).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 12.34 (ущ.. дд, 1F,  $J_{\text{FF}} = 21.6$ ,  $J_{\text{HF}} = 11$ , F<sub>5</sub>), 6.98 (дд, 1F,  $J_{\text{FF}} = 21.6$ ,  $J_{\text{HF}} = 7.1$ , F<sub>4</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 157.8 (с, C<sub>2</sub>), 146.0 (дд,  $J = 233.1$ ,  $J = 10.0$ , C<sub>5</sub>), 143.7 (дд,  $J = 250.4$ ,  $J = 15.5$ , C<sub>4</sub>), 134.4 (с, C<sub>3a</sub>), 131.2 (с, C<sub>7a</sub>), 110.6 (д,  $J = 21.2$ , C<sub>6</sub>), 108.0 (с, C<sub>7</sub>), 57.5 (с, C<sub>2a</sub>).

**Получение (4,6-дифтор-1H-бензимидазол-2-ил)метанола 152.**

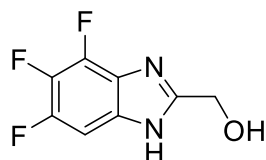
Темный порошок. Выход: 62%, т. пл.: 192–193 °С. УФ (EtOH) нм, lg  $\epsilon$ : 206 (5.32), 242 (4.72), 267 (4.62), 271 (4.62), 275 (4.63). ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 835, 862, 982, 1010, 1041, 1085, 1120, 1216, 1249, 1361, 1429, 1444, 1506, 1545, 1606, 1645, 2827, 3120. Масс-спектр (EI):  $m/z$   $[M]^+$  Найдено: 184.0441.  $\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$  Вычислено: 184.0443.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 7.34 (дд, 1H,  $J_{\text{HF}} = 8.4$ ,  $J_{\text{HH}} = 2.2$ , H<sub>7</sub>), 7.27 (тд, 1H,  $J_{\text{HF}} = 10.6$ ,  $J_{\text{HH}} = 2.2$ , H<sub>5</sub>), 4.83 (с, 2 H, H<sub>2a</sub>),  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 49.69 (ущ.. с, 1F, F<sub>6</sub>), 39.90 (дд 1F,  $J_{\text{FH}} = 10.6$ ,  $J_{\text{FF}} = 3.5$ , F<sub>4</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 158.5 (дд,  $J = 240.0$ ,  $J = 10.8$ , C<sub>6</sub>), 156.7 (д,  $J = 1.2$ , C<sub>2</sub>), 149.8 (дд,  $J = 251.0$ ,  $J = 15.2$ , C<sub>4</sub>), 135.3 (дд,  $J = 15.6$ ,  $J = 9.0$ , C<sub>7a</sub>), 121.5 (д,  $J = 16.5$ , C<sub>3a</sub>), 99.3 (дд,  $J = 29.8$ ,  $J = 21.3$ , C<sub>5</sub>), 96.4 (дд,  $J = 27.3$ ,  $J = 4.6$ , C<sub>7</sub>), 56.1 (с, C<sub>2a</sub>).

**Получение (5,6-дифтор-1H-бензимидазол-2-ил)метанола 153.**

Кремовый твердый. Выход: 78%, т. пл.: 197–199 °С [132]. УФ (EtOH) нм, lg  $\epsilon$ : 202 (5.27), 243 (4.70), 278 (4.85), 283 (4.86). ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 856, 887,

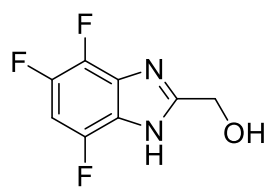
1039, 1134, 1214, 1284, 1348, 1444, 1475, 1542, 1606, 1641, 2806, 3045, 3101. Масс-спектр (EI):  $m/z$   $[M]^{+}$  Найдено: 185.0522.  $C_8H_6F_2N_2O$  Вычислено: 185.0521.  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 7.45 (д, 1H,  $J = 9.0$ ,  $H_{4/7}$ ), 7.42 (д, 1H,  $J = 9.0$ ,  $H_{4/7}$ ), 4.84 (с, 2H,  $H_{2a}$ ).  $^{19}F$  ЯМР (282 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 7.45 (д, 1H,  $J = 9.0$ ,  $H_{4/7}$ ), 7.42 (д, 1H,  $J = 9.0$ ,  $H_{4/7}$ ), 4.84 (с, 2H,  $H_{2a}$ ).  $^{13}C$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 158.0 (с,  $C_2$ ), 148.1 (дд,  $J = 239$ ,  $J = 17$ ,  $C_{5,6}$ ), 135.1 (с,  $C_{3a,7a}$ ), 103.3 (м,  $C_4$ , 7), 58.9 (с,  $C_{2a}$ ).

#### Получение (4,5,6-трифтор-1H-бензимидазол-2-ил)метанол 154.



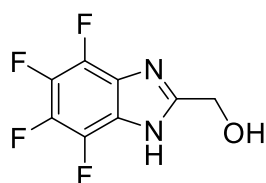
Кремовый твердый. Выход: 78%, т. пл.: 198–201 °С. УФ (EtOH) нм, lg  $\epsilon$ : 211 (4.96), 238 (4.61), 273 (4.73), 278 (4.54), 283 (4.33). ИК (KBr,  $cm^{-1}$ )  $\nu$ : 823, 852, 962, 1033, 1048, 1081, 1120, 1234, 1253, 1365, 1433, 1448, 1516, 1535, 1616, 1643, 2836, 3153. Масс-спектр (EI):  $m/z$   $[M]^{+}$  Найдено: 202.1334.  $C_8H_5F_3N_2O$  Вычислено: 202.1335.  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 8.2 (ущ.. с, 1H, NH), 7.35 (ддд, 1H,  $J_{HF} = 10.2$ ,  $J_{HF} = 6.3$ ,  $J_{HF} = 1.7$ ,  $H_7$ ), 4.67 (с, 2H,  $H_{2a}$ ).  $^{19}F$  ЯМР (282 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 21.34 (дд, 1F,  $J = 21$ ,  $J = 10.2$ ,  $F_6$ ), 12.60 (ущ.. д, 1F,  $J_{FF} = 21$ ,  $F_4$ ), -6.94 (ущ.. тд, 1F,  $2J_{FF} = 21$ ,  $J_{HF} = 6.5$ ,  $F_5$ ).  $^{13}C$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 158.3 (с,  $C_2$ ), 145.6 (дд,  $J = 238.0$ ,  $J = 12.0$ ,  $C_6$ ), 139.2 (ддд,  $J = 252.0$ ,  $J = 12.0$ ,  $J = 4.9$ ,  $C_5$ ), 134.2 (ддд,  $J = 237.0$ ,  $J = 17.8$ ,  $J = 13.2$ ,  $C_4$ ), 131.6 (дд,  $J = 13.0$ ,  $J = 9.7$ ,  $C_{7a}$ ), 126.9 (д,  $J = 11.3$ ,  $C_{3a}$ ), 96.1 (дд,  $J = 22.0$ ,  $J = 3.0$ ,  $C_7$ ), 57.6 (с,  $C_{2a}$ ).

#### Получение (4,5,7-трифтор-1H-бензимидазол-2-ил)метанола 155.



Кремовый твердый. Выход: 96%, т. пл.: 196–197 °С. УФ (EtOH) нм, lg  $\epsilon$ : 204 (5.12), 243 (4.13). ИК (KBr,  $cm^{-1}$ )  $\nu$ : 507, 580, 590, 640, 659, 705, 782, 833, 977, 1012, 1052, 1066, 1099, 1141, 1187, 1220, 1267, 1305, 1367, 1421, 1442, 1531, 1552, 1621, 1660, 27442, 2811, 2850, 3099, 3166. Масс-спектр (EI):  $m/z$   $[M]^{+}$  Найдено: 202.1334.  $C_8H_5F_3N_2O$  Вычислено: 202,1334.  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 7.25 (ддд, 1H,  $J_{HF} = 12$ ,  $J_{HF} = 10$ ,  $J_{HF} = 5.7$ ,  $H_6$ ), 5.81 (ущ.. с, OH), 4.69 (с, 2H,  $H_{2a}$ ).  $^{19}F$  ЯМР (282 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 33.49 (ущ.. дд, 1F,  $J_{FF} = \sim 20.0$ ,  $J_{FH} = \sim 10$ ,  $F_7$ ), 18.45 (ущ.. с, 1F,  $F_5$ ), 5.38 (ущ.. дт, 1F,  $2J_{FF} = \sim 20$ ,  $J_{FH} = \sim 4.3$ ,  $F_4$ ).  $^{13}C$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 157.8 (с,  $C_2$ ), 145.1 (ущ.. д,  $J = 264$ ,  $C_7$ ), 143.8 (дт,  $J = 236.2$ ,  $2J = 11.6$ ,  $C_5$ ), 135.3 (ущ.. д,  $J = 244$ ,  $C_4$ ), 129.9 (ущ.. с,  $C_{3a}$ ), 125.2 (ущ.. с,  $C_{7a}$ ), 97.9 (т,  $2J = 24.5$ ,  $C_6$ ), 57.4 (с,  $C_{2a}$ ).

#### Получение (4,5,6,7-тетрафтор-1H-бензимидазол-2-ил)метанола 156.



Кремовый твердый. Выход: 96%, т. пл.: 186–187 °С. УФ (EtOH) нм, lg  $\epsilon$ : 205 (5.12), 234 (4.63), 274 (3.88). 311 (3.45). ИК (KBr,  $cm^{-1}$ )  $\nu$ : 777, 785, 1023, 1064, 1078, 1152, 1247, 1264, 1338, 1414, 1465, 1544, 1556, 1623, 2837, 3167. Масс-спектр (EI):  $m/z$   $[M]^{+}$  Найдено: 220.1239.  $C_8H_4F_4N_2O$

Вычислено: 220.1239.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 5.99 (уш. с, 2H,  $\text{H}_{\text{NH}}$ , OH), 4.67 (с, 2H,  $\text{H}_{2a}$ ).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 5.65 (м, 2F,  $\text{F}_{4,7}$ ),  $-6.68$  (м, 2F,  $\text{F}_{5,6}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 159.5 (с,  $\text{C}_2$ ), 136.5–136.2 (м,  $\text{C}_{4,7}$ ), 134.4–134.2 (м,  $\text{C}_{5,6}$ ), 125.3 (д,  $J = 9.3$ ,  $\text{C}_{3a/7a}$ ), 125.2 (д,  $J = 8.6$ ,  $\text{C}_{3a/7a}$ ), 57.7 (с,  $\text{C}_{2a}$ ).

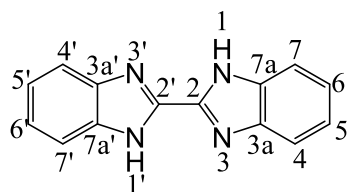
#### Окисление (1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метанола 147.

К раствору (1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метанола 147 (0.1 г, 0.67 ммоль) в 10 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляли  $\text{SeO}_2$  (0.75 г, 6.7 ммоль), при комнатной температуре перемешивали 3 ч. Полученный осадок отфильтровывали и высушивали на воздухе до постоянного веса. Твердый остаток (0.12 г) содержат исходные. После отгонки растворителя получали 0.04 г твердый, в котором по данным ЯМР спектроскопии фиксировали сложную смесь.

### 3.4 Получение несимметрично фторированных 2,2'-бибензимидазолов

#### Получение 1H,1'H-2,2'-бибензимидазола 1.

Раствор БИ-2А 22 (0.3 ммоль) и *o*-ФДА 8 (0.3 ммоль) в ПФК (1 мл) перемешивали при 180 °С в течение 3 ч, после охлаждения добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл). Образовавшийся осадок отделяли центрифугированием, промывали 5% водным раствором  $\text{NaOH}$ , затем водой до нейтрального pH, высушивали на воздухе при 60 °С.

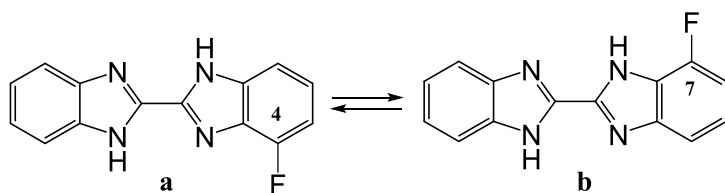


Желтый порошок. Выход 54%. УФ (EtOH) нм, lg  $\epsilon$ : 205 (4.21), 234 (3.84), 316 (4.10), 325 (4.22), 342 (4.11); ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3369, 3062, 2966, 2871, 2798, 1618, 1587, 1421, 1396, 1344, 1270, 1074, 1143, 948, 742; Масс-спектр (EI):  $m/z$   $[\text{M}]^+$  Найдено: 234.0902.  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4$

Вычислено: 234.0900.  $^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (м.д.)  $J$  (Гц): 13.55 (уш. с, 2H, NH), 7.75 (уш. с, 2H,  $\text{H}_{4+4'}$ ), 7.57 (уш. с, 2H,  $\text{H}_{7+7'}$ ), 7.25–7.32 (уш. м, 4H,  $\text{H}_{5+5'}$  и  $\text{H}_{6+6'}$ );  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (м.д.): 143.84 (с,  $\text{C}_{2+2'}$ ), 143.52 (с,  $\text{C}_{3a+3a'}$ ), 134.86 (с,  $\text{C}_{7a+7a'}$ ), 123.71 (с,  $\text{C}_{5+5'}$ ), 122.35 (с,  $\text{C}_{6+6'}$ ), 119.24 (с,  $\text{C}_{4+4'}$ ), 112.14 (с,  $\text{C}_{7+7'}$ ). Соответствие данных  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  литературным [178].

#### Получение 4-фтор-1H,1'H-2,2'-бибензимидазола 158.

Раствор БИ-2А (0.04 г, 0.25 ммоль) и *o*-ФДА 9 (0.127 г, 1 ммоль) в ПФК (1 мл) перемешивали при 180 °С в течение 3 ч, после охлаждения добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл). Обработка реакционной смеси аналогична описанной выше. Твердый остаток (0,049 г, 78 %) содержал



только БИ 158.

Выход 78%. УФ (EtOH) нм, lg  $\epsilon$ : 204 (4.46), 237 (4.28), 312 (4.35), 321 (4.43), 338 (4.31); ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3376,

3060, 1635, 1488, 1471, 1398, 1348, 1241, 1268, 946, 740; Масс-спектр (EI):  $m/z$   $[M]^+$  Найдено: 252.0805.  $C_{14}H_9N_4F$  Вычислено: 252.0806.

ББИ **158a** (90%) и ББИ **158b** (10%),  $^1H$  ЯМР (600.18 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 14.19 (с, 0.1H, NH, **158b**-H<sub>1</sub>), 13.88 (уш. с, 0.9H, NH, **158a**-H<sub>1</sub>), 13.68 (уш. с, 0.9H, NH, **158a**-H<sub>1</sub>'), 13.59 (уш. с, 0.1H, NH, **158b**-H<sub>1</sub>'), 7.76 (д, 1H,  $J_{H_4'H_5'} = 8.1$ , **158a**-H<sub>4'</sub> и **158b**-H<sub>4'</sub>), 7.55 (д, 1H,  $J_{H_7'H_6} = 8.1$ , **158a**-H<sub>7'</sub> и **158b**-H<sub>7'</sub>), 7.38 (д, 0.9H,  $J_{H_7'H_6} = 8.1$ , **158a**-H<sub>7</sub>), 7.32 (дд, 1H,  $J_{H_6'H_5} = 7.2$ ,  $J_{H_6'H_7} = 8.1$ , **158a**-H<sub>6'</sub>, **158b**-H<sub>6'</sub>), 7.26-7.30 (м, 2H, **158a**-H<sub>6</sub> и H<sub>5</sub>, **158b**-H<sub>5</sub> и H<sub>5'</sub>), 7.15 (уш. с, 0.1H, **158b**-H<sub>6'</sub>), 7.08 (дд, 0.9H,  $J_{H_5H_6} = 7.9$ ,  $J_{H_5F_4} = 11.1$ , **158a**-H<sub>5</sub>);

ББИ **158**,  $^1H$  ЯМР (300.13 МГц, 364.0 К, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 13.87 (уш. с, 1H, NH, H<sub>1</sub>), 13.68 (уш. с, 1H, NH, H<sub>1</sub>'), 7.65-7.70 (м, 2H, H<sub>4'</sub>, H<sub>7'</sub>), 7.44 (д, 1H,  $J_{H_7'H_6} = 8.1$ , H<sub>7</sub>), 7.26-7.32 (м, 2H, H<sub>5'</sub>, H<sub>6'</sub>), 7.27 (ддд,  $J_{H_6'H_7} = 8.1$ ,  $J_{H_6'H_5} = 7.9$ ,  $J_{H_6'F_4} = 4.8$ , H<sub>6</sub>), 7.04 (дд, 1H,  $J_{H_5F_4} = 11.2$ ,  $J_{H_5H_6} = 7.9$ , H<sub>5</sub>);

ББИ **158a** (90%) и ББИ **158b** (10%),  $^{19}F$  ЯМР (282.40 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 34.32 (дд, 0.9F,  $J_{F_4H_5} = 11.2$ ,  $J_{F_4H_6} = 4.8$ , **158a**-F<sub>4</sub>), ~34.2 (уш., 0.1F, **158b**-F<sub>7</sub>);

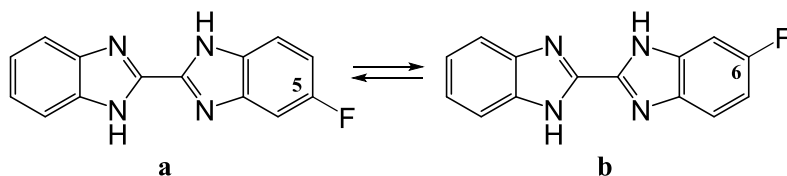
ББИ **158a** (90%) и ББИ **158b** (131%),  $^{19}F$  ЯМР (376.50 МГц, развязка протона, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 34.31 (уш. с, 0.9F, **158a**-F<sub>4</sub>), 34.24 (уш. с, 0.1F, **158b**-F<sub>7</sub>);

ББИ **158a**,  $^{13}C$  ЯМР (125.77 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 153.3 (уш. д,  $^1J_{CF} = 247$ , C<sub>4</sub>), 144.4 (с, C<sub>2</sub>), 143.4 (уш. с, C<sub>7</sub>), 143.2 (с, C<sub>2'</sub>), 137.9 (уш. с, C<sub>7a</sub>), 134.8 (уш. с, C<sub>7a'</sub>), 132.0 (уш. с, C<sub>3a</sub>), 124.2 (уш. с, C<sub>6</sub>), 123.8 (уш. с, C<sub>6'</sub>), 122.5 (уш. с, C<sub>5'</sub>), 119.3 (уш. с, C<sub>4'</sub>), 112.2 (уш. с, C<sub>7'</sub>), 108.6 (уш. с, C<sub>7</sub>), 107.5 (уш. с, C<sub>5</sub>).

### Получение 5-фтор-1*H*,1'*H*-2,2'-бибензимидазола **30**.

Раствор БИ-2А (0.05 г, 0.3 ммоль) и *o*-ФДА **10** (0.077 г, 0.61 ммоль) в ПФК (1 мл) перемешивали при 180 °С в течение 3 ч, после охлаждения добавляли H<sub>2</sub>O (30 мл). Обработка реакционной смеси аналогична описанной выше. Твердый остаток (0,054 г, 70 %) содержал

только ББИ **30**.



Выход 70%. УФ (EtOH) нм, lg  $\epsilon$ : 206 (4.44), 235 (4.08), 317 (4.36), 326 (4.47), 343 (4.36). ИК (KBr,  $cm^{-1}$ )  $\nu$ : 3423, 3052, 2964, 2873, 2796, 1623,

1591, 1494, 1398, 1342, 1265, 1143, 1112, 946, 838, 800, 748, 738; Масс-спектр (EI):  $m/z$   $[M]^+$  Найдено: 252.0803.  $C_{14}H_9N_4F$  Вычислено: 252.0806.

ББИ **30a** (51%) и ББИ **30b** (49%),  $^1H$  ЯМР (600.30 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 13.68 (с, 1H, NH, **30a**-H<sub>1</sub>), 13.66 (с, 1H, NH, **30b**-H<sub>1</sub>), 13.57 (с, 1H, NH, **30b**-H<sub>1</sub>'), 13.53 (с, 1H, NH, **30a**-H<sub>1</sub>'), 7.74-7.77 (м, 3H, **30a**-H<sub>4'</sub>, **30b**-H<sub>4'</sub>, H<sub>4</sub>), 7.53-7.56 (м, 4H, **30a**-H<sub>4</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>7'</sub>, **30b**-H<sub>7'</sub>), 7.25-7.33 (м,

5H, **30a**-H<sub>5'</sub>, H<sub>6'</sub>, **30b**-H<sub>5'</sub>, H<sub>6'</sub>, H<sub>7</sub>), 7.18 (ддд, 1H,  $J_{\text{H6F5}} = 9.8$ ,  $J_{\text{H6H7}} = 8.8$ ,  $J_{\text{H6H4}} = 2.6$ , **30a**-H<sub>6</sub>), 7.14 (ддд, 1H,  $J_{\text{H5F6}} = 9.9$ ,  $J_{\text{H5H4}} = 8.8$ ,  $J_{\text{H5H7}} = 2.6$ , **30b**-H<sub>5</sub>);

ББИ **30a** (51%) и **30b** (49%), <sup>19</sup>F ЯМР (376.50 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 44.55 (ддд,  $J_{\text{F6H5}} = 10.0$ ,  $J_{\text{F6H7}} = 8.9$ ,  $J_{\text{F6H4}} = 4.9$ , **30b**-F<sub>6</sub>), 41.90 (ддд,  $J_{\text{F5H6}} = J_{\text{F5H4}} = 9.8$ ,  $J_{\text{F5H7}} = 5.0$ , **30a**-F<sub>5</sub>);

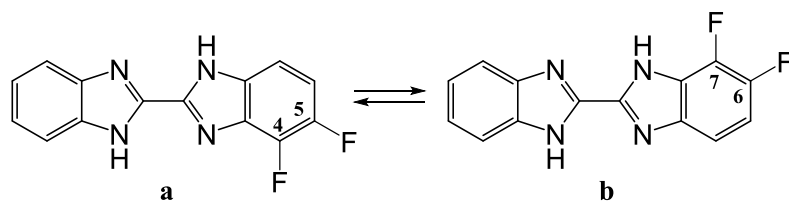
ББИ **30a** (51% в смесях с ББИ **30b**), <sup>13</sup>C ЯМР (150.95 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 158.7 (д,  $^1J_{\text{CF}} = 235.0$ , C<sub>6</sub>), 145.4 (с, C<sub>2</sub>), 143.8 (д,  $^3J_{\text{CF}} = 12.7$ , C<sub>3a</sub>), 143.4 (с, C<sub>2'</sub>), 143.4 (с, C<sub>3a'</sub>), 134.9 (с, C<sub>7a'</sub>), 131.5 (с, C<sub>7a</sub>), 123.7 (с, C<sub>6'</sub>), 122.3 (с, C<sub>5'</sub>), 119.2 (с, C<sub>4'</sub>), 112.8 (д,  $^3J_{\text{CF}} = 10.4$ , C<sub>7</sub>), 112.1 (с, C<sub>7'</sub>), 111.9 (д,  $^2J_{\text{CF}} = 26.3$ , C<sub>6</sub>), 104.5 (д,  $^2J_{\text{CF}} = 23.4$ , C<sub>4</sub>);

ББИ **30b** (49% в смесях с ББИ **30a**), <sup>13</sup>C ЯМР (150.95 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 159.4 (д,  $^1J_{\text{CF}} = 237.9$ , C<sub>6</sub>), 144.7 (с, C<sub>2</sub>), 143.4 (с, C<sub>2'</sub>), 143.4 (с, C<sub>3a'</sub>), 140.2 (с, C<sub>3a</sub>), 135.0 (д,  $^3J_{\text{CF}} = 13.9$ , C<sub>7a</sub>), 134.9 (с, C<sub>7a'</sub>), 123.7 (с, C<sub>6'</sub>), 122.3 (с, C<sub>5'</sub>), 120.3 (д,  $^3J_{\text{CF}} = 10.4$ , C<sub>4</sub>), 119.2 (с, C<sub>4'</sub>), 112.1 (с, C<sub>7'</sub>), 110.6 (д,  $^2J_{\text{CF}} = 25.1$ , C<sub>5</sub>), 98.1 (д,  $^2J_{\text{CF}} = 27.2$ , C<sub>7</sub>).

### Получение 4,5-дифтор-1*H*,1'*H*-2,2'-бибензимидазола **159**.

Раствор БИ-2А (0.05 г, 0.3 ммоль) и *o*-ФДА **11** (0.044 г, 0.3 ммоль) в ПФК (1 мл) перемешивали при 180 °С в течение 3 ч, после охлаждения добавляли H<sub>2</sub>O (30 мл). Обработка

реакционной смеси аналогична описанной выше.



Твердый остаток (0,078 г, 94 %) содержал только ББИ **159**. Выход 94%. УФ (EtOH) нм, lg  $\epsilon$ : 202 (4.26),

233 (3.94), 314 (4.05), 322 (4.16), 339 (4.05); ИК (KBr, см<sup>-1</sup>)  $\nu$ : 3428, 3189, 3066, 2977, 1612, 1529, 1405, 1346, 1234, 1010, 943, 794, 738; Масс-спектр (EI):  $m/z$  [M]<sup>+</sup> Найдено: 270.0715. С<sub>14</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>F<sub>2</sub> Вычислено: 270.0712.

ББИ **159a** (88%) и ББИ **159b** (12%), <sup>1</sup>H ЯМР (600.30 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 14.42 (с, 0.12H, NH, **159b**-H<sub>1</sub>), 14.00 (с, 0.88H, NH, **159a**-H<sub>1</sub>), 13.72 (с, 0.88H, NH, **159a**-H<sub>1'</sub>), 13.60 (с, 0.12H, NH, **159b**-H<sub>1'</sub>), 7.77 (д, 1H,  $J_{\text{H4'H5'}} = 8.0$ , **159a**-H<sub>4'</sub>, **159b**-H<sub>4'</sub>), 7.58 (уш. с, 0.12H, **159b**-H<sub>4</sub>), 7.57 (д, 1H,  $J_{\text{H7'H6'}} = 8.0$ , **159a**-H<sub>7'</sub>, **159b**-H<sub>7'</sub>), 7.27-7.39 (м, 3.88H, **159a**-H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>5'</sub>, H<sub>6'</sub>, **159b**-H<sub>5</sub>, H<sub>5'</sub>, H<sub>6'</sub>);

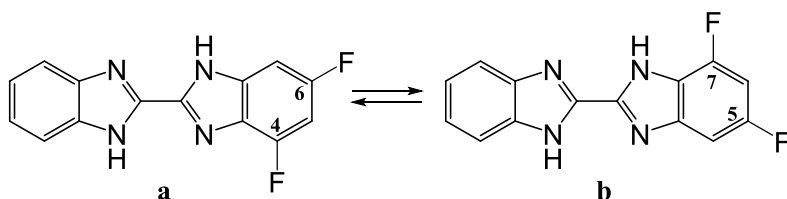
ББИ **159a** (88%) и ББИ **159b** (12%), <sup>19</sup>F ЯМР (282.40 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (м.д.): 16.74 (уш. м, 0.12F, **159b**-F<sub>6</sub>), 13.76-13.89 (м, 0.88F, **159a**-F<sub>5</sub>), 8.81 (уш. м, 0.12F, **159b**-F<sub>7</sub>), 8.18-8.27 (м, 0.88F, **159a**-F<sub>4</sub>);

**159a** (88%) и **159b** (12%), <sup>19</sup>F ЯМР (376.50 МГц, развязка протона, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 16.74 (уш., 0.12F, **159b**-F<sub>6</sub>), 13.83 (д, 0.88F,  $J_{\text{F5F4}} = 20.9$ , **159a**-F<sub>5</sub>), 8.81 (уш., 0.12F, **159b**-F<sub>7</sub>), 8.23 (д, 0.88F,  $J_{\text{F4F5}} = 20.9$ , **159a**-F<sub>4</sub>);

ББИ **159a**,  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125.77 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 145.9 (с,  $\text{C}_2$ ), 145.5 (д,  $^1J_{\text{CF}} = 234$ ,  $\text{C}_5$ ), 143.4 (с,  $\text{C}_{3a'}$ ), 142.9 (с,  $\text{C}_{2'}$ ), 140.6 (уш. дд,  $^1J_{\text{CF}} = 253$ ,  $^2J_{\text{CF}} = \sim 12$ ,  $\text{C}_4$ ), 134.9 (с,  $\text{C}_{7a'}$ ), 133.6 (с,  $\text{C}_{7a}$ ), 133.1 (уш. д,  $^2J_{\text{CF}} = \sim 15$ ,  $\text{C}_{3a}$ ), 124.0 (с,  $\text{C}_{5'}$ ), 122.6 (с,  $\text{C}_{6'}$ ), 119.4 (с,  $\text{C}_{4'}$ ), 113.9 (д,  $^2J_{\text{CF}} = 21$ ,  $\text{C}_6$ ), 112.3 (с,  $\text{C}_{7'}$ ), 107.9 (с,  $\text{C}_7$ ).

#### Получение 4,6-дифтор-1*H*,1'*H*-2,2'-бибензимидазола **160**.

Раствор БИ-2А (0.05 г, 0.3 ммоль) и *o*-ФДА **12** (0.066 г, 0.45 ммоль) в ПФК (1 мл) перемешивали при 180 °С в течение 3 ч, после охлаждения добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл). Обработка реакционной смеси аналогична описанной выше.



Твердый остаток (0,059 г, 72 %) содержал только ББИ **160**. Выход 72%. УФ (EtOH) нм, lg  $\epsilon$ : 206 (4.42), 237 (4.22), 313 (4.33), 321 (4.41), 338 (4.30); ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3064, 1645,

1606, 1519, 1405, 1348, 1128, 1093, 1024, 1010, 981, 943, 833, 736; Масс-спектр (EI):  $m/z$  [M] $^{+}$  Найдено: 270.0709.  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_4\text{F}_2$  Вычислено: 270.0712.

ББИ **160a** и ББИ **160b** (быстрый обмен),  $^1\text{H}$  ЯМР (600.30 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 13.49 (уш., 2H, NH), 7.65 (уш., 2H,  $\text{H}_{4'}$ ,  $\text{H}_{7'}$ ), 7.28-7.30 (м, 2H,  $\text{H}_{5'}$ ,  $\text{H}_{6'}$ ), 7.22 (д, 1H,  $J_{\text{H}7\text{F}6} = 8.5$ ,  $\text{H}_7$ ), 7.14 (ддд, 1H,  $J_{\text{H}5\text{F}4} \approx J_{\text{H}5\text{F}6} \approx 11$ ,  $J_{\text{H}5\text{H}7} = 2.2$ ,  $\text{H}_5$ );

ББИ **160a** и ББИ **160b** (быстрый обмен),  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282.40 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 46.88 (уш., 1F, **160a**-F<sub>6</sub>, **160b**-F<sub>5</sub>), 30.02 (дд, 1F,  $J_{\text{F}4\text{H}5} = 11.1$ ,  $J_{\text{F}4\text{H}7} = 10.9$ , **160a**-F<sub>4</sub>, **160b**-F<sub>7</sub>);

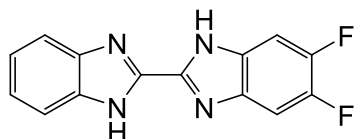
ББИ **160a** (86%) и ББИ **160b** (14%),  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376.50 МГц, развязка протона, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.): 42.24 (с, 0.86F, **160a**-F<sub>6</sub>), 44.17 (уш., 0.14F, **160b**-F<sub>5</sub>), 38.10 (с, 0.86F, **160a**-F<sub>4</sub>), 37.46 (уш., 0.14F, **160b**-F<sub>7</sub>);

ББИ **160a**,  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125.77 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 158.9 (дд,  $^1J_{\text{CF}} = 239$ ,  $^2J_{\text{CF}} = 11$ ,  $\text{C}_6$ ), 152.5 (уш. д,  $^1J_{\text{CF}} = 255$ ,  $\text{C}_4$ ), 145.3 (с,  $\text{C}_2$ ), 143.7 (уш. с,  $\text{C}_{3a'}$ ), 143.1 (с,  $\text{C}_{2'}$ ), 137.7 (уш. с,  $\text{C}_{7a}$ ), 135.0 (уш. с,  $\text{C}_{7a'}$ ), 128.5 (уш. с,  $\text{C}_{3a}$ ), 123.4 (уш. с,  $\text{C}_{5'}$  и  $\text{C}_{6'}$ ), 119.1 (уш. с,  $\text{C}_{4'}$ ), 112.9 (уш. с,  $\text{C}_{7'}$ ), 98.2 (дд,  $^2J_{\text{CF}} = 30$ ,  $^2J_{\text{CF}} = 22$ ,  $\text{C}_5$ ), 95.6 (уш. с,  $\text{C}_7$ ).

#### Получение 5,6-дифтор-1*H*,1'*H*-2,2'-бибензимидазола **32**.

Растворяли БИ-2А (0.05 г, 0.3 ммоль) и *o*-ФДА **13** (0.044 г, 0.3 ммоль) в ПФК (1 мл) и перемешивали при 180 °С в течение 3 ч, после охлаждения добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл). Обработка реакционной смеси аналогична описанной выше. Твердый остаток (0,032 г) содержали ББИ **32** (54%) и ББИ **30** (20%), ДАФ **53** (18 %) и ДАФ **41** (7%) по данным  $^{19}\text{F}$  ЯМР.

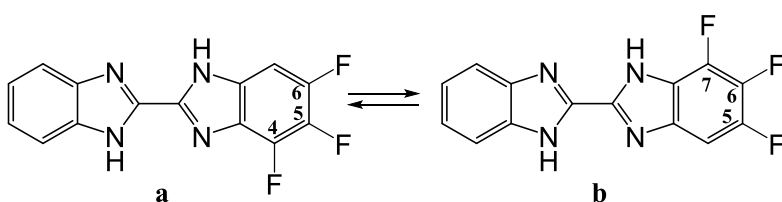
ББИ **32**. УФ (EtOH) нм, lg  $\epsilon$ : 205 (4.23), 235 (3.85), 281(3.88), 312 (4.20), 326 (4.27), 343 (4.17); ИК (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 3378, 3205, 3058, 2927, 2873, 1631, 1602, 1481, 1403, 1346, 1265, 1159, 848, 736;  $^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.): 21.18 (уш. с, 1F, F<sub>6</sub>), 18.59 (с, 1F, F<sub>5</sub>), 13.61 (уш. с, 4H,



NH), 7.74 (уш. с, 2H, H<sub>5'+6'</sub>), 7.57 (уш. с, 2H, H<sub>7+7'</sub>), 7.29 (уш. с, 2H, H<sub>4+4'</sub>); <sup>19</sup>F ЯМР (282.40 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ (м.д.); <sup>13</sup>C ЯМР (125.77 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ (м.д.), *J* (Гц): 147.7 (уш. д, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> ~ 244, C<sub>6</sub>), 147.3 (уш. д, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = ~ 245, C<sub>5</sub>), 145.8 (с, C<sub>2</sub>), 143.5 (уш., C<sub>3a'</sub>), 143.2 (с, C<sub>2'</sub>), 139.0 (уш., C<sub>3a</sub>), 134.8 (уш., C<sub>7a'</sub>), 130.5 (уш., C<sub>7a</sub>), 123.8 (уш., C<sub>6'</sub>), 122.5 (C<sub>5'</sub>), 119.3 (уш., C<sub>4'</sub>), 112.2 (уш., C<sub>7'</sub>), 106.6 (уш., C<sub>4</sub>), 99.9 (уш., C<sub>7</sub>). Масс-спектр (EI): *m/z* [M]<sup>+</sup> Найдено: 270.0716. C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>F<sub>2</sub> Вычислено: 270.0712.

### Получение 4,5,6-трифтор-1H,1'H-2,2'-бибензимидазола 161.

Раствор БИ-2А (0.05 г, 0.3 ммоль) и *o*-ФДА **14** (0.074 г, 0.45 ммоль) в ПФК (1 мл) перемешивали при 180 °С в течение 3 ч, после охлаждения добавляли H<sub>2</sub>O (30 мл). Обработка реакционной смеси аналогична описанной выше.

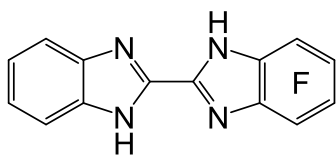


Твердый остаток (0,036 г) содержали ББИ **161** (68%) и ББИ **160** (21%) и ДАФ **146** (Σ11%) по данным ГХ-МС. ББИ (**161**). (в смесях с ББИ **160** и ДАФ**118**) <sup>1</sup>H

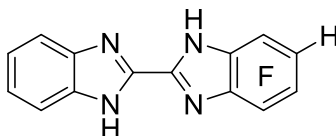
ЯМР (300.13 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ (м.д.), *J* (Hz): ~13.4 (уш., 2NH), 7.66 (уш. с, 2H, H<sub>4'+H7'</sub>), 7.46 (ддд, *J*<sub>H7F6</sub> = 9.3, *J*<sub>H7F5</sub> = 6.1, *J*<sub>H7F4</sub> = 1.8, H<sub>7</sub>), 7.28-7.33 (м, 2H, H<sub>5'+6'</sub>); <sup>19</sup>F ЯМР (282.40 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>) δ (м.д.), *J* (Hz): 22.86 (уш. с, 1F, F<sub>6</sub>) 12.18 (д, 1F, *J*<sub>F4F5</sub> = 20.7, F<sub>4</sub>), -6.59 (уш. с, 1F, F<sub>5</sub>).

### Получение 4,5,6,7-тетрафтор-1H,1'H-2,2'-бибензимидазола 162.

Раствор БИ-2А (0.05 г, 0.3 ммоль) и *o*-ФДА **15** (0.083 г, 0.45 ммоль) в ПФК (1 мл) перемешивали при 180 °С в течение 3 ч, после охлаждения добавляли H<sub>2</sub>O (30 мл). Обработка реакционной смеси аналогична описанной выше. Твердый остаток (0,081 г) содержали ББИ **162** (55%) и ББИ **163** (45%) по данным <sup>19</sup>F ЯМР.



ББИ **162**. (в смесях с **163**) <sup>1</sup>H ЯМР (600.30 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ (м.д.): 7.55-7.60 (м, 2H, H<sub>5'</sub>, H<sub>6'</sub>), 7.17-7.22 (м, 2H, H<sub>5'</sub>, H<sub>6'</sub>); <sup>19</sup>F ЯМР (282.40 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>) δ (м.д.), *J* (Hz): 5.50 (уш., 2F, F<sub>4</sub>, F<sub>7</sub>), -9.59 (уш., 2F, F<sub>5</sub>, F<sub>6</sub>);



ББИ **163**. (в смесях с **162**), <sup>1</sup>H ЯМР (600.30 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ (м.д.): 7.23-7.32 (м, 3H, H<sub>5'</sub>, H<sub>6'</sub>, H<sub>6</sub>), 7.68 (м, 2H, H<sub>5'</sub>, H<sub>6'</sub>); <sup>19</sup>F ЯМР (282.40 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>) δ (м.д.): 32.45 (уш. м, 1F, F<sub>5</sub>), 16.53 (уш., 1F, F<sub>7</sub>), 4.00 (уш. м, 1F, F<sub>4</sub>).

## 3.5 Получение фторированных 2,3-диаминофеназинов в полифосфорной кислоте

### Превращение *o*-ФДА **8**.



Раствор *o*-ФДА **8** (0.090 г) в ПФК (1 мл) перемешивали при 180 °С, 3 ч, после охлаждения добавили H<sub>2</sub>O (30 мл). Водный раствор экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 20 мл). После сушки MgSO<sub>4</sub> отгоняли растворителя и получили продукт (0.083 г, 92 %) содержащий только *o*-ФДА **8** по данным <sup>1</sup>H ЯМР.

К Раствору *o*-ФДА **8** (0.100 г) в ПФК (1 мл) продували воздухом 5 мин при комнатной температуре, затем перемешивали при 160 °С, 1 ч, после охлаждения добавили H<sub>2</sub>O (30 мл). Обработка реакционной смеси аналогична описанной выше. Твердый остаток (0.082 г, 82 %) содержащий только *o*-ФДА **8** по данным <sup>1</sup>H ЯМР.

Нагрели ПФК до 70 °С и продували воздухом 10 мин. Затем добавили *o*-ФДА **8** (0.070 г). Смесь перемешивали при 160 °С, 6 ч, после охлаждения добавили H<sub>2</sub>O (30 мл). Обработка реакционной смеси аналогична описанной выше. Твердый остаток (0.036 г, 51%) содержащий только *o*-ФДА **8** по данным <sup>1</sup>H ЯМР.

#### **Превращение *o*-ФДА **9**.**

Раствор *o*-ФДА **9** (0.060 г, 0.47 ммоль) в ПФК (1 мл) перемешивали при 160 °С, 4 ч. Обработка реакционной смеси аналогична описанной выше. Твердый остаток (0.025 г, 43 %) содержащий ДАФ **40a** и ДФФ **40b** в соотношении ~1:1.8 по данным <sup>19</sup>F ЯМР.

#### **Превращение *o*-ФДА **10**.**

Раствор *o*-ФДА **10** (0.074 г, 0.58 ммоль) в ПФК (1 мл) перемешивали при 160 °С, 4 ч. Обработка реакционной смеси аналогична описанной выше. Твердый остаток (0.023 г, 34 %) содержал только ДАФ **41**.

#### **Превращение *o*-ФДА **11**.**

Раствор *o*-ФДА **11** (0.042 г, 0.29 ммоль) в ПФК (1 мл) перемешивали при 160 °С, 4 ч. Обработка реакционной смеси аналогична описанной выше. Твердый остаток (0.025 г, 43 %) содержащий ДАФ **144a** и ДАФ **144b** в соотношении ~2.3:1 по данным <sup>19</sup>F ЯМР.

#### **Превращение *o*-ФДА **12**.**

Раствор *o*-ФДА **12** (0.042 г, 0.29 ммоль) в ПФК (1 мл) перемешивали при 160 °С, 3 ч. Обработка реакционной смеси аналогична описанной выше. Твердый остаток (0.012 г) представлял собой сложную смесь по данным ЯМР.

#### **Превращение *o*-ФДА **13**.**

Раствор *o*-ФДА **13** (0.045 г, 0.31 ммоль) в ПФК (1 мл) перемешивали при 160 °С, 4 ч. Обработка реакционной смеси аналогична описанной выше. Твердый остаток (0.022 г), содержащий ДАФ **53** (85%) и ДАФ **41** (15%) по данным ГХ-МС.

#### **Превращение *o*-ФДА **14**.**

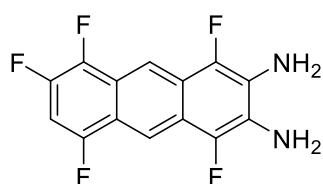
Раствор *о*-ФДА **14** (0.090 г, 0.55 ммоль) в ПФК (1 мл) перемешивали при 160 °С, 3 ч. Обработка реакционной смеси аналогична описанной выше. Твердый остаток (0.061 г) содержали ДАФ **146a** и **146b** (~1:1) и ДАФ **145a** и **145b** (~1:1.6) по данным  $^{19}\text{F}$  ЯМР.

#### Превращение *о*-ФДА **15**.

Раствор *о*-ФДА **15** (0.048 г, 0.27 ммоль) в ПФК (1 мл) перемешивали при 160 °С, 4 ч. Обработка реакционной смеси аналогична описанной выше. Твердый остаток (0.036 г), содержали ДАФ **143** (77%) и ДАФ **164** (23%) по данным ЯМР.

Нагрели ПФК до 50 °С и продували воздухом 10 мин. Затем добавили *о*-ФДА **8** (0.044 г, 0.24 ммоль). Смесь перемешивали при 160 °С, 2 ч. Обработка реакционной смеси аналогична описанной выше. Твердый остаток (0.034 г), содержали ДАФ **143** (53%) и ДАФ **164** (47%) по данным  $^1\text{H}$  ЯМР.

Нагрели ПФК до 70 °С и добавили *о*-ФДА **15** (0.035 г, 0.19 ммоль). Смесь перемешивали при 160 °С, 4 ч. Обработка реакционной смеси аналогична описанной выше. Твердый остаток (0.021 г), содержали ДАФ **143** (89%) и ДАФ **164** (11%) по данным ЯМР.



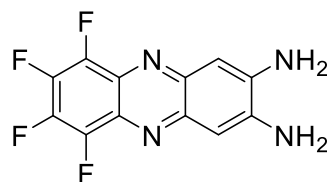
**1,4,6,7,9-пентафтор-2,3-диаминофеназин 164.** ДАФ **164**. (в смесях с **143**),  $^{19}\text{F}$  NMR (282.36 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\text{C}_6\text{F}_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J$  (Гц): 35.83 (дд, 1F,  $^2J = 18.5$ ,  $J = 10.5$ , F<sub>9</sub>), 25.16 (дд, 1F,  $^2J = 18.9$ ,  $J = 11.1$ , F<sub>7</sub>), 5.53 (тд, F,  $^2J = 18.4$ ,  $J = 6.3$ , F<sub>6</sub>), 3.92 (д,  $^1\text{F}$ ,  $J = 13.1$ , F<sub>4</sub>), 2.92 (д, 1F,  $J = 14.2$ , F<sub>1</sub>).

### 3.6 Реакции нефторированного орто-фенилендиамина в полифосфорной кислоте в присутствии окислителя

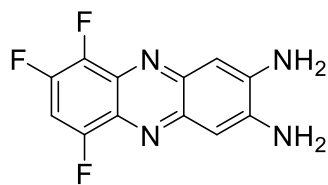
#### Реакция *о*-ФДА **8** с *о*-ФДА **15**.

Нагревали ПФК до 70 °С и продували воздухом 10 мин. Затем добавляли *о*-ФДА **8** (0.050 г, 0.46 ммоль) и *о*-ФДА **15** (0.041 г, 0.23 ммоль). Смесь перемешивали при 160 °С в течение 2 ч, после охлаждения добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл). Образовавшийся осадок отделяли центрифугированием, промывали 10% NaOH, затем водой до нейтрального pH, высушивали на воздухе при 60 °С. Твердый остаток (0.008 г) содержал ДАФ **26** (23%), **165** (34%) и **166** (43%) по данным  $^1\text{H}$  ЯМР. Твердый остаток по данным ГХ-МС содержал ДАФ **18** (210 а.е., 6%), **165** (282 а.е., 31%) и **166** (264 а.е., 53%). Водный раствор экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 мл). После сушки органического слоя  $\text{MgSO}_4$  и удаления растворителя получили продукт (0.007 г) содержал диамины *о*-ФДА **15** (23%) и *о*-ФДА **17** (77%) по данным  $^{19}\text{F}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ ).

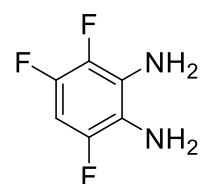
#### 6,7,8,9-Тетрафтор-2,3-диаминофеназин **165**.



В смесях с ДАФ **166**.  $^1\text{H}$  ЯМР (600.18 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.): 6.71 (ущ. с, 4H, 2NH<sub>2</sub>), 6.91 (ущ. с, 2H, H<sub>1,4</sub>);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282.36 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\text{C}_6\text{F}_6$ )  $\delta$  (м.д.): 6.29 (м, 2F, F<sub>6+9</sub>), 0.63 (м, 2F, F<sub>7+8</sub>).

**6,7,9-Трифтор-2,3-диаминофеназин 166.**

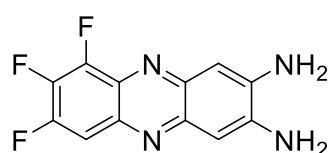
В смесях с ДАФ **165**.  $^1\text{H}$  ЯМР (600.18 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.), J/Hz: 7.67 (ddd, 1H,  $J_{\text{H8F7}} \approx J_{\text{H8F9}}$ ,  $J_{\text{H8F7}} + J_{\text{H8F9}} = 21.8$ ,  $J_{\text{H8F6}} = 6.6$ , H<sub>8</sub>), 6.92 (с, 1H, H<sub>1,4</sub>), 6.73 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.59 (ущ. с, 2H, NH<sub>2</sub>);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282.36 МГц, ДМСО- $d_6$ , C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>)  $\delta$  (м.д.), J/Hz: 34.66 (дд, 1F,  $J_{\text{F9F6}} = 18.2$ ,  $J_{\text{F9H8}} = 10.7$ , F<sub>9</sub>), 22.46 (дд, 1F,  $J_{\text{F7F6}} = 19.4$ ,  $J_{\text{F7H8}} = 11.2$ , F<sub>7</sub>), 4.46 (ддд, 1F,  $J_{\text{F6F7}} \approx J_{\text{F6F9}}$ ,  $J_{\text{F6F7}} + J_{\text{F6F9}} = 37.6$ ,  $J_{\text{F6H8}} = 6.6$ , F<sub>6</sub>).

**3,4,6-Трифтор-2,3-диаминофеназин 17.**

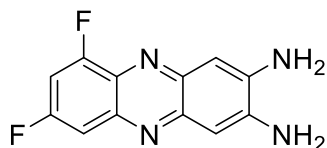
В смесях с *о*-ФДА **15**.  $^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.), J/Hz: 6.38 (дт, 1H,  $J_{\text{H5F3}} = 7.0$ ,  $J_{\text{H5F4}} \approx J_{\text{H5F6}} = 10.3$ , H<sub>5</sub>), 3.47 (ущ.. с, 4H, 2NH<sub>2</sub>);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282.40 МГц, CDCl<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>)  $\delta$  (м.д.), J/Hz: 25.40 (ддд, 1F,  $J_{\text{F6F3}} = 11.3$ ,  $J_{\text{F6H5}} = 10.2$ ,  $J_{\text{F6F4}} = 1.7$ , F<sub>6</sub>), 14.95 (ддд, 1F,  $J_{\text{F4F3}} = 22.1$ ,  $J_{\text{F4H5}} = 10.4$ ,  $J_{\text{F4F6}} = 1.7$ , F<sub>4</sub>), -1.32 (ддд, 1F,  $J_{\text{F3F4}} = 22.1$ ,  $J_{\text{F3F6}} = 11.3$ ,  $J_{\text{F3H5}} = 7.0$ , F<sub>3</sub>).

**Реакция *о*-ФДА 8 с *о*-ФДА 14.**

Нагревали ПФК до 70 °С и продували воздухом 10 мин. Затем добавляли *о*-ФДА **8** (0.026 г, 0.25 ммоль) и *о*-ФДА **14** (0.040 г, 0.25 ммоль). Смесь перемешивали при 160 °С в течение 2 ч, после охлаждения добавляли H<sub>2</sub>O (30 мл). Обработка реакционной смеси аналогична описанной выше. Твердый остаток (0.008 г) содержал ДАФ **26**, **167** и **168**, **167:168** ~ 1:1.1 по данным  $^{19}\text{F}$  ЯМР. Водный раствор экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 мл). После сушки органического слоя MgSO<sub>4</sub> и удаления растворителя получили продукт (0.025 г) содержал диамины *о*-ФДА **8** (74%) и *о*-ФДА **12** (77%) по данным  $^1\text{H}$  ЯМР(CDCl<sub>3</sub>).

**6,7,8-Трифтор-2,3-диаминофеназин 167. В смесях с ДАФ 26, 168.**

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282.40 МГц, ДМСО- $d_6$ , C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>)  $\delta$  (м.д.): 28.51 (м, 1F, F<sub>8</sub>), 14.84 (м, 1F, F<sub>6</sub>), 3.13 (м, 1F, F<sub>7</sub>).

**6,8-Дифтор-2,3-диаминофеназин 168. В смесях с ДАФ 26, 167.**

ЯМР (282.40 МГц, ДМСО- $d_6$ , C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>)  $\delta$  (м.д.): 52.57 (м, 1F, F<sub>8</sub>), 42.08 (м, 1F, F<sub>6</sub>).

**Реакция *о*-ФДА 8 с *о*-ФДА 13.**

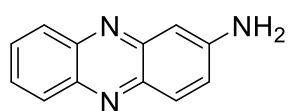
Нагревали ПФК до 70 °С и продували воздухом 10 мин. Затем добавляли *о*-ФДА **8** (0.05 г, 0.46 ммоль) и *о*-ФДА **13** (0.066 г, 0.46 ммоль). Смесь перемешивали при 160 °С в течение 2 ч, после охлаждения добавляли H<sub>2</sub>O (30 мл). Обработка реакционной смеси аналогична описанной выше. Твердый остаток (0.007 г) содержал ДАФ **26** (32%), **53** (42%) и **41** (22%) по данным  $^1\text{H}$  ЯМР. Водный раствор экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 мл). После сушки органического слоя

MgSO<sub>4</sub> и удаления растворителя получили продукт (0.062 г) содержал диамины *o*-ФДА **8** (52%), **10** (34%) и **13** (14%) по данным <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>).

#### Реакция *o*-ФДА **8** с нитробензолом **169**.

Раствор *o*-ФДА **8** (0.068 г, 0.63 ммоль) и нитробензол **169** в ПФК (1 мл) перемешивали при 160 °С в течении 3 ч. Обработка реакционной смеси аналогична описанной выше. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили на воздухе до постоянной массы. Твердый остаток (0.018 г) содержал только ДАФ **26**. Водный раствор экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 мл). После сушки органического слоя MgSO<sub>4</sub> и удаления растворителя получили продукт (0.028 г) содержал диамин *o*-ФДА **8** (46%) и 2-аминофеназин **170** (54%) по данным <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>).

#### 2-аминофеназин **170**.



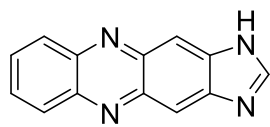
В смесях с *o*-ФДА **8**. <sup>1</sup>H ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ (м.д.), J/Hz: 6.53 (уш. с, 2H, NH<sub>2</sub>), 8.05 (д, 1H, J = 8.6), 7.98 (д, 1H, J = 8.7), 7.89 (д, 1H, J = 9.3), 7.76 (дд, 1H, J = 8.7, J = 6.6), 7.65 (дд, 1H, J = 8.6, J = 6.6), 7.45 (дд, 1H, J<sub>H4H3</sub> = 9.3, J<sub>H1H3</sub> = 2.4, H<sub>3</sub>), 6.90 (д, H, J<sub>H1H3</sub> = 2.4, H<sub>1</sub>).

### 3.7 Реакции 2,3-диаминофеназина с гликолевой кислотой и параформом в полифосфорной кислоте

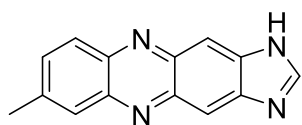
**Реакция ДАФ **26** с гликолевой кислотой **147**.** Раствор ДАФ **26** (0.050 г, 0.24 ммоль) и гликолевой кислоты (0.027 г, 0.36 ммоль) в ПФК (1 мл) перемешивали при 180 °С в течение 3 ч, после охлаждения добавляли H<sub>2</sub>O (30 мл). Образовавшийся осадок отделяли центрифугированием, промывали 20 % водным раствором NaOH (2x10 мл), затем водой до нейтрального pH, высушивали на воздухе при 60 °С. Получили твердый остаток (0.051 г), содержащий соединения **172**, **173** и **174** (5:5:1) по данным <sup>1</sup>H ЯМР.

**Взаимодействие ДАФ **26** с параформальдегид **147**.** Раствор ДАФ **26** (0.1 г, 0.48 ммоль) и параформальдегида **147** (0.043 г, 1.43 ммоль) в ПФК (1 мл) и перемешивали при 180 °С в течение 3 ч, после охлаждения добавляли H<sub>2</sub>O (30 мл). обработка реакционной смеси аналогична описанной выше. Получили твердый (0.061 г) содержали соединения **172**, **173** и **174** (5:4:1) по данным <sup>1</sup>H ЯМР.

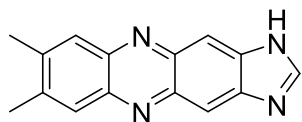
**1*H*-имидазо[4,5-*b*]феназин **172**.** <sup>1</sup>H ЯМР (400.13, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ (м.д.), J/Hz: 8.75(с, 1H, H<sub>2</sub>), 8.39 (с, 1H, H<sub>4/11</sub>), 8.37 (с, 1H, H<sub>4/11</sub>), 8.21 (дд, 2H, J = 6.76, J = 3.40, H<sub>6,9</sub>), 7.87 (дд, 2H, J = 6.80, J = 3.40, H<sub>7,8</sub>). Соответствует литературным данным [157]. Масс-спектр (EI): *m/z* [M]<sup>+</sup> Найдено: 220.071. C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub> Вычислено: 270.070.



**8-метил-1*H*-имидазо[4,5-*b*]феназин 173.**  $^1\text{H}$  ЯМР (400.13, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J/\text{Hz}$ : 8.72 (с, 1H, H<sub>2</sub>), 8.42 (с, 2H, H<sub>4,11</sub>), 8.09 (д, 1H,  $J = 8.95$ , H<sub>6</sub>), 7.94 (с, H, H<sub>10</sub>), 7.73 (дд, H,  $J = 8.98$ ,  $J = 1.69$ , H<sub>7</sub>), 2.59 (уш. с, 3H, CH<sub>3</sub>). Масс-спектр (EI):  $m/z$  [M]<sup>+</sup> Найдено: 234.0902. C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено: 234.0900.



**7,8-диметил-1*H*-имидазо[4,5-*b*]феназин 174.**  $^1\text{H}$  ЯМР (400.13, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  (м.д.),  $J/\text{Hz}$ : 8.69 (с, 1H, H<sub>2</sub>), 8.38 (с, 2H, H<sub>4,11</sub>), 8.14 (с, 1H, H<sub>6,9</sub>), 2.53 (уш. с, 3H, CH<sub>3</sub>). Масс-спектр (EI):  $m/z$  [M]<sup>+</sup> Найдено: 248.1056. C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено: 228.1057.



## Выводы

1. Показано, что фторированные 1,2-фенилендиамины при взаимодействии с  $\text{FeCl}_3$  в разбавленной соляной кислоте превращаются во фторированные 2,3-диаминофеназины с выходами 41-99 %. 1,2-Фенилендиамины, содержащие атом фтора в *орто*-положении относительно аминогруппы, дают изомерные 2,3-диаминофеназины, причем соотношение изомеров зависит от количества и положения атомов фтора в исходном диамине, что согласуется с квантовохимическими расчетами.

2. Продemonстрировано, что кипячением фторированных 1,2-фенилендиаминов с гликолевой кислотой в концентрированной соляной кислоте получен ряд фторированных бензо[d]имидазол-2-ил)метанолов с выходами 62-96 %.

3. Показано, что при взаимодействии фторированных 1,2-фенилендиаминов с бензимидазол-2-карбоновой кислотой в полифосфорной кислоте в качестве основных продуктов образуются несимметрично фторированные 2,2'-бибензимидазолы. Образование 2,2'-бибензимидазолов конкурирует с образованием фторированных 2,3-диаминофеназинов и сопровождается гидродефторированием, приводящим к менее фторированным аналогам. Селективность гидродефторирования 1,2-фенилендиаминов, содержащих атомы фтора в положениях 4 и 5 одновременно, наблюдаемая в химических экспериментах согласуется с полученной квантовохимическими расчетами.

4. Предложен механизм образования фторированных 2,3-диаминофеназинов в полифосфорной кислоте с участием анион-радикалов исходных диаминов.

5. Показано, что взаимодействие 2,3-диаминофеназина с гликолевой кислотой или с параформом в полифосфорной кислоте приводит к 1*H*-имидазо[4,5-*b*]феназину и его метилпроизводным. Предложен механизм образования указанных соединений.

## Список литературы

1. Purser, S., Moore, P.R., Swallow, S., Gouverneur, V. Fluorine in medicinal chemistry // Chem. Soc. Rev. – 2008. – V. 37. – N. 2. – P. 320–330.
2. Jeschke, P. The unique role of fluorine in the design of active ingredients for modern crop protection // ChemBioChem – 2004. – V. 5. – N. 5. – P. 570–589.
3. Bohm, H.J., Banner, D., Bendels, S., Kansy, M., Kuhn, B., Muller, K., Obst-Sander, U., Stahl, M. Fluorine in medicinal chemistry // ChemBioChem – 2004. – V. 5. – N. 5. – P. 637–643.
4. Swallow, S. Fluorine in medicinal chemistry // Prog. Med. Chem. – 2015. – V. 54. – P. 65–133.
5. Morgenthaler, M., Aebi, J.D., Gruninger, F., Mona D., Wagner, B., Kansy M., Diederich, F. A fluorine scan of non-peptidic inhibitors of neprilysin: fluorophobic and fluorophilic regions in an enzyme active site // J. Fluorine Chem. – 2008. – V. 129. – N. 9. – P. 852–865.
6. Gillis, E. P., Eastman, K. J., Hill, M. D., Donnelly, D. J., Meanwell, N. A. Applications of fluorine in medicinal chemistry // J. Med. Chem. – 2015. – V.58. – N. 21. – P. 8315–8359.
7. Harsanyi, A., Sandford, G. Organofluorine chemistry: applications, sources and sustainability // Green Chem. – 2015. – V. 17. – N. 4. – P. 2081–2086.
8. Marsh, E. N. G. Fluorinated proteins: from design and synthesis to structure and stability // Acc. Chem. Res. – 2014. – V. 47. – N. 4. – P. 2878–2886.
9. Yerien, D.E., Bonesi, S., Postigo, A. Fluorination methods in drug discovery // Org. Biomol. Chem. – 2016. – V. 14. – N. 36. – P. 8398–8427.
10. Park, B. K., Kitteringham, N. R., O'Neill, P. M. Metabolism of fluorine-containing drugs // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 2001. – V.41. – N. 1. – P. 443–470.
11. Meanwell, N.A. Fluorine and fluorinated motifs in the design and application of bioisosteres for drug design // J. Med. Chem. – 2018. – V. 61. – N. 14. – P. 5822–5880
12. Berger, R., Resnati, G., Metrangolo, P., Weberd, E., Hulliger, J. Organic fluorine compounds: a great opportunity for enhanced materials properties // Chem. Soc. Rev. – 2011. – V. 40. – N. 7. – P. 3496–3508.
13. Qiu, J., Stevenson, S. H., O'Beirn, M. J., Silverman, R. B. 2, 6-Difluorophenol as a bioisostere of a carboxylic acid: bioisosteric analogues of  $\gamma$ -aminobutyric acid – J. Med. Chem. – 1999. – V. 42. – N. 2. – P. 329–332.
14. Kokuryo, Y., Kawata, K., Nakatani, T., Kugimiya, A., Tamura, Y., Kawada, K., Hori, Y. Ohtani, M. // J. Med. Chem. – 1997. – V. 40. – N. 20. – P. 3280–91.
15. Özil, M., Emirik, M., Beldüz, A., Ülker, S. Molecular docking studies and synthesis of novel bisbenzimidazole derivatives as inhibitors of  $\alpha$ -glucosidase. // Bioorg. Med. Chem. – 2016. – V.24. –N. 21. – P. 5103–5114.

16. Wienen, W., Entzeroth, M., van Meel, J. C. A., Stangier, J., Busch, U., Ebner, T., Schmid, J., Lehmann, H., Matzek, K., Kempthorne-Rawson, J., Gladigau, V., Hael, N. H. // *Cardiovasc. Drug Rev* – 2000. – V. 18. –N. 2. – P. 127–154.
17. Bansal, Y., Silakari, O. The therapeutic journey of benzimidazoles: A review. *Bioorganic & medicinal chemistry* // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – V. 20. –N. 21. – P. 6208–6236.
18. Sur, S. Differential DNA Recognitions of Benzimidazole Based Astemizole, Omeprazole, Lansoprazole, and Thiabendazole. In *Macromolecular Symposia* // *Macromol. Symp.* – 2024. – V. 413. –N. 1. – P. 2300137.
19. Hael, N. H., Nar, H., Priepke, H., Ries, U., Stassen, J. M., Wienen, W. Structure-based design of novel potent nonpeptide thrombin inhibitors // *J. Med. Chem.* – 2002. – V. 45. –N. 9. – P. 1757–1766.
20. Xie, Z. S., Han, X. Y., Zhou, Z. Y., Li, S. Y., Zhu, J. Y., Zhang, L., Xue, S. T. Design and synthesis of dabigatran etexilate derivatives with inhibiting thrombin activity for hepatocellular carcinoma treatment. // *Biomed. Pharmacother.* – 2024. – V. 170. – P. 116018.
21. Joubert, A., Sun, X. W., Johansson, E., Bailly, C., Mann, J., Neidle, S. Sequence-selective targeting of long stretches of the DNA minor groove by a novel dimeric bis-benzimidazole // *Biochem.* – 2003. – V. 42. – P. 5984.
22. Günnaz, S., Gökçe, A. G., Türkmen, H. Synthesis of bimetallic complexes bridged by 2, 6-bis (benzimidazol-2-yl) pyridine derivatives and their catalytic properties in transfer hydrogenation // *Dalton Trans.* – 2018. – V. 47. –N. 45. – P. 17317.
23. Kahveci, B., Karaali, N., Yilmaz, F., Menteşe, E. An efficient synthesis of some new bisbenzimidazoles via microwave technique // *Turk. J. Chem.* – 2014. – V. 38. –N. 3. – P. 423–429.
24. Khanna, L., Panda, S., Khanna, P. Synthetic routes to symmetric bisbenzimidazoles: a review // *Mini-Rev. Org. Chem.* – 2012. – V. 9. –N. 4. – P. 381.
25. Peng, C. C., Zhang, M. J., Sun, X. X., Cai, X. J., Chen, Y., Chen, W. H. Highly efficient anion transport mediated by 1, 3-bis (benzimidazol-2-yl) benzene derivatives bearing electron-withdrawing substituents. // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – V. 14. –N. 35. – P. 8232–8236.
26. Huang, S. T., Hsei, I. J., Chen, C. Synthesis and anticancer evaluation of bis (benzimidazoles), bis (benzoxazoles), and benzothiazoles. // *Bioorgan. Med. Chem.* – 2006. – V. 14. –N. 17. – P. 6106–6119.
27. Alp, M., Göker, H., Brun, R., Yıldız, S. Synthesis and antiparasitic and antifungal evaluation of 2'-arylsubstituted-1H, 1' H-[2, 5'] bisbenzimidazolyl-5-carboxamidines // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – V. 44. –N. 5. – P. 2002–2008.
28. Singh, A. K., & Lown, J. W. Design, synthesis and antitumor cytotoxicity of novel bis-benzimidazoles // *Anti-Cancer Drug Des.* – 2000. – V. 15. –N. 4. – P. 265–275.



29. Küçükbay, H., Yilmaz, Ü. L. K. Ü., Şireci, N., GÜVENÇ, A. N. Synthesis and antimicrobial activities of some bridged bis-benzimidazole derivatives // *Turk. J. Chem.* – 2011. – V. 35. –N. 4. – P. 561–571.
30. Kuecukbay, H., Durmaz, R., Okuyucu, N., Guenal, S., Kazaz, C. Synthesis and antibacterial activities of new bis-benzimidazoles // *Arzneimittelforschung* – 2004. – V. 54. –N. 1. – P. 64–68.
31. Tonelli, M., Simone, M., Tasso, B., Novelli, F., Boido, V., Sparatore, F., La Colla, P. Antiviral activity of benzimidazole derivatives. II. Antiviral activity of 2-phenylbenzimidazole derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry* // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – V. 18. –N. 8. – P. 2937–2953.
32. Wu, C. H., & Sun, C. M. Parallel synthesis of amino bis-benzimidazoles by multistep microwave irradiation. // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – V. 47. –N. 15. – P. 2601–2604.
33. Carpenter, R. D., Andrei, M., Lau, E. Y., Lightstone, F. C., Liu, R., Lam, K. S., Kurth, M. J. Highly potent, water soluble benzimidazole antagonist for activated  $\alpha\beta 1$  integrin // *J. Med. Chem.* – 2007. – V. 50. –N. 23. – P. 5863–5867.
34. Antiviral drugs for treatment of arenavirus infection, Dai, D., Hraby, D. E., Bolken, T. C., Amberg, S. M., Warren, T. K. Patent WO2009/123776 A2, SIGA TECHNOLOGIES, INC;
35. Antiviral drugs for treatment of arenavirus infection, Dai, D., Hraby, D. E., Bolken, T. C., Amberg, S. M., Warren, T. K. Patent US 2014/8623347 B2, SIGA TECHNOLOGIES, INC
36. Lang, F., Ritter, M., Gamper, N., Huber, S., Fillon, S., Tanneur, V., Bulbins, E. Cell volume in the regulation of cell proliferation and apoptotic cell death // *Cell. Physiol. Biochem.* – 2000. – V.10. – N. 11. – P. 417–428.
37. Селиванова Г.А., Третьяков Е.В. Фторированные бензимидазолы для медицинской химии и новых материалов // *Изв. Ак. наук.* – 2020. – V. 69. – N. 5. – P. 838–858.
38. Laursen, J. B., Nielsen, J. Phenazine natural products: biosynthesis, synthetic analogues, and biological activity // *Chem. Rev.* – 2004. – V. 104. –N. 3. – P. 1663–1685.
39. Mahran, A. M., Ragab, S. S., Hashem, A. I., Ali, M. M., Nada, A. A. Synthesis and antiproliferative activity of novel polynuclear heterocyclic compounds derived from 2, 3-diaminophenazine // *Eur. Med. Chem.* – 2015. – V. 90. – P. 568–576.
40. Khalili, N. S. D., Khawory, M. H., Salin, N. H., Zakaria, I. I., Hariono, M., Mikhaylov, A. A., Azmi, M. N. Synthesis and biological activity of imidazole phenazine derivatives as potential inhibitors for NS2B-NS3 dengue protease // *Heliyon* – 2024. – V. 10. – N. 2. – P. e24202.
41. Zhang, D., Lu, Y., Liu, K., Liu, B., Wang, J., Zhang, G., Zhang, H., Liu, Y., Wang, B., Zheng, M., Fu, L., Hou, Y., Gong, N., Lv, Y., Li, C., Cooper, C. B., Upton, A. M., Yin, D., Ma Z., Huang, H. (2012). Identification of less lipophilic riminophenazine derivatives for the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Journal of medicinal chemistry* // *J. Med. Chem.* – 2012. – V. 55. – N. 19. – P. 8409–8417.

42. Zhang, X., Shi, Y., Guo, Z., Zhao, X., Wu, J., Cao, S., Song, D. Clofazimine derivatives as potent broad-spectrum antiviral agents with dual-target mechanism // *Eur. J. Med. Chem.* – 2022. – V. 234. – P. 114209.
43. Tian, B., Ding, Z., Ning, G. H., Tang, W., Peng, C., Liu, B., Loh, K. P. Amino group enhanced phenazine derivatives as electrode materials for lithium storage // *Chem. Commun.* – 2017. – V. 53. – N. 20. – P. 2914–2917.
44. Liang, J., Tang, M., Cheng, L., Zhu, Q., Ji, R., Liu, X., Liu, Z. 2, 3-diaminophenazine as a high-rate rechargeable aqueous zinc-ion batteries cathode // *J. Colloid Interf. Sci.* – 2022. – V. 607. – P. 1262–1268
45. Gu, P. Y., Zhao, Y., He, J. H., Zhang, J., Wang, C., Xu, Q. F., Lu, J. M., Zhang, Q. Synthesis, physical properties, and light-emitting diode performance of phenazine-based derivatives with three, five, and nine fused six-membered rings // *J. Org. Chem.* – 2015. – V. 80. – N. 6. – P. 3030–3035.
46. Shi, J., Chen, J., Chai, Z., Wang, H., Tang, R., Fan, K., Li, Z. High performance organic sensitizers based on 11,12-bis (hexyloxy) dibenzo[a,c]phenazine for dye-sensitized solar cells // *J. Mater. Chem.* – 2012. – V. 22. – N. 36. – P. 18830–11838.
47. Al-Onazi, W. A., Abdel-Lateef, M. A. Catalytic oxidation of O-phenylenediamine by silver nanoparticles for resonance Rayleigh scattering detection of mercury (II) in water samples // *Spectrochim. Acta A* – 2022. – V. 264. – P. 120258.
48. Liu, M. X., Ding, N., Chen, S., Yu, Y. L., Wang, J. H. One-step synthesis of carbon nanoparticles capable of long-term tracking lipid droplet for real-time monitoring of lipid catabolism and pharmacodynamic evaluation of lipid-lowering drugs // *Anal. Chem.* – 2021. – V. 93. – N. 12. – P. 5284–5290.
49. Yan, J., Liu, W., Cai, J., Wang, Y., Li, D., Hua, H., Cao, H. Advances in phenazines over the past decade: review of their pharmacological activities, mechanisms of action, biosynthetic pathways and synthetic strategies // *Mar. Drugs* – 2021. – V. 19. – N. 11. – P. 610–638.
50. Gupta, P. K., Toxicity of fungicides, in *Veterinary Toxicology. Basic and Clinical Principles*, Ed. R. C. Gupta, Academic Press, Hopkinstown, 2018. – P. 569.
51. Ermler, S., Scholze, M., Kortenkamp, A. Seven benzimidazole pesticides combined at sub-threshold levels induce micronuclei in vitro // *Mutagenesis* – 2013. – V. 28. – N. 4. – P. 417–426.
52. Zhao, Y., Wu, C., Qiu, P., Li, X., Wang, Q., Chen, J., Ma, D. New benzimidazole-based bipolar hosts: highly efficient phosphorescent and thermally activated delayed fluorescent organic light-emitting diodes employing the same device structure // *ACS Appl. Mater. Interfaces* – 2016. – V. 8. – N. 4. – P. 2635.
53. Takeda, Y., Data, P., Minakata, S. Alchemy of donor–acceptor–donor multi-photofunctional organic

- materials: from construction of electron-deficient azaaromatics to exploration of functions // *Chem. Commun.* – 2020. – V. 56. – N. 63. – P. 8884–8894.
54. Rommel, S. A., Sorsche, D., Rockstroh, N., Heinemann, F. W., Kübel, J., Wächtler, M., Rau, S. Protonation-Dependent Luminescence of an Iridium (III) Bibenzimidazole Chromophore. // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2015. – V. 22. – P. 3730–3739.
  55. Rau, S., Ruben, M., Büttner, T., Temme, C., Dautz, S., Görls, H., Vos, J. G. Bis (R-bipyridyl) ruthenium bibenzimidazole complexes (R= H, Me or Bu t): supramolecular arrangement via hydrogen bonds, photo-and electro-chemical properties and reactivity towards carbon dioxide // *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* – 2000. – V. 20. – P. 3649–3657.
  56. Walther, D., Böttcher, L., Blumhoff, J., Schebesta, S., Görls, H., Schmuck, K., Rudolph, M. Tetranuclear Complexes Containing a Luminescent Ru<sub>2</sub>M<sub>2</sub> Core [M= CuI, (allyl) PdII]: Synthesis, Structures and Electrochemical Properties // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2006. – P. 2385–2392.
  57. Ghasemi, K., Ghasemi, F., Rezvani, A. R., Shokrollahi, A., Refahi, M., Garcia-Granda, S., Mendoza-Meroño, R. Mn (II) and Zn (II) ions catalytic oxidation of o-phenylenediamine and characterization, X-ray crystal structure and solution study of the final products DAPH<sup>+</sup> Cl<sup>-</sup>·3H<sub>2</sub>O and [DAPH][Zn (dipicH)(dipic)] 4H<sub>2</sub>O // *Polyhedron* – 2016. – V. 110. – P. 55–62.
  58. Mirgorodskaya, A. B., Valeeva, F. G., Zhukova, N. A., Mamedov, V. A., Zakharova, L. Y., Sinyashin, O. G. Application of nonionic amphiphiles for increasing solubility in water of alkylated bibenzimidazole derivatives. // *Russ. Chem. Bull.* – 2016. – V. 65. – P. 1249–1253.
  59. Yao, H., Niu, Y. B., Kan, X. T., Hu, Y. P., He, Y. Y., Wei, T. B., Lin, Q. Controllable self-assemblies of 2, 2'-bibenzimidazole derivative: Detection and adsorption of heavy metal ion // *Dyes Pigm.* – 2022. – V. 198. – P. 110021.
  60. Elagab, H. A., Alt, H. G. Ti, Zr and V complexes with N-allyl functionalized heterocyclic ligands as catalysts for ethylene polymerization // *Polyhedron* – 2016. – V. 115. – P. 17–29.
  61. Liu, J., Lin, Q., Zhang, Y., Wei, T. A reversible fluorescent chemosensor for Fe<sup>3+</sup> and H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> with “on-off-on” switching in aqueous media // *Sci. Chin. Chem.* – 2014. – V. 57. – P. 1257–1263.
  62. Gutowski, Ł., Trzciński, W., Szala, M. 5,5',6,6'-Tetranitro-2,2'-bibenzimidazole: A Thermally Stable and Insensitive Energetic Compound // *ChemPlusChem.* – 2018. – V. 83. – P. 87–91.
  63. Lane, E. S. A modified benziminazole synthesis // *J. Am. Chem. Soc.* – 1953. – V. 8. – P. 2238–2240.
  64. Kattimani, P. P., Kamble R. R., Meti G. Y. Expedient synthesis of benzimidazoles using amides // *RSC Adv.* – 2015. – V. 5. – N. 37. – P. 29447–29455.
  65. Lane, E. S. A modified benziminazole synthesis. Part II. A route to unsymmetrically substituted 2: 2'-dibenziminazolyis and methylenebis-2-benziminazoles // *J. Chem. Soc.* – 1955. – P. 1079–1081.
  66. Mądrzak-Litwa, I., Borowiak-Resterna, A. The use of diethylene glycol in the synthesis of 2, 2'-

- bibenzimidazole from o-phenylenediamine and oxalic acid // *Heterocycl. Commun.* – 2014. – V. 20. – N. 3. – P. 177–180.
67. Liu, J., Lin, Q., Yao, H., Wang, M., Zhang, Y. M., Wei, T. B. Turn-on fluorescence sensing of cyanide ions in aqueous solution // *Chin. Chem. Lett.* – 2014. – V. 25. – N. 1. – P. 35–38.
68. Mukhopadhyay, C., Ghosh, S., Butcher, R. J. An efficient and versatile synthesis of 2, 2'-(alkanediyl)-bis-1H-benzimidazoles employing aqueous fluoroboric acid as catalyst: Density Functional Theory calculations and fluorescence studies // *ARKIVOC* – 2010. – V. 9. – P. 75–96.
69. Musa, Özila, Mustafa Emirik, Ali Beldüz, Serdar Ülker Molecular docking studies and synthesis of novel bisbenzimidazole derivatives as inhibitors of  $\alpha$ -glucosidase // *Bioorg. Med. Chem.* – 2016. – V. 24. – N.21. – P. 5103 – 5114.
70. Kaupp, G., Naimi-Jamal, M. R. Quantitative cascade condensations between o-phenylenediamines and 1, 2-dicarbonyl compounds without production of wastes // *Eur. J. Org. Chem.* – 2002. – V. 8. – P. 1368–1373.
71. Marcos, C. R., Evandro L. D., Cesar Z., Puzzling formation of bisimidazole derivatives from hexachloroacetone and diamines // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – V. 37. – N. 30. – P. 5265–5268.
72. Shen, J., Li, L., Wang, X., Zhang, J., Jiang, Z. Green Synthesis of 2,2'-Bibenzazole and Its Polymers by Using Hexachloroacetone as C2 Synthone // *Chin. J. Org. Chem.* – 2020. – V. 40. – N. 12. – P. 4322–4327.
73. Ramaiah, K., Grossert J. S., Hooper D. L., Dubey P. K. Ramanathama J. Studies on synthesis of 2-acetylbenzimidazole and related benzimidazole derivatives // *J. Ind. Chem. Soc.* – 1999. – V. 76. – N. 3. – P. 140–144.
74. Holan, G., Samuel, E. L., Ennis, B. C., Hinde, R. W. 2-Trihalogenomethylbenzazoles. Part I. Formation // *J. Chem. Soc. C* – 1967. – P. 20–25.
75. Yin, J., Elsenbaumer R.L. Efficient Synthesis and Characterization of Novel Bibenzimidazole Oligomers and Polymers as Potential Conjugated Chelating Ligands // *J. Org. Chem.* – 2005. – V. 70. – N. 23. – P. 9436–9446.
76. Lane, E. S. The reactivity of the perfluoroalkyl groups in 2-(perfluoroalkyl)-benzimidazoles // *J. Chem. Soc.* – 1955. – P. 534–539.
77. Ennis, B. C., Holan, G., Samuel, E. L. 2-Trihalogenomethylbenzazoles. Part IV. Reactions with difunctional nucleophiles. Formation of heterocyclic rings on the 2-position of benzazoles // *J. Chem. Soc. C* – 1967. – P. 33–39.
78. Indumathy, R., Parameswaran, P. S., Aiswarya, C.V., Nair, B.U. Bibenzimidazole containing mixed ligand cobalt (III) complex as a selective receptor for iodide // *Polyhedron* – 2014 – V. 75. – P. 22–29.
79. Mamedov, V. A., Zhukova, N. A., Kadyrova, M. S., Syakaev, V. V., Beschastnova, T. Y. N.,

- Buzyurova, D. N., Sinyashin, O. G. Acid-Catalyzed Rearrangement of 3-Cyanoquinoxalin-2(1H)-ones When Exposed to 1,2-Diaminobenzenes: Synthesis of 2,2'-Bibenzimidazoles // *J. Org. Chem.* – 2019. – V. 84 – N. 21. – P. 13572–13581.
80. Яровенко, В. Н., Полушина, А. В., Левченко, К. С., Заварзин, И. В., Краюшкин, М. М., Котовская, С. К., Чарушин, В. Н. Синтез фторсодержащих аналогов эллиптицина и других гетероциклов на основе 2-нитро- и 2-амино-4,5-дифторанилинов // *ЖОрХ* – 2007. – Т. 43. – В. 9. – С. 1391–1396.
81. He, D., Wu, Y., Xu, B. Q. Formation of 2, 3-diaminophenazines and their self-assembly into nanobelts in aqueous medium // *Eur. Polym. J.* – 2007. – V. 43. – N. 9. – P. 3703–3709.
82. Корженевский, А. Б., Маркова, Л. В., Ефимова, С. В., Койфман, О. И., Крылова, Е. В. Металлокомплексы полимерного тетрапиразинопорфирина сетчатой структуры // *ЖОрХ*. – 2005. – Т. 75. – В. 6. – С. 1036–1040.
83. Abdolmaleki, A., Malek-Ahmadi, S. A partially water-soluble cationic Mn (III)–salphen complex for catalytic epoxidation // *Can. J. Chem.* – 2011. – V. 89. – N. 10. – P. 1202–1206.
84. Shi, H. X., Li, W. T., Li, Q., Zhang, H. L., Zhang, Y. M., Wei, T. B., Yao, H. A novel self-assembled supramolecular sensor based on thiophene-functionalized imidazophenazine for dual-channel detection of  $\text{Ag}^+$  in an aqueous solution // *RSC Adv.* – 2017. – V. 7. – N. 84. – P. 53439–53444.
85. Peng, S. M., Liaw, D. S. Cu(II) ion catalytic oxidation of o-phenylenediamine and diaminomaleonitrile and the crystal structure of the final products  $(\text{C}_{12}\text{N}_4\text{H}_{11})(\text{ClO}_4)\text{H}_2\text{O}$  and  $[\text{Cu}_5(\text{CN})_6(\text{dmf})_4]$  // *Inorg. Chem. Acta* – 1986. – V. 113. – P. L11–L12.
86. Németh, S., Simándi, L. I. Cobalt (II) ion catalyzed oxidative cyclization of o-Phenylenediamine in the presence of dioxygen synthesis of substituted 2H-benzimidazoles and 2, 3-diaminophenazine // *J. Mol. Catal.* – 1982. – V. 14. – N. 2. – P. 241–246.
87. Ghasemi, K., Rezvani, A. R., Shokrollahi, A., Razak, I. A., Refahi, M., Moghimi, A., Rosli, M. M. Copper (II) ion catalytic oxidation of o-phenylenediamine and characterization, X-ray crystal structure and solution studies of the final product  $[\text{DAPH}][\text{H}_3\text{O}][\text{Cu}(\text{dipic})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  // *J. Mol. Struct.* – 2015. – V. 1096. – P. 102–109.
88. Willstätter, R., & Pfannenstiel, A. Ueber die Oxydation des o-Phenylendiamins. // *Ber.* – 1905. – V. 38. – P. 2348.
89. Doyle, R. P., Kruger, P. E., Mackie, P. R., Nieuwenhuyzen, M. Phenazine-2, 3-diamine // *Acta Crystallogr. Sect. C: Struct. Chem.* – 2001. – V. 57. – N. 1. – P. 104–105.
90. Premasiri, A. H., Euler, W. B. Syntheses and characterization of poly (aminophenazines) // *Macromol. Chem. Phys.* – 1995. – V. 196. – N. 11. – P. 3655–3666.

91. Ferlin, F., Marini, A., Ascani, N., Ackermann, L., Lanari, D., Vaccaro, L. Heterogeneous Manganese-Catalyzed Oxidative C–H/C–O Cyclization to Access Pharmaceutically Active Compounds // *ChemCatChem*. – 2020. – V. 12. – N. 2. – P. 449–454.
92. Ferlin, F., Navarro, P. M. L., Gu, Y., Lanari, D., Vaccaro, L. Waste minimized synthesis of pharmaceutically active compounds via heterogeneous manganese catalysed C–H oxidation in flow // *Green Chem.* – 2020. – V. 22. – N. 2. – P. 397–403.
93. S. S. Ragab, A. A. Badawy and H. A. El Nazer, *J. Chin. Chem. Soc.* – 2019. – V. 66. – N. 7. – P. 719–724.
94. Dhara, A. K., Maity, S., Dhar, B. B. Visible-light-mediated synthesis of substituted phenazine and phenoxazinone using eosin y as a photoredox catalyst // *Org. Lett.* – 2021. – V. 23. – N. 9. – P. 3269–3273.
95. Tarcha, P. J., Chu, V. P., Whittern, D. 2, 3-Diaminophenazine is the product from the horseradish peroxidase-catalyzed oxidation of o-phenylenediamine // *Anal. Biochem.* – 1987. – V. 165. – N. 1. – P. 230–233.
96. Mekler, V. M., Bystriak, S. M. Application of o-phenylenediamine as a fluorogenic substrate in peroxidase-mediated enzyme-linked immunosorbent assay // *Anal. Chim. Acta* – 1992. – V. 264. – N. 2. – P. 359–363.
97. Leutbecher, H., Constantin, M. A., Mika, S., Conrad, J., Beifuss, U. A new laccase-catalyzed domino process and its application to the efficient synthesis of 2-aryl-1H-benzimidazoles // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – V. 52. – N. 5. – P. 604–607.
98. Sousa, A. C., Oliveira, M. C., Martins, L. O., Robalo, M. P. Towards the rational biosynthesis of substituted phenazines and phenoxazinones by laccases // *Green Chem.* – 2014. – V. 16. – N. 9. – P. 4127–4136.
99. Loveless, N. P., Brown, K. C., Horrocks, R. H. Rates of formation of some phenazines by cyclization of di- and monoimines of N-(2-aminophenyl)-p-benzoquinone // *J. Org. Chem.* – 1981. – V. 46. – N. 6. – P. 1182–1185.
100. Maynard, B. A., Tutson, C. D., Lynn, K. S., Pugh, C. W., Gordon, A. E. Actinide ( $\text{Th}_4^+$  and  $\text{UO}_2^{2+}$ ) assisted oxidative coupling of ortho-phenylenediamine in the presence of oxygen // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – V. 57. – N. 4. – P. 472–475.
101. Zhou, J., Ma, Z. Y., Shonhe, C., Ji, S. H., Cai, Y. R. TEMPO-catalyzed electrochemical dehydrogenative cyclocondensation of o-aminophenols: synthesis of aminophenoxazinones as antiproliferative agents // *Green Chem.* – 2021. – V. 23. – N. 21. – P. 8566–8570.
102. Sharma, D., Kotwal, N., Chauhan, P. Electro-oxidative synthesis of phenazines // *Org. Lett.* – 2023. – V. 25. – N. 20. – P. 3772–3777.

- 103.Sousa, A. C., Conceicao Oliveira, M., Martins, L. O., Robalo, M. P. A sustainable synthesis of asymmetric phenazines and phenoxazinones mediated by CotA-Laccase // *Adv. Synth. Catal.* – 2018. – V. 360. – N. 3. – P. 575–583
- 104.Ferlin Koepf, M., Lee, S. H., Brennan, B. J., Méndez-Hernández, D. D., Batista, V. S., Brudvig, G. W., Crabtree, R. H. Preparation of halogenated fluorescent diaminophenazine building blocks // *J. Org. Chem.* – 2015. – V. 80. – N. 20. – P. 9881–9888.
- 105.Liu X.W., Liu N.Y., Deng Y. Q., Wang S., Liu T., Tang Y. C., Chen Y. D., Lu J. L. Anticancer activity, topoisomerase I inhibition, DNA ‘light switch’ behavior and molecular docking of two ruthenium complexes containing phenazine ring // *J. Biomol. Struct. Dyn.* – 2021. – V. 39. – V. 16. – P. 5953–5962.
- 106.Sondhi S. M., Singh J., Roy P., Agrawal S. K., Saxena A. K. Conventional and microwave-assisted synthesis of imidazole and guanidine derivatives and their biological evaluation // *Med. Chem. Res.* – 2011. – V. 20. – N. 7. – P. 887–897.
- 107.Gobis, K., Foks, H., Bojanowski, K., Augustynowicz-Kopeć, E., Napiórkowska, A. Synthesis of novel 3-cyclohexylpropanoic acid-derived nitrogen heterocyclic compounds and their evaluation for tuberculostatic activity // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – V. 20. – N. 1. – P. 137–144.
- 108.Shi, B., Zhang, P., Wei, T., Yao, H., Lin, Q., Liu, J., Zhang, Y. A., Reversible fluorescent chemosensor for mercury ions based on 1*H*-imidazo [4, 5-*b*] phenazine derivatives // *Tetrahedron* – 2013. – V. 69. – N. 37. – P. 7981–7987.
- 109.Gao, G. Y., Qu, W. J., Shi, B. B., Zhang, P., Lin, Q., Yao, H., Zhang Y. M. Wei, T. B. A highly selective fluorescent chemosensor for iron ion based on 1*H*-imidazo [4, 5-*b*] phenazine derivative // *Spectrochim. Acta. A* – 2014. – V. 121. – P. 514–519.
- 110.Wei, T., Zhang, H., Li, W., Qu, W., Su, J., Lin, Q., Zhang Y. M., Yao, H. Sensitive and Selective Fluorescent and Colorimetric Sensor for Ag<sup>+</sup> Based on the Supramolecular Self-Assembly in Semi-Water // *Chin. J. Chem.* – 2017. – V. 35. – N. 8. – P. 1311–1316.
- 111.Zhang, H. L., Wei, T. B., Li, W. T., Qu, W. J., Leng, Y. L., Zhang, J. H., Zhang, Y. M., Yao, H. Phenazine-based colorimetric and fluorescent sensor for the selective detection of cyanides based on supramolecular self-assembly in aqueous solution. *Spectrochim. Acta. A* – 2017. – V. 175. – P. 117–124.
- 112.Dongare, P. R., Gore, A. H., Kolekar, G. B., Ajalkar, B. D. A Phenazine based colorimetric and fluorescent chemosensor for sequential detection of Ag<sup>+</sup> and I<sup>−</sup> in aqueous media – *Luminescence* – 2020. – V. 35. – N. 2. – P. 231–242.
- 113.Hu J. Y., Liu R., Zhu X. L., Cai X., Zhu H. J., A highly efficient and selective probe for F detection based on 1*H*-imidazo[4,5-*b*]phenazine derivative // *Chin. Chem. Lett.* – 2015. – V. 26. – P. 339–342.

- 114.A. Carta, A. Bua, P. Corona, S. Piras, I. Briguglio, P. Mollicotti, S. Zanetti, E. Laurini, S. Aulic, M. Fermeglia, S. Pricl, Design, synthesis and antitubercular activity of 4-alkoxy-triazoloquinolones able to inhibit the M. tuberculosis DNA gyrase // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – V. 161. – P. 399–415.
- 115.D. Chen, Y. Zhou, H. Zhou, S. Liu, Q. Liu, K. Zhang, Y. Uozumi, Metal-free Reduction of Nitro Aromatics to Amines with  $B_2(OH)_4/H_2O$  // *Synlett.* – 2018. – V. 29. – P. 1765–1768.
- 116.Makarov, A. G., Selikhova, N. Yu., Makarov, A. Yu., Malkov, V. S., Bagryanskaya, I. Yu., Gatilov, Yu. V., Knyazev, A. S., Slizhov, Yu. G., Zibarev, A. V. New fluorinated 1,2-diaminoarenes, quinoxalines, 2,1,3-arenothia(selena)diazoles and related compounds // *J. Fluor. Chem.* – 2014. – V. 165. – P. 123–31.
- 117.Finger, G. C., Reed, F. H., Finnerty, J. L., Aromatic fluorine compounds. V. 1,3,5-Trifluorobenzene // *J. Am. Chem. Soc.* – 1951. – V. 73. – P. 153–155.
- 118.N. Wang, Z. Chen, W. Wei, Z. Jiang, Fluorinated Benzothiadiazole-Based Conjugated Polymers for HighPerformance Polymer Solar Cells without Any Processing Additives or Post-treatments // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – V. 135. – P. 17060–17068.
- 119.Kharitonova, M. I., Fateev, I. V., Kayushin, A. L., Konstantinova, I. D., Kotovskaya, S. K., Andronova, V. L., Galegov, G. A., Charushin, V. N., Miroshnikov, A. I., Chemoenzymic Synthesis and Antiherpes Activity of 5-Substituted 4,6-Difluorobenzimidazoles Ribo- and 2'-Deoxyribonucleosides// *Synthesis* – 2016. – V. 48. – P. 394–406.
- 120.Zibarev, A. V., Miller, A. O. Cyclic aryleneazachalcogenenes. Part III [1] synthesis of polyfluorinated 2, 1, 3-benzothia(selena) diazoles // *J. Fluor. Chem.* – 1990. – V. 50. – P. 359–363.
- 121.Chauhan, S. M. S., Bisht, T., Garg, B. Anion sensing by Phenazine-based urea/thiourea receptors // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – V. 49. – P. 6646–6649.
- 122.Reed, A. E., Curtiss, L. A., Weinhold, F. Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint // *Chem. Rev.* – 1988. – V. 88. – N. 6. – P. 899–926.
- 123.Ma, X. F., Wang, Z., Chen, X. L., Kurmoo, M., Zeng, M. H. Ligand effect on the single-molecule magnetism of tetranuclear Co(II) cubane // *Inorg. Chem.* – 2017. – V. 56. – N. 24. – P. 15178–15186.
- 124.Chen, B. T., Morlanes, N., Adogla, E., Takanabe, K., Rodionov, V. O. An efficient and stable hydrophobic molecular cobalt catalyst for water electro-oxidation at neutral Ph // *ACS Cat.* – 2016. – V. 6. – N. 7 – P. 4647–4652.
- 125.Patalag, L. J., Jones, P. G., Werz, D. B. BOIMPYs: Rapid access to a family of red-emissive fluorophores and NIR dyes // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2016. – V. 55. – N. 42. – P. 13340–13344.
- 126.Sharma, P., Srinivasa Reddy, T., Thummuri, D., Senwar, K. R., Kumar, N. P., Naidu, V. G. M., Bhargava, S. K., Shankaraiah, N. Synthesis and biological evaluation of new benzimidazole-



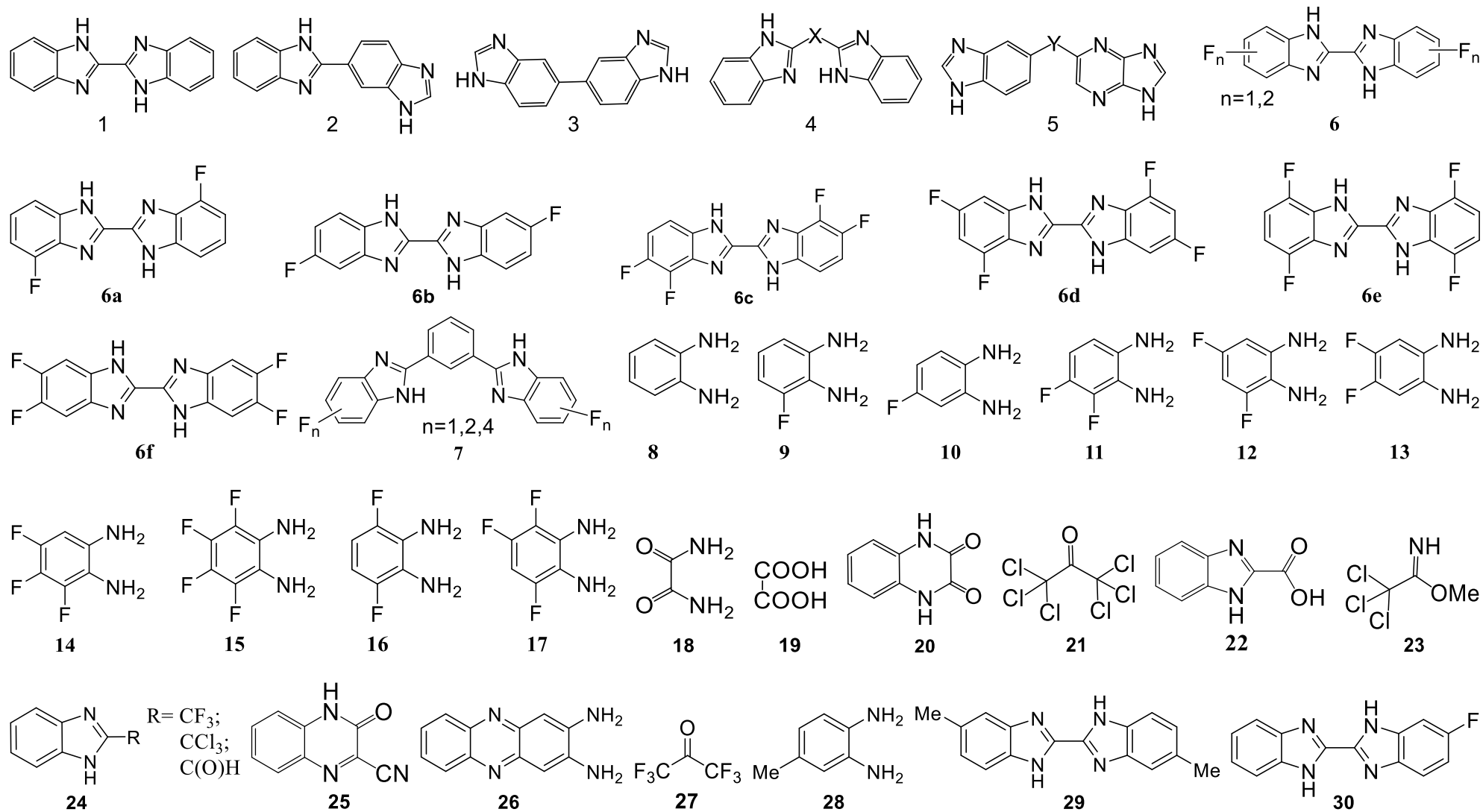
- thiazolidinedione hybrids as potential cytotoxic and apoptosis inducing agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – V. 124. – P. 608–621.
127. Alasmay, F. A. S., Snelling, A. M., Zain, M. E., Alafeefy, A. M., Awaad, A. S., Karodia, N. Synthesis and evaluation of selected benzimidazole derivatives as potential antimicrobial agents // *Molecules* – 2015. – V. 20. – N. 8. – P. 15206–15223.
128. Shang, Y., Hao, Q., Jiang, K., He, M., Wang, J. Discovery of heterocyclic carbohydrazide derivatives as novel selective fatty acid amide hydrolase inhibitors: design, synthesis and anti-neuroinflammatory evaluation // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2020. – V. 30. – N. 10. – P. 127118.
129. Ryabukhin, D. S., Turdakov, A. N., Soldatova, N. S., Kompanets, M. O., Ivanov, A. Y., Boyarskaya, I. A., Vasilyev, A. V. Reactions of 2-carbonyl- and 2-hydroxy(or methoxy)alkyl-substituted benzimidazoles with arenes in the superacid  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ . NMR and DFT studies of dicationic electrophilic species // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2019. – V. – 15. – P. 1962–1973.
130. Patalag, L. J., Loch, M., Jones, P. G., Werz, D. B. Exploring the  $\pi$ -system of the (aza-)BOIMPY scaffold: Electron-rich pyrrole moieties working in concert with electron-depleted meso-positions // *J. Org. Chem.* – 2019. – V. 84. – P. 7804–7814.
131. Wang, S., Guan, L., Zang, J., Xing, K., Zhang, J., Liu, D., Zhao, L. Structure-based design of novel benzimidazole derivatives as Pin1 inhibitors // *Molecules* – 2019. – V. 24. – N. – P. 1198.
132. Qin, H., Miao, Y., Xu, J., Bi, Q., Qu, W., Liu, W., Sun, H. A facile and efficient [4+ 2] annulation reaction of sulfur ylides: Access to N-fused benzimidazoles // *Org. Chem. Front.* – 2019. – V. 6. – N. 2. – P. 205–208.
133. Zheng, H. L., Chen, X. L., Li, T., Yin, Z., Zhang, Y., Kurmoo, M., Zeng, M. H. Manipulating Clusters by Use of Competing N, O-Chelating Ligands: A Combined Crystallographic, Mass Spectrometric, and DFT Study // *Chem. Eur. J.* – 2018. – V. 24. – N. 31. – P. 7906–7912.
134. Wang, W., Xu, D., Sun, Q., Sun, W. Efficient aliphatic C-H bond oxidation catalyzed by manganese complexes with hydrogen peroxide // *Chem. Asian J.* – 2018. – V. 13. – P. 2458–2464.
135. Benzimidazole chiral heterocyclic compound as well as preparation method and application thereof, Qiu, L. Q., Jiang, X. D. Patent CN 109336887 A.
136. Allen, F. H., Kennard, O., Watson, D. G., Brammer, L., Orpen, A. G., & Taylor, R. Tables of Bond Lengths determined by X-Ray and Neutron Diffraction. Part I. Bond Lengths in Organic Compounds // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* – 1987. – P. S1–S19.
137. Marinescu, M. Chemistry and applications of benzimidazole and its derivatives, IntechOpen, London, UK, 2019.
138. Vestergaard, A.A. Benzimidazole: preparation and applications, Nova Science Publishers. NY, USA, 2020.
139. Rajasekhar, S., Maiti, B.; Balamurali, M.M., Chanda, K. Synthesis and medicinal applications of

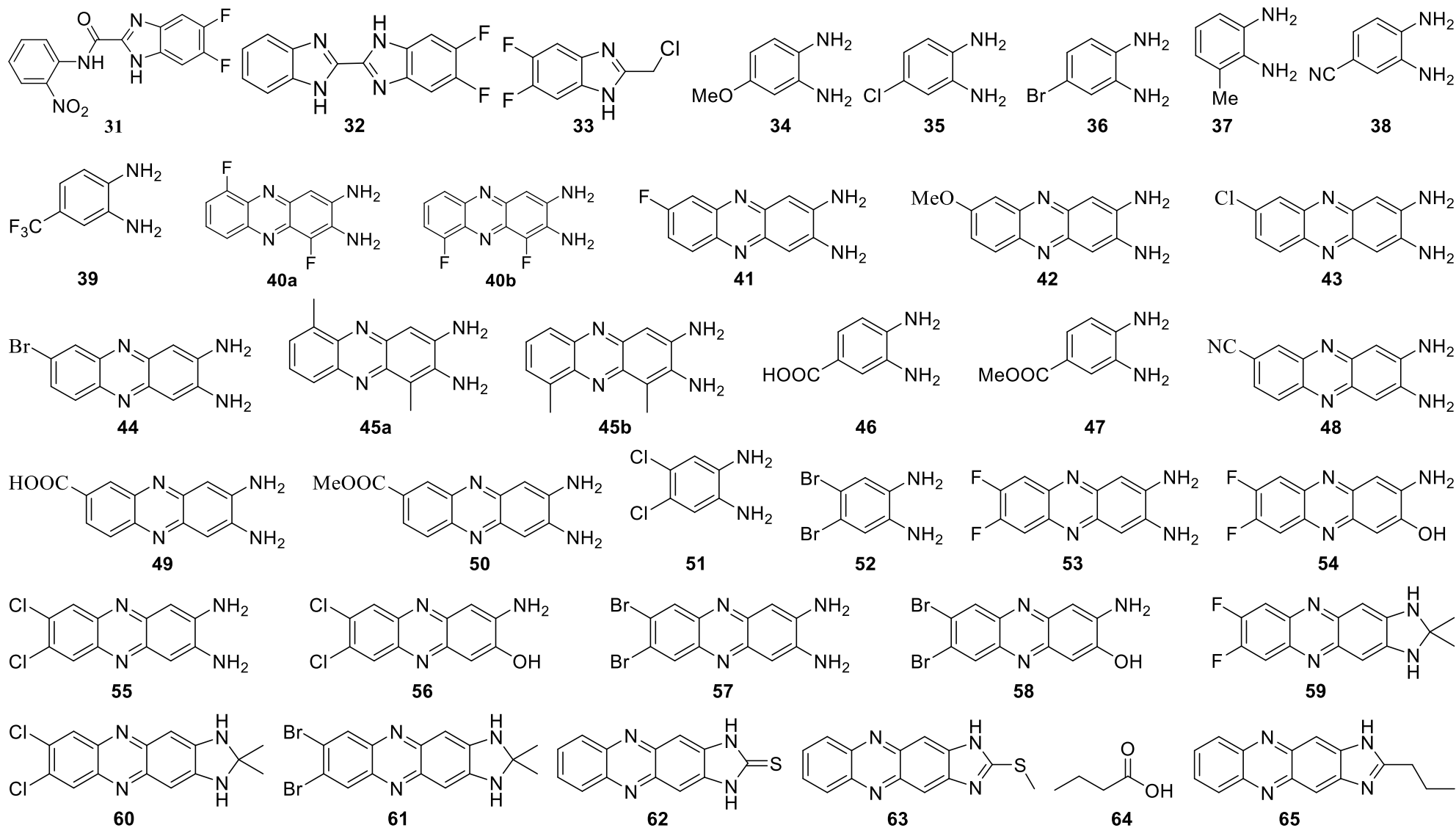
- benzimidazoles: an overview // *Curr. Org. Synth.* – 2017. – V. 14. – N. 1. – P. 40–60.
140. Li, J., Hu, Q., Yu, X., Zeng, Y., Cao, C., Liu, X., Pan, Z. Junbo Li, Qihui Hu, Xianglin Yu, Yang Zeng, Cancan Cao, Xiwen Liu, Jia Guo, Zhiquan Pan, A Novel Rhodamine-Benzimidazole Conjugate as a Highly Selective Turn-on Fluorescent Probe for  $\text{Fe}^{3+}$  // *J. Fluoresc.* – 2011. – V. 21. – P. 2005–2013.
141. Reddy, V. M., Reddy, K. R. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel 4-(1H-Benz[d]imidazol-2-yl)-1,3-thiazol-2-amines // *Chem. Pharm. Bull.* – 2010. – V. 58. – N. 7. – P. 953–956.
142. Reddy, V. M., Reddy, K. R. Synthesis and Antibacterial Activity of Some Novel 6-(1H-Benz[d]imidazol-2-yl)-8-(5-nitro-2-furyl)-3-(4-pyridyl)-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazepines // *Chem. Pharm. Bull.* – 2010. – V. 58. – N. 8. – P. 1081–1084.
143. Sood, S., Bala, R., Kumar, V., Singh, N., Singh, K. Iodine mediated synthesis of thiabendazole derivatives and their antimicrobial evaluation // *Current Bioactive Compounds* – 2018. – V. 14. – N. 3. – P. 273–277.
144. Wang, X., Chen, Y. F., Yan, W., Cao, L. L., & Ye, Y. H. Synthesis and biological evaluation of benzimidazole phenylhydrazone derivatives as antifungal agents against phytopathogenic fungi // *Molecules* – 2016. – V. 21. – N. 11. – P. 1574.
145. Kone, A., Ouattara, M., Zon, D., Chany, A. C., Collet, S., Sissouma, D., Adjou, A. Synthesis and cytotoxic activities of 3-benzimidazolyl-chalcones derivatives // *World J. Pharm. Res.* – 2018. – V. 7. – N. 3. – P. 1589–1601.
146. Ooi, H. C., Suschitzky, H. Practicable syntheses of 2-hydroxymethyl-substituted benzimidazoles and 2-formylbenzimidazole // *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1: Org. and Bio-Org. Chem.* – 1982. – V. 12. – P. 2871–2875.
147. Dubey, P. K., Kumar, C. R., Babu, B. Solid phase synthesis of benzimidazole ketones and benzimidazole chalcones under solvent-free conditions // *Indian J. Chem. Sec. B* – 2003. – V. 42B. – N. 12. – P. 3128–3130.
148. Ramaiah, K., Dubey, P. K., Ramanatham, J., Kumar, C. R., Grossert, J. S. Benzimidazolium dichromates: efficient reagents for selective oxidation of alcohols to carbonyl compounds // *Indian J. Chem. Sec. B* – 2003. – V. 42B. – N. 7. – P. 1765–1767.
149. Ruthenium complex and preparation method and application thereof, Liu, S., Pan, R., Li, G., Su, W., Patent CN 2017/107445998, FAMING ZHUANLI SHENQING.
150. Nieto, C. I., Cabildo, P., García, M. Á., Claramunt, R. M., Alkorta, I., Elguero, J. An experimental and theoretical NMR study of NH-benzimidazoles in solution and in the solid state: proton transfer and tautomerism // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2014. – V. 10. – N. 1. – P. 1620–1629.

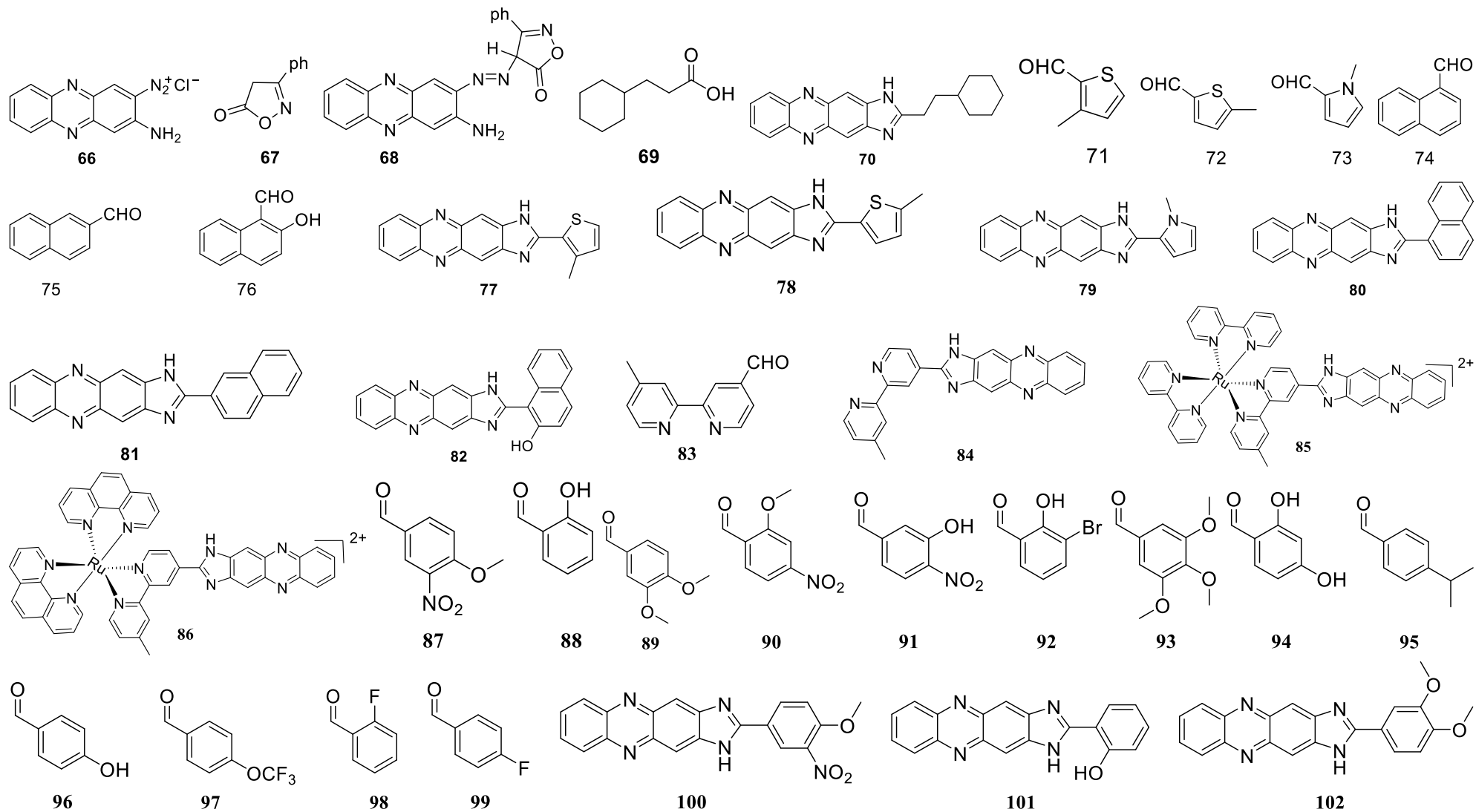
151. West, S. M., Tran, D. K., Guo, J., Chen, S. E., Ginger, D. S., Jenekhe, S. A. Phenazine-substituted poly (benzimidazobenzophenanthrolinedione): electronic structure, thin film morphology, electron transport, and mechanical properties of an n-type semiconducting ladder polymer // *Macromolecules* – 2023. – V. 56. – P. 2081–2091.
152. Laev, S. S., Gurskaya, L. Yu., Selivanova, G. A., Beregovaya, I. V., Shchegoleva, L. N., Vasil'eva, N. V., Shakirov, M. M., Shteingarts, V. D. N-Acetylation as a means to activate polyfluoroarylamines for selective ortho-hydrodefluorination by zinc in aqueous ammonia: a concise route to polyfluorobenzo azaheterocycles // *Eur. J. Org. Chem.* – 2007. – P. 306–316.
153. Селивонова Г. А., Покровский, Л. М., Штейнгарц, В. Д. Каталитический и некаталитический аммонолиз полифторированных 1,3-дихлорбензолов // *ЖОрХ.* – 2002, – Т. 38. – В. 7. – С. 1066–1072.
154. Liu, Q., Ci, C., Zhao, H., Xie, R., Jiang, H., Zhang, M. Direct access to functional phenazines via oxidative annulation of anilines and o-phenylenediamines with a reusable cobalt catalyst // *Green Chem.* – 2023. – V. 25. – N. 2. – P. 678–683.
155. Andreev, R. V., Beregovaya, I. V., Shchegoleva, L. N., Fragmentation of intermediate radical anions determines the main features of the hydrodefluorination of isomeric perfluoroxylene. Quantum chemical substantiation // *J. Fluor. Chem.* – 2002. – V. 257–258. – P. 109976.
156. Chai, J. D., Head-Gordon, M. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2008. – V. 10. – P. 6615–6620.
157. Fu, M., Ji, X., Li, Y., Deng, G. J., Huang, H. Visible-light-induced aerobic oxidative desulfurization of 2-mercaptobenzimidazoles via a sulfinyl radical // *Green Chem.* – 2020. – V. 22. – N. 17. – P. 5594–5598.
158. Amer, A. M., El-Bahnasawi, A. A., Mahran, M. R., & Lapib, M. Zur Synthese von Pyrazino [2, 3-b] phenazin-und 1 H-Imidazo [4, 5-b] phenazinderivaten // *Monatshefte für Chemie* – 1999. – V. 130. – P. 1217–1225.
159. Matsuura, Y., Onda, A., Ogo, S., Yanagisawa, K. Acrylic acid synthesis from lactic acid over hydroxyapatite catalysts with various cations and anions // *Catal. Today* – 2014. – V. 226. – P. 192–197.
160. Sad, M. E., Peña, L. G., Padró, C. L. Apesteguia, C. R. Selective synthesis of acetaldehyde from lactic acid on acid zeolites // *Catal. Today* – 2018. – V. 302. – P. 203–209.
161. Hu, Y. L., Lu, M., Liu, Q. F., Ge, Q. Improved Preparation of 3,3',4,4'-Tetramethyldiphenylethane by Self Coupling Reaction in Aqueous Media // *J. Chin. Chem. Soc.* – 2009. – V. 56. – N. 5. – P. 1056–1063.

162. Hu, Y. L., Lu, M., Liu, Q. F., Wei, W., Liu, X. A highly efficient synthetic method for the preparation of 3, 4-dimethylbenzaldehyde from o-xylene in aqueous media // *J. Iran. Chem. Soc.* – 2010. – V. 7. – N. 2. – P. 487–494.
163. Carelli, V., Liberatore, F., Scipione, L., Di Rienzo, B., Tortorella, S. Dithionite adducts of pyridinium salts: regioselectivity of formation and mechanisms of decomposition // *Tetrahedron* – 2005. – V. 61. – N. 43. – P. 10331–10337.
164. Renno, G., Zhang, Q. X., Frontera, A., Sakai, N., Matile, S. A Fluorogenic Substrate for Quinoline Reduction: Pnictogen-Bonding Catalysis in Aqueous Systems // *Helv. Chim. Acta.* – 2024. – V. 107. – P. e202400015.
165. Jagtap, R., Nishioka, Y., Geddis, S., Irie, Y., Masaaki, F., Kobori, Y., Kanai, M. Double hydrogen atom transfer strategy for catalytic acceptorless dehydrogenation of cycloalkanes // *ChemRxiv.* – 2024. – P. 1–7.
166. Uhlig, F. Polyphosphorsäure-ein neues Cyclisierungsmittel in der präparativen organischen Chemie // *Angew. Chem.* – 1954. – V. 66. – N. 15. – P. 435–436.
167. Fifolt, M. J., Sojka, S. A., Wolfe, R. A., Hojnicki, D. S. A chemical shift additivity method for the prediction of fluorine-19 chemical shifts in fluoroaromatic compounds // *J. Org. Chem.* – 1989. – V. 54. – P. 301–3023.
168. AmiĆ, A., Molnar, M. An Improved and Efficient N-acetylation of Amines Using Choline Chloride Based Deep Eutectic Solvents // *Org. Prep. Proced. Int.* – 2017. – V. 49. – P. 249–257.
169. Jadhav, G. R., Shaikh, M. U., Kale, R. P., Shiradkar, M. R., Gill, C. H. SAR study of clubbed [1, 2, 4]-triazolyl with fluorobenzimidazoles as antimicrobial and antituberculosis agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – V. 44. – N. 7. – P. 2930–2935.
170. Uchida, M., Morita, S., Chihiro, M., Kanbe, T., Yamasaki, K., Yabuuchi, Y., Nakagawa, K. Studies on Proton Pump Inhibitors. I.: Synthesis of 8-[(2-Benzimidazolyl) sulfinyl]-5,6,7,8-tetrahydroquinolines and Related Compounds // *Chem. Pharm. Bull.* – 1989. – V. 37. – N. 6. – P. 1517–1523.
171. Regioselective nitration process for the preparation of 3,4,5-trifluoronitrobenzene from 2,3,4-trifluoroaniline, Natesan, S., Mohammed, A.R. Patent WO 2004/037765 A1.
172. Leyva, S., Castanedo, V., Leyva, E. Synthesis of novel fluorobenzofuroxans by oxidation of anilines and thermal cyclization of arylazides // *J. Fluor. Chem.* – 2003. – V. 121. – N. 2. – P. 171–175.
173. Liu, R., Tzounopoulos, T., Wipf, P. Synthesis and optimization of Kv7 (KCNQ) potassium channel agonists: the role of fluorines in potency and selectivity // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2019. – V. 10. – P. 929–935.

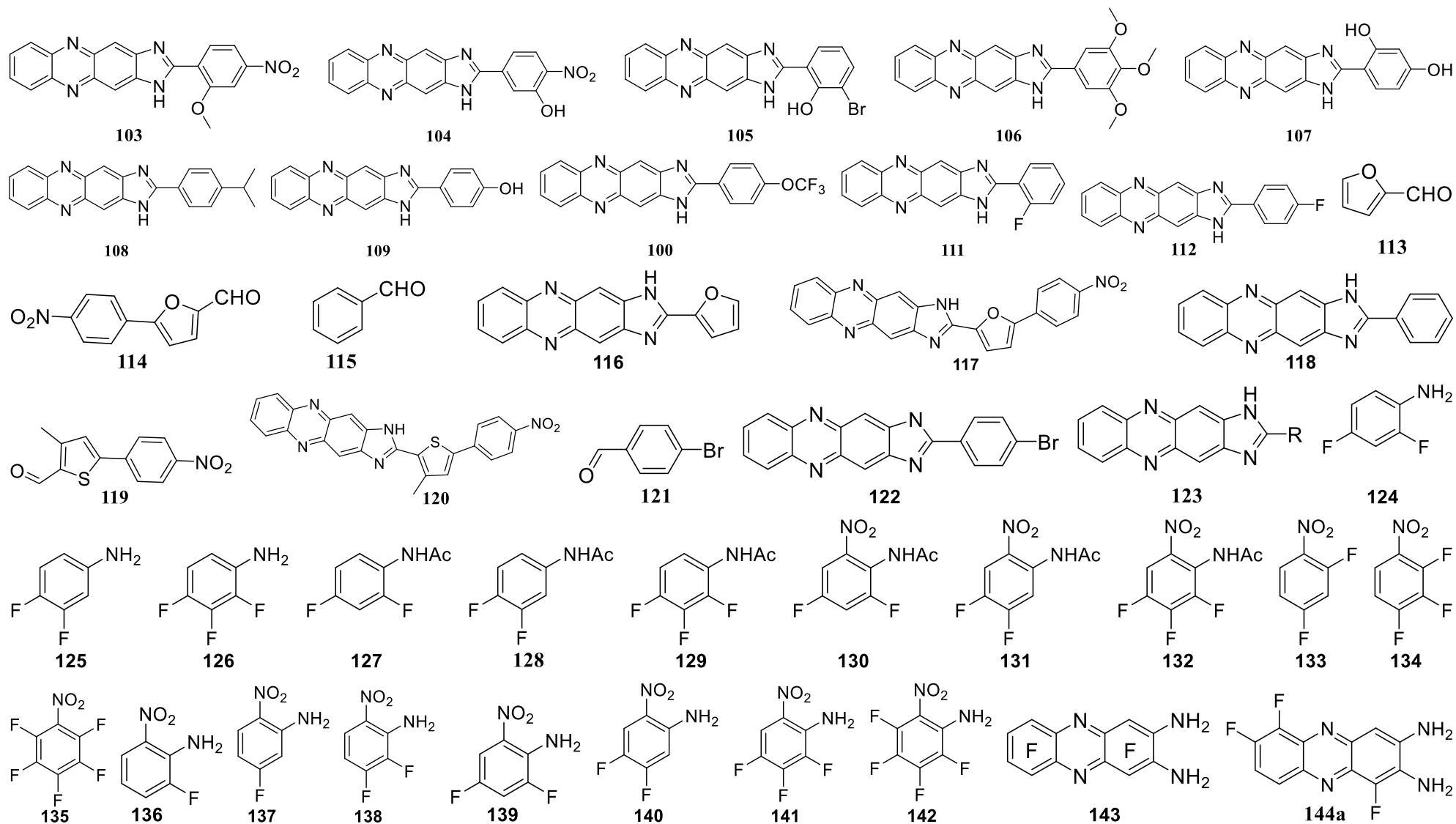
174. Ji, P., Atherton, J. H., Page, M. I. The kinetics and mechanisms of aromatic nucleophilic substitution reactions in liquid ammonia // J. Org. Chem. – 2011. – V. 76. – N. 9. – P. 3286–3295.
175. Fluorinated 2-Amino-4-(Benzylamino)Phenylcarbamate Derivatives, Duggan, M. E., Furuya, T., Edwards, D. S., Purohit, A. Patent US 2013/0287686A1.
176. Chen, H., Nilsen, C. N., Choudhury, A., Sorgi, K. L. A safe and convenient synthesis of 4-benzyloxy-3-chloroaniline // ARKIVOC – 2008. – V. 14. – P. 1–6.
177. Balcom, D., Furst, A. Reductions with Hydrazine Hydrate Catalyzed by Raney Nickel. I. Aromatic Nitro Compounds to Amines // J. Am. Chem. Soc. – 1953. – V. 75. – N. 17. – P. 4334.
178. Sposob otrzymywania 2,2'-bibenzimidazolu, mądrzak-Litwa, I., Borowiak-Resterna, A. Patent PL2018/228254 B1, POLITECHNIKA POZNANSKA.

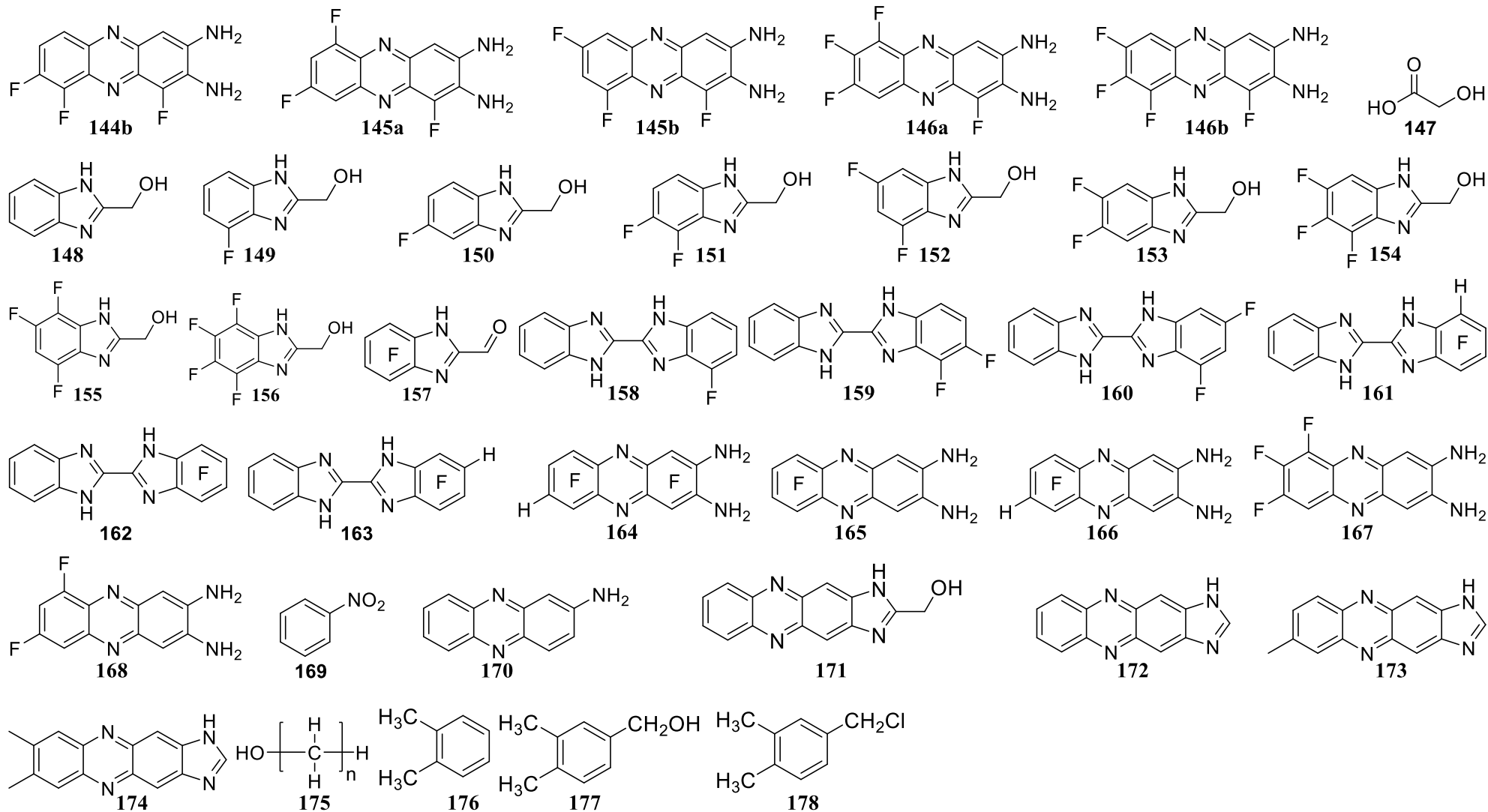












## Приложение

Таблица 1. Расчетные и экспериментальные химические сдвиги  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  и  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , м.д.). Разница ( $\Delta$ ) в химическом сдвиге для изомеров а и б.

|                         |       | Атом и Положение |         |         |         |         |         |         |         |           |           |           |             |
|-------------------------|-------|------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|-----------|-----------|-----------|-------------|
|                         |       | C1               | C2      | C3      | C4      | C6      | C7      | C8      | C9      | C4a       | C5a       | C9a       | C10a        |
|                         |       | $\Delta$         |         |         |         |         |         |         |         |           |           |           |             |
|                         |       | aC1-bC1          | aC2-bC2 | aC3-bC3 | aC4-bC4 | aC6-bC9 | aC7-bC8 | aC8-bC7 | aC9-bC6 | aC4a-bC4a | aC5a-bC9a | aC9a-bC5a | aC10a-bC10a |
| <b>10a</b>              | расч. | 142.42           | 132.16  | 145.21  | 102.98  | 156.93  | 112.34  | 126.57  | 124.3   | 137.64    | 131.98    | 139.72    | 130.63      |
| <b>10b</b>              | расч. | 142.86           | 131.81  | 145.56  | 102.48  | 123.87  | 127.3   | 111.82  | 157.36  | 138.77    | 141.06    | 130.63    | 129.54      |
| <b>10a</b>              | экс.  | 138.34           | 130.45  | 144.69  | 98.11   | 156.28  | 110.67  | 125.75  | 124.27  | 139.48    | 131.13    | 140.42    | 131.93      |
| <b>10b</b>              | экс.  | 138.62           | 130.34  | 144.86  | 97.81   | 123.97  | 126.28  | 110.3   | 156.6   | 140.22    | 141.51    | 130.07    | 131.21      |
| $\Delta$ <b>10a-10b</b> | расч. | -0.44            | 0.35    | -0.35   | 0.5     | -0.43   | 0.52    | -0.73   | 0.43    | -1.13     | 1.35      | -1.34     | 1.09        |
| $\Delta$ <b>10a-10b</b> | экс.  | -0.28            | 0.11    | -0.17   | 0.3     | -0.32   | 0.37    | -0.53   | 0.3     | -0.74     | 1.06      | -1.09     | 0.72        |
| <b>12a</b>              | расч. | 142.61           | 131.85  | 146.04  | 102.37  | 143.66  | 149.12  | 117.89  | 124.74  | 137.93    | 132.45    | 136.33    | 130.19      |
| <b>12b</b>              | расч. | 142.39           | 132.73  | 145.19  | 102.83  | 124.25  | 118.56  | 148.72  | 144.05  | 138.2     | 137.67    | 131.02    | 129.76      |
| <b>12a</b>              | экс.  | 138.34           | 130.29  | 145.56  | 97.63   | 142.31  | 147.02  | 116.91  | 124.68  | 139.72    | 131.63    | 136.76    | 131.63      |
| <b>12b</b>              | экс.  | 138.32           | 131.24  | 144.65  | 97.89   | 124.35  | 117.45  | 146.75  | 142.67  | 139.82    | 137.82    | 130.54    | 131.4       |
| $\Delta$ <b>12a-12b</b> | расч. | 0.22             | -0.88   | 0.85    | -0.46   | -0.39   | 0.4     | -0.67   | 0.49    | -0.27     | 1.43      | -1.34     | 0.43        |
| $\Delta$ <b>12a-12b</b> | экс.  | 0.02             | -0.95   | 0.91    | -0.26   | -0.36   | 0.27    | -0.54   | 0.33    | -0.1      | 1.09      | -1.06     | 0.23        |
| <b>13a</b>              | расч. | 141.94           | 133.01  | 144.8   | 103.31  | 157.33  | 104.85  | 160.48  | 107.7   | 137.17    | 129.68    | 139.19    | 131.13      |
| <b>13b</b>              | расч. | 143.04           | 131.46  | 146.33  | 101.92  | 107.4   | 160.95  | 104.24  | 157.8   | 139.34    | 140.62    | 128.33    | 129.17      |
| <b>13a</b>              | экс.  | 138.15           | 131.46  | 144.59  | 98.41   | 156.94  | 103.26  | 159.34  | 107.3   | 139.24    | 128.7     | 139.91    | 132.52      |
| <b>13b</b>              | экс.  | 138.78           | 130.27  | 145.85  | 97.5    | 106.9   | 159.68  | 102.86  | 157.3   | 140.91    | 141.02    | 127.63    | 131.09      |
| $\Delta$ <b>13a-13b</b> | расч. | -1.1             | 1.55    | -1.53   | 1.39    | -0.47   | 0.61    | -0.47   | 0.3     | -2.17     | 1.35      | -1.43     | 1.96        |
| $\Delta$ <b>13a-13b</b> | экс.  | -0.63            | 1.19    | -1.26   | 0.91    | -0.36   | 0.4     | -0.34   | 0.4     | -1.67     | 1.07      | -1.11     | 1.43        |
| <b>15a</b>              | расч. | 142.16           | 132.64  | 145.61  | 102.75  | 145.02  | 141.56  | 151.36  | 108.92  | 137.53    | 129.86    | 134.63    | 130.81      |
| <b>15b</b>              | расч. | 142.62           | 132.31  | 145.94  | 102.32  | 108.6   | 151.78  | 141.11  | 145.44  | 138.92    | 136.03    | 128.47    | 129.49      |
| <b>15a</b>              | экс.  | 138.01           | 130.86  | 145.07  | 97.73   | 143.5   |         | 149.36  | 108.37  | 139.26    | 128.7     | 134.91    | 132.02      |
| <b>15b</b>              | экс.  | 138.28           | 130.77  | 145.2   | 97.46   | 107.98  | 149.68  |         | 143.87  | 140.36    | 136.02    | 127.57    | 130.97      |
| $\Delta$ <b>15a-15b</b> | расч. | -0.46            | 0.33    | -0.33   | 0.43    | -0.42   | 0.45    | -0.42   | 0.32    | -1.39     | 1.39      | -1.4      | 1.32        |
| $\Delta$ <b>15a-15b</b> | экс.  | -0.27            | 0.09    | -0.13   | 0.27    | -0.37   |         | -0.32   | 0.39    | -1.1      | 1.13      | -1.11     | 1.05        |

Продолжение таблицы 1.

|                  |       | Атом и Положение        |                         |         |           |                         |                         |         |                           |                           |                           |                           |         |
|------------------|-------|-------------------------|-------------------------|---------|-----------|-------------------------|-------------------------|---------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------|
|                  |       | N2 (2-NH <sub>2</sub> ) | N3 (3-NH <sub>2</sub> ) | N5      | N10       | H2 (2-NH <sub>2</sub> ) | H3 (3-NH <sub>2</sub> ) | H4      | H6 or F6                  | H7 or F7                  | H8 or F8                  | H9 or F9                  | F1      |
|                  |       | Δ                       |                         |         |           |                         |                         |         |                           |                           |                           |                           |         |
|                  |       | aN2-bN2                 | aN3-bN3                 | aN5-bN5 | aN10-bN10 | aH2-bH2                 | aH3-bH3                 | aH4-bH4 | aH6-bH9<br>или<br>aF6-bF9 | aH7-bH8<br>или<br>aF7-bF8 | aH8-bH7<br>или<br>aF8-bF7 | aH9-bH6<br>или<br>aF9-bF6 | aF1-bF1 |
| <b>10a</b>       | расч. | 58.33                   | 72.52                   | 289.31  | 290.31    | 4.69 и 3.77             | 4.33 и 4.55             | 7.28    | 32.83                     | 7.45                      | 7.73                      | 7.96                      | 4.25    |
| <b>10b</b>       | расч. | 57.70                   | 73.05                   | 298.92  | 281       | 3.71 и 4.68             | 4.56 и 4.39             | 7.22    | 7.89                      | 7.74                      | 7.45                      | 33.26                     | 4.98    |
| <b>10a</b>       | экс.  | 58.8                    | 71                      | 289.3   | 290.4     | 6.39                    | 6.67                    | 6.85    | 35.84                     | 7.42                      | 7.55                      | 7.83                      | 6.94    |
| <b>10b</b>       | экс.  | 58.5                    | 71.3                    | 300.2   |           | 6.38                    | 6.68                    | 6.82    | 7.75                      | 7.56                      | 7.41                      | 36.22                     | 7.12    |
| <b>Δ 10a-10b</b> | расч. | 0.63                    | -0.53                   | -9.61   | 9.31      | 0.04                    | -0.04                   | 0.06    | 0.43                      | 0                         | -0.01                     | 0.07                      | -0.73   |
| <b>Δ 10a-10b</b> | экс.  | 0.3                     | -0.3                    | -10.9   |           | 0.01                    | -0.01                   | 0.03    | -0.38                     | 0.01                      | -0.01                     | 0.08                      | -0.18   |
| <b>12a</b>       | расч. | 57.93                   | 72.52                   | 285.63  | 292.26    | 4.67 и 3.73             | 4.41 и 4.60             | 7.25    | 7.45                      | 26.42                     | 7.62                      | 7.98                      | 4.9     |
| <b>12b</b>       | расч. | 59.13                   | 73.05                   | 300.93  | 277.39    | 3.81 и 4.72             | 4.55 и 4.33             | 7.22    | 7.91                      | 7.63                      | 25.36                     | 7.91                      | 4.35    |
| <b>12a</b>       | экс.  | 58.8                    | 71                      | 284.9   | 291.6     | 6.38                    | 6.79                    | 6.84    | 8.53                      | 23.45                     | 7.68                      | 7.87                      | 7.08    |
| <b>12b</b>       | экс.  | 60.7                    | 71.3                    | 301.4   |           | 6.50                    | 6.67                    | 6.82    | 7.8                       | 7.69                      | 22.95                     | 9.38                      | 6.63    |
| <b>Δ 12a-12b</b> | расч. | -1.2                    | 1.09                    | -15.3   | 14.87     | -0.07                   | 0.07                    | 0.03    | -0.46                     | 1.06                      | -0.01                     | 0.07                      | 0.55    |
| <b>Δ 12a-12b</b> | экс.  | -1.9                    | 1.9                     | -16.5   |           | -0.12                   | 0.06                    | 0.02    | -0.85                     | 0.50                      | -0.01                     | 0.07                      | 0.45    |
| <b>13a</b>       | расч. | 59.7                    | 73.82                   | 291.25  | 286.84    | 4.73 и 3.85             | 4.27 и 4.53             | 7.27    | 39.27                     | 7.28                      | 53.47                     | 7.57                      | 3.71    |
| <b>13b</b>       | расч. | 57.21                   | 72.73                   | 295.33  | 282.81    | 3.66 и 4.65             | 4.61 и 4.47             | 7.16    | 7.48                      | 54.28                     | 7.26                      | 39.74                     | 5.69    |
| <b>13a</b>       | экс.  | 61                      | 73.2                    | 290.5   |           | 6.52                    | 6.66                    | 6.84    | 40.41                     | 7.58                      | 51.81                     | 7.62                      | 6.63    |
| <b>13b</b>       | экс.  | 58.5                    | 71.3                    | 296.8   |           | 6.37                    | 6.80                    | 6.79    | 7.52                      | 52.43                     | 7.56                      | 40.8                      | 7.36    |
| <b>Δ 13a-13b</b> | расч. | 2.49                    | -2.22                   | -4.08   | 4.03      | 0.14                    | -0.14                   | 0.11    | -0.47                     | 0.02                      | -0.81                     | 0.09                      | -1.98   |
| <b>Δ 13a-13b</b> | экс.  | 2.5                     | -2.7                    | -6.3    |           | 0.15                    | -0.14                   | 0.05    | -0.39                     | 0.02                      | -0.62                     | 0.1                       | -0.73   |
| <b>15a</b>       | расч. | 59.23                   | 72.12                   | 287.75  | 288.79    | 4.71 и 3.81             | 4.36 и 4.58             | 7.25    | 12.97                     | 6.19                      | 30.97                     | 7.71                      | 4.44    |
| <b>15b</b>       | расч. | 58.56                   | 74.34                   | 297.32  | 279.52    | 3.75 и 4.70             | 4.59 и 4.41             | 7.18    | 7.62                      | 31.78                     | 5.14                      | 13.49                     | 5.13    |
| <b>15a</b>       | экс.  | 60.4                    | 70.8                    | 286.3   |           | 6.49                    | 6.76                    | 6.82    | 13.03                     | 2.71                      | 27.52                     | 7.87                      | 6.76    |
| <b>15b</b>       | экс.  | 60.2                    | 73.5                    | 297.9   |           | 6.48                    | 6.78                    | 6.78    | 7.76                      | 28.19                     | 2.17                      | 13.53                     | 6.76    |
| <b>Δ 15a-15b</b> | расч. | 0.67                    | -0.56                   | -9.57   | 9.27      | 0.04                    | -0.03                   | 0.07    | -0.52                     | 1.05                      | -0.81                     | 0.09                      | -0.69   |
| <b>Δ 15a-15b</b> | экс.  | 0.2                     | -0.4                    | -11.6   |           | 0.01                    | -0.02                   | 0.04    | -0.5                      | 0.54                      | -0.67                     | 0.11                      | 0       |

Рис. 1. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ББИ **158** (3.4 мг в 0.5 мл сухого ДМСО- $d_6$ ), Bruker AV-600 ( $^1\text{H}$  – 600.18 МГц) при 297.3 К.

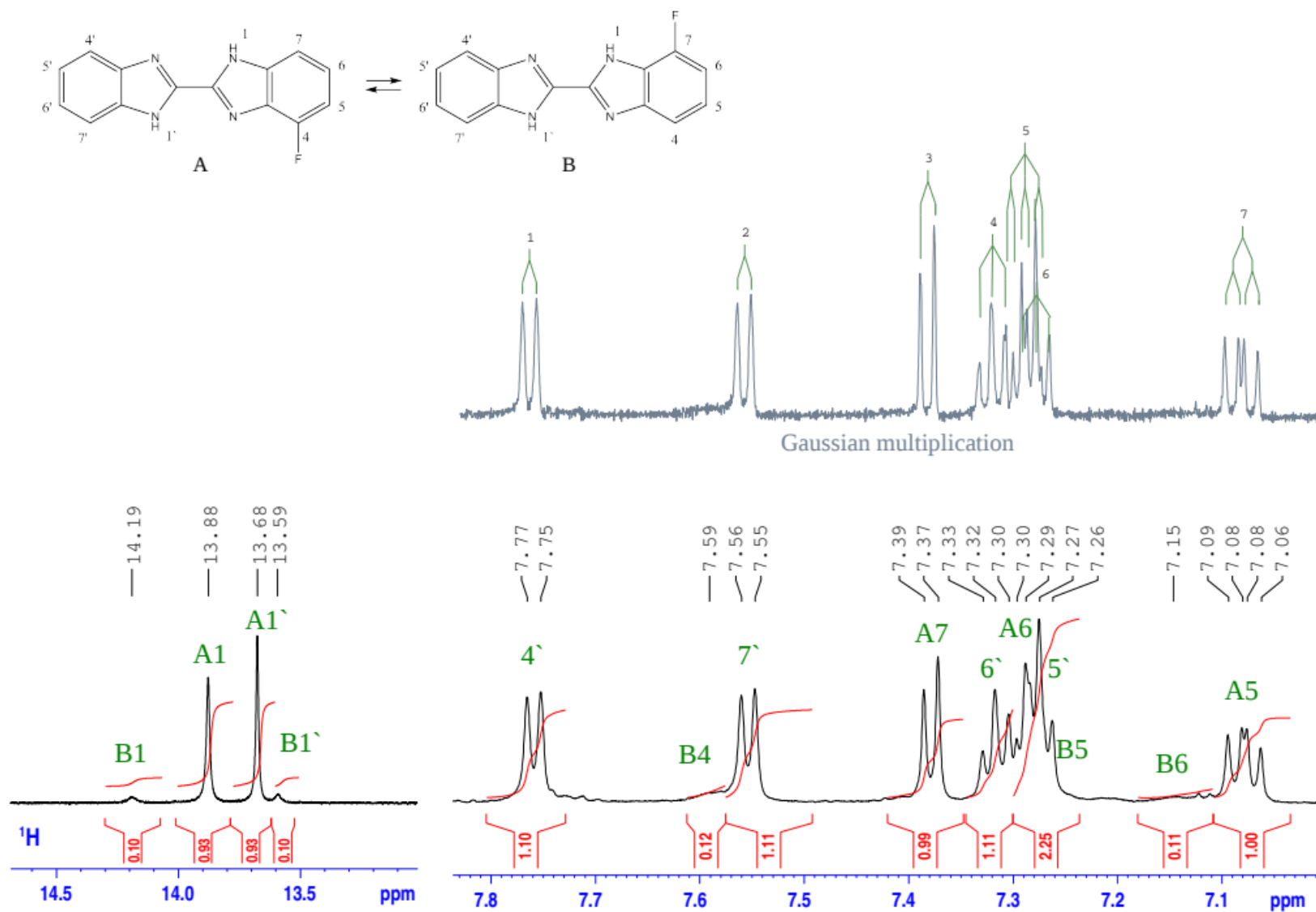


Рис. 2. Спектр  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  EXSY ББИ **158** (ДМСО- $d_6$ ), Bruker AV-600 ( $^1\text{H}$  – 600.18 МГц).

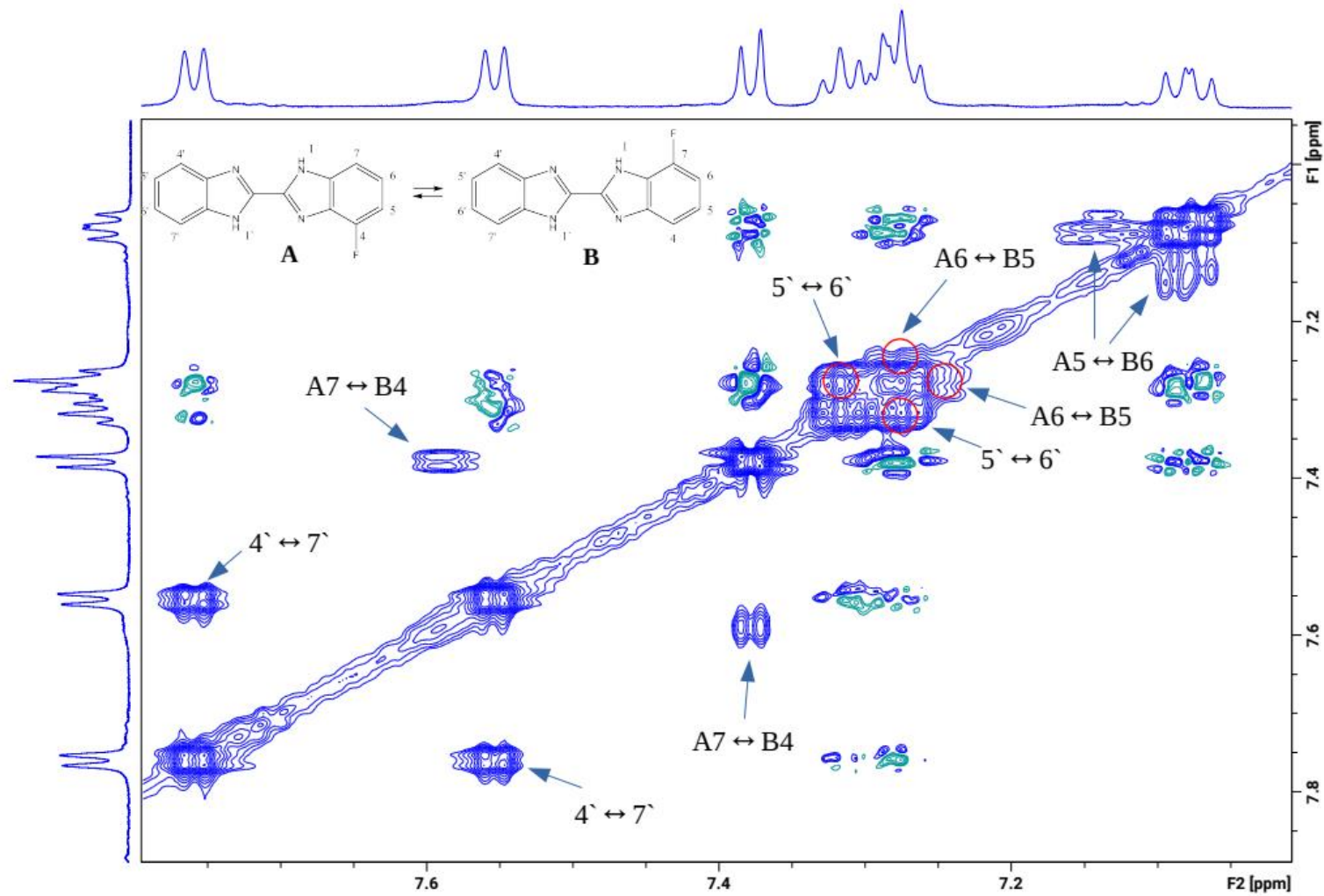


Рис. 3. Спектр  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  и  $^{19}\text{F}$ - $^{19}\text{F}$  EXSY ББИ **158** (ДМСО- $d_6$ ), Bruker AV-400 ( $^{19}\text{F}$  – 376.50,  $^1\text{H}$  – 400.13 МГц).

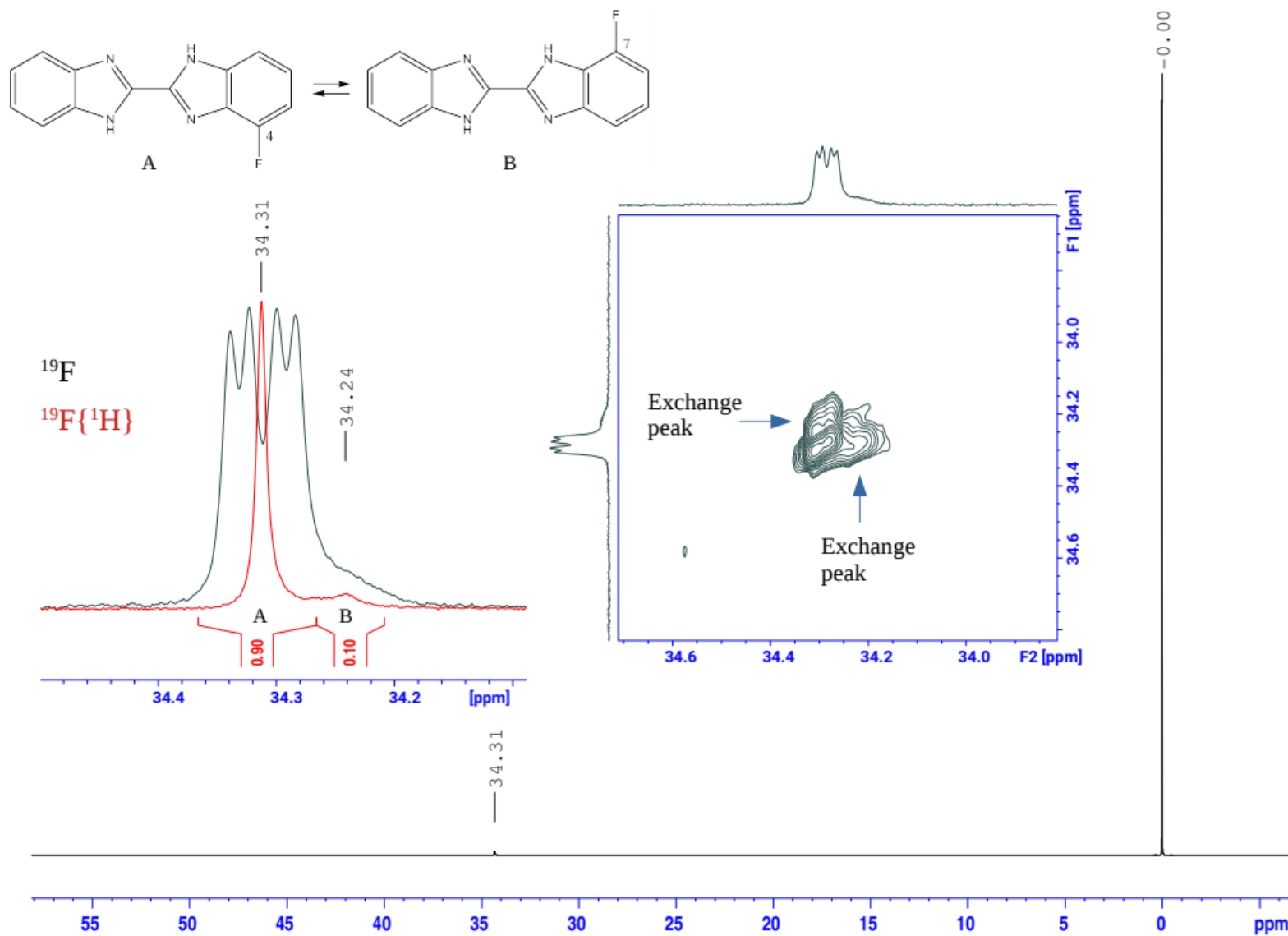


Рис. 4. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ББИ **30** (ДМСО- $d_6$ ), Bruker AV- 600 ( $^1\text{H}$  – 600.30 МГц).

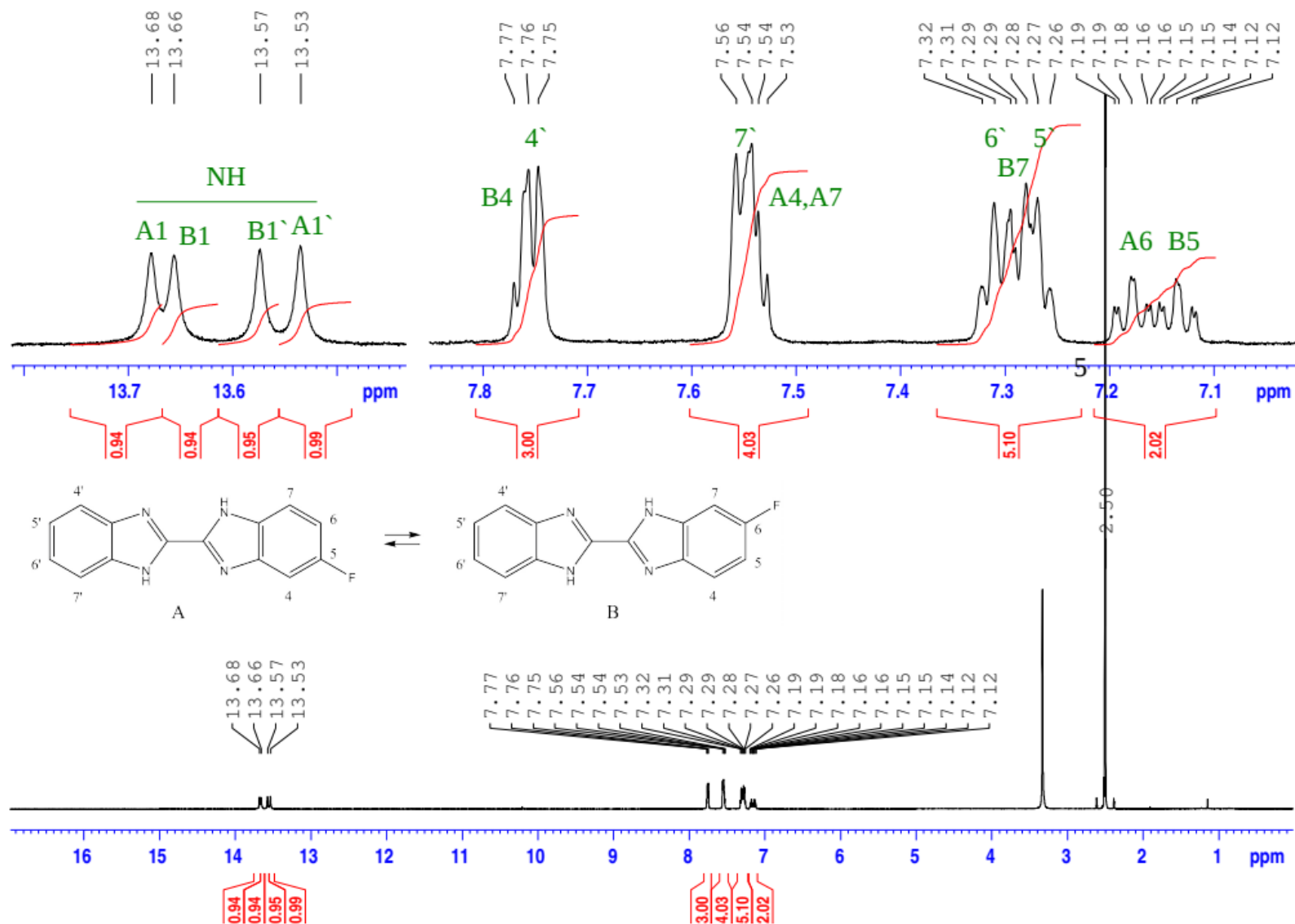


Рис. 5. Спектры  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  EXSY ББИ **30** ( $\text{DMSO-d}_6$ ), Bruker AV-600 ( $^1\text{H}$  – 600.18 МГц).



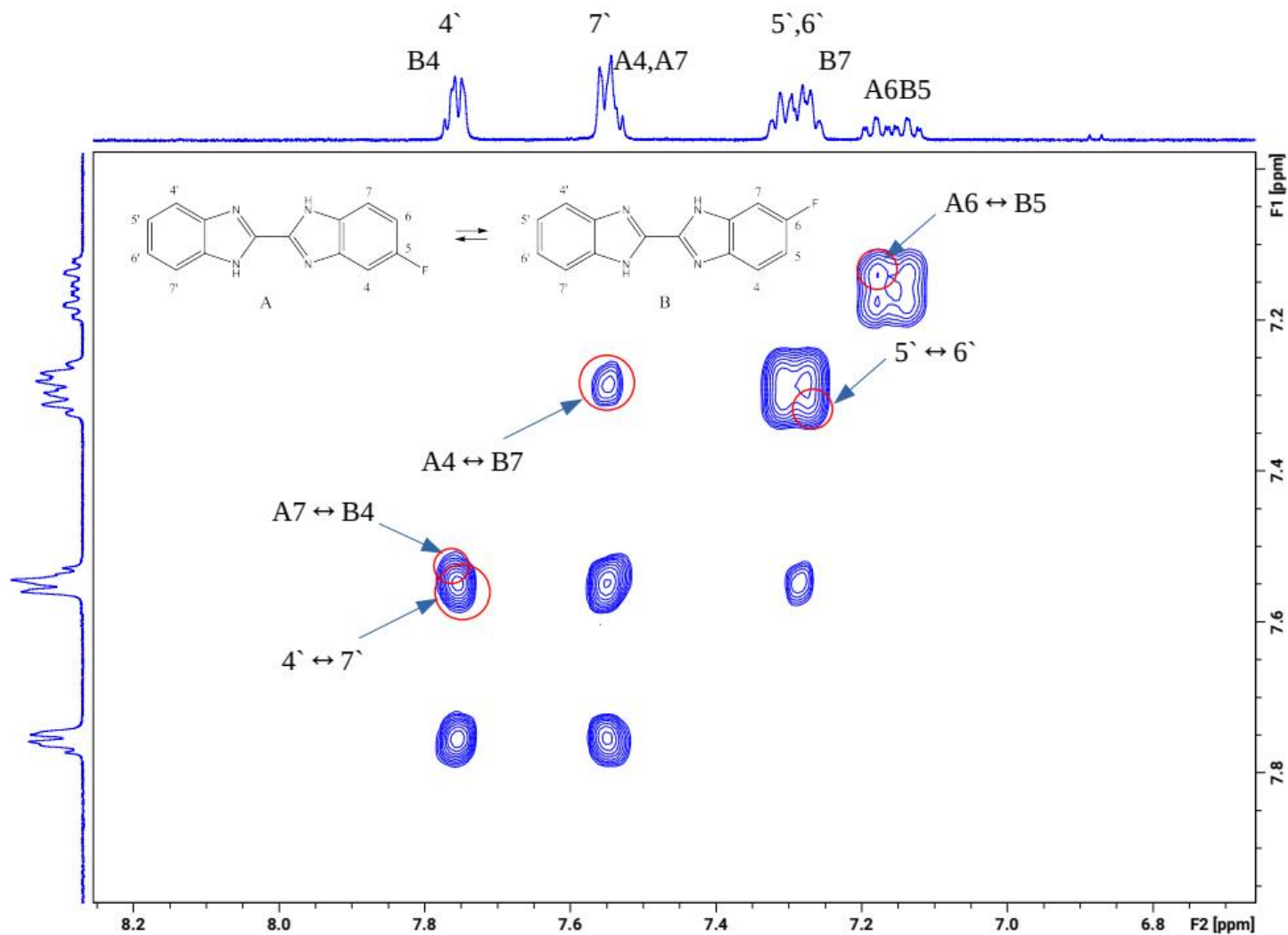


Рис. 6. Спектр  $^{19}\text{F}$  ЯМР ББИ **30** (ДМСО- $d_6$ ,  $\text{C}_6\text{F}_6$ ) и спектры  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР ББИ **30** (ДМСО- $d_6$ ,  $\text{C}_6\text{F}_6$ ), Bruker AV-300 ( $^{19}\text{F}$  – 282,40 МГц).

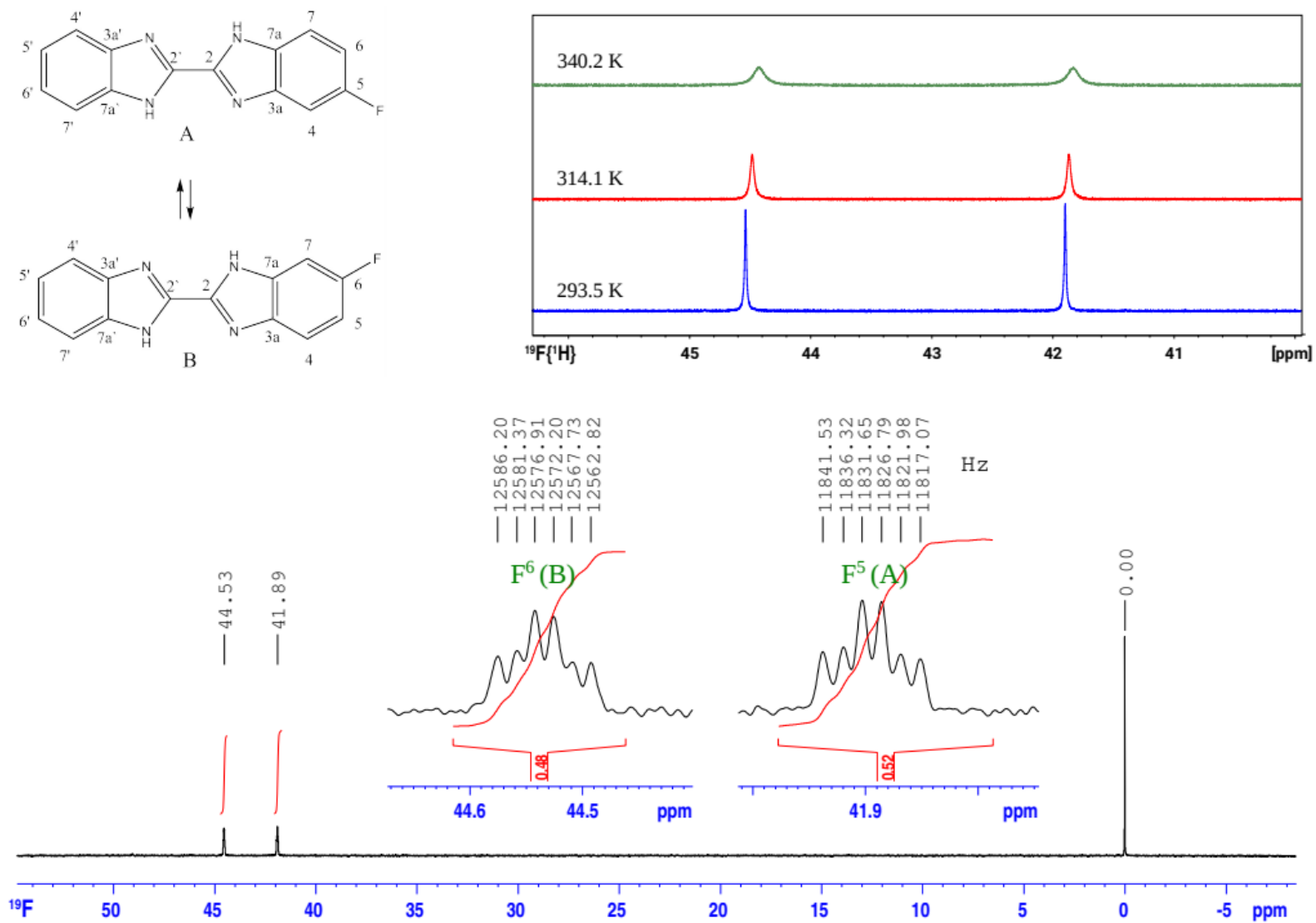


Рис. 7. Спектры  $^{19}\text{F}$  и  $^{19}\text{F}$ - $^{19}\text{F}$  EXSY ББИ **30** (ДМСО- $d_6$ ), Bruker AV-400 ( $^{19}\text{F}$  – 376.50 МГц).

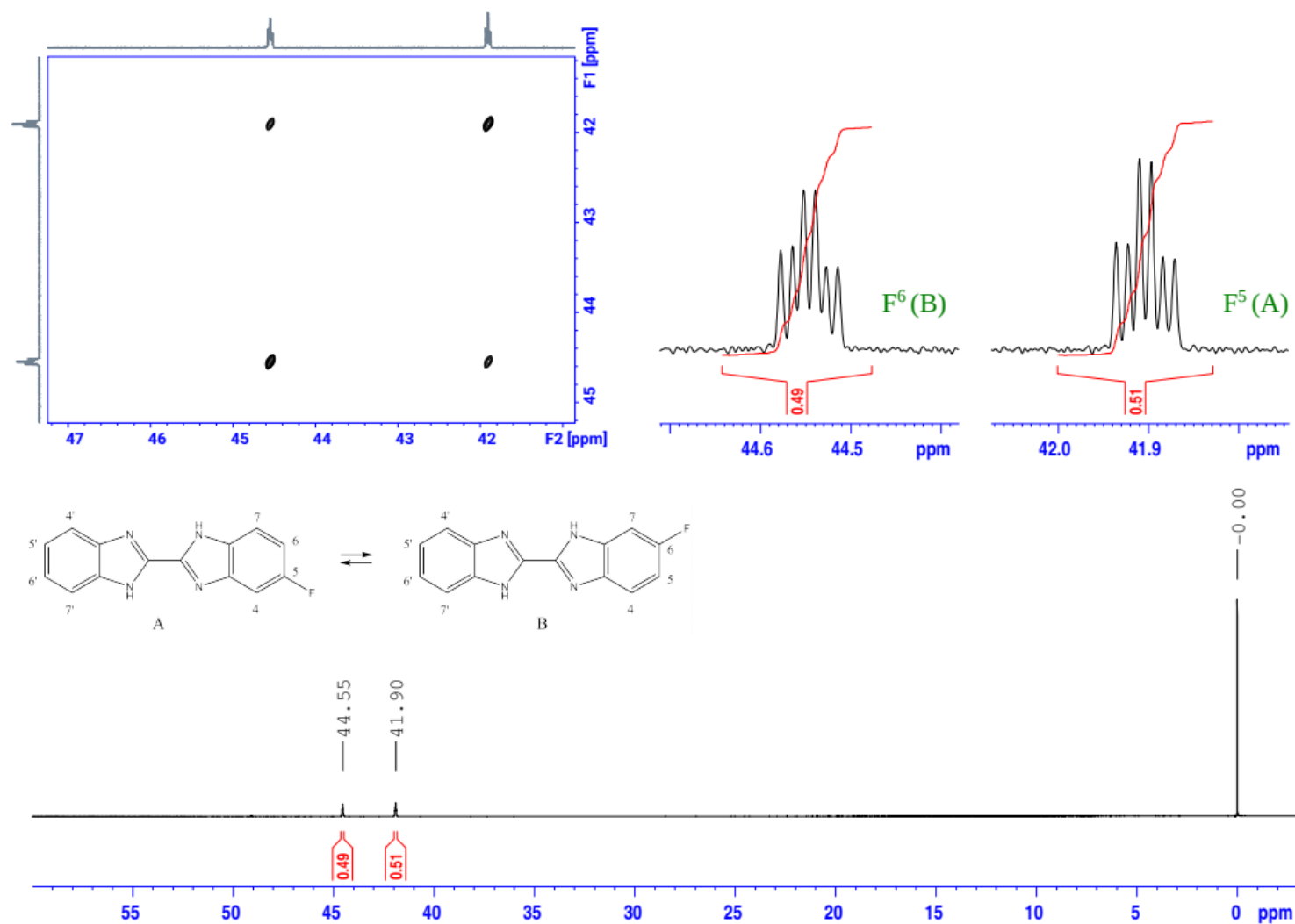


Рис. 8. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ББИ **159** ( $\text{DMSO-d}_6$ ), Bruker AV-600 ( $^1\text{H}$  – 600.18 МГц).

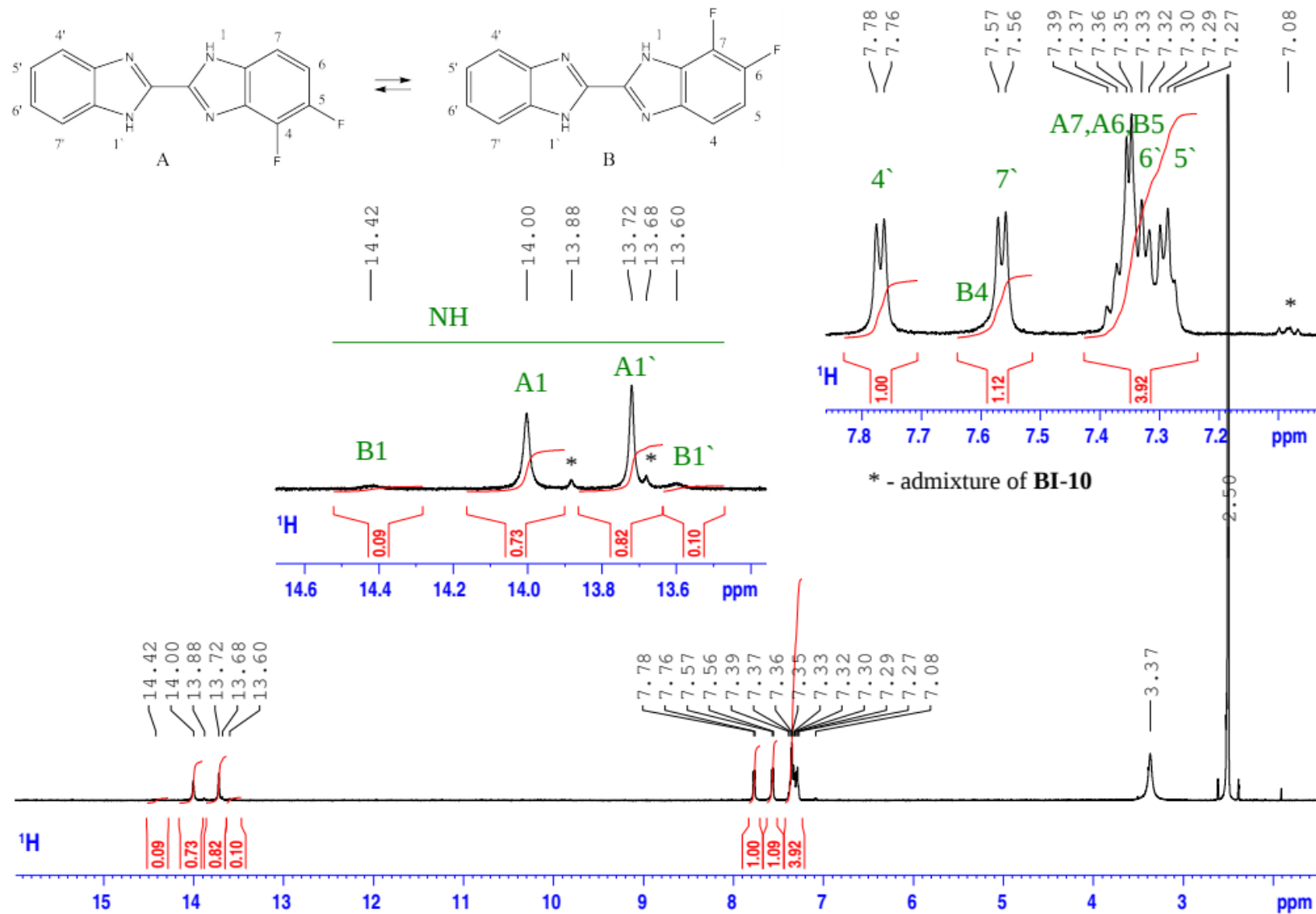


Рис. 9. Спектры  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  EXSY ББИ 159 (ДМСО- $d_6$ ), Bruker AV-600 ( $^1\text{H}$  – 600.18 МГц).

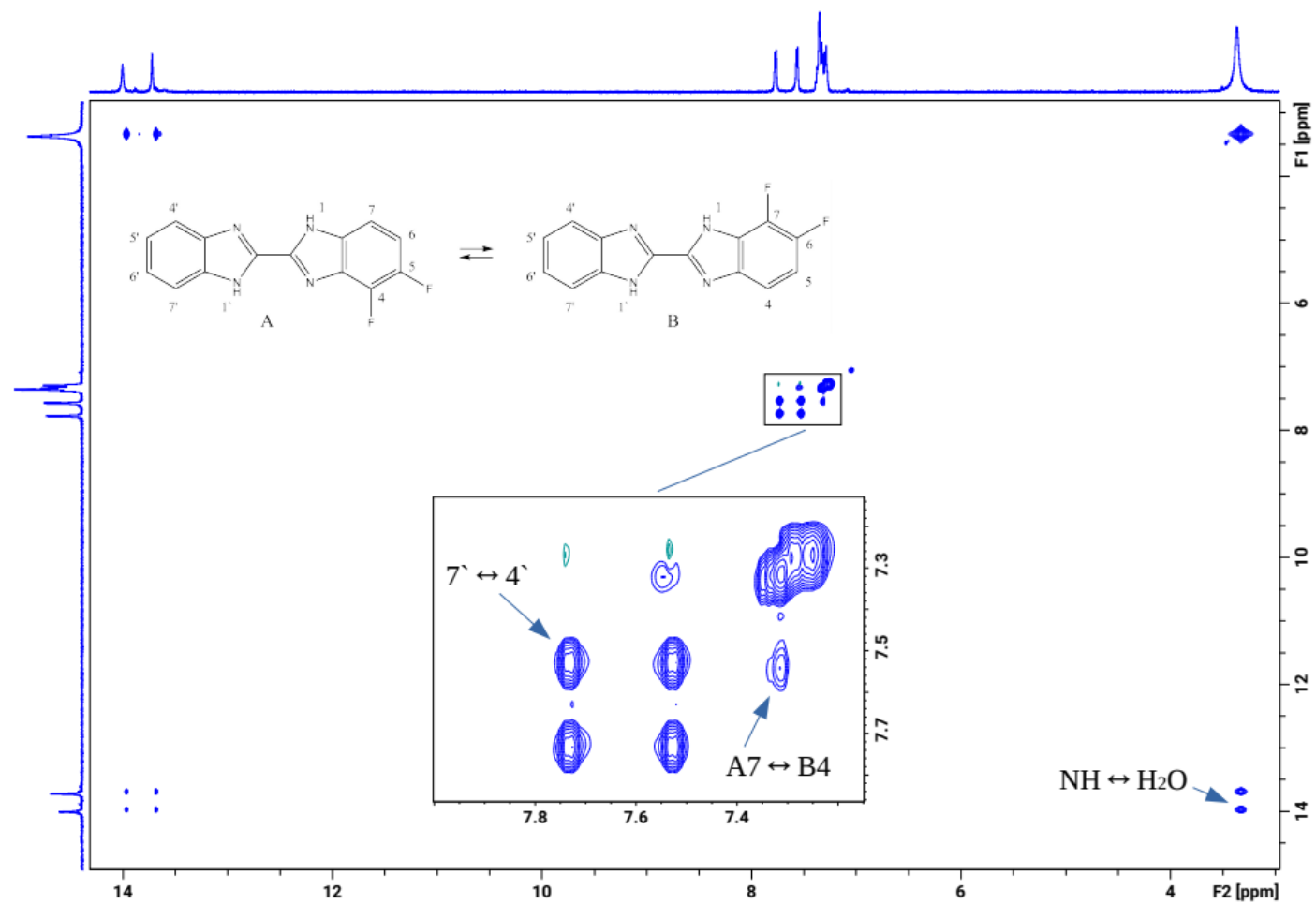


Рис. 10. Спектр  $^{19}\text{F}$  ЯМР ББИ **159** (ДМСО- $d_6$ ), Bruker AV-300 ( $^{19}\text{F}$  – 282.40 МГц).

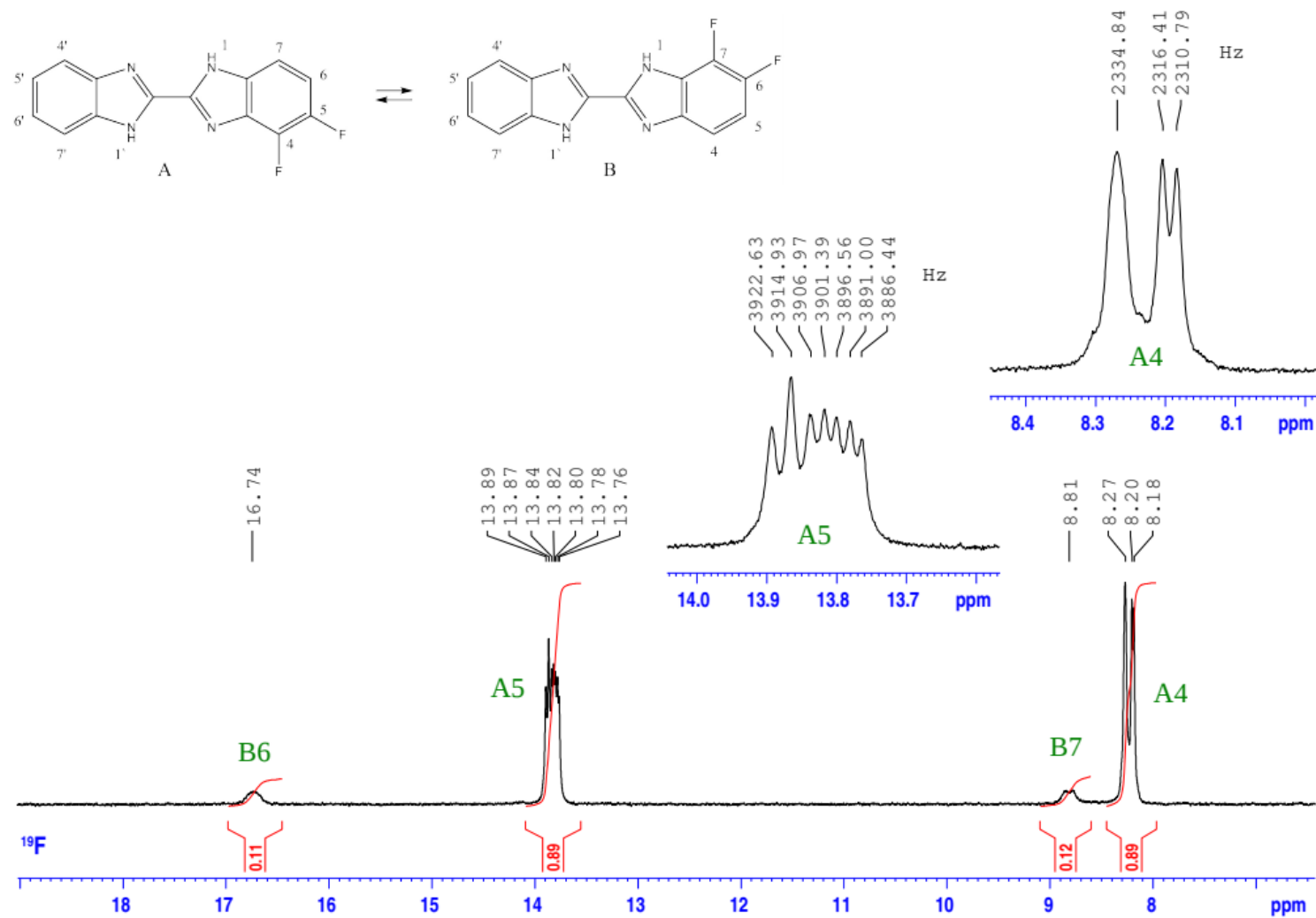


Рис. 11. Спектры  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР ББИ **159** ( $\text{DMSO-d}_6$ ), Bruker AV-400 ( $^{19}\text{F}$  – 376.50,  $^1\text{H}$  – 400.13 МГц)

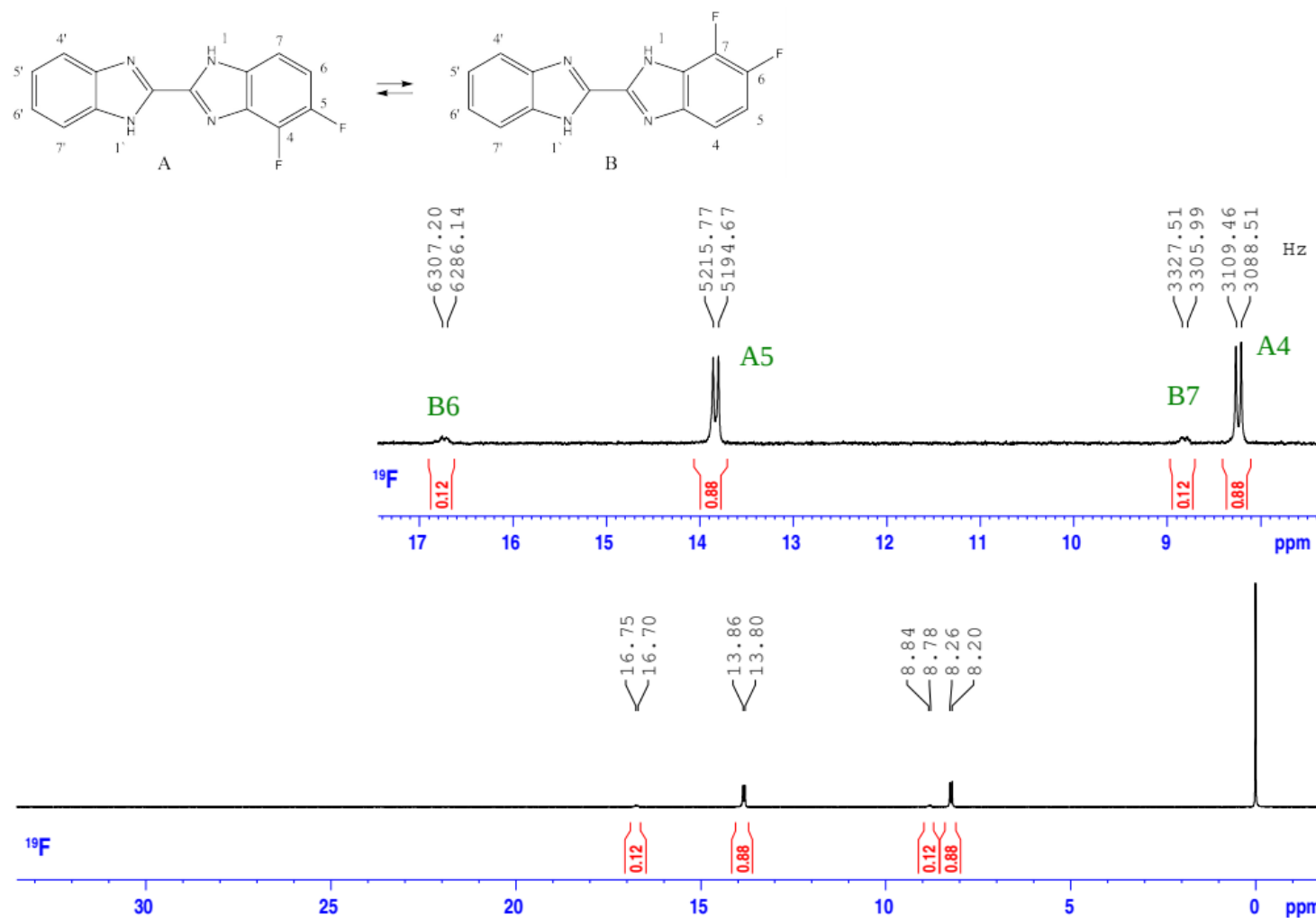


Рис. 12. Спектры  $^{19}\text{F}$ - $^{19}\text{F}$  EXSY ББИ **159** (ДМСО- $d_6$ ), Bruker AV-400 ( $^{19}\text{F}$  – 376.50 МГц)

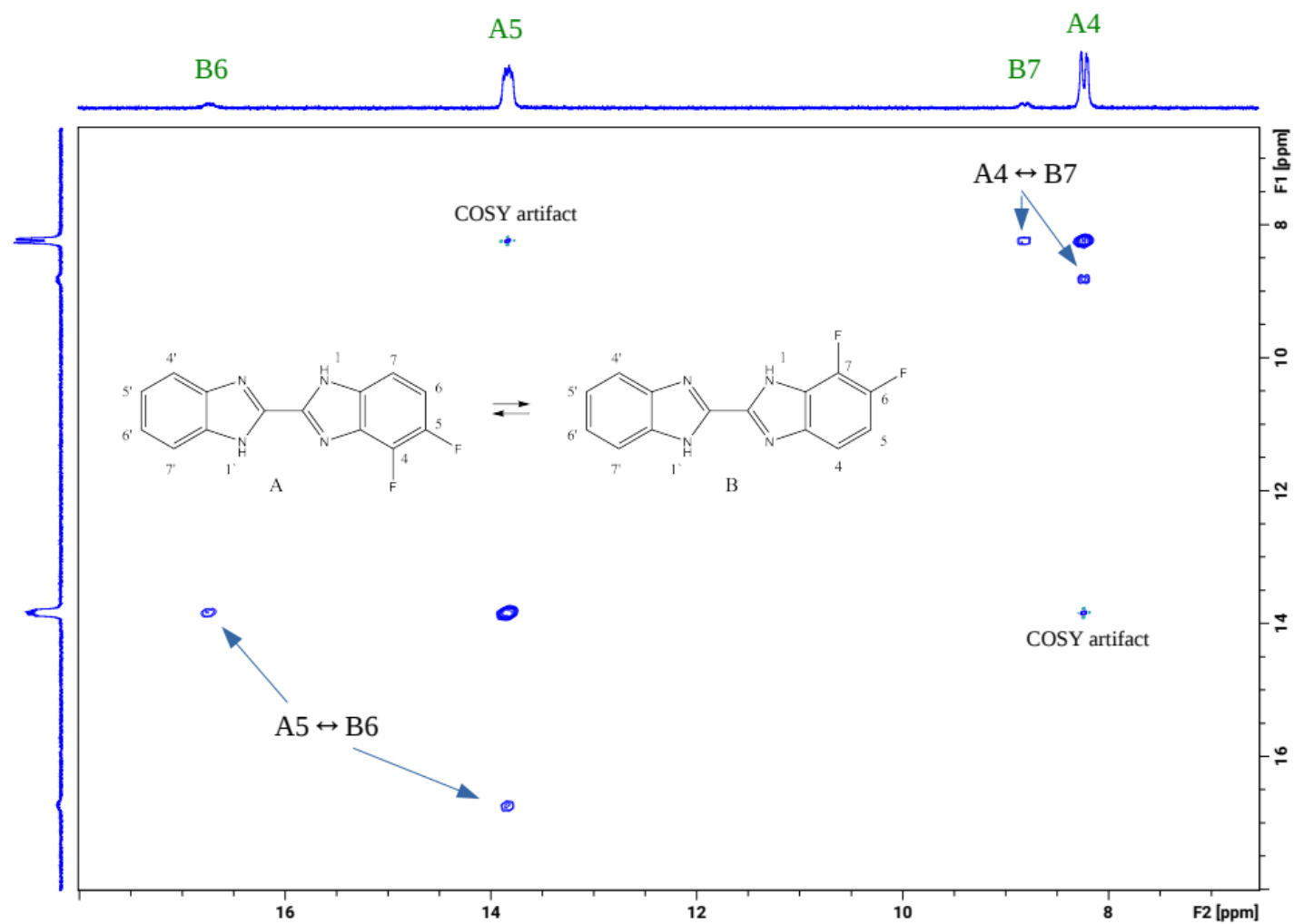


Рис. 13. Спектры  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  и  $^{19}\text{F}$ - $^{19}\text{F}$  EXSY ББИ **160** ( $\text{DMSO-d}_6$ ), Bruker AV-400 ( $^{19}\text{F}$  – 376.50,  $^1\text{H}$  – 400.13 МГц).



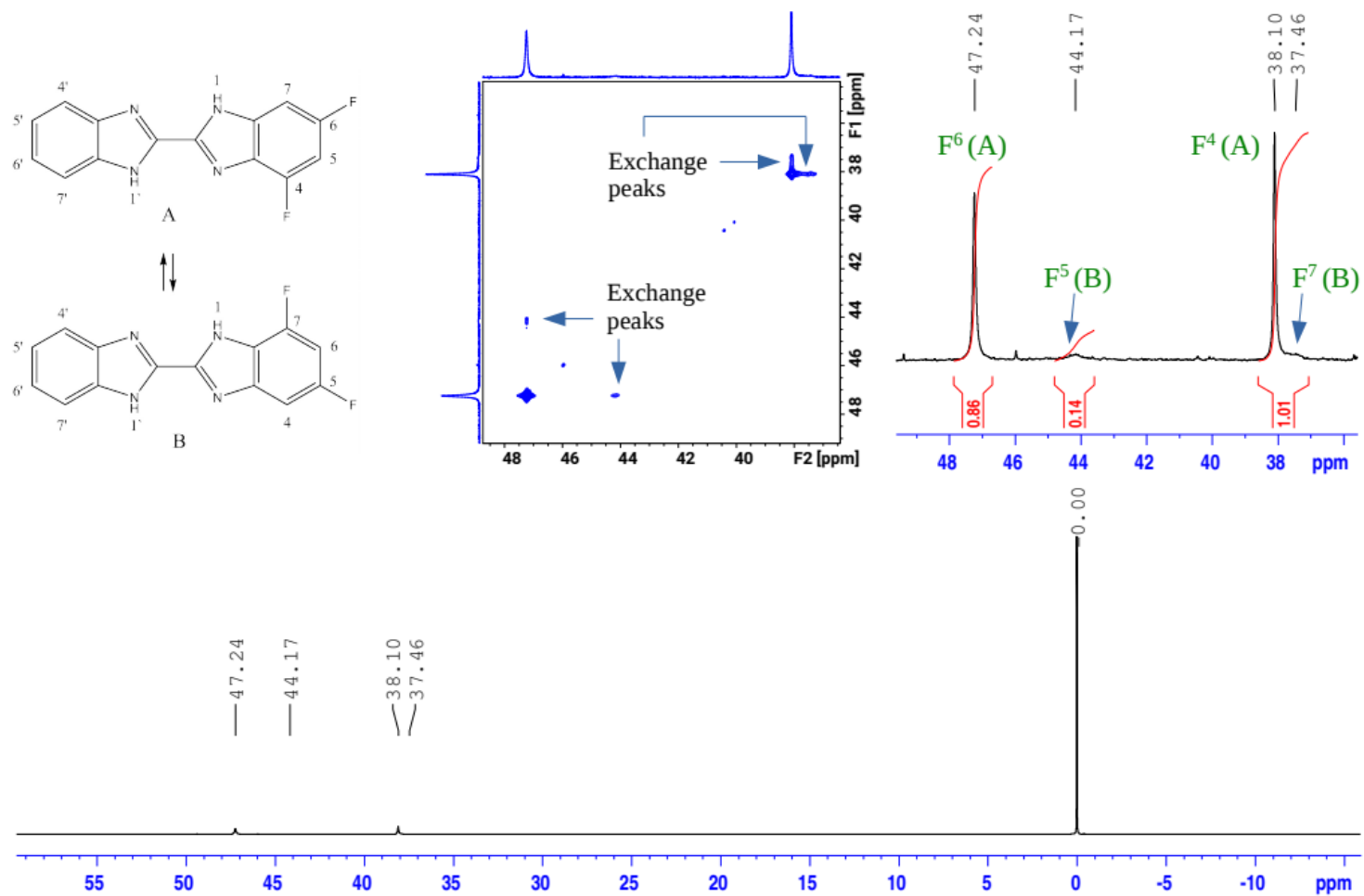


Рис. 14. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ББИ **161**, **160** и ДАФ **145**, **146** (ДМСО- $d_6$ ), Bruker AV-300 ( $^1\text{H}$  – 300.13 МГц)

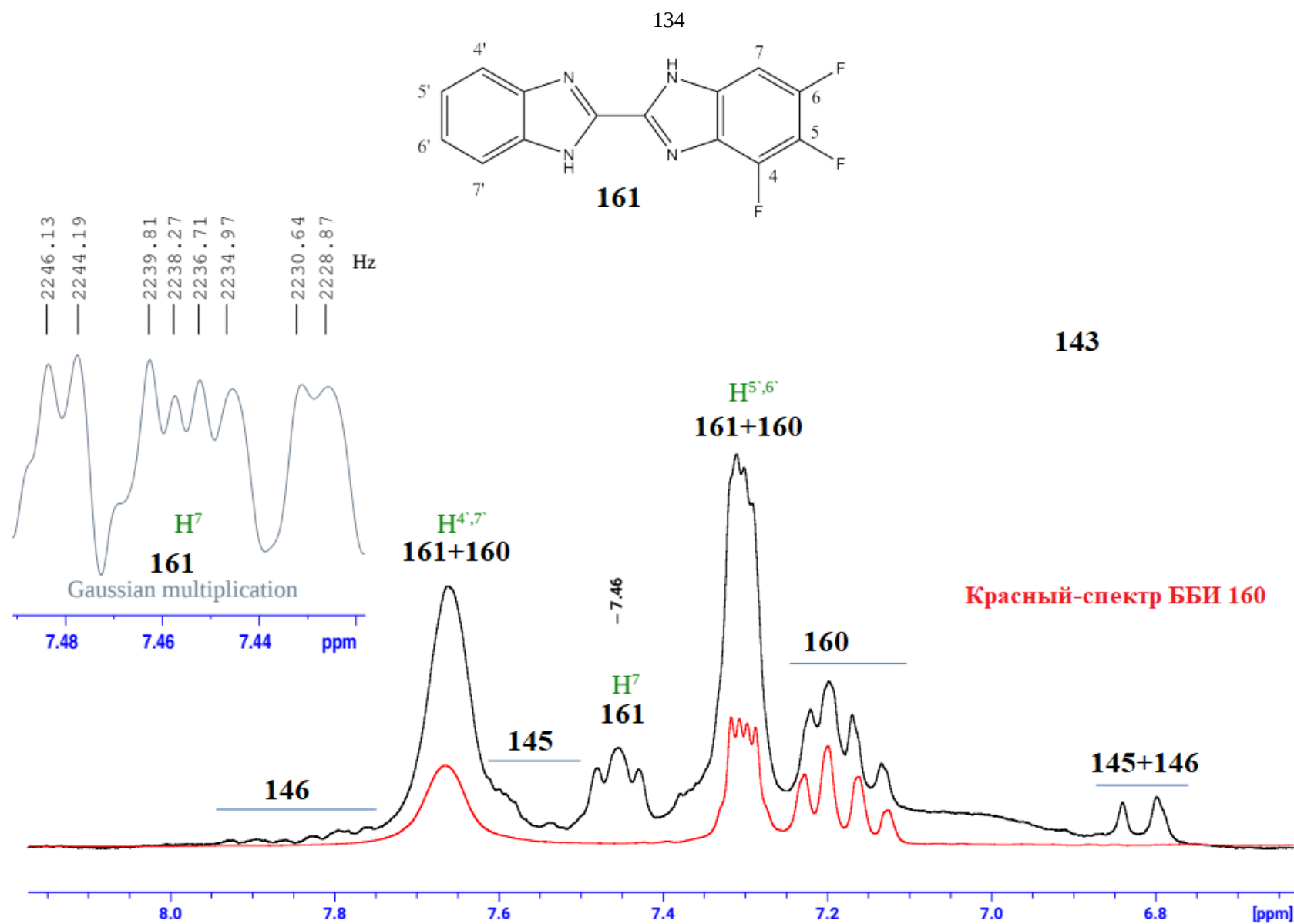


Рис. 15. Данные ГХ-МС продуктов реакции в твердом остатке (ДАФ **26**, **165** и **166**).

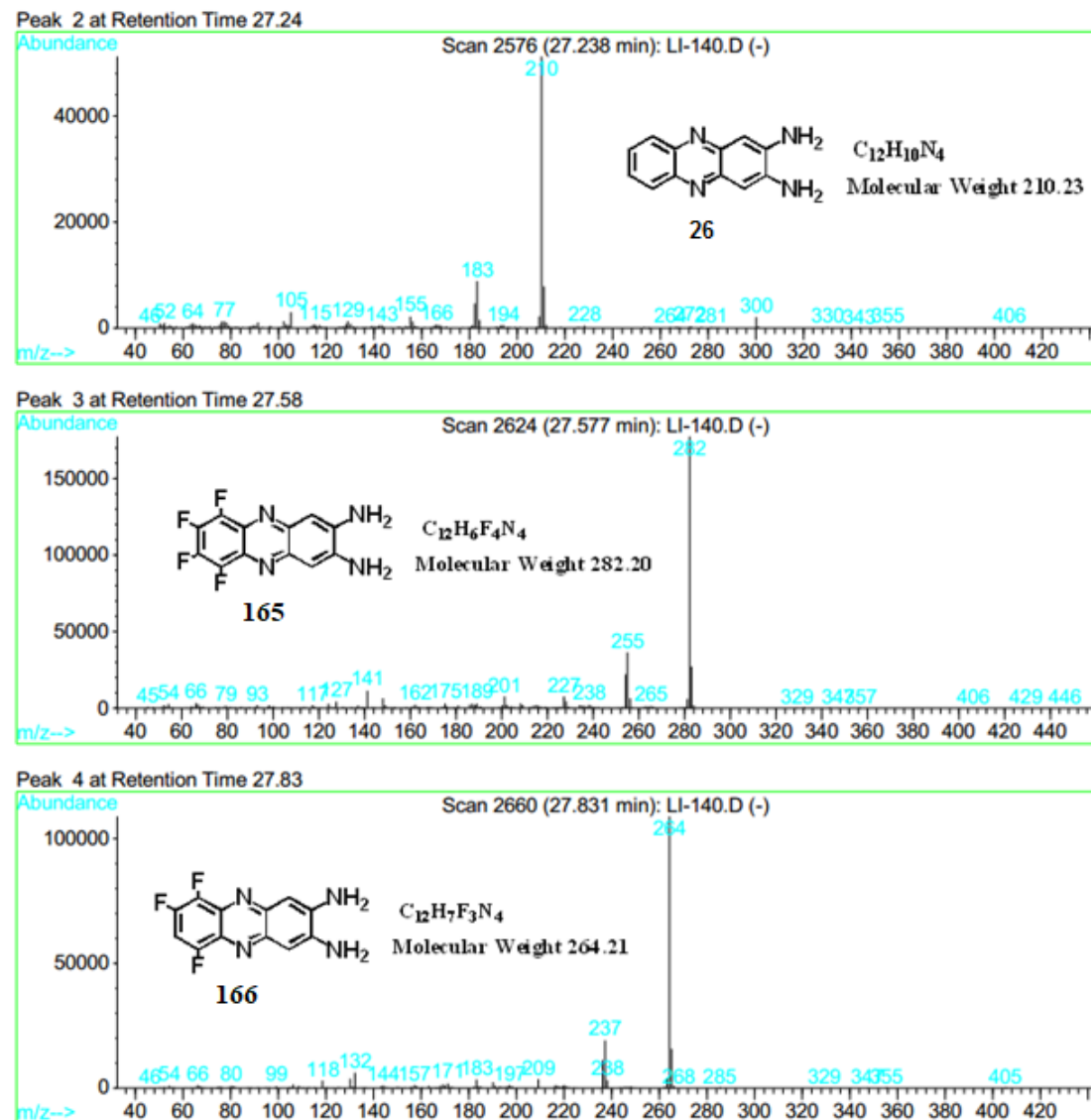
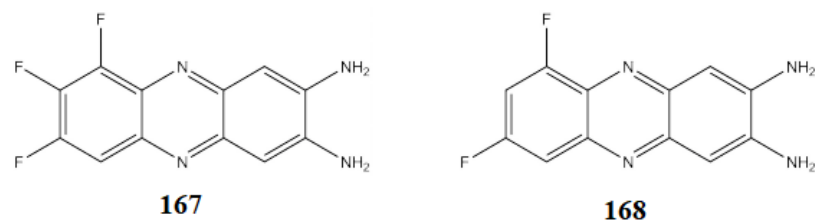


Рис. 16. Спектр  $^{19}\text{F}$  ЯМР продуктов реакции в твердом остатке (ДАФ 167 и 168) (Bruker AV-300, 282,40 МГц, ДМСО- $d_6$ ).



48 : 52

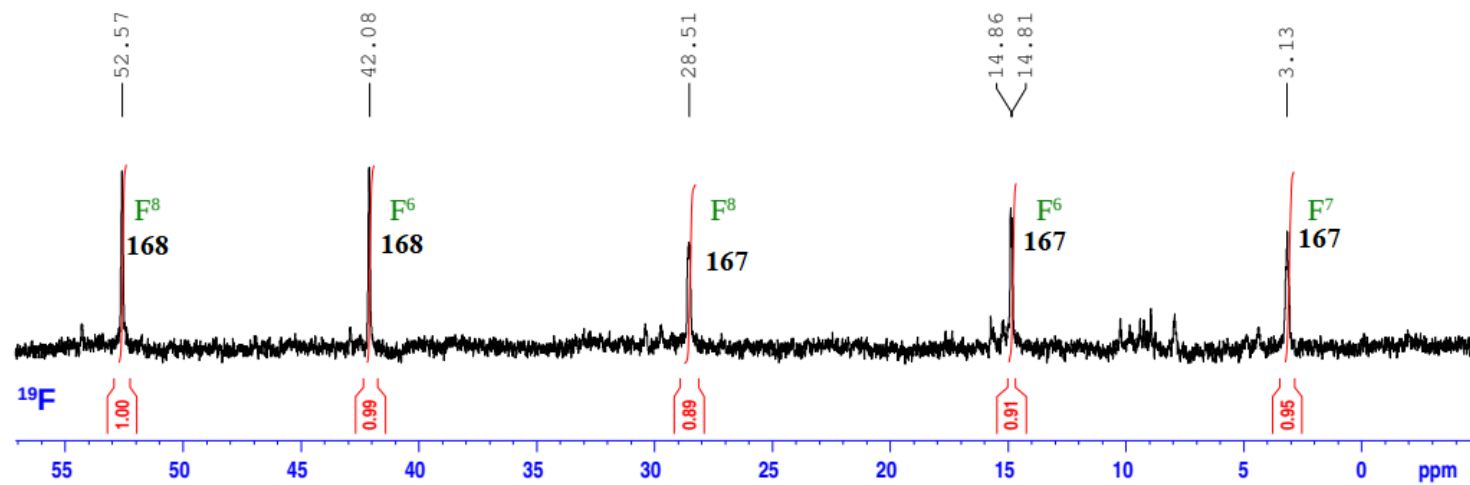


Рис. 17. Данные ГХ-МС продуктов реакции в твердом остатке (ДАФ **26**, **53** и **41**).

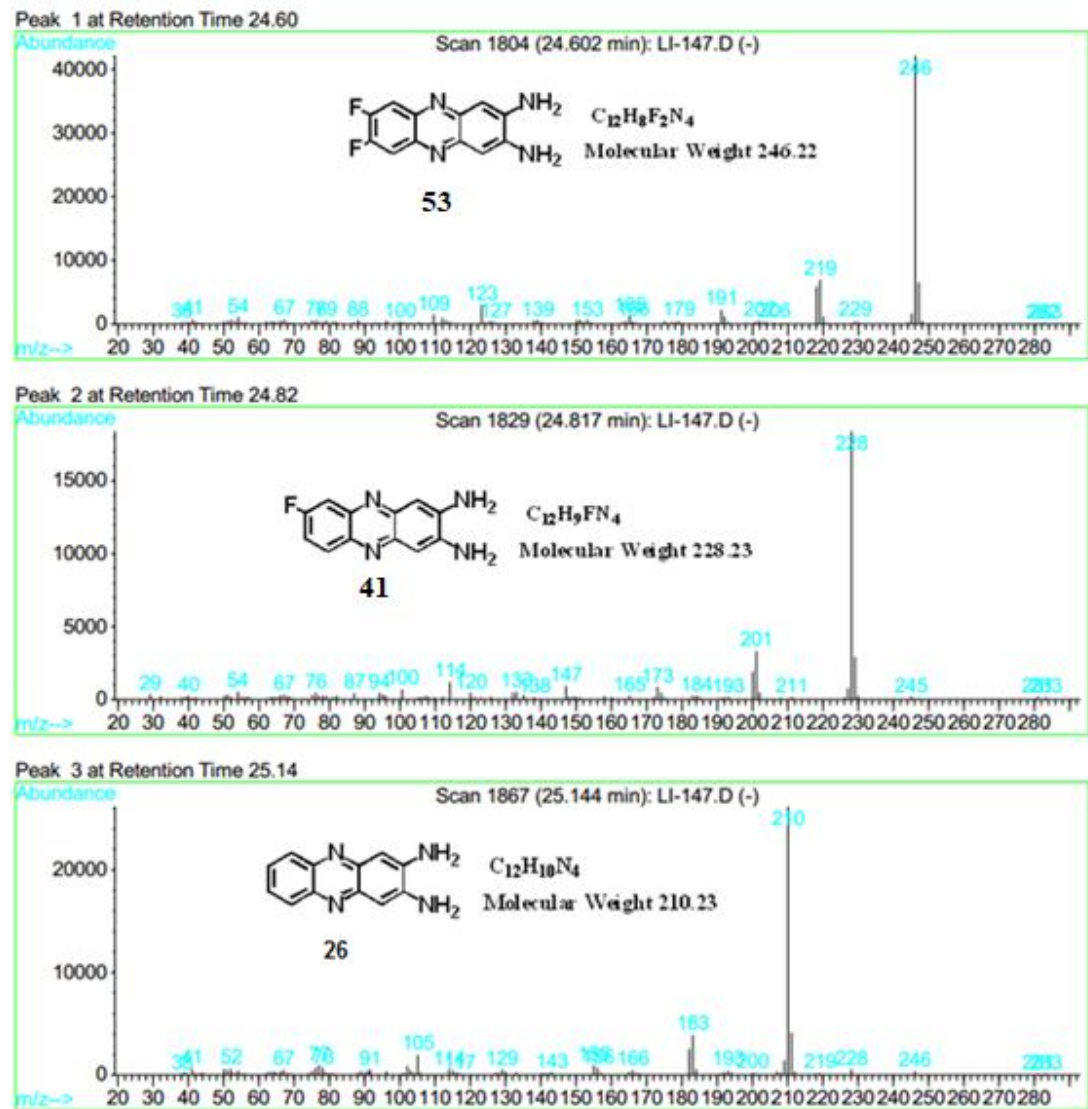


Рис. 18. Спектр  $^1H$  ЯМР продуктов реакции в твердом остатке (ДАФ **26** и **170**) (Bruker DRX-500, 500.13 МГц,  $DMCO-d_6$ ).

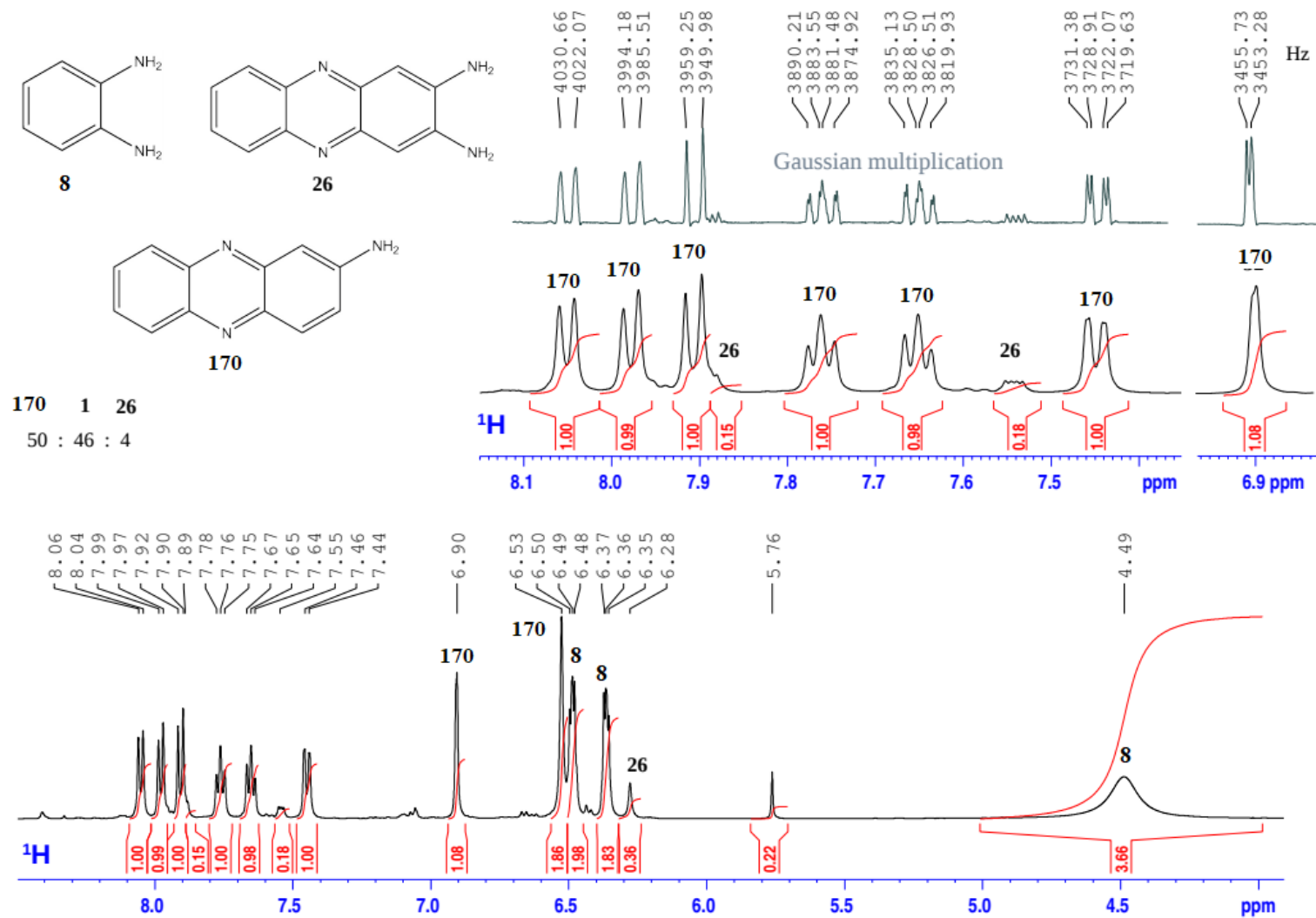


Рис. 19. Данные ГХ-МС продуктов реакции в твердом остатке (ДАФ **170**).

Peak 4 at Retention Time 22.35

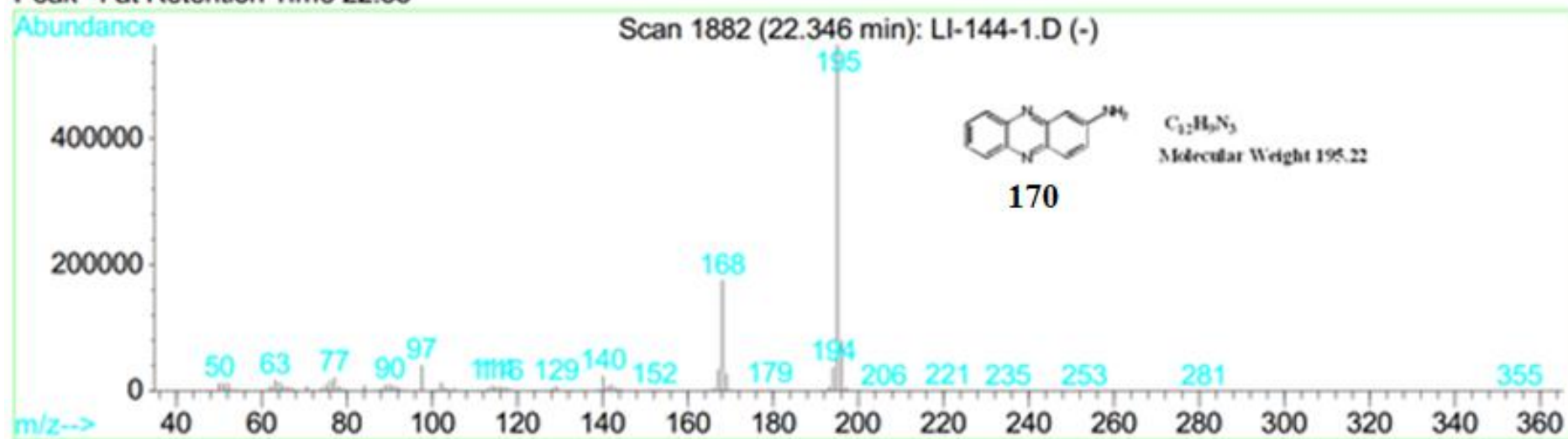


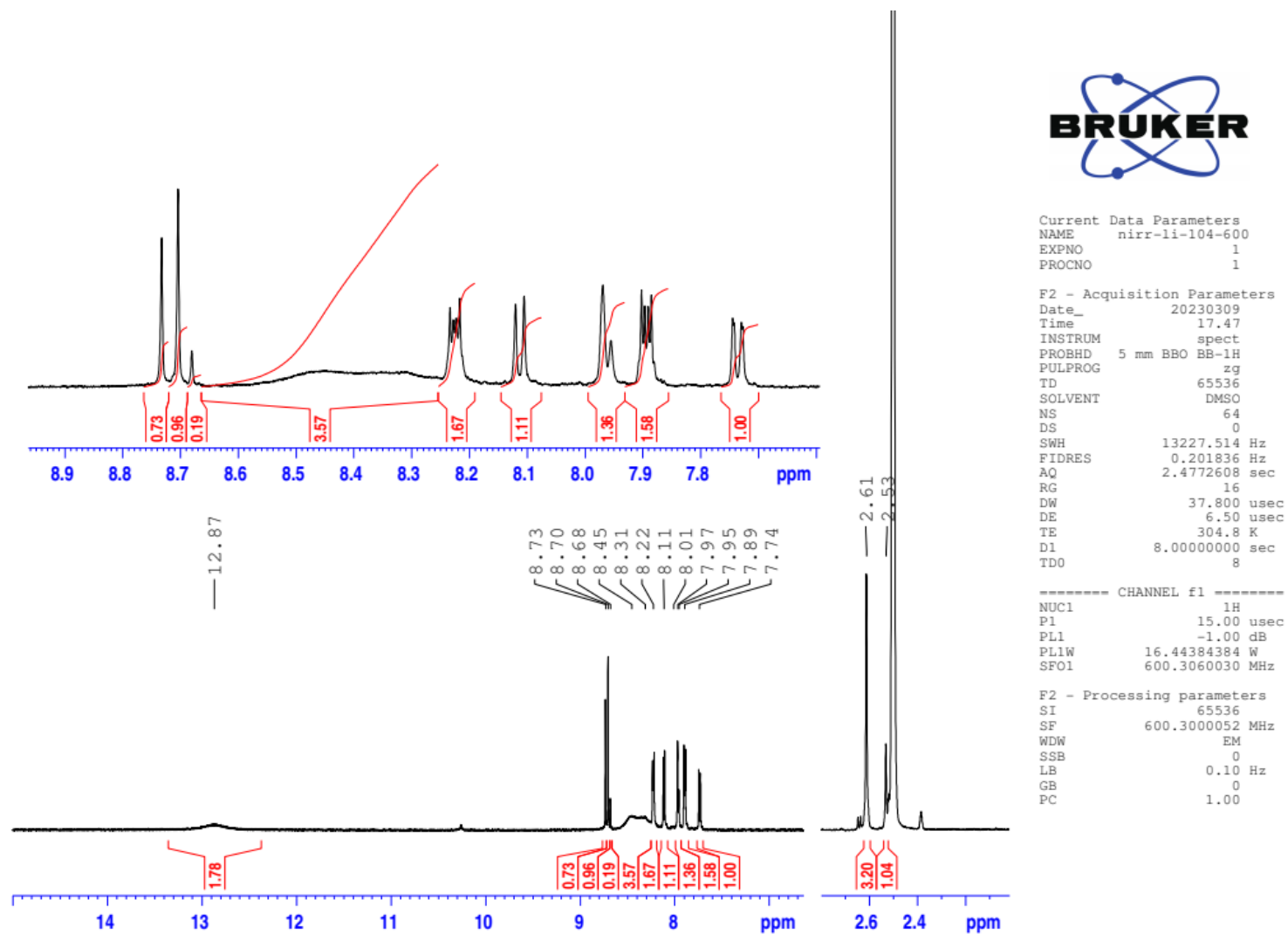
Рис. 20. Спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединений 172-174.



Рис. 21. Сигналы соединений **172-174** в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  с указанием их отнесения к химическим структурам.

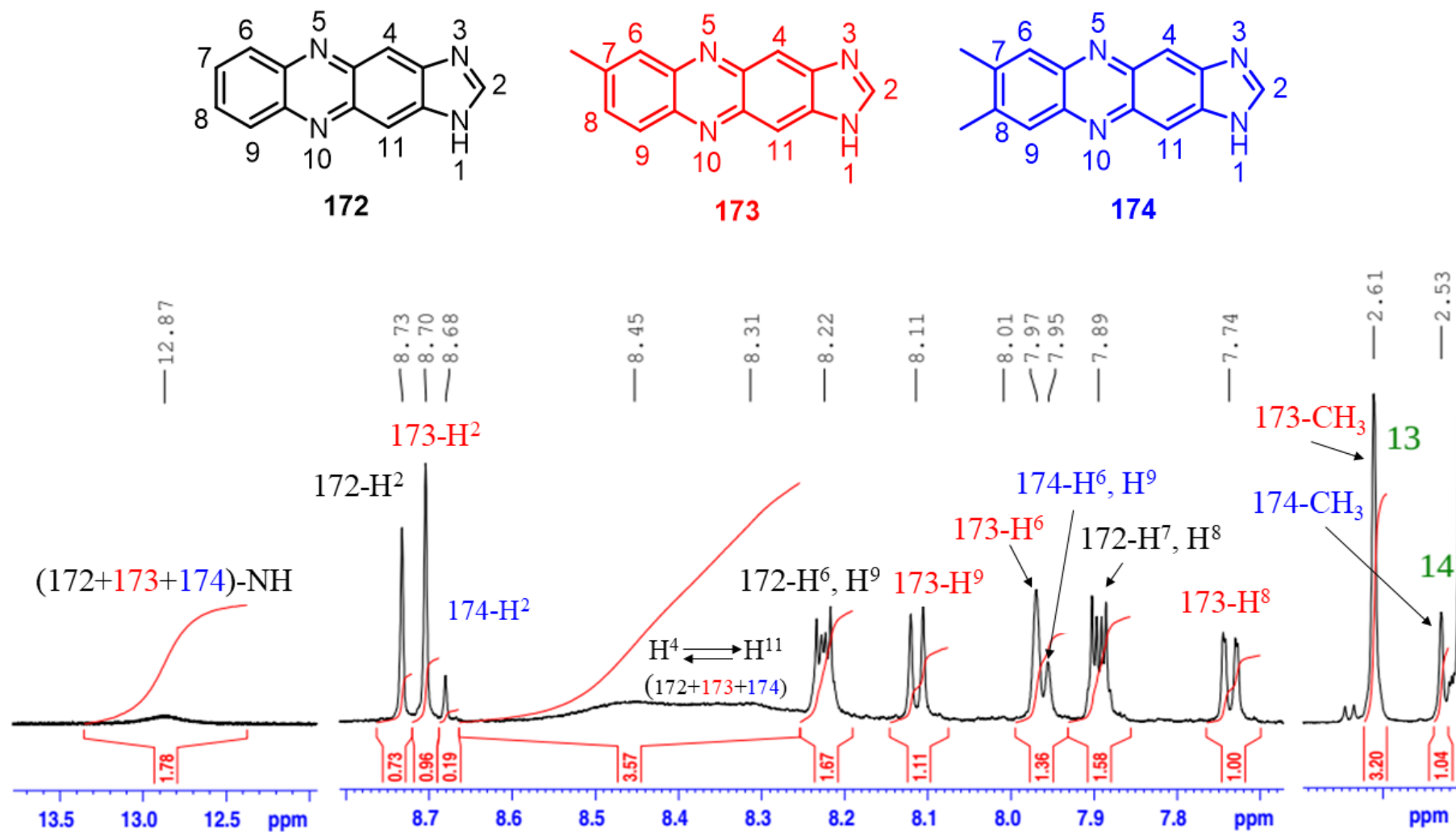


Рис. 22. Спектр  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY соединений **172**, **173** (область сигналов ароматических фрагментов молекул). Окружностями выделены кросс-пики,

соответствующие взаимодействиям, обозначенным стрелками.

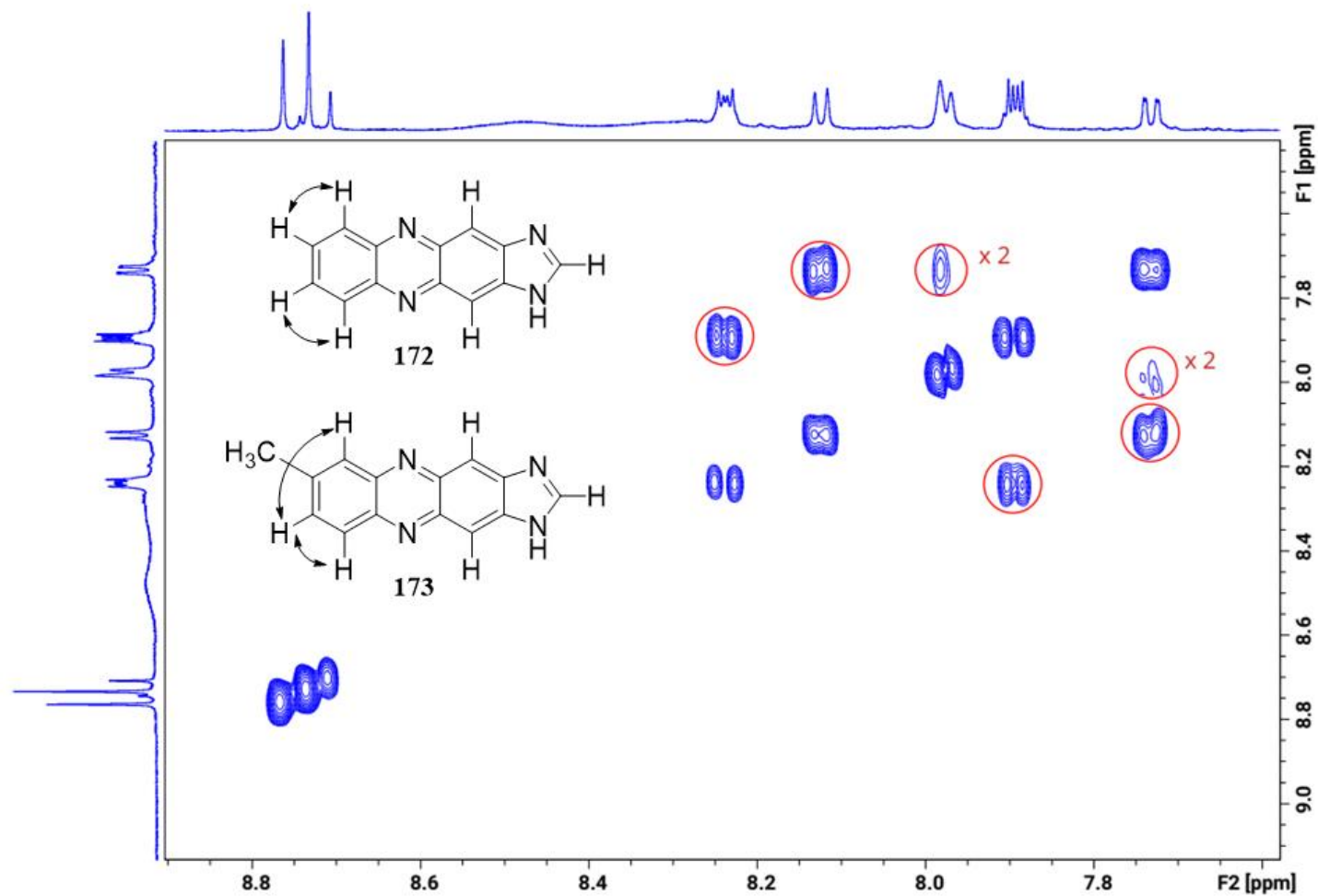


Рис. 23. Спектр  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY соединений **173**, **174** (кросс-пики метильных групп). Соответствующие кросс-пикам взаимодействия обозначены стрелками.

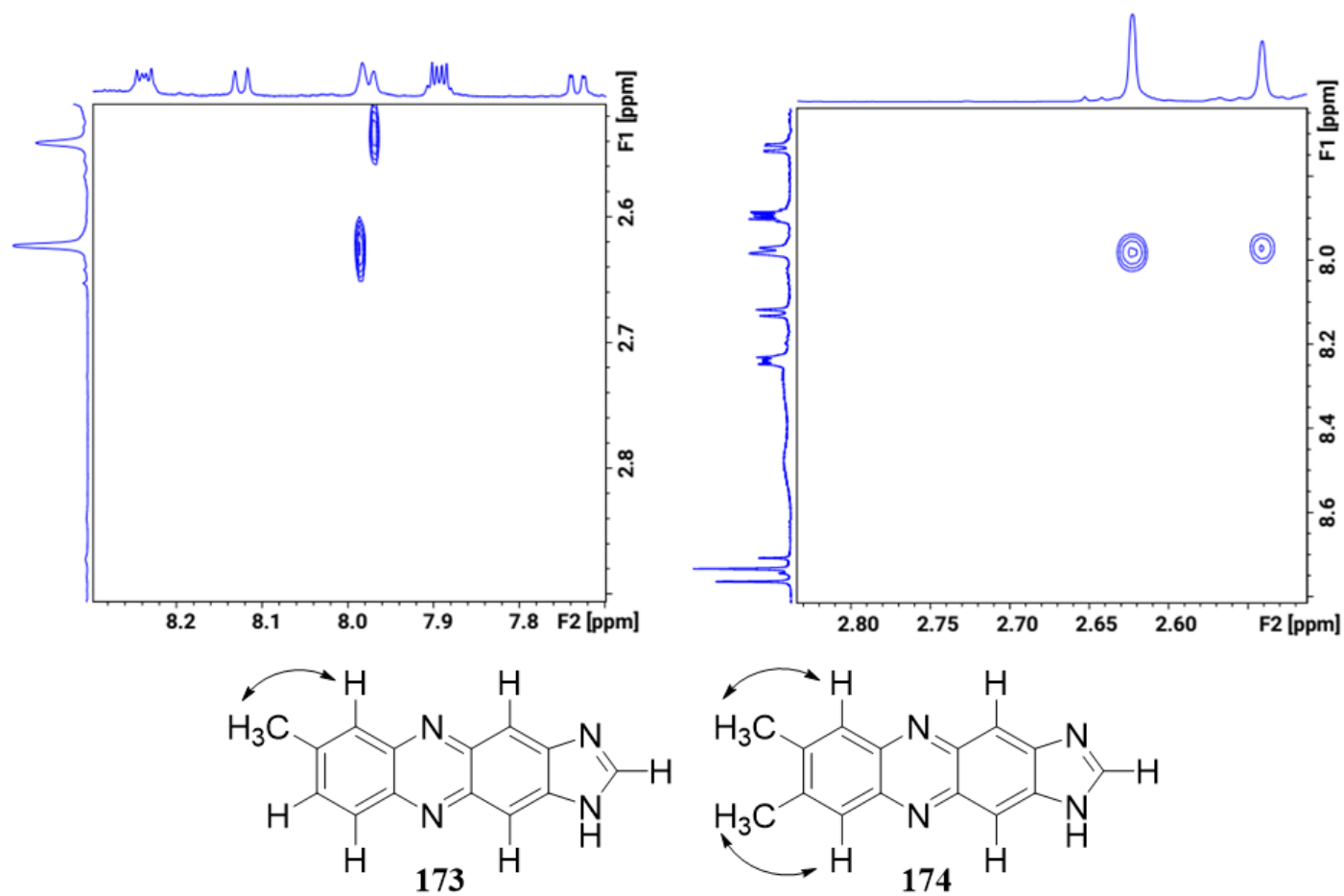


Рис. 24. Спектр  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY соединений **172-174** (кросс-пики метильных групп).

Цифрами обозначены взаимодействия соответствующие кросс-пикам. Кросс-пики 1-5 связаны с эффектом Оверхаузера, кросс-пики 6 связаны с обменным процессом в результате прототропной таутомерии.

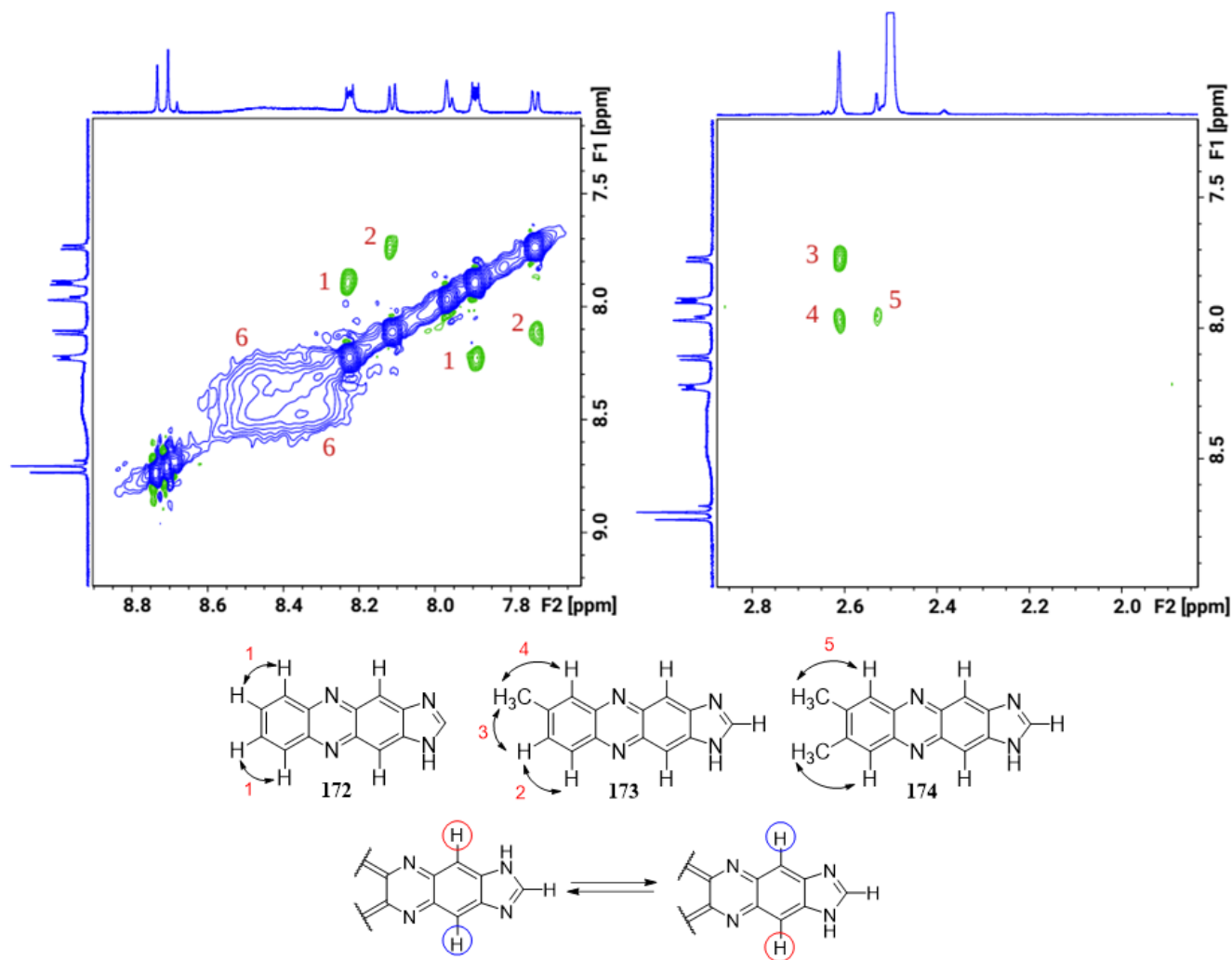


Рис. 25. Спектр  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC соединений **172-174**.

Положения C-H фрагментов молекул, соответствующее кросс-пикам обозначены цифрами. Для кросс пиков на спектре указаны химические сдвиги  $^{13}\text{C}$  в м.д.

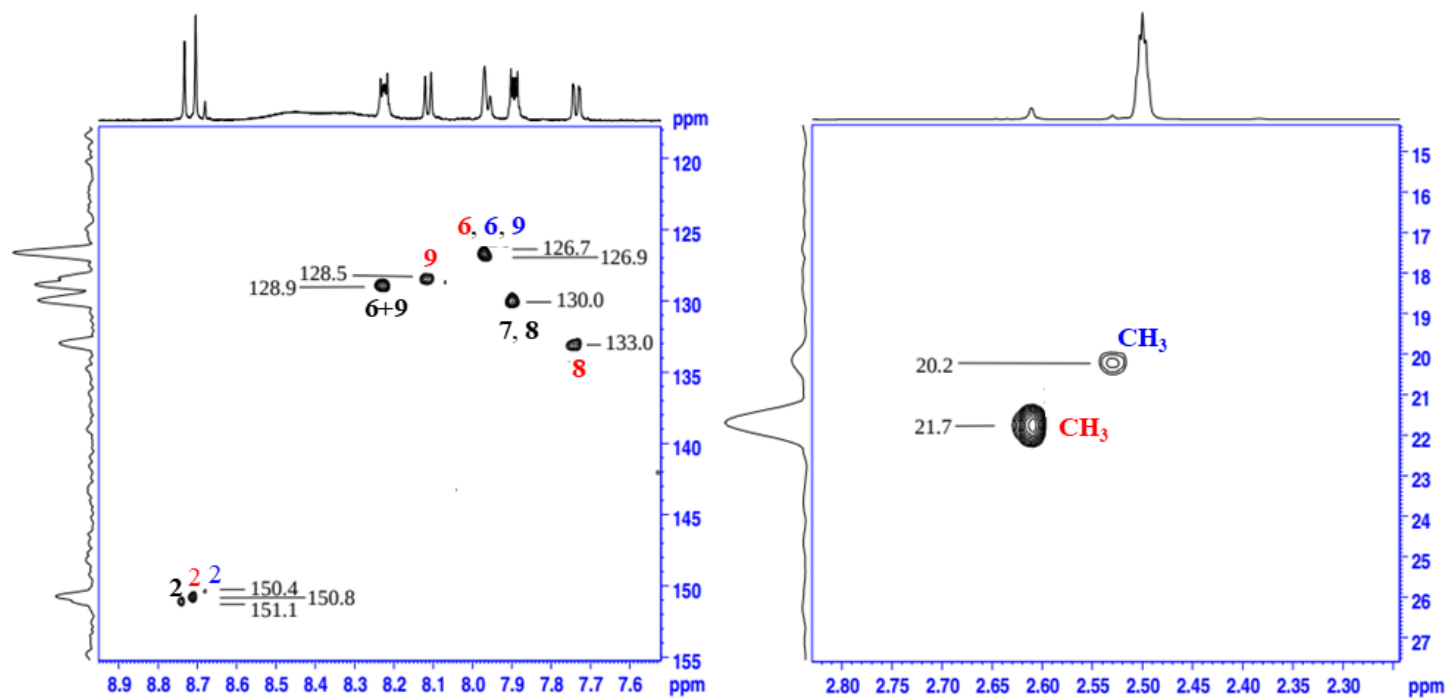


Рис. 26. Спектр  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBSC соединений **173**, **174**. (информативная часть спектра).

Дальние С-Н взаимодействия, соответствующее кросс-пикам обозначены цифрами. Для кросс пиков на спектре указаны химические сдвиги  $^{13}\text{C}$  в м.д.

