

На правах рукописи



Живетьева Светлана Ивановна

**АРИЛФОСФАНИЛИРОВАНИЕ ПОЛИФТОРИРОВАННЫХ
АРЕНОВ И ХИНОНОВ**

02.00.03 - органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Новосибирск – 2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии имени Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук

Научные руководители:

Штейнгарц Виталий Давидович

доктор химических наук, профессор,
заведующий лабораторией,
ФГБУН Новосибирский институт
органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

Горюнов Леонид Иванович

кандидат химических наук,
старший научный сотрудник

Селиванова Галина Аркадьевна

кандидат химических наук, доцент

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор

Шанин Баграт Арменович

заведующий лабораторией,
ФГБУН Иркутский институт
химии им. А.Е. Фаворского СО РАН

кандидат химических наук

Приходько Сергей Александрович

старший научный сотрудник,
ФГБУН Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН

Ведущая организация:

**Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт органического синтеза
им. И.Я. Постовского УрО РАН (г. Екатеринбург)**

Защита состоится «09» октября 2015 г. в 9³⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 при ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН по адресу 630090, г. Новосибирск, проспект Акад. Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского института органической химии имени Н.Н. Ворожцова СО РАН и на сайте по адресу: <http://web.nioch.nsc.ru>. Текст автореферата размещен на сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации по адресу: <http://vak.ed.gov.ru>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах просим направлять по адресу: 630090, г. Новосибирск, пр. Акад. Лаврентьева, 9, ученому секретарю диссертационного совета Д 003.049.01; e-mail: dissovet@nioch.nsc.ru.

Автореферат разослан « » августа 2015 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор химических наук, профессор

Шульц Эльвира Эдуардовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Производные хинонов широко распространены в природе и играют важную роль в жизнедеятельности клетки, участвуя в реакциях окислительного фосфорилирования и переноса электрона.

Многие синтезированные и найденные в природе производные 1,4-бензохинона и 1,4-нафтохинона проявляют высокую и разностороннюю биологическую и физиологическую активность. В последние годы выявлена способность функционализированных полифтор-1,4-нафтохинонов ингибировать рост раковых клеток. Первые указания на это были получены на примерах 2-[(2-гидроксиэтил)сульфанил]-3-метил- и 2,3-бис[(2-гидроксиэтил)сульфанил]-1,4-дигидронафтален-1,4-дионов, причем они проявляют более сильный эффект, чем их нефторированные аналоги. В развитие этого направления замещением атомов фтора в гексафтор- и 2,5,6,7,8-пентафтор-3-метил-1,4-дигидронафтален-1,4-дионе при действии разнообразных, в основном азот-центрированных, нуклеофилов был синтезирован широкий круг функциональных производных фторсодержащих 1,4-нафтохинонов, среди которых, по результатам их первичного тестирования в ИХБФМ СО РАН (лаборатория проф. Г.А. Невинского), выявлены соединения, проявляющие высокую противоопухолевую активность. Превращения хинонов под действием фторарилфосфанов, используемых как нуклеофильные реагенты, открывает возможность получения фосфорсодержащих соединений этого типа.

В промышленности продукты взаимодействия 1,4-бензохинона и его производных с трифенилфосфаном, три-*изо*-бутилфосфаном и другими третичными фосфанами используются в качестве добавки в производстве эпоксидной резины и полупроводников, обладающих повышенной гибкостью и устойчивостью к перепадам температур.

Третичные фторарилфосфаны представляют значительный интерес в качестве лигандов каталитически активных комплексов переходных металлов. Наиболее значимый эффект от наличия атома фтора в арилфосфане как лиганде связан с его влиянием на атом фосфора, так как в большинстве комплексов именно атом фосфора координируется с атомом металла. Наличие фтора в фенильной группе фенилфосфана понижает основность последнего в зависимости от положения атома фтора относительно атома фосфора: электроноакцепторный эффект фтора проявляется гораздо сильнее, когда он занимает *мета*-положение, чем *пара*-положение. Понижение основности приводит к ослаблению связи М-Р в арилфосфановом комплексе металла (М). Присутствие атома фтора в *орто*-положении к атому фосфора, кроме этого, увеличивает стерические затруднения для образования комплекса, что в некоторых случаях приводит к тому, что комплекс вообще не образуется. В результате комбинации электронных и стерических эффектов фторарилфосфаны оказываются более электрононасыщенными и подвижными лигандами, чем их не содержащие фтора аналоги. Это, в свою очередь, влияет на

реакционную способность и каталитические свойства комплексов фторарилфосфанов с переходными металлами.

Третичные фторарилфосфаны могут рассматриваться как исходные материалы для получения фосфорсодержащих гетероциклических соединений. Фосфаны с формулой $(RC_6F_4)_3P$ (где $R = C_2F_5, C_3F_7, C_4F_9$ и др.) часто используются как антиоксиданты и антикоррозионные добавки к жидкостям, способным выдерживать высокие температуры. Оксиды фторарилфосфанов применяются в производстве тонких пленок и полимеров, обладающих хорошей растворимостью в органических растворителях и повышенной устойчивостью к перепадам температур, а также как составляющие материалы для OLED-устройств.

Целями работы являются: Полифторирование остова 1,4-хинона, помимо того, что оно может специфически влиять на биоактивность соединений этого ряда, существенно облегчает и делает потенциально более разнообразной нуклеофильную функционализацию по хинонному, а в случае 1,4-нафтохинона и по бензольному фрагменту. Поэтому расширение круга используемых для этого нуклеофилов имеет важное значение для разработки общего подхода к синтезу новых потенциально биоактивных производных 1,4-бензо- и 1,4-нафтохинона. Превращения хинонов под действием фторарилфосфанов, используемых как нуклеофильные реагенты, открывают возможность получения новых фосфорсодержащих фторированных соединений этого типа. Учитывая электрофильную полифункциональность полифторированных хинонов, принципиальное значение для планирования синтеза на основе их реакций с нуклеофилами имеет выявление закономерностей протекания этих реакций.

Для достижения поставленных целей решались **следующие задачи:**

1) Изучение возможности применения фосфор-центрированных нуклеофилов для введения метил(фенил)- и дифенилфосфановой группы в полифторированные производные бензола с целью синтеза фторсодержащих ди- и трифенилфосфанов.

2) Изучение взаимодействия тетрафторциклогекса-2,5-диен-1,4-диона, его производных – 2-хлор-3,5,6-трифтор-, 2,3,5-трифтор-6-метил-, 2,3,5-трифтор-6-метоксициклогекса-2,5-диен-1,4-дионов и гексафтор-1,4-дигидронафтален-1,4-диона, с трифенилфосфанами и возможности синтеза на их основе потенциально биоактивных арилфосфановых производных полифторированных хинонов.

3) Изучение влияния растворителя на направление превращений полифтор-1,4-бензо- и нафтохинонов при действии трифенилфосфана.

4) Изучение возможности дальнейших модификаций фторированных соединений при действии анилинов и полученных нами фторированных фосфорсодержащих реагентов в качестве нуклеофилов с целью получения практически значимых фосфорорганических соединений.

Методы исследования. Все синтезированные в работе фторарилфосфаны и фосфорсодержащие производные 1,4-бензо- и 1,4-нафтохинонов чувствительны к

кислороду и влаге воздуха, поэтому их синтез, выделение и идентификация выполнялись с использованием стандартной техники Шленка в вакууме или атмосфере инертного газа. Состав и строение новых соединений устанавливалось с помощью спектральных методов (ИК-, ЯМР-спектроскопия), рентгеноструктурного анализа и элементного анализа.

Научная новизна. Изучена возможность применения метилфенил- и дифенил(триметил)силилфосфанов как исходных реагентов в синтезе новых фторарилфосфанов. Исследованы конкурентные реакции 1,2,3-, 1,3,5-, 1,2,4-трифторбензолов с метил(фенил)-, дифенил(триметилсилил)фосфанами, метил(фенил)-фосфаном и дифенилфосфидом лития. На основании экспериментальных результатов и данных квантово-химических расчетов сделан вывод о возможности протекания изученных превращений по синхронному механизму A_ND_N . Впервые изучено взаимодействие полифтор-1,4-бензо- и 1,4-нафтохинонов с трифенилфосфаном и другими фторарилфосфанами в различных растворителях. Предложен общий метод синтеза новых потенциально практически значимых фосфорсодержащих бетаинов при действии различных нуклеофилов. Синтезирован широкий ряд новых фторированных арилфосфанов и фосфонийбетаинов, строение представительной выборки полученных соединений установлено методом РСА. На основании полученных данных по цитостатической активности показано, что синтезированные производные 1,4-нафтохинонов перспективны в плане поиска новых антираковых препаратов.

Практическая значимость работы заключается в разработке методов функционализации полифторированных 1,4-бензо- и 1,4-нафтохинонов с целью синтеза физиологически активных соединений.

В результате первичного тестирования ряда синтезированных соединений на цитостатическую активность по отношению к раковым клеткам, осуществленного сотрудниками лаборатории ферментов репарации ИХБФМ СО РАН (г. Новосибирск) выявлены новые фторированные фосфорсодержащие производные 1,4-нафтохинонов, перспективные в отношении дальнейших исследований.

Положения, выносимые на защиту:

- 1) Синтез новых фторированных метилфенил- и дифениларилфосфанов, строение и свойства продуктов реакций.
- 2) Экспериментальные данные о конкурентных реакциях между 1,2,3-, 1,3,5-, 1,2,4-трифторбензолами и метил(фенил)-, дифенил(триметилсилил)фосфанами, метил(фенил)-фосфаном и дифенилфосфидом лития.
- 3) Исследование превращения полифторированных 1,4-бензо-, 1,4-нафтохинонов и их производных с трифенилфосфаном и синтезированными ранее в работе фторарилфосфанами.
- 4) Исследование влияния растворителя на протекание реакции фосфанодефторирования фторированных 1,4-бензо-, 1,4-нафтохинонов и выявление вклада параллельного процесса восстановления исходного хинона.

5) Экспериментальные данные о дальнейшей модификации полученных фторсодержащих соединений при действии различных азот- и кислород-центрированных нуклеофилов.

Апробация работы. Отдельные результаты работы были представлены в виде устных докладов на XVII Молодежной школе-конференции по органической химии Уральский научный форум «Современные проблемы органической химии» (Екатеринбург, 2014) и на Всероссийской школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Шерегеш, 2015). А также в виде постерных докладов на международных (Перуджа, Италия, 2010; Ситжес, Испания, 2011) и всероссийских (Москва, 2014; Новосибирск 2011, 2012, 2015) конференциях.

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 2 статьи, 1 патент, тезисы 8 докладов.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературных данных, посвященного реакциям фосфанодегалогенирования в ряду арен, гетаренов и 1,4-хинонов, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (93 наименований). Работа содержит 59 схем, 9 таблиц и 11 рисунков.

Работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ, проводимых в ФГБУН НИОХ СО РАН при финансовой поддержке Сибирского отделения РАН по программам междисциплинарных интеграционных проектов № 98 (2009–2011 гг), № 59 (2012–2013 гг), базового проекта V.44.5.8, проекта 2.6 программы № 1 ОХНМ РАН, гранта РФФИ № 14-03-00108 (2014–2016 гг) и гранта Правительства Новосибирской области № ОН-14-22.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Взаимодействие фторированных арен и хинонов с фосфор-центрированными нуклеофилами

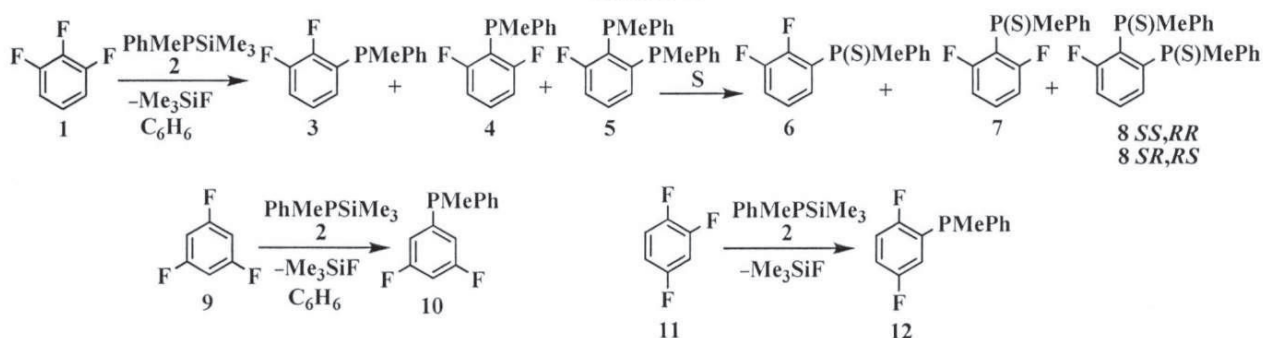
Взаимодействие фторированных 1,4-бензо- и 1,4-нафтохинонов с фосфанами ранее не изучалось. В то же время, фосфанодефторирование хинонов представляет интерес, поскольку открывает путь к получению фторированных фосфоний-замещенных 1,4-хинонов – аналогов соединений, проявляющих антиоксидантную и антималярийную активность¹. Для расширения круга используемых фосфанов и получения их ранее неизвестных фторированных производных на начальном этапе работы исследовано фосфанодефторирование полифторбензолов, перфтортолуола и перфторпиридина.

¹ Long T.E., *et al.* Phosphonium lipocations as antiparasitic agents. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2012. – V. 22. – P. 2976–2979.

1.1 Синтез ди- и триарилфосфанов действием метилфенилфосфана MePhPSiMe_3 и дифенилфосфана $\text{Ph}_2\text{PSiMe}_3$ на фторированные арены и пиридин

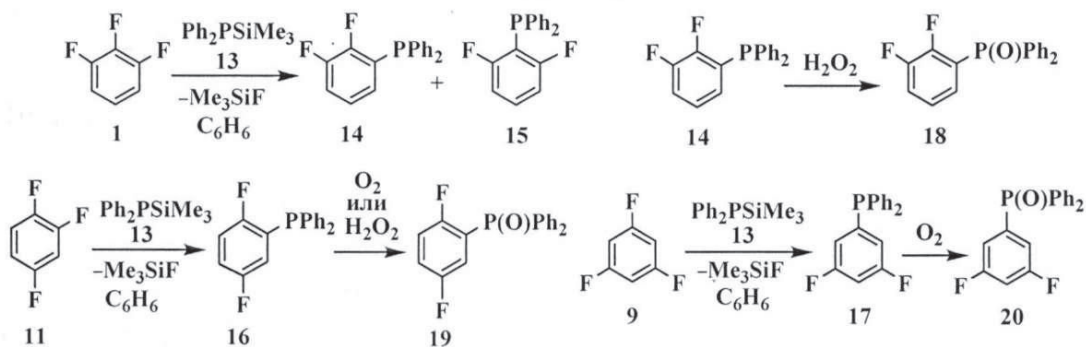
Установлено, что 1,2,3-трифторбензол **1** реагирует с силилфосфаном PhMePSiMe_3 **2** (1.7:1.0) в бензоле, образуя после выдерживания при 150 °C в течение 30 ч (~40%²) и далее при 175 °C в течение 30 ч (~100%*) изомерные монофосфаны: **3**, **4** и **5** в соотношении 1.7:1.0:1.1 (схема 1). По данным ЯМР фосфан **5** представляет собой смесь диастереомеров в соотношении 1.4:1.0. Фосфаны **3–5** легко окисляются атмосферным кислородом и взаимодействуют с элементарной серой, в связи с чем, для идентификации они были превращены в смесь фосфантионов: **6**, **7**, **8** (SS,RR) и **8** (SR,RS) в соотношении 3.3:2.3:1.2:1.0 (37%, 30%, 10% и 8%), соответственно. В аналогичной реакции 1,3,5-трифторбензол **9** (9:2=1.7:1.0) полностью превращается в фосфан **10** в результате последовательного выдерживания при 175 °C в течение 16 ч (~30%*) и 200 °C в течение 50 ч (70%). 1,2,4-Трифторбензол **11** реагирует с силилфосфаном **2** (11:2=1.6:1.0) в отсутствие растворителя, образуя после выдерживания при 200 °C 11 ч фосфан **12** (72%).

Схема 1



Для протекания с заметной скоростью фосфанодефторирования трифторбензолов (**1**, **9**, **11**) при действии силилфосфана $\text{Ph}_2\text{PSiMe}_3$ **13**, как в отсутствие растворителя, так и в бензоле требуется температура выше 170 °C (схема 2). Соединение **1** реагирует с силилфосфаном **13** (1.3:1.0) в отсутствие растворителя при 180 °C в течение 26 ч, давая изомерные продукты монофосфанилирования: **14** и **15** в соотношении 2.7:1.0 (36% и 6%, соответственно).

Схема 2



Еще медленнее реагирует трифторбензол **11** (соотношение **11**:**13**=2:1), давая фосфан **16** в бензоле

² * Здесь и далее по данным спектроскопии ЯМР.

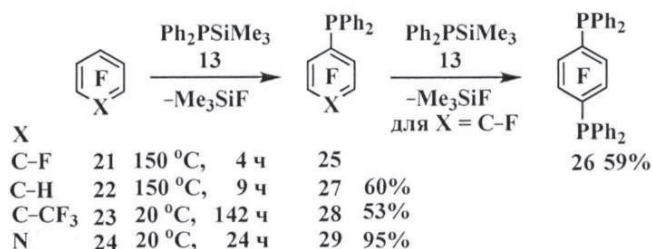
при 240 °С за 28 ч (74%). А наименее активный в ряду трифторбензолов – бензол 9 реагирует с силилфосфаном 13 (1.4:1.0) в отсутствие растворителя, превращаясь со ~100% конверсией в фосфан 17 (35%) за 22 ч при 240 °С (схема 2).

Полученные фосфаны довольно легко окисляются атмосферным кислородом, что в той или иной степени происходит в процессе выделения и уменьшает их выход. Фосфаны 14 и 16 окислены действием перекиси водорода до соединений 18 и 19 (86% и 40%, соответственно). При выделении фосфана 17 методом ТСХ, наряду с ним получен продукт его окисления 20 (7%) (схема 2).

При введении в ароматический остов активирующих фрагментов $X = CCF_3$ и N увеличивается активность полифторарена к нуклеофильному замещению атомов фтора.

Установлено, что полифторбензолы 21–23 и перфторпиридин 24 при действии силилфосфана 13 в отсутствие растворителя претерпевают замещение фтора на дифенилфосфано группу с практически количественным образованием соответствующих фосфанов с выходами выделенных продуктов от умеренных (50–60%) для 21–23, до почти количественного (95%) в случае пиридина 24. Для соединений 21 и 22 превращения осуществляются в весьма жестких условиях (150 °С) (схема 3). При этом из 21 образуется смесь продуктов моно- и дизамещения 25 и 26.

Схема 3



В отличие от этого фторарен 22 дает только продукт монозамещения фосфан 27. Условия фосфанодефторирования соединений 23 и 24 при действии силилфосфана 13 резко отличаются от указанных выше для 21 и 22: реакция протекает при комнатной температуре с образованием фосфана 28 и известного ранее фосфана 29, соответственно. Судя по времени превращения (схема 3), пиридин 24 заметно активнее, чем субстрат 23.

1.2. Механизм взаимодействия трифторбензолов с $RPhPSiMe_3$ ($R = Me, Ph$)

С целью выяснить вероятный механизм изучаемых превращений были проведены конкурентные реакции соединений 1 и 9 с силилфосфанами 13 и 2 (схема 4), и 9 и 11 с силилфосфаном 13 (схема 5). Полученные соотношения продуктов фосфанодефторирования, представленные на схемах 4 и 5, указывают на меньшую активность субстрата 9 с взаимным *мета*-расположением всех атомов фтора, по сравнению с его

конкурентами **1** и **11**. Это аналогично описанному ранее для реакций этих же трифторбензолов с $\text{Me}_2\text{PSiMe}_3$ ^{3,4}.

Схема 4

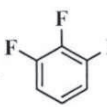
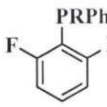
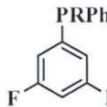
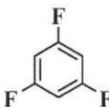
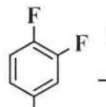
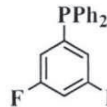
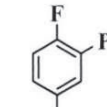
$1 + 9 \xrightarrow[\text{C}_6\text{H}_6]{\text{RPhPSiMe}_3}$								
		3		4		10	Степень конверсии (%)	
R = Me	125°C	21 ч	1.7	:	1.2	:	1.0	6
		31 ч	1.6	:	1.2	:	1.0	8
		51 ч	1.4	:	0.8	:	1.0	10
		среднее соотно.	1.6	:	1.1	:	1.0	
		с учетом стат. фактора	2.4	:	3.3	:	1.0	
	150°C	6 ч	0.8	:	0.3	:	1.0	8
		18 ч	0.7	:	0.3	:	1.0	23
		30 ч	0.8	:	0.4	:	1.0	35
		среднее соотно.	0.8	:	0.3	:	1.0	
		с учетом стат. фактора	1.2	:	0.9	:	1.0	
		14		15		17		
R = Ph	150°C	30 ч	1.5	:	0.5	:	1.0	2
		60 ч	1.2	:	0.4	:	1.0	6
		90 ч	1.3	:	0.4	:	1.0	9
		среднее соотно.	1.3	:	0.4	:	1.0	
		с учетом стат. фактора	2.0	:	1.3	:	1.0	
	180°C	8 ч	2.7	:	1.2	:	1.0	6
		12 ч	2.7	:	1.2	:	1.0	11
		16 ч	2.8	:	1.1	:	1.0	13
		среднее соотно.	2.7	:	1.2	:	1.0	
		с учетом стат. фактора	4.1	:	3.6	:	1.0	

Схема 5

	+		$\xrightarrow[\text{196}^\circ\text{C}]{\text{Ph}_2\text{PSiMe}_3}$		+		
9		11		17		16	Степень конверсии (%)
				22 ч	1.0 (5 %)	:	1.4
				46 ч	1.0	:	1.3
				72 ч	1.0	:	1.4
				93 ч	1.0 (24 %)	:	1.3
							12
							56

Региоселективность замещения в субстрате **11** (схема 5) является, как можно полагать, следствием наибольшей активации положения 2 для нуклеофильной атаки индукционными эффектами *орто*- и *мета*-расположенных по отношению к нему атомов F^1 и F^4 , тогда как положение 1 активировано лишь одним *орто*-расположенным атомом фтора – F^2 , а положение 4 – одним *мета*-расположенным атомом фтора – F^2 . Таким образом, выявленные субстратная и позиционная селективности попарно трифторбензолов **1** с **9** и **9** с **11** в реакциях с силлфосфанами **2** и **13** соответствуют

³ Goryunov L.I., *et al.* Trimethylsilyl- and Trimethylstannyldimethylphosphane – Convenient and Versatile Reagents for the Synthesis of Polyfluoroaryldimethylphosphanes. // Chem. Eur. J. – 2000. – V. 6. – N 24. – P. 4612–4622.

⁴ Goryunov L.I., *et al.* Di- and Trifluorobenzenes in Reactions with Me_2EM ($\text{E} = \text{P}, \text{N}$; $\text{M} = \text{SiMe}_3, \text{SnMe}_3, \text{Li}$) Reagents: Evidence for a Concerted Mechanism of Aromatic Nucleophilic Substitution. // Eur. J. Org. Chem. – 2010. – N 6. – P. 1111–1123.

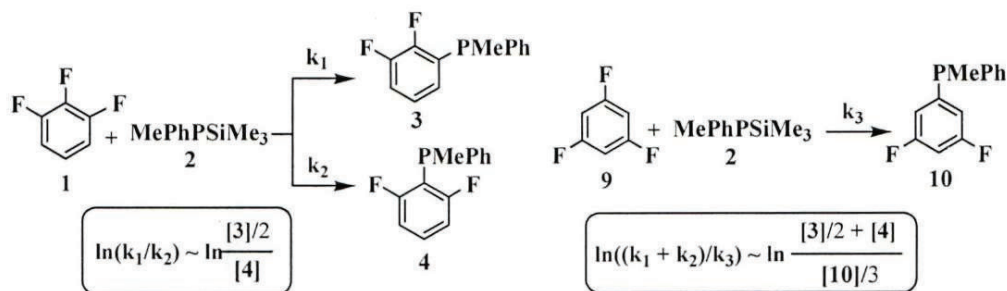
соотношению факторов парциальных скоростей $f_{орто-F} > f_{мета-F} > f_{пара-F}$, ожидаемому для механизма A_ND_N .

Селективность замещения, реализующаяся в конкуренции субстратов **1** и **9** (схема 4), зависит от природы силилфосфана. Так, при 150 °С соотношение продуктов реакции с силилфосфаном **2** составляет **3:4:10** = 0.8:0.3:1.0, с силилфосфаном **13** – **14:15:17** = 1.3:0.4:1.0, а соотношение аналогичных продуктов реакции с Me_2PSiMe_3 – 1.7:2.0:1.0.

Повышение температуры реакции с силилфосфаном **13** до 180 °С не вызывает значительных изменений в соотношении продуктов, понижение же температуры реакции с силилфосфаном **2** до 125 °С существенно изменяет соотношение продуктов в пользу фосфанов **3** и **4**.

В зависимости от того, реализуется соотношение $\delta\Delta H^\ddagger > T\delta\Delta S^\ddagger$ или $\delta\Delta H^\ddagger < T\delta\Delta S^\ddagger$, состав продуктов определяется энтальпийным ($T < T_{iso}$; T_{iso} – изокINETическая температура при $\delta\Delta H^\ddagger = T_{iso}\delta\Delta S^\ddagger$) или энтропийным ($T > T_{iso}$) контролем. Для реакции **1** с **2** в предположении линейной зависимости $\ln(k_1/k_2)$ (схемы 6; с учётом статистического фактора) от $1/T$ с использованием значений $\ln(k_1/k_2)$ для 398 и 423 К (125 и 150 °С) найдена величина $T_{iso} \sim 420$ К (147 °С). Подобным образом при конкуренции субстратов **1** и **9** в реакции с силилфосфаном **2** (схемы 4 и 6) найдена величина $T_{iso} \sim 445$ К (172 °С).

Схема 6



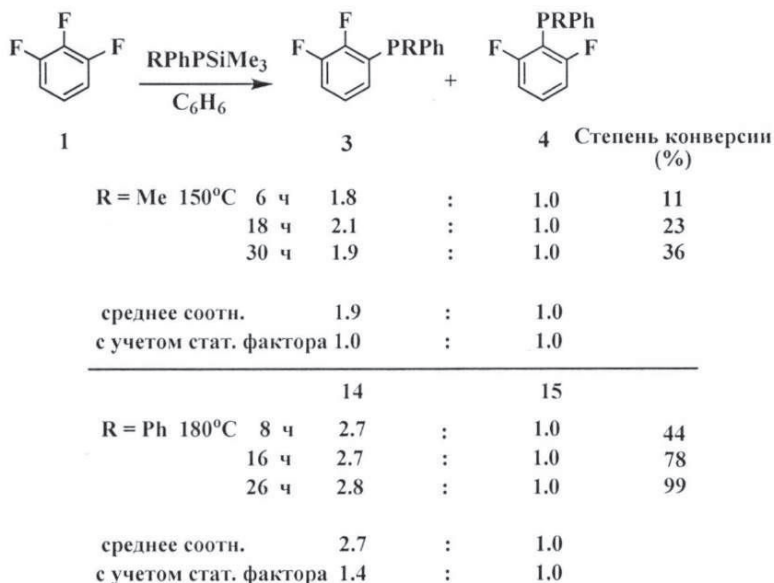
При аналогичной конкуренции замещения между двумя положениями субстрата **1** (схема 7) и между субстратами **1** и **9** в реакции с дифенилсилилфосфаном **13** (схема 4) найдены величины $T_{iso} \sim 518$ и ~ 217 К (245 и –56 °С), соответственно.

Таким образом, можно полагать, что взаимодействие соединения **1** с **13** при 150–180 °С и силилфосфаном **2** при 125 °С, а также конкурентное превращение субстратов **1** и **9** при действии силилфосфана **2** при 125–150 °С осуществляются в области энтальпийного контроля. Можно полагать, что зависимость $\delta\Delta H^\ddagger$ в этих случаях от строения субстратов обусловлена в первую очередь электронным влиянием присутствующих в них заместителей.

В предположении о реализации механизма A_ND_N и в реакции трифторбензолов **1** и **9** с менее активным нуклеофилом – дифенилсилилфосфаном **13** – образование из соединения **1** продуктов в соотношении **3:4** = 2.7:1.0 (схема 7), которое соответствует соотношению активирующих эффектов $орто-F < мета-F$, может быть следствием реализации более «позднего» и σ -комплекс-подобного ПС, нежели это имеет место в реакциях с

MePhPSiMe₃. Такое обращение соотношения эффектов соответствует его приближению к соотношению, типичному для S_NAr реакций.

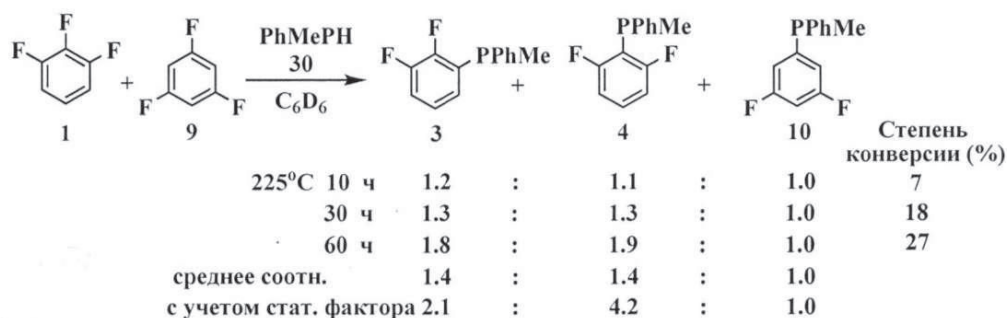
Схема 7



С целью интерпретации полученных результатов в рамках совместного исследования нашим немецким коллегой⁵ были выполнены квантово-химические расчеты, результаты которых соответствуют тому, что изучаемые реакции протекают по синхронному механизму A_ND_N.

Конкурентное взаимодействие трифторбензолов **1** и **9** с более слабым, чем дифенилсилилфосфан **13** нуклеофилом – метилфенилфосфаном **30** – осуществляется при значительно более высокой температуре (225 °C) с качественно аналогичной субстратной и позиционной селективностью: **10:3:4** = 1.0:(1.2÷1.8):(1.1÷1.9) (схема 8).

Схема 8

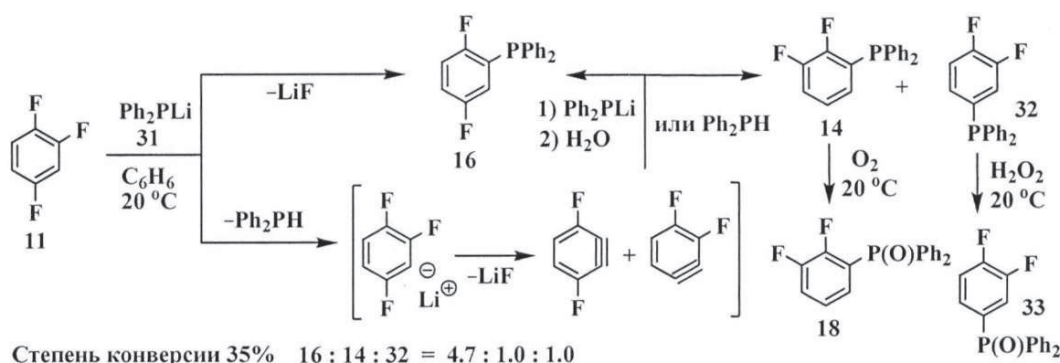


В отличие от реакции с силилфосфаном Ph₂PSiMe₃ **13**, взаимодействие 1,2,4-трифторбензола **11** с более сильным нуклеофилом – дифенилфосфидом лития **31** (2:1) (схема 9) приводит к образованию смеси трех продуктов монофосфанодефторирования: **16**, **14** и фосфана **32** в соотношении (4.7:1.0:1.0). Реакция сопровождается образованием

⁵ Автор выражает глубокую благодарность Вюртвайну Э.-У. за выполнение квантово-химических расчетов в рамках совместного исследования.

больших количеств побочных неидентифицированных фосфорсодержащих продуктов, вследствие чего суммарный выход соединений **14**, **16** и **32** составляет ~35%*.

Схема 9



Позиционная селективность, отражаемая строением преобладающего продукта фосфана **16**, указывает на возможность его образования также по синхронному механизму A_ND_N . Образование же фосфана **14** является результатом кинезамещения по аринному механизму, который, в принципе, может объяснить образование всех трех наблюдаемых продуктов.

1.3. Взаимодействие 1,4-хинонов с арилфосфанами

1.3.1. Взаимодействие фторанила с трифенилфосфаном

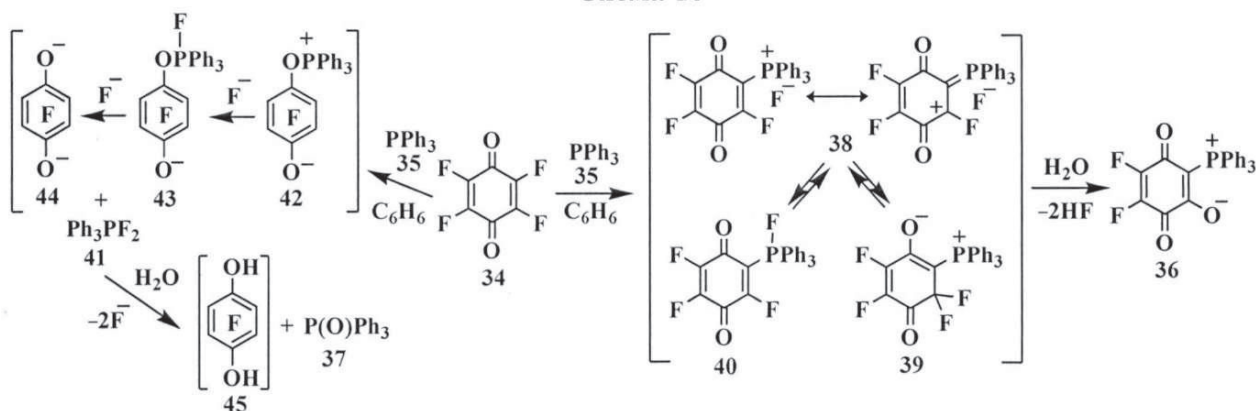
Согласно литературным данным, превращения галогенированных (бром, хлор) хинонов изучали в основном в бензоле. Известно, что растворитель выступает в роли активного участника химического процесса, оказывая существенное влияние на скорость, селективность, а иногда и на направление реакции. В согласии с этим, взаимодействие фторанила с трифенилфосфаном изучали в бензоле, безводных эфирах, таких как диэтиловый эфир, ТГФ, диоксан, и более полярных растворителях, таких как, метанол, водный диоксан и ДМСО.

1.3.2. Реакции фторанила с трифенилфосфаном в бензоле

В результате взаимодействия фторанила **34** с фосфаном **35** (1:1) в бензоле после обработки реакционной массы водой были получены раствор и осадок. По данным спектров ЯМР ^{19}F и $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, в бензольном растворе содержался фосфобетаин **36** (~30%*, 19%) и оксид **37** (~50%*). Образование бетаина **36** естественно объяснить результатом первично протекающего фосфанодефторирования хинона **34** с образованием соли **38**, которая обратимо превращается в бетаин **39** и хинон **40**, и последующего гидролиза соединений **38–40**. С целью подтверждения предполагаемого пути образования бетаина **36** проведена реакция хинона **34** с фосфаном **35** в сухом бензоле. В спектрах ЯМР ^{19}F и $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ реакционной смеси обнаружены сигналы, согласующиеся со структурой бетаина **39**, а также, принадлежащие фосфорану **41**. При проведении реакции в обычных

условиях в спектрах наряду с сигналами предполагаемого бетаина **39** присутствуют сигналы бетаина **36**, что указывает на легкий гидролиз соединения **39** (схема 10).

Схема 10

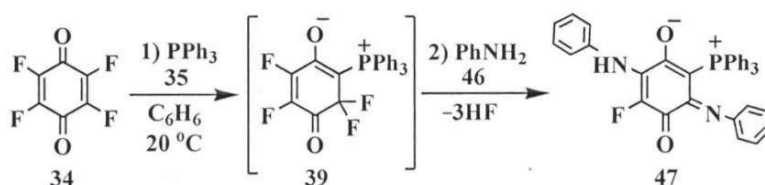


Образование фосфорана **41** (как и фосфаноксида $P(O)Ph_3$ **37**) связано с параллельно протекающим восстановлением **34**. При этом для образования одного эквивалента фосфорана **41** необходимо два эквивалента аниона фтора, единственным источником которого является соль **38**. Поскольку в спектрах ЯМР бензольного раствора отсутствуют ожидаемые сигналы аддукта этих частиц, можно полагать, что он содержится в образующемся в реакции осадке. Это подтверждается наличием в спектре ЯМР ^{19}F раствора осадка неразрешенного уширенного резонанса в области $(-0.8) \div (6.9)$ м.д., характерного для тетрафторбензол-1,4-диола **45** или его производных по гидроксигруппе.

Количество осадка составляет ~55% от массы загруженных исходных соединений, что указывает на значительный вклад восстановления хинона **34**. По данным ЯМР ^{19}F и $^{31}P\{^1H\}$ бензольного раствора и осадка, растворенного в ДМСО, общий выход бетаина **36** и $P(O)Ph_3$ **37** составил 28% и 26%, соответственно.

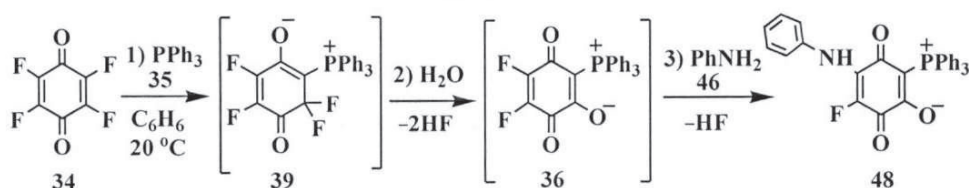
Дополнительное подтверждение образования бетаина **39** получено в результате обработки смеси, которая была образована смешением хинона **34** с PPh_3 в сухом бензоле, 0.6 кратным количеством анилина **46**. Судя по данным спектра ЯМР $^{31}P\{^1H\}$, наряду с бетаином **36** образуется бетаин **47** (29%) (схема 11).

Схема 11



В обычных условиях после длительной выдержки (3 ч) бензольного раствора смеси хинона **34** с PPh_3 и последующей обработки 2.0-кратным избытком анилина **46** выделен бетаин **48** (27%) (схема 12).

Схема 12

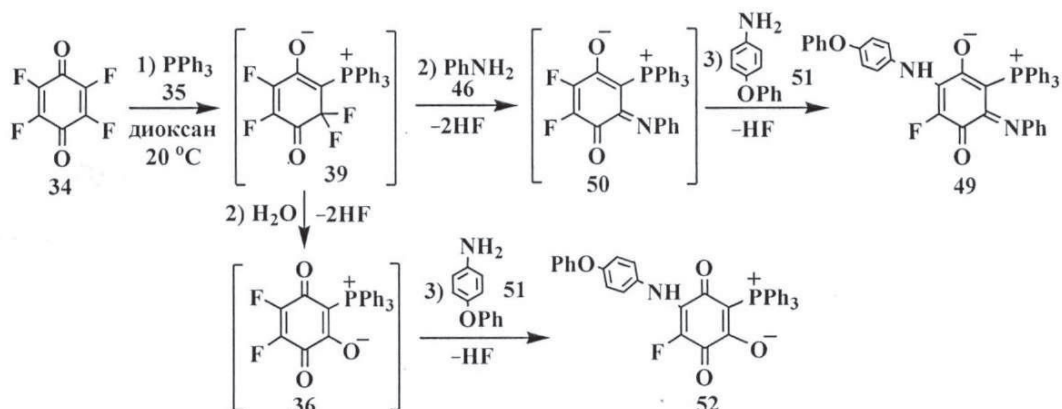


1.3.3. Реакции фторанила с трифенилфосфаном в безводных эфирах (Et₂O, ТГФ и диоксан) и в водном диоксане

Во всех случаях взаимодействие хинона **34** с PPh₃ (1:1) в указанных эфирах (осушенных и перегнанных в высоковакуумной линии) в атмосфере аргона привело к образованию осадков. По данным спектров ЯМР ¹⁹F, в маточном растворе содержались бетаин **39** и **36** (~1:1) в Et₂O, ((~1:0.1÷1.0) в ТГФ и диоксане). Во всех случаях присутствовал также фосфоран **41** в (0.5÷1.0)-кратном количестве по отношению к сумме **36** и **39**. В спектрах ЯМР ¹⁹F реакционных смесей всегда присутствовал синглет, по-видимому, принадлежащий HF (Et₂O при δ_F –23.7 м.д., в ТГФ –30.6 м.д. и в диоксане – 29.4 м.д.). Во всех случаях количество осадка составляло ~30% по массе от загруженных исходных соединений, что в два раза меньше по сравнению с реакцией в бензоле. Можно полагать, что бетаин **36** образуется отчасти вследствие взаимодействия катиона соли **39** с молекулой растворителя или в результате гидролиза соединений **38–40**.

Для того чтобы выявить последовательность вхождения фрагмента анилина **46** в структуру бетаина **49**, к смеси соединений **39** и **36** (~1.3:1.0) добавили 0.2 эквивалента анилина **46**. Образование бетаина **50** было зафиксировано по данным ЯМР ¹⁹F и ³¹P{¹H}, однако попытка выделить продукт **50** из его смеси с бетаином **36** оказалась unsuccessful. При добавлении к той же реакционной смеси избытка 4-феноксианилина **51**, получены бетаины **49** и **52** (18% и 26%, соответственно) (схема 13).

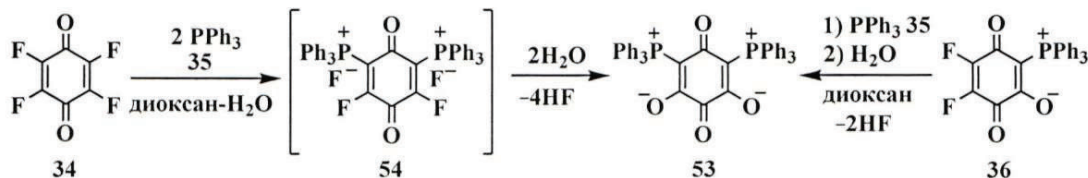
Схема 13



Реакция в водном диоксане сопровождается заметным увеличением доли продуктов фосфанодефторирования по отношению к продуктам восстановления. В результате взаимодействия фторанила **34** с PPh₃ **35** (1:1) в системе диоксан–H₂O (~20:1 по объему) получены раствор и осадок. По данным спектров ЯМР ¹⁹F и ³¹P{¹H}, в растворе

содержались бетаин **36** (~60%*, 24%) и $P(O)Ph_3$ **37** (~24%*). Осадок (~13% от массы загруженных исходных соединений) представлял собой чистый, описанный ранее **53** (9%). В реакции хинона **34** с фосфаном **35** (1:3) в этом же растворителе выделен бетаин **53** (53%). Тот же продукт был получен в реакции бетаина **36** с PPh_3 **35** (1.0:2.5) (51%) (схема 14).

Схема 14

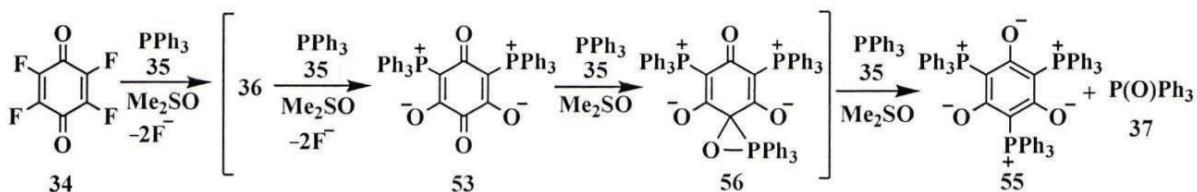


1.3.4. Реакция фторанила с трифенилфосфаном в диметилсульфоксиде

В результате взаимодействия хинона **34** с PPh_3 (1:1) в ДМСО после обработки реакционной массы водой получен только раствор, формирования осадка не наблюдали. По данным спектров ЯМР ^{19}F и $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, в растворе содержались бетаины: **36**, **53** и известный ранее бетаин **55** (40%, 2% и 20%). Также присутствовал оксид $P(O)Ph_3$ **37** (~10%*). Таким образом, при действии PPh_3 **35** хинон **34** претерпевает трифенилфосфаномефторирование и восстановление в соотношении ~6:1.

В реакции хинона **34** и фосфана **35** (1:6) в сухом ДМСО получен бетаин **55** (21%). Вероятный путь образования бетаина **55** включает присоединение PPh_3 **35** к бис-бетаину **53** по наиболее акцепторной из двух его карбонильных групп и последующее деоксигенирование бетаина **56** под действием растворителя (схема 15).

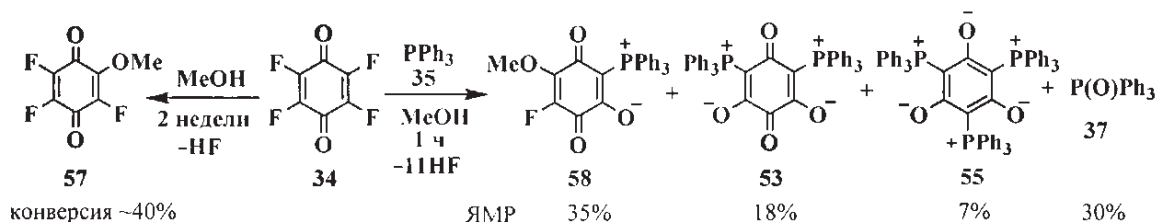
Схема 15



1.3.5. Реакция фторанила с трифенилфосфаном в метаноле

Установлено, что **34** медленно реагирует с MeOH; через 14 дней конверсия в известный 2-метокси-трифтор-1,4-бензохинон **57** составляла ~40%*, а через 1 час **34** возвращался количественно. Вместе с тем, реакция хинона **34** с PPh_3 в метаноле завершалась по истечении 1 часа, давая смесь нового бетаина **58** и ди- и тризамещенных продуктов **53** и **55**. На основании полученных результатов, можно предположить, что на пути от хинона **34** к бетаину **36** сначала происходит фосфаномефторирование фторанила и затем метоксидефторирование, которое приводит к трем наблюдаемым продуктам реакции (схема 16).

Схема 16



Сопоставление результатов взаимодействия фторанила **34** с PPh_3 (1:1) в различных растворителях выявляет тенденцию возрастания доли фосфанодэфторирования в его конкуренции с восстановлением при увеличении полярности среды: бензол, эфиры (~1:1÷2:1); метанол (~2:1); водный диоксан (~3:1); ДМСО (~6:1).

1.3.6. Взаимодействие 2-Х-трифтор-1,4-бензохинонов (X = Cl, Me, OMe) с PPh_3

Во всех случаях реакции хинонов **59**, **60**, и **57** с PPh_3 (1:1) в сухих растворителях привели к растворам продуктов фосфанодэфторирования и осадкам, которые не исследовались. Полученные осадки, по аналогии с таковыми в случае со фторанилом, по-видимому, содержат продукты восстановления. Общим для этих реакций является трифенилфосфанодэфторирование по положениям 5 и 6 в соотношениях, зависящих от природы заместителя X (см. таблицу 1, схема 17).

В реакции хинона **59** с PPh_3 (1:1) образуются изомерные бетаины **61**, **62** и **39**, где **39** является продуктом замещения атома хлора. По данным ЯМР ^{19}F и $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ бензольного раствора и осадка, растворенного в ДМСО, общий выход бетаинов **63**, **64**, **36** и $\text{P}(\text{O})\text{Ph}_3$ составил 6%, 1%, 1% и 78%, соответственно. Бетаин **63** был выделен с выходом 3%. В случае, когда растворитель диоксан, общий выход бетаинов **63**, **64** и **36** составил 21%, 2% и 11 %, соответственно. Бетаин **63** выделен с выходом 14%.

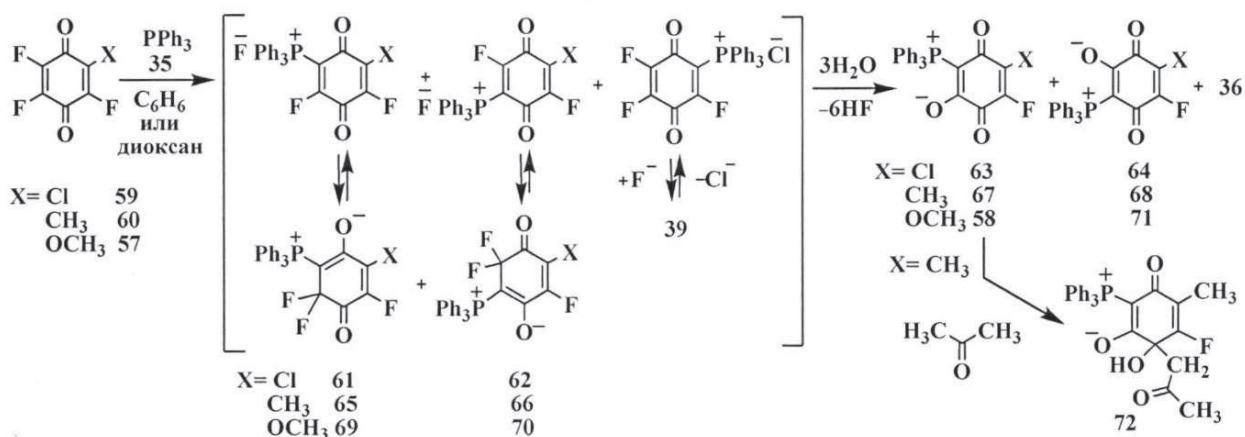
Таблица 1. – ЯМР-мониторинг реакций хинонов **59**, **60** и **57** с PPh_3 **35**

Хинон	Растворитель	Фосфанодэфторирование/ Восстановление	Продукты	Масса осадка *
59	бензол	$(61+64+39+36):(41) = \sim 1:10$	$(61+63):(62+64):(39+36) = 12:1:3$	~33%
59	диоксан	$(61+64+39+36):(41) = \sim 1:2$	$(61+63):(62+64):(39+36) = 10:1:6$	~14%
60	диоксан	$(65+68):(41) = \sim 1:1$	$(65+67):(66+68) = 13:1$	~24%
57	бензол	$(69+71+58):(41) = \sim 4:1$	$(69+58):(70+71) = 1:4$	–
57	диоксан	$(69+71+58):(41) = \sim 2:1$	$(69+58):(70+71) = 1:3$	~18%

* От массы загруженных исходных соединений.

Приведенные выше соотношения продуктов взаимодействия хинона **59** с фосфаном PPh_3 **35** свидетельствует о том, что замена атома фтора на атом хлора при переходе от фторанила к хинону **59** в заметной степени дискриминирует положение 5 в конкуренции с положением 6 в отношении атаки нуклеофилом. Преобладающим направлением в случае хинона **59** является восстановление, дающее значительные количества оксида **37**.

Схема 17

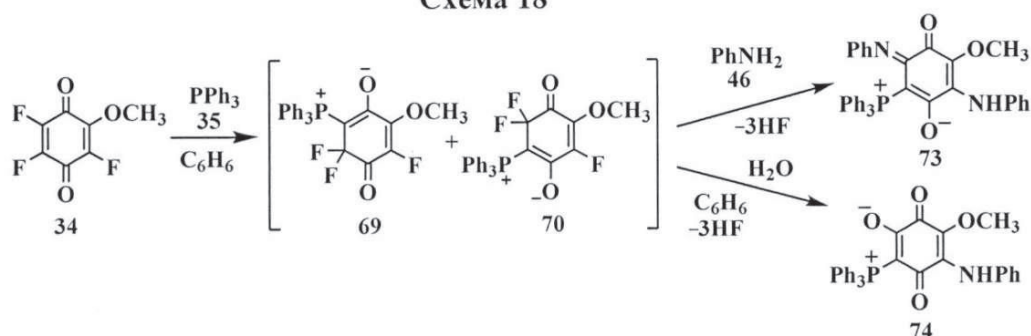


Реакция хинона **60** с PPh_3 (1:1) в диоксане приводит к бетаинам **67** и **68**. Соотношения продуктов свидетельствуют о значительно большей активности положения 2 по сравнению с положением 3 хинона **60** в отношении атаки нуклеофила, очевидно, по причине, аналогичной рассмотренной выше для хинона **59**. По данным ЯМР ^{19}F и $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ диоксанового раствора и осадка, растворенного в ДМСО, общий выход бетаинов **67**, **68** и $\text{P}(\text{O})\text{Ph}_3$ составил 47%, 3% и 47 %, соответственно. При хроматографировании половины фракции раствора смесью ацетон–гексан (1:1) и далее после повторной хроматографии в этилацетате на силикагеле были выделены бетаин **67** и **72** с выходами 9% каждый. Бетаин **72**, по-видимому, образуется из бетаина **67** в результате присоединения одной молекулы ацетона. Это подтверждается тем, что при хроматографировании второй половины фракции раствора хлороформом на силикагеле выделили только бетаин **67** (с выходом 5%). Общий выход бетаина **67** составил 14%.

Реакция 2-метокси-трифтор-1,4-бензохинона **57** с PPh_3 (1:1) в бензоле привела к бетаинам **58**, **71**. Соотношение продуктов существенно отличается от приведенных выше для хинона **59** и **60** и указывает на значительное преобладание фосфанодефторирования по отношению к восстановлению. Вероятной причиной такого изменения соотношения конкурирующих направлений взаимодействия является электронодонорный эффект метоксигруппы. Введение этой группы вместо атома фтора при переходе от **34** к **57** существенно понижает склонность хинона к восстановлению и в меньшей степени тормозит атаку нуклеофилом положения 3 цикла.

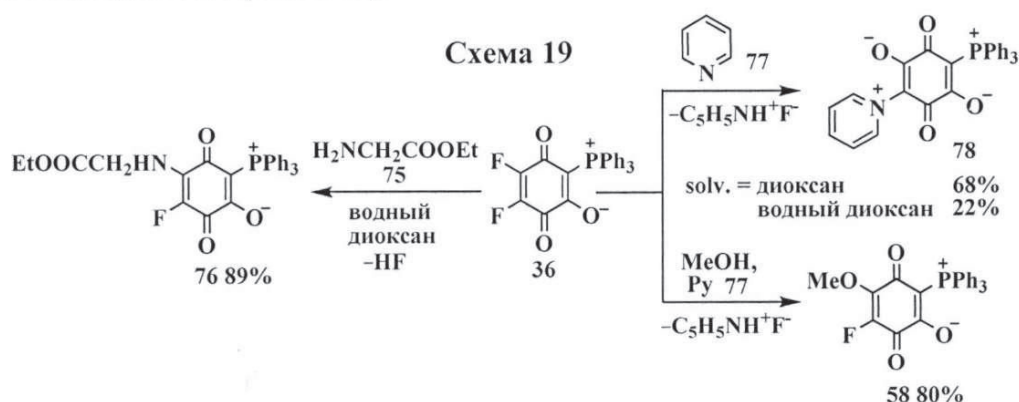
Добавление к полученной реакционной смеси избытка анилина **46** привело к образованию **73** и **74** в соотношении ~7:1 (схема 18). Бетаины **73** и **74** выделены с выходами 43% и 7%, соответственно.

Схема 18



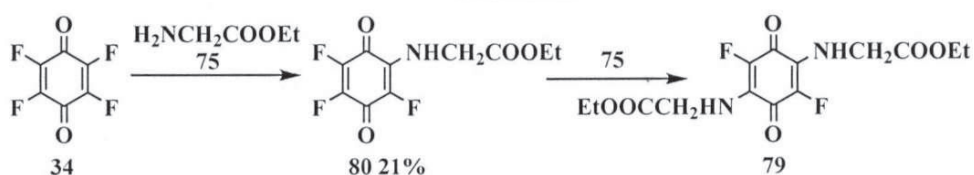
1.3.7. Взаимодействие (4,5-дифтор-2-оксидо-3,6-диоксоциклогекса-1,4-диен-1-ил)трифенилфосфаниума 36 с нуклеофилами

С целью демонстрации возможности дальнейшей модификации полученных бетаинов изучены реакции бетаина **36** с различными нуклеофилами. В реакции бетаина **36** с этил 2-аминоацетатом **75** получен бетаин **76** (89%). Взаимодействие бетаина **36** с пиридином **77** в системе диоксан-вода приводит к образованию бетаина **78** (~60%*, 22%). В аналогичной реакции соединения **36** с пиридином **77** в безводном диоксане бетаин **78** выделен с выходом 68% (схема 19).



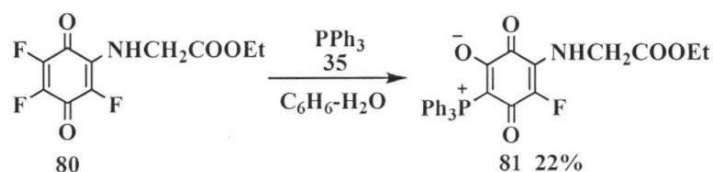
Полученный нами ранее бетаин **58** выделен с 80% выходом в реакции бетаина **36** с метанолом в присутствии пиридина (схема 19). Для подтверждения структуры бетаина **76** синтезировали его изомер с иным расположением заместителей в хинонном кольце. Реакцию хинона **34** с эфиром **75** (1:1) проводили в диоксане (схема 20). Реакция приводит к образованию осадка соединения **79**, и раствора, содержащего продукт монозамещения – хинон **80** (21%) и непрореагировавший **34** в мольном соотношении ~4:1. Полученные результаты демонстрируют принципиальную возможность аминирования фторанила этиловыми эфирами аминокислот.

Схема 20



Реакция амина **80** с PPh_3 (схема 21) дала изомер соединения **76** – бетаин **81** (22%).

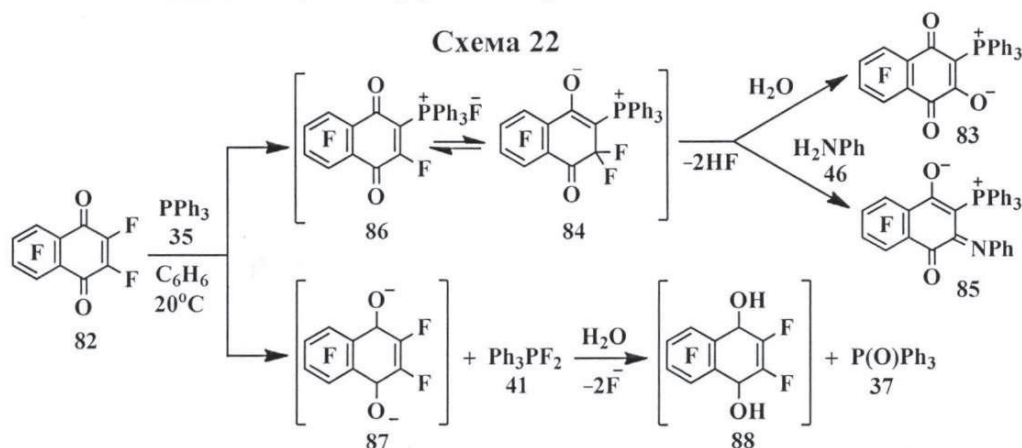
Схема 21



1.3.8. Взаимодействие гексафтор- и 2,5,6,7,8-пентафтор-1,4-дигидронафтален-1,4-дионов с трифенилфосфаном и фторарилфосфанами

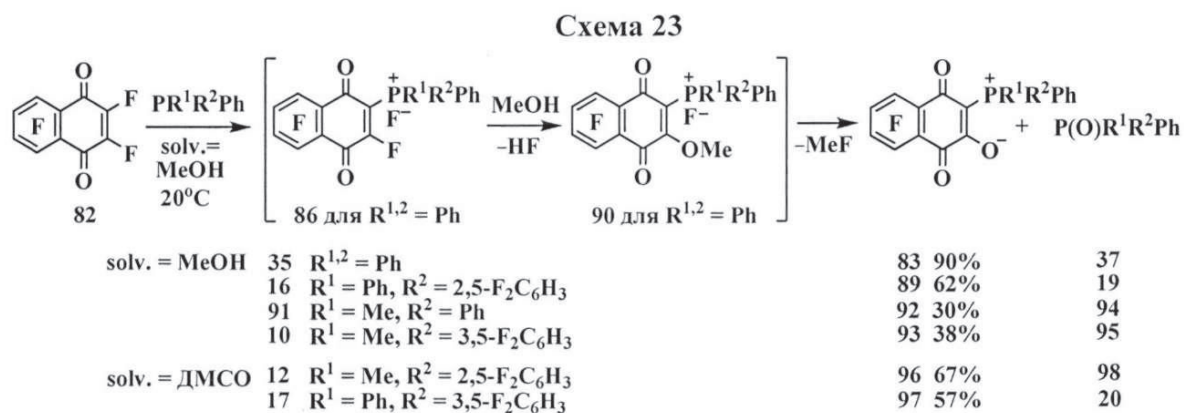
Реакция хинона **82** с PPh_3 (1:1) в бензоле приводит к бетаину **83** и оксиду $\text{P}(\text{O})\text{Ph}_3$ (~75%* и 25%*, соответственно). На схеме 22 представлен предполагаемый путь образования бетаина **83**. Реакция хинона **82** с фосфаном **35** (1:1) в сухом бензоле привела к смеси бетаинов **84**, **83** и фосфорану **41** (54%*, 38%*, 8%*, соответственно). В отличие от происходящего в случае со фторанилом и его производными, образование осадков не наблюдали. Соотношение продуктов фосфанодефторирования и восстановления составляло ~12:1.

Подтверждение образования бетаина **84** получено в результате реакции хинона **82** с фосфаном PPh_3 и одним эквивалентом анилина **46**. Бетаин **85** (~50%*) выделен с выходом 36% из смеси с бетаином **83** (~30%*) (схема 22).

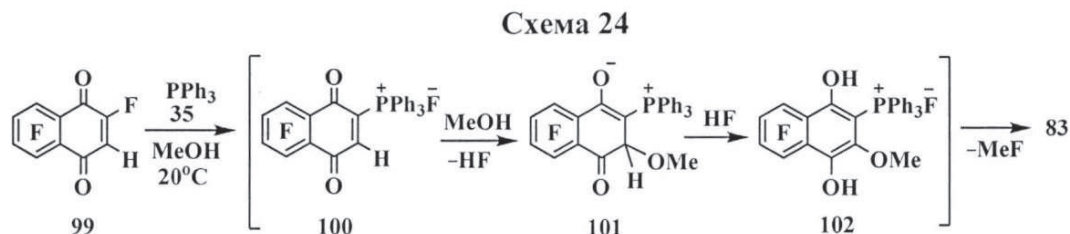


Взаимодействие хинона **82** с фосфанами **16** и **35** в метаноле дает в основном продукты фосфанодефторирования – бетаины **89** и **83** (62% и 90%) (схема 23). Можно полагать, что первоначально возникает соль фосфония **86**, в которой трифенилфосфониевая группа эффективно активирует положение 3 для нуклеофильной атаки, вследствие чего, происходит быстрое замещение атома F^3 на метоксигруппу при действии метанола с образованием хинона **90**. Нуклеофильное деметилирование этого хинона под действием аниона фтора приводит к бетаину **83**. Использование более склонных к окислению дифенилметилфосфана **91** и фосфана **10** в этих условиях привело, помимо бетаинов **92** и **93** (~50%* и 60%*), к значительным количествам соответствующих фосфаноксидов **94** и **95** (~50%* и 40%*).

Замена метанола и бензола как растворителя на ДМСО, по-видимому, приводит к увеличению скорости реакции фосфанодефторирования и, как следствие, к высоким выходам бетаинов **96** (~90%*, 67%) и **97** (~80%*, 57%) (схема 23).

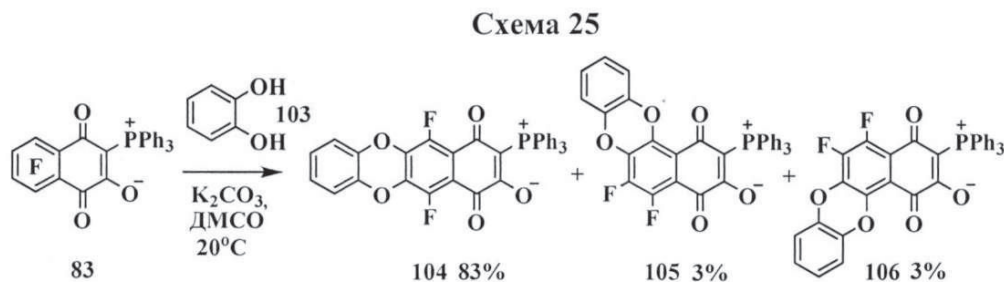


Взаимодействие хинона **99** фосфаном PPh₃ приводит к образованию бетаина **83** (конверсия~25%*, 18%) (схема 24). По аналогии со схемой 23, можно предполагать образование соли фосфония **100** и последующее присоединение к ней молекулы спирта в положение 3 с образованием бетаина **101**. Дальнейшее присоединение к нему HF дает гидрохинон **102**, который окисляется, по-видимому, присутствующими в системе хинонами. Нуклеофильное деметилирование этой соли под действием аниона фтора приводит к бетаину **83**.



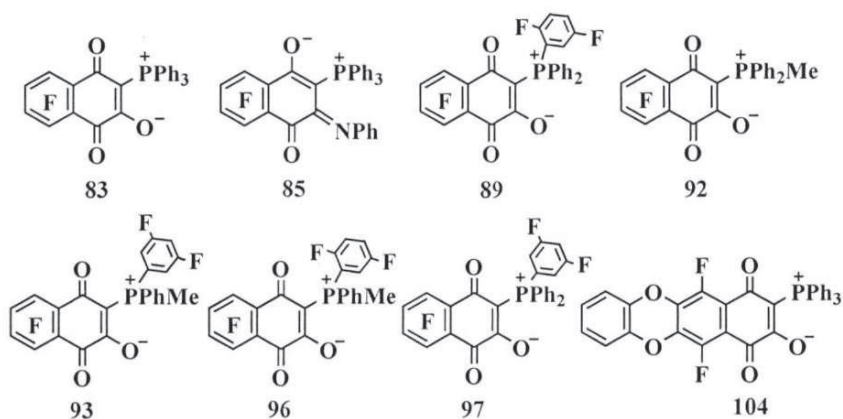
1.3.9. Взаимодействие бетаина **83** с пирокатехином

Широкие возможности дальнейшей модификации полученных соединений по бензольному кольцу открываются с использованием реакций нуклеофильного замещения атомов фтора. В настоящей работе это продемонстрировано на примере взаимодействия бетаина **83** с пирокатехином **103** (1:1) в присутствии карбоната калия (схема 25).



2. Результаты первичного тестирования ряда полученных соединений на цитостатическую активность

В литературе отсутствует информация о биологической активности полифторированных 1,4-бензо- и 1,4-нафтохинонов, содержащих атомы фосфора. Часть полученных нами производных 1,4-бензо- и 1,4-нафтохинона протестированы на цитостатическую активность.⁶ Изучено влияние соединений на рост раковых клеток множественной миеломы (RPMI 6228) и аденокарциномы (MCF-7) человека, а также нормальных фибробластов мыши (LMTK) и хомяка (AG-17). Полученные результаты показали, что подавление роста указанных типов раковых клеток на 50% с помощью указанных ниже соединений происходит при концентрациях в ~2–4 раз более низких, чем выбранных для сравнения нормальных клеток фибробластов.



⁶ Автор выражает глубокую благодарность д.х.н., проф. Невинскому Г.А. и к.х.н., н.с. Захаровой О.Д. за проведенные исследования биологической активности соединений.

ВЫВОДЫ

1. Впервые на примере взаимодействия полифторированных бензолов с дифенил-(триметилсилил)фосфаном и метил(фенил)триметилсилилфосфаном, а также 1,2,4-трифторбензола с дифенилфосфидом лития показана возможность нуклеофильного замещения атома фтора на дифенил- и метил(фенил)фосфановую группы с получением полифторированных арилфосфанов.

2. В результате конкурентного фосфанодефторирования изомерных трифторбензолов действием метилфенил- и дифенил(триметилсилил)фосфана в бензоле впервые выявлены субстратная и позиционная селективности, указывающие на реализацию одностадийного механизма A_ND_N , что также подтверждается данными квантово-химических расчетов в газовой фазе и в бензоле.

3. Установлено, что при взаимодействии фторанила и его производных с трифенилфосфаном в различных растворителях наряду с восстановлением хинона протекает фосфанодефторирование, сопровождаемое заменой соседнего атома фтора на ионизированную оксигруппу с образованием фосфобетаинов. Доля фосфанодефторирования фторанила в конкуренции с восстановлением возрастает с увеличением полярности среды. В метаноле продукты фосфанодефторирования претерпевают дальнейшее метоксидефторирование. Впервые установлено, что образование фосфобетаинов протекает через промежуточное возникновение внутренней соли, содержащей в геминальном узле два атома фтора.

4. Показано, что фосфанодефторирование гекса- и пентафтор-1,4-нафтохинонов при действии трифенилфосфана в метаноле осуществляется по хинонному фрагменту с образованием преимущественно трифенил(5,6,7,8-тетрафтор-3-оксидо-1,4-диоксо-1,4-дигидронафтален-2-ил)фосфаниума. Аналогично под действием фторированных трифенил- и метилдифенилфосфанов в метаноле или ДМСО протекает фосфанодефторирование гексафтор-1,4-нафтохинона с образованием соответствующих фенилфосфоний бетаинов.

5. На примере взаимодействия азот- и кислород-центрированных нуклеофилов со фторированными фосфобетаинами впервые показана возможность нуклеофильных модификаций последних с сохранением бетаинового фрагмента. При использовании пиридина в качестве нуклеофила продуктом реакции является бис-бетаин, содержащий пиридиновый и фосфониевый фрагменты. Установлено, что при взаимодействии пирокатехина с трифенил(5,6,7,8-тетрафтор-3-оксидо-1,4-диоксо-1,4-дигидронафтален-2-ил)фосфаниумом реализуется гетероциклизация с преимущественным образованием фторированного 6,7-(бензодиоксино)-1,4-нафтохинона.

6. В ИХБФМ СО РАН было показано, что фосфорсодержащие производные 1,4-нафтохинона подавляют рост раковых клеток множественной миеломы (RPMI 6228) и аденокарциномы (MCF-7) человека при концентрациях в ~2–4 раза более низких, по

сравнению с нормальными клетками фибробластов мыши (LMTK) и хомяка (AG-17). Таким образом, фосфорсодержащие фторированные производные 1,4-нафтохинона способны выступать в качестве эффективных ингибиторов роста раковых клеток, что показывает перспективность поиска антираковых препаратов в ряду этих соединений.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Goryunov L.I., Zhivetyeva S.I., Nevinsky G.A., Shteingarts V.D. Synthesis of diphenyl(X)phosphonium betaines ($X = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5, 2,5\text{-F}_2\text{C}_6\text{H}_3$) from hexafluoro-1,4-naphthoquinone. // ARKIVOC. – 2011. – N 8. – P. 185–191.
2. Zhivetyeva S.I., Goryunov L.I., Bagryanskaya I.Yu., Grobe J., Shteingarts V.D., Würthwein E.-U. Phosphinodfluorination of polyfluorobenzenes by silylphosphines Ph(R)PSiMe_3 ($R = \text{Me, Ph}$): Further experimental and computational evidences for the concerted $\text{A}_\text{N}\text{D}_\text{N}$ mechanism of aromatic nucleophilic substitution. // J. Fluor. Chem. – 2014. – V. 164. – P. 58–69.
3. Невинский Г.А., Захарова О.Д., Горюнов Л.И., Живетьева С.И., Штейнгарц В.Д. Фосфорсодержащие фторированные производные 1,4-нафтохинона, обладающие цитотоксической активностью по отношению к раковым клеткам человека в культуре. Заявка № 2013137092/04 от 06.08.2013. Патент № RU 2535676. Опубликовано: 20.12.2014 Бюл. № 35.

Результаты диссертации доложены на Всероссийских и Международных конференциях:

1. Goryunov L.I., Troshkova N.M., Zhivetyeva S.I., Shteingarts V.D., Zakharova O.D., Ovchinnikova L.P., Nevinsky G.A. The Syntheses and Cytotoxicity of some Polyfluorinated 1,4-Naphtoquinone Derivatives. // Perugia Fluorine Days – Perugia, Italy. – July 11–15, 2010. – P-12.
2. Zhivetyeva S.I., Goryunov L.I., Grobe J., Shteingarts V.D. Phosphanodfluorination of Fluoroarenes. // «Current Topics in Organic Chemistry» – Novosibirsk, Russia. – 6–10 June, 2011. – 209 p.
3. Goryunov L.I., Zhivetyeva S.I., Troshkova N.M., Shteingarts V.D., Zakharova O.D., Ovchinnikova L.P., Nevinsky G.A. The syntheses and cytotoxicity of new polyfluorinated 1,4-naphtoquinone derivatives. // Tetrahedron Symposium – Sitges, Spain. – 21–24 June, 2011. – P1.129.
4. Живетьева С.И., Горюнов Л.И., Штейнгарц В.Д. Синтез amino- и фосфановых производных фторанила. // Всероссийская молодёжная научная конференция «Актуальные проблемы органической химии» – Новосибирск. – 9–14 июля, 2012. – С. 62.
5. Живетьева С.И., Горюнов Л.И., Штейнгарц В.Д. Изучение реакций фторанила и гексафтор-1,4-нафтохинона с фосфанами PhPR^1R^2 ($\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Me, Ph, 1,3-, 2,5-F}_2\text{C}_6\text{H}_3$ и др.) // III Всероссийская научная конференция «Успехи синтеза и комплексообразования» – Москва. – 21–25 апреля, 2014. – С. 166.

6. Живетьева С.И., Горюнов Л.И., Штейнгарц В.Д. Взаимодействие полифторированных 1,4-бензо- и 1,4-нафтохинонов с третичными фосфанами. // Уральский научный форум «Современные проблемы органической химии» XVII Молодежная школа – конференция по органической химии – Екатеринбург. – 8–12 июня, 2014. – С. 55.
7. Zhivetyeva S.I., Goryunov L.I., Shteingarts V.D. The Study of the Interaction of Fluoranyl and Other Polyfluoro-1,4-benzoquinones with Triphenylphosphane. // «Current Topics in Organic Chemistry» – Sheregesh, Russia. – 21–27 March, 2015. – 100 p.
8. Zhivetyeva S., Goryunov L., Shteingarts V., Zakharova O., Nevinsky G. Synthesis and Cytotoxicity of New Functionalized Fluorinated 1,4-Naphtoquinones. // MedChem-2015 – Novosibirsk, Russia. – 5–10 July, 2015. – 318 p.

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

Заказ № Тираж 110 экз.

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