

На правах рукописи

САФИНА ЛАРИСА ЮРЬЕВНА

**СИНТЕЗ ПОЛИФТОРИРОВАННЫХ ПО БЕНЗОЛЬНОМУ КОЛЬЦУ
ХИНОЛИНОВ И ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С АЗОТЦЕНТРИРОВАННЫМИ
НУКЛЕОФИЛАМИ**

(02.00.03 - органическая химия)

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Новосибирск – 2010

Работа выполнена в Учреждении Российской академии наук Новосибирском институте органической химии имени Н.Н. Ворожцова СО РАН

Научные руководители:

доктор химических наук, профессор
Штейнгарц Виталий Давидович

кандидат химических наук
Селиванова Галина Аркадьевна

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор
Граник Владимир Григорьевич

кандидат химических наук, ст. н. с.
Ковтонюк Владимир Николаевич

Ведущая организация:

Омский государственный университет
им. Ф.М. Достоевского

Защита состоится « 28 » января 2011 г. в 9¹⁵ часов на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 при Учреждении Российской академии наук 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 Учреждения Российской академии наук Новосибирского института органической химии имени Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН.

Автореферат разослан « » декабря 2010 г.

**Ученый секретарь
диссертационного совета:**

доктор химических наук
Петрова Тамара Давыдовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Фторсодержащие гетероциклические соединения вызывают повышенный интерес в связи с тем, что многие из них обладают биологической активностью. В полной мере это относится к полифторбензоазагетероциклам, в частности к производным хинолина, полифторированным по бензольному кольцу, хотя сведения о соединениях этого типа весьма ограничены.

Универсальными исходными соединениями для синтеза гетероциклов указанного типа являются полифторированные ариламины с незамещенным *орто*-положением по отношению к аминогруппе. Используемые ранее подходы к синтезу этих соединений были многостадийными и трудоемкими. В последние годы в лаборатории изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций НИОХ СО РАН найден новый, существенно более короткий, чем реализованные прежде, путь к полифторированным анилинам с незамещенным *орто*-положением, основанный на селективном *орто*-дефторировании N-ацетильных производных их более фторированных и легко доступных аналогов под действием цинка в водном аммиаке. Тем самым ранее мало изученная область хинолинов, полифторированных по бензольному кольцу, стала доступной для интенсивной разработки. Важность развития этого направления предопределяет необходимость дальнейшего совершенствования методологии синтеза предшественников и, на их основе, как известных, но ранее малодоступных, так и новых хинолинов и их функциональных производных, полифторированных по бензольному кольцу.

Целями работы являются: разработка гидродегалогенирования полифторхлоранилинов и полифторацетанилидов действием цинка в водном аммиаке с целью расширения круга доступных фторсодержащих анилинов с незамещенным *орто*-положением; вовлечение этих аминов в синтез Скраупа или электрофильную циклизацию приготовленных из них полифторанилидов коричной кислоты с целью получения хинолинов, полифторированных по бензольному кольцу, и изучения их взаимодействия с азотцентрированными нуклеофилами как основы общего подхода к их функционализации.

Научная новизна и практическая значимость. Впервые показана возможность селективного гидродехлорирования хлорсодержащих полифторанилинов и -*мета*-фенилендиамина действием (здесь и далее) цинка в водном (~30%) аммиаке. С использованием указанной восстановительной системы осуществлены в "one-pot" режиме аминдефторирование и гидродехлорирование хлорсодержащих полифторпиридинов с получением частично фторированных 4-аминопиридинов.

Установлено, что добавка CuCl_2 увеличивает интенсивность и глубину дефторирования полифторированных ацетанилидов.

Продемонстрирована возможность синтеза хинолинов, содержащих атомы фтора в бензольном фрагменте, непосредственно из смесей продуктов восстановления полифторированных хлоранилинов и ацетанилидов, содержащих в качестве основных компонент незамещенные по *орто*-положению соединения этих типов. Показана возможность суперкислотной циклизации полифторанилидов коричной кислоты и ее использования как общего способа получения полифторированных по карбоциклическому фрагменту 4-фенил-3,4-дигидрохинолин-2-онов и хинолин-2-онов. Превращением последних в 2-хлорхинолины открыт путь к полифторированным по бензольному кольцу хинолинам с функциональной группой в положении 2.

Показана перспективность использования 6-трифторметил-5,7,8-трифторхинолина для получения функционализированных по положению 6 соединений этого типа.

Установлено, что при действии незаряженных азотцентрированных нуклеофилов на хинолины, содержащие в бензольном кольце три или четыре атома галогена, ориентация аминодифторирования определяется преобладанием их совокупного ориентирующего эффекта над влиянием гетероциклического остова. В реакциях 5,6,8-трифтор- и 6-трифторметил-5,7,8-трифторхинолина с пиперидином выявлено изменение ориентации при повышении температуры, обусловленное, как можно полагать, усилением энтропийного контроля соотношения скоростей конкурирующих реакций.

Показано, что при взаимодействии 5,6,7,8-тетрафтор- и 6-трифторметил-5,7,8-трифторхинолина с заряженными азотцентрированными нуклеофилами (амиды калия и натрия) аминогруппа вводится в положение 2 пиридинового фрагмента. В случае 5,6,7,8-тетрафторхинолина наряду с этим осуществляется аминодифторирование в основном по положению 7. Установлено, что при действии на хинолины, содержащие два или три атома фтора в бензольном кольце, одного эквивалента амида щелочного металла в результате отрыва протона, находящегося между двумя атомами фтора, образуются соответствующие хинолинильные анионы, что иллюстрируется образованием соответствующих метилхинолинов при обработке реакционных смесей йодистым метилом и указывает на общую возможность использования этих анионов в качестве нуклеофильных синтонов. При действии на те же субстраты избытка амида калия вслед за депротонированием осуществляется присоединение нуклеофила по положениям 2 и/или 4 первоначально образующихся хинолинильных анионов, причем в случае 5,7,8-трифторхинолина при повышении температуры от -54 до -33 °C преимущественное присоединение амид-иона по положению 2 сменяется присоединением по положению 4.

Апробация работы. Основные результаты работы обсуждены на Объединенном семинаре НИОХ СО РАН; ее отдельные части были представлены на Всероссийских (Москва, Новосибирск, Кисловодск) и Международных (Сан-Питерсбург, США; Бремен, Германия; Хайфа, Израиль; Перуджа, Италия; Любляна, Словения) конференциях.

Публикации. Основной материал диссертации опубликован в 5 статьях и тезисах 16 докладов.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (153 наименования). Работа содержит 80 схем, 16 таблиц и 5 рисунков.

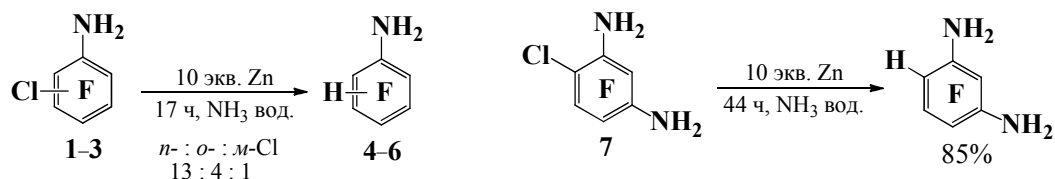
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез полифторированных анилинов – предшественников полифторированных по бензольному кольцу хинолинов.

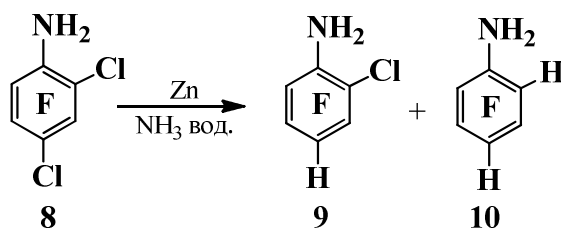
1.1. Гидродехлорирование хлорсодержащих полифторированных ариламинов действием цинка в водном аммиаке.

Показано, что при восстановлении смеси тетрафторхлоранилинов **1–3** осуществляется селективное гидродехлорирование с образованием смеси тетрафторанилинов **4–6**. На примере

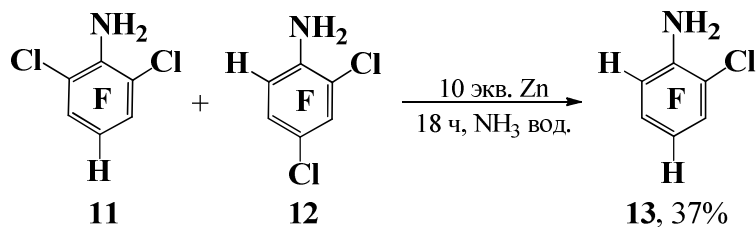
трифтор-4-хлор-1,3-фенилендиамин **7** обнаружено, что присутствие двух аминогрупп не препятствует дехлорированию, хотя несколько снижает скорость превращения.



Восстановление трифтор-2,4-дихлоранилина **8** в разбавленном водном аммиаке (5%) дает в основном продукт монодехлорирования из *пара*-положения по отношению к аминогруппе – 2-хлоранилин **9**. В концентрированном аммиаке в присутствии добавки NH_4Cl из амина **8** образуется продукт двойного дехлорирования – трифторанилин **10**.

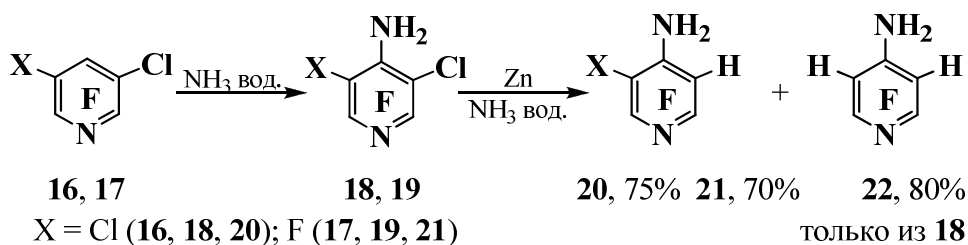


Установленная на примере амина **8** предпочтительность замещения хлора на водород в *пара*-положении к аминогруппе позволила при восстановлении смеси изомерных дифтордихлоранилинов **11** и **12** получить в качестве единственного продукта монодехлорирования дифтор-2-хлоранилин **13**.



Восстановлением 3,5-дифтор-2,4,6-трихлоранилина (**14**) с использованием цинк-медной пары с выходом 70% получен 3,5-дифторанилин (**15**).

Последовательное проведение аммонолиза пиридинов **16**, **17** и восстановления образовавшихся при этом аминопиридинов **18**, **19** привело к образованию 4-аминопиридинов **20–22**.



В то же время показано, что эти превращения могут быть осуществлены без разделения как "one-pot" синтез частично фторированных 4-аминопиридинов, более простой, чем реализованные ранее (табл. 1).

Таблица 1. Взаимодействие соединений **16** и **17** с цинком в водном аммиаке.

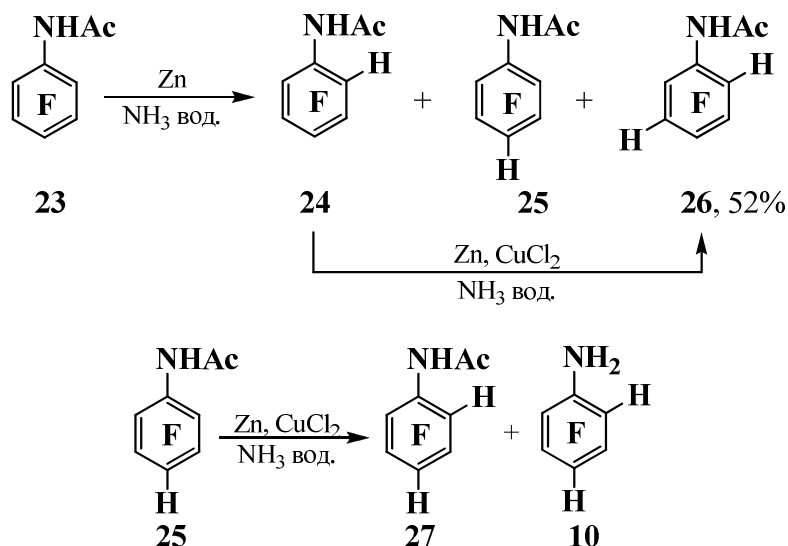
№	Соединение	Время, ч	Мольное соотношение суб.: Zn: ZnCl ₂ : NH ₄ Cl	Продукты реакции (вес. %, ГЖХ)*
1	16	12	1 : 10 : – : –	20 (72); 22 (18)
2	16	140	1 : 10 : 10 : 6	20 (1); 22 (89)
3	17	24	1 : 10 : – : –	21 (89)

* Во всех случаях присутствуют неидентифицированные продукты (4–11%).

1.2. Эффект добавки хлорида меди на скорость и региоселективность гидродефторирования N-ацетилполифторариламинов цинком в водном аммиаке.

Ранее было показано, что при восстановлении пентафторацетанилида **23** образуются продукты монодефторирования из *орто*- **24** и *пара*-положения **25** по отношению к ацетамидогруппе наряду с небольшим количеством продукта двойного дефторирования **26** (табл. 2, оп. 1,¹).

В развитие этих результатов нами установлено, что добавка CuCl₂ позволяет получить трифторацетанилид **26** непосредственно из анилида **23** (табл. 2, оп. 2) и осуществить дефторирование амидов **24**, **25**, которые в ее отсутствие практически не восстанавливаются. При этом из первого получен трифторацетанилид **26** (табл. 2, оп. 3), а из ацетанилида **25** образуется смесь со значительным (33%) содержанием трифторацетанилида **27**, вовлечение которой в повторное восстановление позволило довести суммарное содержание анилида **27** и продукта его гидролиза амина **10** до ~70% (табл. 2, оп. 4, 5).



Восстановление 4-ацетамидононафторбифенила **28** дает его 50–70%-ное превращение в продукт монодефторирования по *пара*-положению пентафторфенильного кольца – 4-ацетамидооктафторбифенил **29** (табл. 2, оп. 6, 7). При проведении этой реакции с добавкой CuCl₂ образуется небольшое количество продукта двойного дефторирования –

¹ Laev S.S., Evftefeev V.U., Shteingarts V.D. A new approach to polyfluoroaromatic amines with an unsubstituted position *ortho* to the amino group // J. Fluor. Chem. 2001. Vol. 110. Iss. 1. P. 43–46.

гептафторбифенила **30** (ЯМР ^{19}F , табл. 2, оп. 8). Одновременное добавление CuCl_2 и этанола позволило осуществить полное превращение исходного амида **28** в смесь амидов **29** и **30** (табл. 2, оп. 9), но попытки достичь образования последнего как основного продукта, увеличивая продолжительность реакции, не привели к успеху.

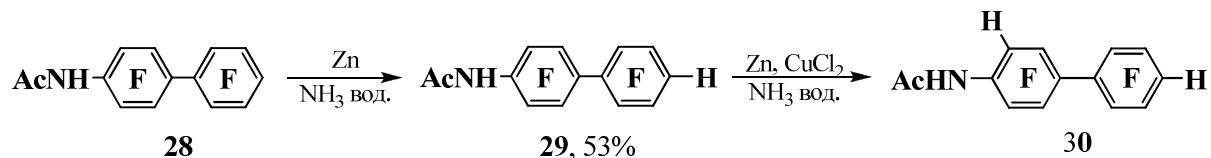


Таблица 2. Гидродефторирование полифторацетанилидов **23-25** и **28**.

№	Реагенты (ммоль)			Время, ч	Состав смеси ^а (мол %, ЯМР ^{19}F)	
	Исх. соед.	Zn	добавка		Исх. соед.	Продукты
1	23 (6.2)	50	ZnCl_2 (17)	25	23 (~5)	24 (74), 25 (13), 26 (6)
2	23 (0.9)	10.7	CuCl_2 (1.8)	24		24 (14), 25 (3), 26 (73), 27 (8)
3	24^б (0.8)	13.4	CuCl_2 (4.4)	84	24 (5)	26 (84)
4	25 (1.0)	14.6	CuCl_2 (4.8)	72	25 (60)	27 (33)
5	25^в (1.0)	14.6	CuCl_2 (4.8)	84	25 (25)	27 (58), 10 (15)
6	28 (0.3)	4.5		25	28 (50)	29 (50)
7	28 (2.6)	7.1		26	28 (30)	29 (70)
8	28 (0.3)	4.5	CuCl_2 (1.5)	25	28 (22)	29 (45), 30 (33)
9	28 (3.0)	45	CuCl_2 (15) ^г	25		29 (78), 30 (20)

а) В случаях, где суммарное содержание указанных соединений меньше 100%, в смеси в соответствующих количествах присутствуют свободных аминов, образующиеся в результате гидролиза продуктов дефторирования.

б) 86% в смеси с **25** и **26**.

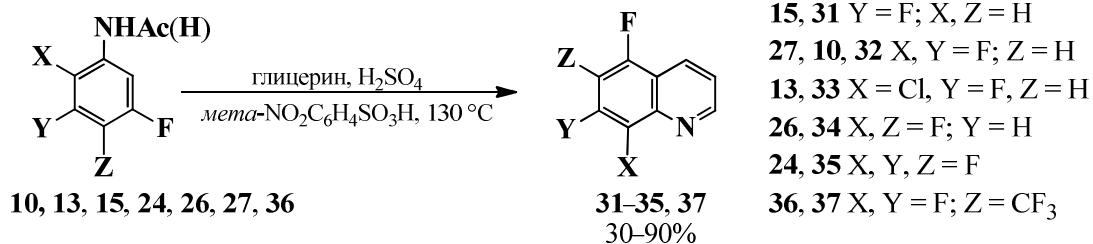
в) В качестве исходной смеси использовали смесь из опыта 4.

г) Добавили 20 мл этанола.

2. Синтез полифторированных по бензольному кольцу хинолинов.

2.1. Синтез Скраупа.

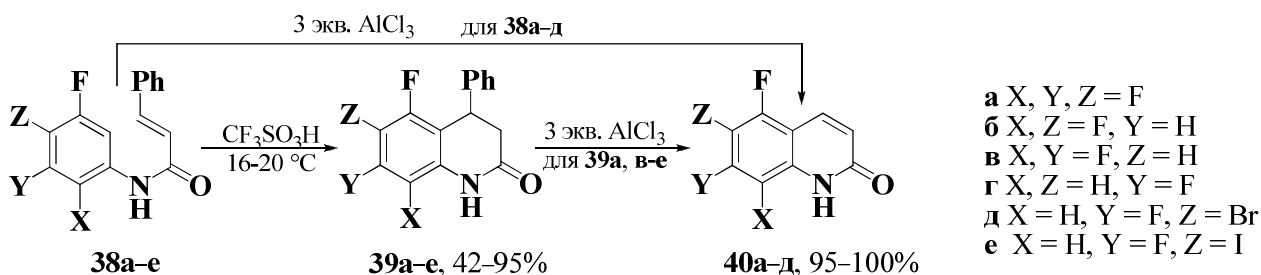
Из смесей продуктов гидродегалогенирования полифторхлорариламинов и полифторацетанилидов получены 6 хинолинов **31–35**, **37** из которых хинолины **33** и **37** получены впервые.



2.2. Синтез полифторированных 4-фенил-3,4-дигидрохинолин-2-онов и хинолин-2-онов (2-оксихинолинов) путем циклизации полифторанилидов коричной кислоты.

Нами показана возможность осуществления электрофильной циклизации полифторированных и незамещенных по *орто*-положению анилидов коричной кислоты и использования ее в качестве метода получения соответствующих фторированных дигидрохинолин-2-онов и, далее, хинолин-2-онов. Так, при выдерживании амидов **38а,в-е** в $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ в течение 24 ч получены дигидрохинолин-2-оны **39а,в-е**. Из анилида **38б** в тех же условиях за 72 ч, помимо дигидрохинолин-2-она **39б** (67%, ЯМР), образуются два соединения, которые, согласно данным ЯМР и ГХ–МС, являются продуктами присоединения одной молекулы анилида **38б** по двойной связи другой его молекулы.

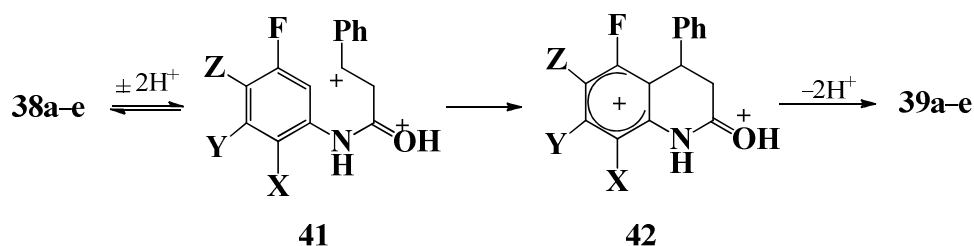
При действии AlCl_3 на дигидрохинолин-2-оны **39в,г** при 110–115 °С (155–160 °С для **39а**) образуются с хорошими выходами хинолин-2-оны **40в,г,а**. В случае йодсодержащего дигидрохинолинона **39е** хинолин-2-он **40е** в условиях реакции претерпевает дейодирование с образованием хинолинона **40г**. Учитывая это, циклизацию дигидрохинолинона **39д** во избежание возможного дебромирования провели в более мягких условиях (90–100 °С) и получили 6-бромхинолин-2-он **40д** с небольшой примесью (~10%, ЯМР) хинолин-2-она **40г**.



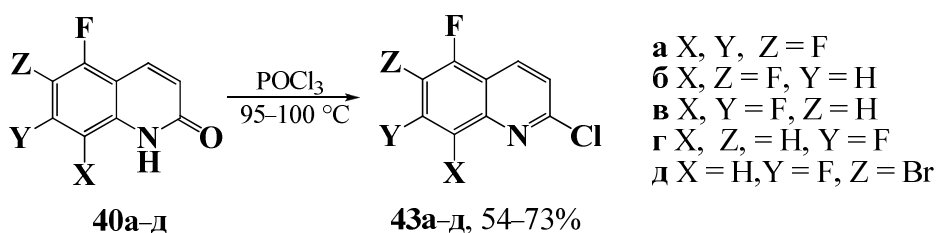
Сплавление анилидов **38а-д** с AlCl_3 (120–130 °С) приводит к хинолинонам **40а-д**. Циклизация бромсодержащего анилида **38д** сопровождается частичным (~25%, ЯМР) дебромированием. Анилид **38б** с AlCl_3 реагирует в более жестких условиях (155–160 °С). Из амида **38а** с AlCl_3 при 120–125 °С образуется смесь, содержащая по данным ЯМР ^{19}F ~40% хинолин-2-она **40а**. По данным ГХ–МС последняя на ~90% состоит из соединений **39а** и **40а** в соотношении ~1:2. Проведение реакции в более жестких условиях (155–160 °С) приводит лишь к небольшому увеличению содержания хинолинона **40а** (~64%, ЯМР).

Влияние заместителей на эффективность превращения анилидов **38а-е** в дигидрохинолин-2-оны **39а-е** связано, вероятнее всего, со стадией превращения дикатиона **41** в дикатион **42**² и соответствует ее природе как реакции ароматического электрофильного замещения. При такой трактовке хода превращения наименьшая активность анилидов **38а,б** в изученном ряду может быть связана с присутствием атомов фтора в обоих *мета*-положениях по отношению к месту электрофильной атаки.

² Промежуточное образование подобного дикатиона («суперэлектрофильная» активация) показано для аналогичной циклизации незамещенного анилида коричной кислоты (Koltunov K.Y., Prakash G.K.S., Rasul G., Olah G.A. Reactions of 2-, 3-, and 4-quinolinols with cyclohexane and benzene in superacids // Heterocycles. 2004. Vol. 62. Iss. 1. P. 757–772.)



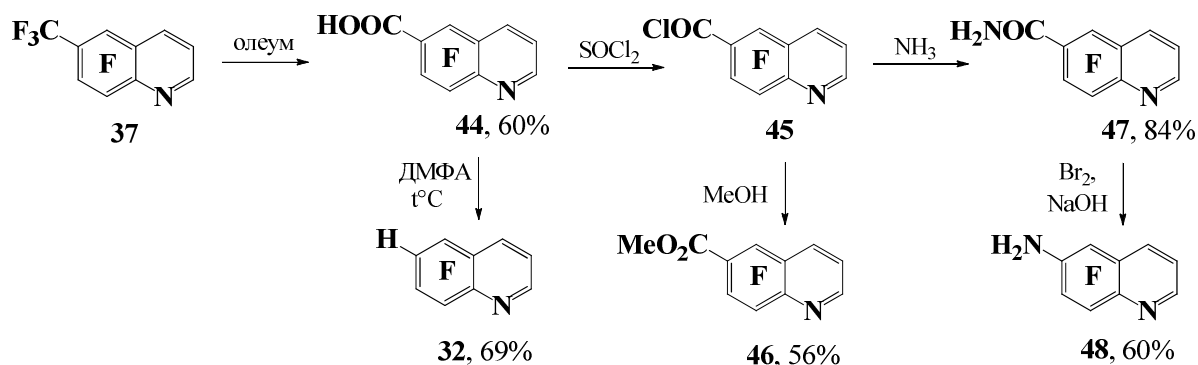
Взаимодействием хинолинонов **40a–д** с $POCl_3$ получены с хорошими выходами соответствующие 2-хлорхинолины **43a–д**, которые представляют большой интерес как потенциальные базовые соединения для дальнейшей функционализации хинолинового остова по положению 2 в связи с ожидаемой высокой подвижностью атома хлора в реакциях нуклеофильного замещения.



3. Функционализация полифторированных по бензольному кольцу хинолинов.

3.1. Синтез функционализированных по бензольному кольцу хинолинов из 6-трифторметил-5,7,8-трифторхинолина.

При нагревании хинолина **37** с олеумом происходит гидролиз CF_3 -группы и образуется трифторхинолинкарбоновая кислота **44**, которая легко декарбоксилируется нагреванием в ДМФА с образованием хинолина **32**. При действии $SOCl_2$ кислота **44** превращается в хлорангидрид **45**, обработкой которого метанолом и аммиаком получены эфир **46** и амид **47**, соответственно. Из последнего перегруппировкой Гофмана получен 6-аминотрифторхинолин **48**.

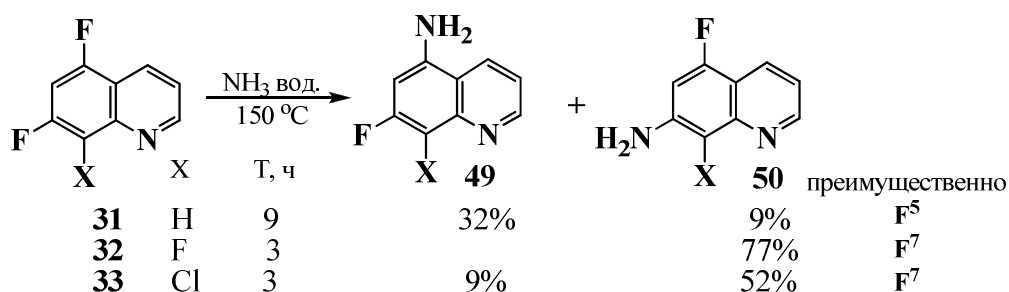


Эти превращения иллюстрируют перспективность использования соединения **37** как базового для получения широкого круга фторированных хинолинов, функционализированных по положению 6.

3.2. Взаимодействие полифторированных по бензольному кольцу хинолинов с нейтральными азотцентрированными нуклеофилами (водный и жидкий аммиак, пиперидин и гидразингидрат).

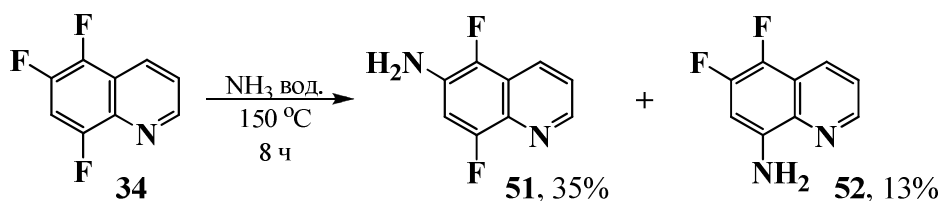
Основой общего подхода к функционализации полифторированных хинолинов является их взаимодействие с нуклеофилами. Для его направленного использования необходимо знание закономерностей, обуславливающих конкуренцию бензольного и пиридинового фрагментов в этих реакциях, а также ориентацию замещения атомов фтора. В этой связи и с учетом того, что значительный интерес для синтеза биоактивных производных хинолина представляют фторированные аминохинолины, мы изучили взаимодействие полученных полифторхинолинов с рядом нейтральных и заряженных азотцентрированных нуклеофилов.

При взаимодействии дифтор- **31** и тригалогенхинолинов **32**, **33** с аммиаком образуются продукты аминодифторирования из положений 5 **49** и 7 **50** в соотношениях ~3:1, 1:6.5 и 1:4, соответственно.



Соотношение продуктов аминодифторирования дифторхинолина **31** иллюстрирует ориентирующее влияние хинолинового остова. Это означает, что изменение ориентации при переходе от хинолина **31** к тригалогенхинолинам **32** и **33** является следствием преобладания суммарного эффекта трех атомов галогена над влиянием остова, что подтверждается соответствием преобладающего замещения в положении 7 литературным данным об ориентации метоксидифторирования 1,2,4-трифторбензола.

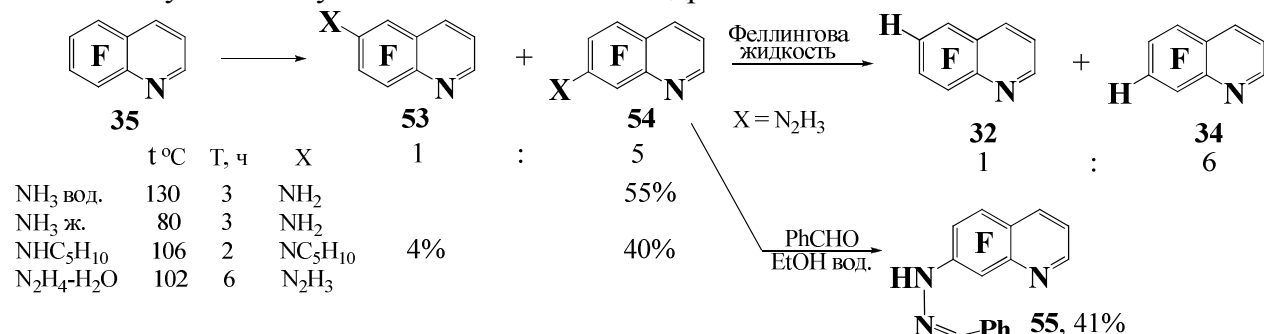
Взаимодействие трифторхинолина **34** с водным аммиаком дает 6-амино- **51** и 8-аминодифторхинолин **52** в соотношении ~1:1.



Образование амина **51** в результате замещения атома фтора в неактивированном гетероцикле положении 6 является дополнительной иллюстрацией преобладания совокупного влияния атомов фтора над влиянием остова. Образование аминохинолина **52**, возможно, обусловлено индукционным эффектом атома азота гетероцикла и его специфическим взаимодействием с атомом водорода аммиака в переходном состоянии.

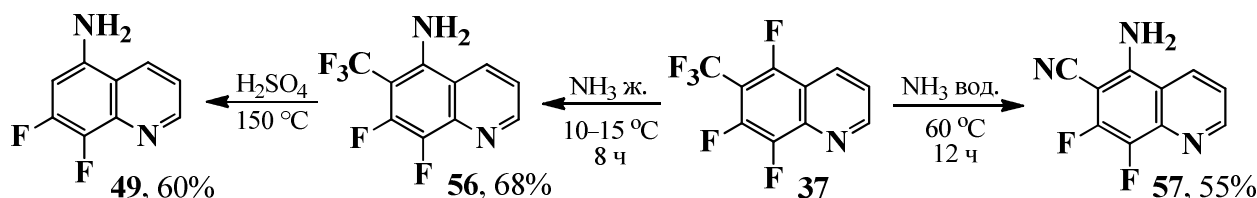
При взаимодействии хинолина **35** с водным или жидким аммиаком, пиперидином и гидразингидратом образуются продукты замещения атома фтора в положении 6 **53** и 7 **54** в практически одинаковом соотношении 1:5. Ранее сообщалось об образовании при аммонолизе

хинолина **35** только 7-амино-5,6,8-трифторхинолина³, что до нашей работы было единственным примером получения этим путем фторированного по бензольному кольцу аминихинолина. В случае взаимодействия с гидразингидратом основной продукт выделен в виде производного с бензальдегидом **55**. Обработка образующейся в этой реакции смеси продуктов Феллинговой жидкостью дало трифторхинолины **32** и **34** в соотношении 1:6, близком к указанному выше соотношению гидразинов **53** и **54**.

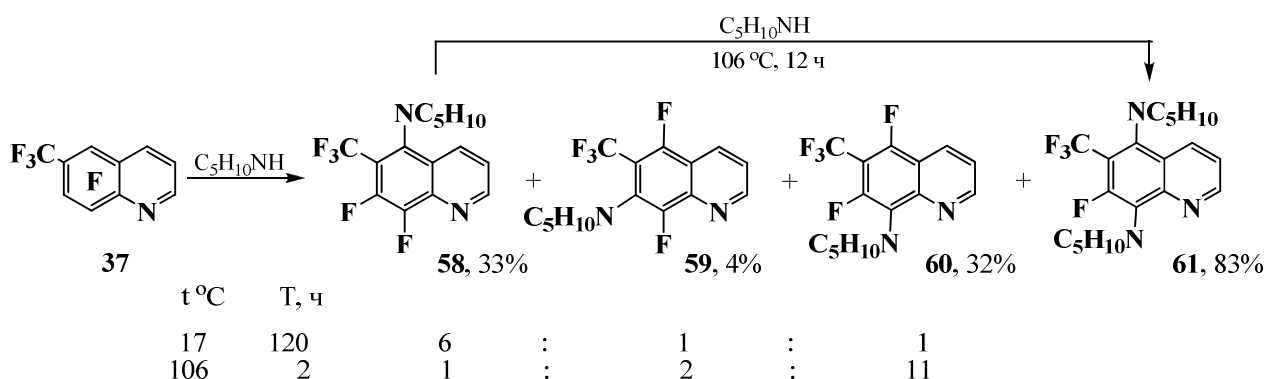


Таким образом, ориентация аминодифторирования хинолина **35** в ряду использованных нами незаряженных азотцентрированных нуклеофилов не зависит от их природы. Преимущественное замещение F⁷ является результатом совпадения ориентирующих влияний гетероциклического остова и атомов фтора.

При взаимодействии 6-трифторметилтрифторхинолина **37** с жидким аммиаком образуется 5-амино-6-трифторметилдифторхинолин **56**, структура которого установлена с помощью рентгеноструктурного анализа. В водном аммиаке превращение сопровождается аммонолизом CF₃-группы, давая 5-амино-6-карбонитрил **57**. Нагреванием хинолина **56** с серной кислотой получен амин **49**.



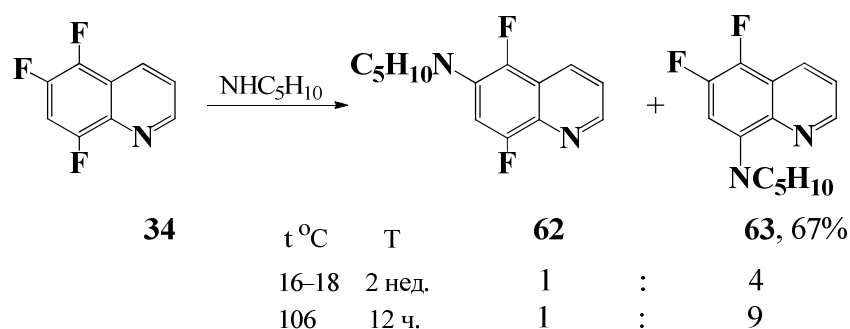
Взаимодействие хинолина **37** с пиперидином при ~17 °C дает продукты замещения по положениям 5 **58**, 7 **59** и 8 **60** в соотношении ~6:1:1. Структура основного продукта – амина **58** – установлена методом рентгеноструктурного анализа.



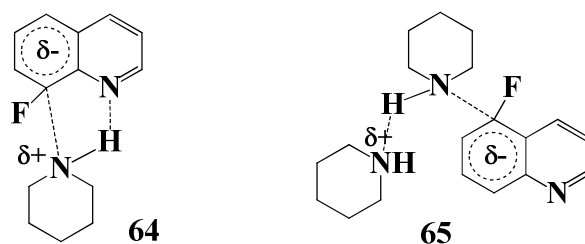
³ Brooke G.M., Musgrave W.K.R., Rutherford R.J.D. Partially fluorinated heterocyclic compounds. Part I. The preparation of some tetra- and tri-fluoroquinolines, and some reactions of 5,6,7,8-tetrafluoroquinoline // J. Chem Soc. 1966. C. № 2. P. 215–218.

Ориентация замещения атома фтора, наблюдаемая при действии аммиака и пиперидина (при комнатной температуре) на хинолин **37**, определяется преобладанием влияний гетероциклического остова и CF_3 -группы над совокупным влиянием атомов фтора, поскольку в противном случае следовало ожидать преимущественного замещения в положении 7. В кипящем пиперидине из хинолина **37** образуется в основном продукт замещения F^8 – хинолин **60**, что свидетельствует о наличии температурной зависимости ориентации в этой реакции. Нагревание хинолина **58** с пиперидином дало 5,8-дипиперидинохинолин **61**.

Подобная зависимость обнаружена также для хинолина **34**. Так, при $\sim 17^\circ\text{C}$ 6- **62** и 8-пиперидинохинолин **63** образуются в соотношении 1:4, а в кипящем пиперидине 1:9. При этом обращает на себя внимание то, что в обоих случаях замещение происходит в положениях, не активированных резонансным эффектом атома азота гетероцикла.



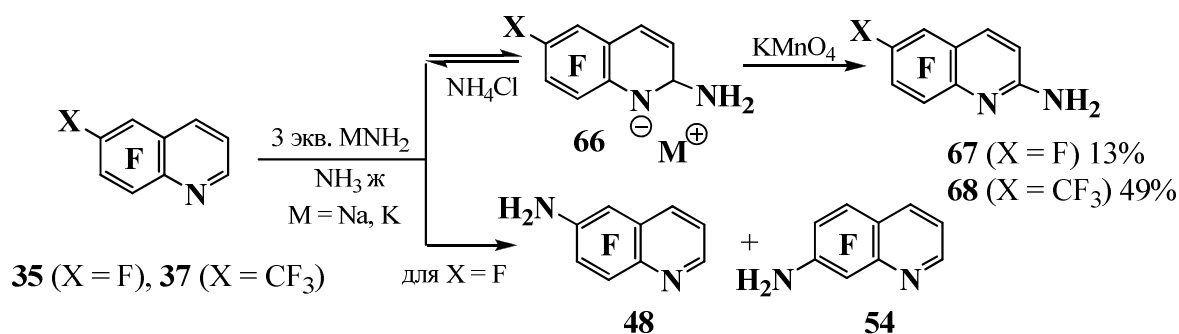
Поскольку замещение атома фтора при действии амина необратимо и изомерные продукты замещения, как показано специальным экспериментом, в условиях реакции не превращаются друг в друга, выявленная температурная зависимость ориентации пиперидинодефторирования не является следствием перехода от кинетического к термодинамическому контролю, а, судя по всему, обусловлена изменением соотношения скоростей конкурирующих реакций вследствие усиления энтропийного контроля этого соотношения с повышением температуры. Полное обращение соотношения изомерных продуктов в случае хинолина **37** означает, что в интервале $50\text{--}100^\circ\text{C}$ имеет место переход от энтальпийного контроля ориентации к энтропийному. Соотношение продуктов, образующихся из хинолина **34**, с повышением температуры не обращается, но имеет место увеличение селективности реакции в пользу замещения в положении 8, что свидетельствует о реализации энтропийного контроля во всем изученном температурном интервале. В рамках рассмотрения тонкого механизма реакции такое изменение ориентации в пользу замещения F^8 предположительно может быть вызвано тем, что в переходном состоянии этого направления реакции (модельная структура **64**) реализуется внутримолекулярная водородная связь между гетероциклическим азотом и имеющим частично аммонийный характер атомом азота пиперидинового фрагмента. В отличие от этого, в переходном состоянии замещения F^5 (структура **65**) образование водородной связи возможно только с участием дополнительной молекулы пиперидина, что делает энтропию сольватации этого переходного состояния более отрицательной, чем в первом случае.



3.3. Взаимодействие полифторированных по бензольному кольцу хинолинов с амидами калия и натрия.

При взаимодействии тетрафторхинолина **35** с тремя эквивалентами амида натрия или калия в жидком аммиаке после обработки реакционной смеси NH_4Cl образуются в основном продукты аминодифторирования – аминохинолины **48** и **54** в соотношении 1:3 (табл. 3, оп. 1). При этом в смеси продуктов присутствует в значительном количестве (~30%) исходное соединение. При выдержке 1 час его содержание несколько уменьшается, а с понижением температуры увеличивается (табл. 3, оп. 2–4). На основании этого можно было полагать, что значительное содержание в смесях продуктов исходного соединения связано с тем, что наряду с атакой по бензольному кольцу анион амида присоединяется к пиридиновому фрагменту с образованием стабильного в условиях реакции анионного аддукта **66**, превращающегося при обработке NH_4Cl в исходный хинолин. Это подтверждено образованием при взаимодействии хинолина **35** с избытком амида калия с обработкой KMnO_4 (табл. 3, оп. 5) в основном 2-аминохинолина **67** в количестве, сопоставимом с количеством возвращающегося хинолина **35** в экспериментах без обработки окислителем.

Таким образом, состав смеси, образующейся при $\sim -33^\circ\text{C}$ за время взаимодействия не более 10 минут, отражает кинетическую картину взаимодействия хинолина **35** с амидами натрия и калия и свидетельствует о том, что присоединение аниона амида к положению 2 пиридинового кольца и замещение атомов фтора в бензольном фрагменте протекают с сопоставимыми скоростями. В то же время, некоторое возрастание суммарного содержания в продуктах реакции хинолинов **48** и **54** с увеличением продолжительности взаимодействия может означать, что присоединение аниона амида в положение 2 обратимо, вследствие чего аддукт **66** ($\text{X} = \text{F}$) медленно переходит в продукты необратимого замещения фтора амины **48** и **54**.

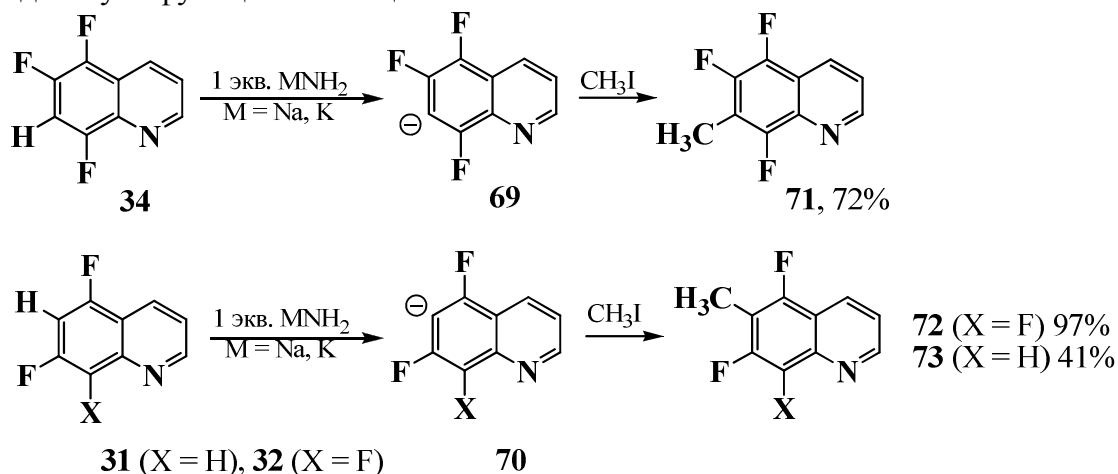


При взаимодействии 6-трифторметилхинолина **37** с амидом натрия даже при длительной выдержке после обработки реакционной смеси NH_4Cl практически полностью возвращено исходное соединение (табл. 3, оп. 6), а при обработке окислителем после

существенно менее длительного взаимодействия с хорошим выходом образуется 2-амино-6-трифторметилхинолин **68** (табл. 3, оп. 7, 8).

Полученный в этом случае результат в сравнении с приведенным выше для хинолина **35**, по-видимому, указывает на то, что 6-трифторметильная группа более эффективна в отношении стабилизации аддукта **66** ($X = CF_3$), отвечающего присоединению амида в положение 2, нежели в отношении ускорения замещения фтора в бензольном кольце.

В молекулах дифторхинолина **34** и тригалогенхинолинов **31**, **32** имеются находящиеся между двумя атомами фтора “кислые” C–H связи. Поэтому к рассмотренным выше конкурирующим направлениям взаимодействия с амидом добавляется депротонирование этих субстратов с образованием хинолинильных анионов **69** и **70**, соответственно. Оказалось, что оно является преобладающим превращением: после взаимодействия этих хинолинов с эквивалентным количеством амида и последующего добавления йодистого метила единственными продуктами явились соответствующие метилхинолины **71–73** (табл. 3, оп. 9–13). Тем самым для неполностью фторированных по бензольному кольцу хинолинов, способных при действии амида генерировать стабильные хинолинильные анионы, открывается еще один путь функционализации.



Показано, что хинолинильные анионы **69** и **70**, первоначально образующиеся при действии одного эквивалента амида калия на хинолины **34**, **31** и **32**, при взаимодействии с избытком амида калия также способны присоединять амид ион к пиридиновому кольцу. Так, в первом случае обработка реакционной массы NH_4Cl привела к возврату исходного хинолина **34**, а обработка окислителем в обоих случаях дала соответствующие аминхинолины **74–78** с низкими выходами (табл. 3, оп. 14–18). Установлено, что в случае трифторхинолина **32** соотношение изомерных аминхинолинов зависит от температуры (табл. 3, оп. 16, 17).

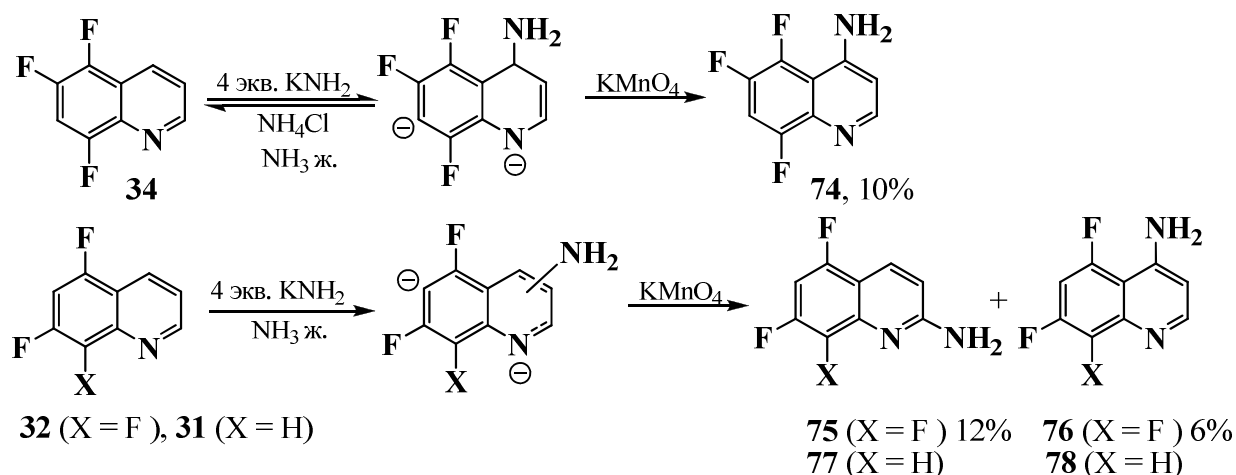


Таблица 3. Взаимодействие полифторированных по бензольному кольцу хинолинов **31**, **32**, **34**, **35**, **37** с амидами натрия и калия в жидком аммиаке.

№	Реагенты		Обработка	Условия		Продукты реакции, (моль %, ЯМР ^{19}F)*
	Полифтор-хинолин	М		Темпера-тура, °C	Время, мин	
1	35	Na	NH_4Cl	-33	10	35 (34), 48 (18), 54 (46)
2	35	K	NH_4Cl	-33	10	35 (29), 48 (19), 54 (49)
3	35	Na	NH_4Cl	-33	60	35 (22), 48 (20), 54 (57)
4	35	K	NH_4Cl	-56	10	35 (41), 48 (15), 54 (43)
5	35	K	KMnO_4	-33	10	35 (3), 48 (3), 54 (10), 67 (82)**
6	37	Na	NH_4Cl	-33	60	37 (85), 56 (5.5)
7	37	Na	KMnO_4	-33	18	37 (7), 68 (90)
8	37	K	KMnO_4	-33	18	37 (12), 68 (82)
9	34	Na	CH_3I	-33	30	71 (90)
10	32	Na	CH_3I	-33	30	72 (≥ 95)
11	32	K	CH_3I	-56	30	32 (13), 72 (85)
12	31	Na	CH_3I	-33	30	31 (2), 73 (90)
13	31	K	CH_3I	-33	30	31 (4), 73 (88)
14	34	Na	NH_4Cl	-33	180	34 (92), 62 (5)
15	34	K	KMnO_4	-33	30	34 (7), 74 (89)
16	32	K	KMnO_4	-54	30	32 (50), 75 (46), 76 (4)
17	32	K	KMnO_4	-33	30	32 (16), 75 (46), 76 (35)
18	31	K	KMnO_4	-33	30	31 (81), 77 (13), 78 (5)

*По данным спектра ЯМР ^{19}F , в случаях, когда суммарное содержание приведенных соединений меньше 100%, в смесях присутствуют неидентифицированные компоненты.

** В экспериментах с обработкой реакционной массы KMnO_4 помимо продуктов, детектируемых с помощью спектра ЯМР, образуются значительные количества (25–80 % по весу) смолы.

ВЫВОДЫ

1. Показано, что при действии цинка в водном аммиаке на фторированные моно- и дихлоранилины и 2,5,6-трифтор-4-хлор-1,3-фенилендиамин происходит их селективное гидродехлорирование.

2. Осуществлен "one-pot" синтез частично фторированных 4-аминопиридинов из 2,4,6-трифтор-3,5-дихлор- и 2,4,5,6-тетрафтор-3-хлорпиридина действием водного аммиака и цинка.

3. Показано, что добавка CuCl_2 увеличивает скорость и глубину гидродефторирования полифторацетанилидов при действии цинка в водном аммиаке.

4. Осуществлен синтез по Скраупу хинолинов, содержащих 2–4 атомов фтора в бензольном кольце, 5,7-дифтор-8-хлор- и 6-трифторметил-5,7,8-трифторхинолина непосредственно из смесей продуктов дегалогенирования полифторированных хлорариламинов и ацетанилидов.

5. Показано, что кислотнокатализируемая циклизация полифторированных анилидов коричной кислоты является общим путем к полифторированным по бензольному кольцу 4-фенил-3,4-дигидрохинолин-2-онам, хинолин-2-онам и 2-хлорхинолинам.

6. На примере синтеза 5,7,8-трифторхинолин-6-карбоновой кислоты и ее производных, а также 6-амино-5,7,8-трифторхинолина показано, что 6-трифторметил-5,7,8-трифторхинолин является базовым исходным соединением для синтеза 6-функционализированных 5,7,8-трифторхинолинов.

7. Показано, что при взаимодействии полифторированных по бензольному кольцу хинолинов с незаряженными азотцентрированными нуклеофилами происходит замещение атома фтора с ориентацией, определяемой конкуренцией влияний гетероциклического остова и атомов галогенов.

8. Выявлено изменение ориентации пиперидинодефторирования 5,6,8-трифтор- и 6-трифторметил-5,7,8-трифторхинолина при повышении температуры от 17 до 106 °С, очевидно, обусловленное усилением энтропийного контроля соотношения скоростей конкурирующих реакций.

9. Показано, что при взаимодействии 6-трифторметил-5,7,8-трифтор- и 5,6,7,8-тетрафторхинолина с амидами калия или натрия в жидком аммиаке нуклеофил присоединяется по положению 2 пиридинового фрагмента, а окислением образующихся аддуктов перманганатом калия могут быть получены соответствующие 2-аминохинолины.

10. Установлено, что под действием одного эквивалента амида калия или натрия хинолины, содержащие 2 или 3 атома фтора в бензольном кольце, претерпевают депротонирование по положению, находящемуся между двумя атомами фтора. На примере метилирования действием CH_3I показана возможность использования образующихся хинолинильных анионов как синтонов для электрофильной функционализации полифторированных по бензольному кольцу хинолинов. Показано, что избыточный амид калия присоединяется по положениям 2 или 4 пиридинового фрагмента первоначально образующихся хинолинильных анионов.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Selivanova G.A., Gurskaya L.Yu., Pokrovsky L.M., Kollegov V.F., Shteingarts V.D. Selective reductive hydrodechlorination of fluorinated arylamines // J. Fluor. Chem. 2004. Vol. 125. P. 1829–1834.
2. 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 the selective *ortho*-hydrodefluorination by zinc in aqueous ammonia: a concise route to polyfluorobenzoazoheterocycles // Eur. J. Org. Chem. 2007. Iss. 2. P. 306–316.
3. Багрянская И.Ю., Гришина М.А., Сафина Л.Ю., Селиванова Г.А., Потемкин В.А., Гатилов Ю.В. Рентгеноструктурные и квантово-топологические исследования межмолекулярных взаимодействий в кристаллах частично фторированных хинолинов // Журн. Структур. Химии. 2008. Т. 49. № 5. С. 933–941.
4. Сафина Л.Ю., Селиванова Г.А., Багрянская И.Ю., Штейнгарц В.Д. Взаимодействие фторированных по бензольному кольцу хинолинов с азотцентрированными нуклеофилами // Изв. АН Сер. хим. 2009. № 5. С. 1022–1033.
5. Safina L.Yu., Selivanova G.A., Koltunov K.Yu., Shteingarts V.D. Synthesis of polyfluorinated 4-phenyl-3,4-dihydroquinolin-2-ones and quinolin-2-ones via superacidic activation of N-(polyfluorophenyl)cinnamamide // Tetrahedron Lett. 2009. Vol. 50. P. 5245–5247.

Результаты диссертации доложены на международных и отечественных конференциях:

1. Selivanova G.A., Gurskaya L.Yu., Pokrovsky L.M., Shteingarts V.D. Some transformations of the 5,7-difluoro-8-chloroquinoline // ICNPAS-2004, 3rd EuroAsian Heterocyclic Meeting “Heterocycles in Organic and Combinatorial Chemistry” (EAHM-2004) Book of Abstracts. Novosibirsk, Russia, September 12–17 2004. P. 199.
2. Shteingarts V.D., Laev S.S., Selivanova G.A., Panteleeva E.V., Gurskaya L.Yu., Shchegoleva L.N., and Grobe J. Development of a concise route from base polyfluoroarenes to polyfluorobenzoaza heterocycles and their functional derivatives // 17th Winter Fluorine Conference “Ubiquitous Fluorine from Materials to Medicine” Book of Abstracts. St. Pete Beach, USA, January 9–14 2005. P. 53.
3. Гурская Л.Ю., Селиванова Г.А., Штейнгарц В.Д. Селективное восстановительное гидродефторирование полифторфцетанилидов действием цинк/медной пары в водном аммиаке // 7-я Всероссийская конференция "Химия фтора": Сборник тезисов. Москва, 5–9 июня 2006. P05.
4. Гурская Л.Ю., Селиванова Г.А., Лаев С.С., Штейнгарц В.Д. Синтез 5,7,8-трифторхинолин-6-карбоновой кислоты и полифторированных хинолинов на ее основе // 7-я Всероссийская конференция "Химия фтора": Сборник тезисов. Москва, 5–9 июня 2006. P06.
5. Shteingarts V.D., Laev S.S., Gurskaya L.Yu., Panteleeva E.V., Selivanova G.A., Beregovaya I.V., Shchegoleva L.N., Vasil'eva N.V. Selective hydrodehalogenation - a concise route from polyfluoroarenes to inaccessible partially fluorinated arenes and polyfluorobenzo-

- azaheterocycles // 18th International Symposium on Fluorine Chemistry (18th ISFC) Book of Abstracts. Bremen, Germany, 30th July–4th August 2006. P. 110.
6. Гришина М.А., Багрянская И.Ю., Гурская Л.Ю., Селиванова Г.А., Потемкин В.А., Гатилов Ю.В., Штейнгарц В.Д. Рентгеноструктурные и квантово-топологические исследования межмолекулярных взаимодействий в гомокристаллах частично фторированных хинолинов // Всероссийская научная конференция "Современные проблемы органической химии", посв. 100-летию со дня рождения академика Н.Н. Ворожцова: Сборник тезисов. Новосибирск, 5–9 июня 2007. С. 53.
 7. Гурская Л.Ю., Селиванова Г.А., Лаев С.С., Штейнгарц В.Д. Взаимодействие фторированных по бензольному кольцу хинолинов с азотцентрированными нуклеофилами // Всероссийская научная конференция "Современные проблемы органической химии", посв. 100-летию со дня рождения академика Н.Н. Ворожцова: Сборник тезисов. Новосибирск, 5–9 июня 2007. С. 71.
 8. Гурская Л.Ю., Пантелеева Е.В., Селиванова Г.А., Гробе Й., Штейнгарц В.Д. Конкуренция реакций по пиридиновому и бензольному фрагментам при взаимодействии полифторированных по бензольному кольцу хинолинов с металлоорганическими реагентами и амидами металлов // XVIII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии: Сборник тезисов. Москва, 23–27 сентября 2007. Т 5. С. 475.
 9. Селиванова Г.А., Сафина Л.Ю., Решетов А.В., Колтунов К.Ю., Штейнгарц В.Д. Полифторированные ариламины в синтезе производных хинолина // 1-ая Международная конференция "Новые направления в химии гетероциклических соединений": Сборник тезисов. Kislovodsk, 3–8 мая 2009. С. 155.
 10. Сафина Л.Ю., Баранова Ю.Ф., Колтунов К.Ю., Штейнгарц В.Д. Синтез полифторированных хинолин-2-онов путем циклизации полифторанилидов коричной кислоты под действием суперкислот // 1-ая Международная конференция "Новые направления в химии гетероциклических соединений": Сборник тезисов. Kislovodsk, 3–8 мая 2009. С. 429.
 11. Safina L., Selivanova G., Reshetov A., Koltunov K., Beregovaya I., Shchegoleva L., Vasil'eva N., Shteingarts V. Concise route from polyfluoroarylamines to functionalized polyfluoroquinolines: mechanistic aspects // XII European Symposium on Organic Reactivity (ESOR XII) Book of Abstracts. Haifa, Israel, September 6–11 2009. P.
 12. Штейнгарц В.Д., Сафина Л.Ю., Селиванова Г.А., Решетов А.В., Лаев С.С., Колтунов К.Ю. От доступных полифторариламинов – к полифторбензоазетероциклам: селективное гидродегалогенирование, электрофильная гетероциклизация. Кажущееся электрофильное замещение фтора // Всероссийская конференция по органической химии, посвященная 75-летию со дня основания Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН: Сборник тезисов. Москва, 25–30 октября 2009. С. 72.
 13. Сафина Л.Ю., Селиванова Г.А., Штейнгарц В.Д. Взаимодействие фторированных по бензольному кольцу хинолинов с амидами калия и натрия // Всероссийская конференция по органической химии, посвященная 75-летию со дня основания Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН: Сборник тезисов. Москва, 25–30 октября 2009. С. 376.
 14. Selivanova G., Safina L., Reshetov A., Koltunov K., Shteingarts V. // Partially fluorinated arylamines as building blocks for functionalized polyfluoroquinolines // 2nd International Symposium on Organofluorine Compounds in Biomedical and Agricultural Sciences Book of Abstracts. Perugia, Italy, July 11–15 2010. P. 87.

15. Safina L., Selivanova G., Shteingarts V. Interaction of quinolines polyfluorinated on a benzene moiety with N-centered nucleophiles // 16th European Symposium on Fluorine Chemistry. Book of Abstracts. Ljubljana, Slovenia, July 18–23 2010. P. 78.
16. Сафина Л., Селиванова Г., Штейнгарц В. Взаимодействие полифторированных по бензольному кольцу хинолинов с N-центрированными нуклеофилами // XIII Молодежная школа-конференция “Актуальные проблемы органической химии: Сборник тезисов: Новосибирск, 12–19 сентября 2010. С. 68.

Формат бумаги 60x84 1/16. Объем 1 печ. л.
Тираж 95 экз.

Отпечатано на ротапринтере Учреждения Российской академии наук
Новосибирского института органической химии
им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.
630090, Новосибирск, 90, пр. акад. Лаврентьева, 9

