

На правах рукописи



**Полиганская Лариса Владимировна**

**Разработка универсальных подходов к синтезу  
полифторированных азот-, кислород- и серосодержащих  
бензоаннелированных гетероциклов**

1.4.3 «Органическая химия»

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора химических наук

Новосибирск – 2022

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

Научный консультант: **Третьяков Евгений Викторович**  
доктор химических наук, ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), заместитель директора по научной работе, заведующий лабораторией парамагнитных материалов и молекулярных спиновых систем

Официальные оппоненты: **Вацадзе Сергей Зурабович**  
доктор химических наук, профессор, ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), заведующий лабораторией супрамолекулярной химии (№2)

**Розенцвейг Игорь Борисович**  
доктор химических наук, доцент, ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (г. Иркутск), заместитель директора по научной работе, заведующий лабораторией галогенорганических соединений

**Трусова Марина Евгеньевна**  
доктор химических наук, ФГАОУ ВО Национальный Исследовательский Томский Политехнический Университет (г. Томск), директор исследовательской школы химических и биомедицинских технологий

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

Защита состоится «21» октября 2022 г. в 09-30 часов на заседании диссертационного совета 24.1.192.01 созданного на базе НИОХ СО РАН по адресу: 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИОХ 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: <https://vak.minobrnauki.gov.ru/main>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах просим направлять по адресу: 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9, ученому секретарю диссертационного совета 24.1.192.01; e-mail: [dissovet@nioch.nsc.ru](mailto:dissovet@nioch.nsc.ru).

Автореферат разослан «\_\_» августа 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор химических наук



Лузина Ольга Анатольевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Открытия в области фторорганической химии стали фундаментальной основой для разработки уникальных материалов, новых технологий и современных промышленных производств. Созданные фторсодержащие функциональные материалы нашли широкое применение в электронике и энергетике: они используются при производстве электролюминесцентных диодов (OLED), полевых транзисторов (OFET), фосфоресцирующих синих излучателей (PHOLED), жидких кристаллов, фотоэлектрических солнечных элементов и датчиков, литиевые батареи, топливных элементов и квазитвердотельных электролитов.

Во многих областях применение фторированных соединений безальтернативно, например, при создании антипригарных покрытий, антипиренов, сенсбилизированных красителей и термостойких полимеров. Фторорганические соединения широко используются в составе поверхностно-активных веществ, наночастиц, золь-гельных материалов, мембран и эластомеров. Эти материалы эффективно применяются в органическом синтезе в качестве фтористых двухфазных систем, катализаторов, краун-эфиров, используются для извлечения соединений из реакционных смесей за счет «флуорофобного» эффекта фторсодержащих растворителей и разделения продуктов реакции методом «фторной» твердофазной экстракции.

В биомедицине с использованием радиотрейсеров, меченных ядрами  $^{18}\text{F}$ , создана современная диагностическая система – позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Фторсодержащие аминокислоты активно используются для изучения структуры и функций белков, других сложных биологических объектов методом ЯМР  $^{19}\text{F}$ . Тесно связанный с ним диагностический метод магнитно-резонансной томографии (МРТ) широко применяется в клинической практике. Инъекционные фтористые эмульсии и микропузырьки служат инструментами визуализации и доставки лекарства в ткани пациентов (методики УЗИ). Фторированные аминокислоты подчас незаменимы в белковой инженерии, поскольку их встраивание в естественные белковые последовательности не вызывая существенных структурных возмущений влияет на термическую и протеолитическую стабильность белка, а также на его ферментативную функцию.

Наиболее значимое влияние атомы фтора и фторированные заместители оказывают на свойства и поведение в живом организме малых биоактивных молекул, с чем связан нарастающий интерес к данному классу соединений со стороны медицинской химии, а также агрохимии.

Пределная электроотрицательность наряду с малым размером атома фтора, высокая энергия и большой дипольный момент самой прочной в органической химии связи C–F обуславливают уникальные электронные эффекты атома фтора как заместителя. Обладая очень низкой поляризуемостью и самым сильным индуктивным эффектом среди других химических элементов, атом фтора является слабым акцептором по отношению к донорам водородной связи и лишь незначительно более липофилен, чем атом водорода. Эти свойства в совокупности приводят к тому, что замена атома водорода на атом фтора в структурах биологически активных веществ, тестируемых в качестве кандидатов в лекарственные средства или агрохимикаты, при минимальном стерическом возмущении нередко приводит к существенному повышению их эффективности. Это, в свою очередь, может быть обусловлено модуляцией липофильности, кислотности, биодоступности соединения, связанной с проницаемостью через мембраны клеток, а также со смещением конформационных равновесий. Кроме того, введение атома фтора в молекулу биоактивного соединения может сказываться на его окислительной, гидролитической, метаболической стабильности, на токсических свойствах метаболитов, межмолекулярных взаимодействиях с мишенью, что в итоге может приводить к изменению всего спектра фармакологических свойств тестируемых соединений.

Таким образом, постоянно углубляющееся понимание уникальных свойств фтора в сочетании с разработкой синтетических методологий, расширяющих доступ к новым и полезным фторорганическим соединениям, привело к широкому использованию последних при создании лекарственных средств и агрохимикатов. Несмотря на то, что фтор практически отсутствует в природных продуктах и не образуется в биологических процессах, 35% агрохимикатов и 20÷25% поступающих в продажу фармацевтических препаратов содержат, по крайней мере, один атом фтора. Разработка и внедрение фторсодержащих биоактивных субстанций является самой быстрорастущей областью современной химико-биологической и

клинической медицины: с 2001 по 2011 год эта тенденция характеризуется 150 % ростом. В настоящее время по оценкам экспертов около 40% всех новых химических объектов, вступающих в финальную стадию испытаний, являются фторорганическими.

Существует представление о том, что любая активная молекула лекарственного препарата может быть улучшена путем введения в нее атома фтора. Однако, учитывая сложность взаимосвязи структуры и биологической активности, до сих пор трудно предсказать участки в молекуле, на которых замена водорода на фтор приведёт к желаемым эффектам. По этой причине необходимо синтезировать большое количество фторированных производных, создавая ряды соединений для проведения поисковых исследований и выявления целевых молекул с заданным типом активности. Доступ к желаемой фторсодержащей структуре может быть многостадийным, трудоемким или дорогостоящим процессом, иногда, выбор конкретного кандидата на препарат является результатом тонкого баланса между оптимальной биологической активностью и синтетической доступностью соединения.

Тенденция увеличения спроса на новые фторсодержащие препараты, по-видимому, сохранится и в будущем. Это важное обстоятельство стимулирует открытие новых горизонтов в развитии синтетической фторорганической химии. Несмотря на значительное расширение ряда синтетических подходов, позволяющих вводить атомы фтора в органические молекулы, классические методы получения фторированных ароматических и гетероароматических соединений, основанные на реакциях ароматического нуклеофильного замещения атомов фтора в полифтораренах, сохраняют свою востребованность.

**Цель работы** заключалась в исследовании новых методов модификации полифторированных производных бензола для создания универсальных и эффективных подходов к сериям ранее неизвестных или труднодоступных бензоаннелированных гетероциклических систем, различающихся количеством и расположением атомов фтора.

В ходе выполнения работы планировалось:

- Разработать методы получения и осуществить синтез промежуточных продуктов – фторсодержащих иод-, алкинил- и ацетильных производных анилина и фенола.

- Изучить закономерности трансформации полифторированных алкиниланилинов в присутствии моногидрата *p*-толуолсульфокислоты (*p*-TSA·H<sub>2</sub>O), солей переходных металлов, в условиях основного катализа.
- Исследовать взаимодействие фторированных *o*-гидрокси- и *o*-аминоацетофенонов с бензальдегидами.
- Изучить взаимодействие полифторированных анилинов и арилгидразонов с CS<sub>2</sub>.
- Исследовать взаимодействие полифторированных *o*-алкиниланилинов с CO<sub>2</sub>.
- Исследовать возможность трансформации полифторированных арилгидразонов в производные 1*H*-индазола.
- На основе исследованных превращений разработать универсальные методы получения полифторированных бензоаннелированных N-, S- и O-гетероциклов.
- Синтезировать представительные ряды структурно подобных соединений, различающихся числом и расположением атомов фтора для установления корреляций между структурой и биологической активностью.

**Научная новизна и теоретическая значимость.** В ходе исследований показана эффективность использования иодирующих систем на основе кристаллического иода для превращения полифторированных анилинов в иодпроизводные с целью их дальнейшего использования в реакциях кросс-сочетания Соногаширы. Полученные таким способом фторированные *o*-алкиниланилины послужили универсальными предшественниками в синтезе широкого круга потенциально биологически активных фторированных азагетероциклов.

В результате планомерного исследования реакционной способности фторированных *o*-алкиниланилинов в присутствии кислоты, основания, а также переходных металлов как катализаторов, выявлены закономерности протекания процесса циклизации в индолы. На основе взаимодействия *o*-иоданилинов с терминальными ацетиленами разработан универсальный *one-pot* метод синтеза полифторированных индолов. Показано, что превращение *o*-Н-тетрафторанилина в 2-фенилтетрафториндол в условиях нового метода

осуществляется с выходом, превосходящим таковой для классического метода Фишера в 16 раз (79% и 5% соответственно).

Систематически исследованы превращения полифторированных *o*-алкиниланилинов в присутствии *p*-TSA·H<sub>2</sub>O в среде алифатического спирта и бензола, установлены факторы, влияющие на направление реакций и определяющие структуру продуктов (индолы и/или кетоны).

Установлено, что Me<sub>3</sub>Si-производные фторированных этиниланилинов в присутствии *p*-TSA·H<sub>2</sub>O в EtOH селективно трансформируются в *o*-аминоацетофеноны. Указанное превращение протекает в более мягких условиях и с более высоким выходом, нежели последовательное осуществление процессов сольволиза связи C–Si в Me<sub>3</sub>Si–C≡C–Ar и гидратации тройной связи в H–C≡C–Ar.

Разработана стратегия последовательного применения реакций электрофильного иодирования фторированных фенолов, кросс-сочетания с *i*-Pr<sub>3</sub>Si–C≡C–H и гидратации тройной связи под действием *p*-TSA·H<sub>2</sub>O в среде EtOH для создания серии фторированных *o*-гидроксиацетофенонов. Предлагаемый синтетический путь является успешной альтернативой перегруппировке Фриса, неприменимой к фенолам, дезактивированным наличием большого количества акцепторных заместителей.

Впервые получены представительные серии структурно подобных бензоаннелированных гетероциклических соединений, различающихся числом и расположением атомов фтора в бензольном фрагменте (~120 соединений).

**Практическая значимость работы** заключается в создании новых удобных и эффективных методов синтеза фторароматических соединений, а также оптимизации методик, использованных ранее для получения нефторированных аналогов целевых соединений. Многие из впервые синтезированных фторированных гетероциклов и их предшественников представляют интерес для фармакологических и иных исследований.

**Достоверности и надежность** результатов основана на использовании современных и стандартных методов исследования, а также на воспроизводимости результатов экспериментов. Анализ структуры и чистоты полученных соединений осуществлялся на сертифицированных и поверенных приборах Химического исследовательского центра

коллективного пользования СО РАН. Установление структуры соединений осуществлено с использованием методов спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, элементного и рентгеноструктурного анализа.

**Личный вклад автора.** Все изложенные в работе результаты получены лично автором или при его непосредственном участии. Соискателем были определены и сформулированы цель и задачи работы, а также пути их решения. Автор внес основной вклад в описание, интерпретацию и публикацию полученных результатов.

**Публикации.** По теме диссертации опубликованы 1 обзор, 1 монография и 20 статей в зарубежных рецензируемых журналах, входящих в базу научного цитирования Web of Science.

**Апробация работы.** Результаты исследований были представлены соискателем, в том числе, в виде устных докладов на следующих конференциях: Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2013», Санкт-Петербург, 2013; Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2016», Санкт-Петербург, 2016; Всероссийская научная конференция «Современные проблемы органической химии», Новосибирск, 2017; V Всероссийская с международным участием конференция по органической химии, Владикавказ, Республика Северная Осетия-Алания, 2018; Всероссийская конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии», Новосибирск, 2021; а также в виде стендовых и устных докладов всех членов авторских коллективов на следующих конференциях: 2<sup>nd</sup> Russian Conference on Medicinal Chemistry “MedChem 2015” Novosibirsk, Russia, 2015; 40th Congress of the Federation-of-European-Biochemical-Societies (FEBS) – The Biochemical Basis of Life, Berlin, Germany, 2015; Школа-конференция молодых ученых с международным участием «V Научные чтения, посвященные памяти академика А.Е. Фаворского» Иркутск, 2017; WSOC-2017, «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней», Москва, 2017; V Всероссийская с международным участием конференция по органической химии, Владикавказ, Республика Северная Осетия-Алания, 2018; Молодёжная научная школа-конференция "Актуальные проблемы органической химии", Шерегеш, Россия, 2018; V Междисциплинарная



конференция «Молекулярные и биологические аспекты химии. Фармацевтики и фармакологии», Судак, Крым, РФ, 2019; Markovnikov Congress on Organic Chemistry, Kazan, Russia, 2019.

Диссертация выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ, проводимых в НИОХ СО РАН в рамках государственного задания «Дизайн и синтез новых карбо- и гетероциклических органических соединений с заданными функциональными свойствами» и при финансовой поддержке грантов РФФИ «Разработка подходов к синтезу полифторированных аренов, гетероаренов, хинонов и потенциально биоактивных соединений на их основе» 14-03-00108-А (руководитель В.Д. Штейнгарц) и «Синтез полифторированных бензоаннелированных гетероциклов на основе циклизации с диоксидом углерода» 19-53-53003-ГФЕН\_а (руководитель Л.В. Политанская).

**Объем и структура работы.** Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов, перечня используемых сокращений, списка литературы и приложения. Работа изложена на 382 страницах, содержит 145 схем, 33 таблицы и 16 рисунков. Список цитируемой литературы содержит 273 наименования.

**Благодарности.** Автор выражает искреннюю признательность своим коллегам, принимавшим участие в этой работе на всех ее этапах: д.х.н. Третьякову Е.В., к.х.н. Чуйкову И.П., д.х.н. Багрянской И.Ю., а также д.х.н. Невинскому Г.А., к.б.н. Захаровой О.Д. и к.б.н. Овчинниковой Л.П. за проведение фармакологических исследований фторированных субстратов и помощь в интерпретации полученных результатов. Не менее важную роль в плодотворной работе автора сыграли ее коллеги – сотрудники Лаборатории изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций (ЛИНИРР), а также коллектив Химического исследовательского центра коллективного пользования СО РАН, выполнявший все спектральные и аналитические измерения.

*Особая благодарность профессорам НГУ докторам химических наук Виталию Давидовичу Штейнгарцу (1937–2015 гг.) и Марку Самуиловичу Шварцбергу, определившим вектор развития данного исследования, заложившим основы научного мировоззрения автора.*

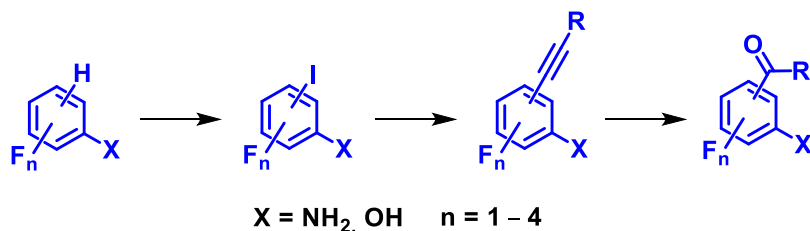
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Анализ литературных данных выявил лишь единичные примеры исследований, посвященных разработке систематических подходов к получению серий структурно подобных бензоаннелированных гетероциклов, различающихся числом и расположением атомов фтора в ароматическом остоле. Подавляющее большинство реализованных методик не являлись универсальными и приводили к получению гетероциклических структур с четырьмя атомами фтора в бензольном фрагменте.

### 1 Разработка способов получения предшественников полифторированных гетероциклов

Отправной точкой основной стратегий синтеза гетероциклических соединений являлись полифторированные анилины и фенолы. Получаемые из них иодпроизводные вовлекались в реакции кросс-сочетания с терминальными ацетиленами. Образующиеся *o*-алкиниларены, а также синтезируемые на их основе фторсодержащие ацетофеноны, являлись базовыми структурами на пути конструирования различных гетероциклов.

Схема 1



На первом этапе фторсодержащие анилины **1** и фенолы **2** были трансформированы в соответствующие иодпроизводные **3** и **4**. Для этого использовались как мягкая ( $I_2-NaHCO_3-H_2O$ ), так и более жесткая ( $I_2-HIO_3$ -водный диоксан) иодирующие системы на основе кристаллического иода (Схемы **2** и **3** соответственно), что позволило синтезировать представительные серии фторсодержащих иодаренов с высокими выходами.

На следующем этапе исследования иоданилины **3** вовлекались в реакцию кросс-сочетания с терминальными алкинами в присутствии  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (~5 мол. %),  $CuI$  (~10 мол. %) и  $Et_3N$  в ацетонитриле или триэтиламине в атмосфере аргона. При взаимодействии **3** с гидроксилсодержащими ацетиленами были получены соответствующие алкиниланилины **5** с высокими выходами (Схема 4).

Схема 2

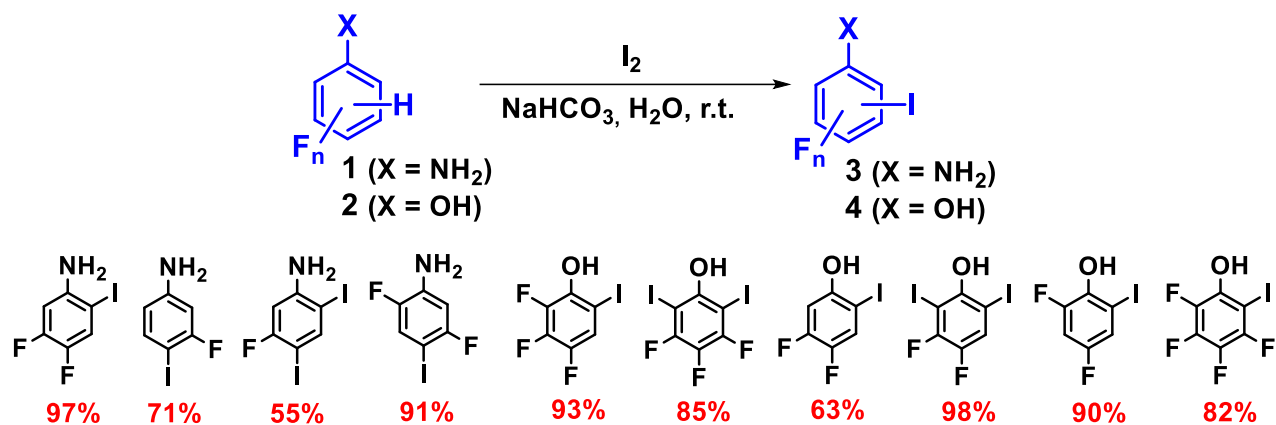


Схема 3

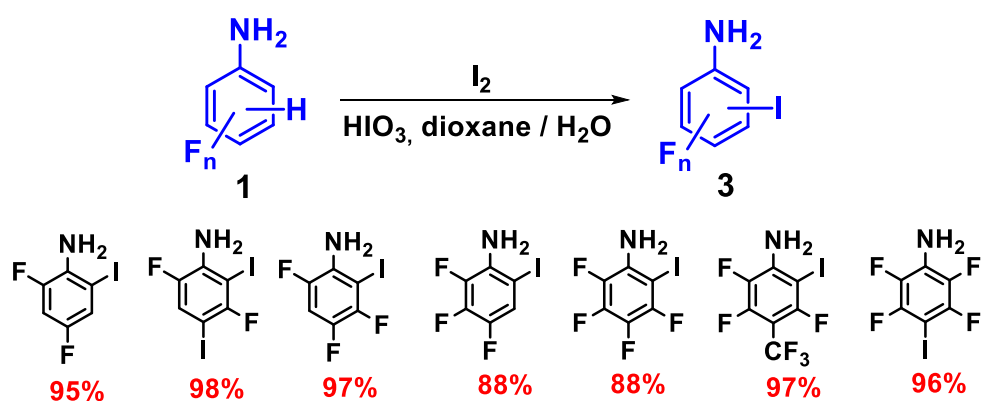
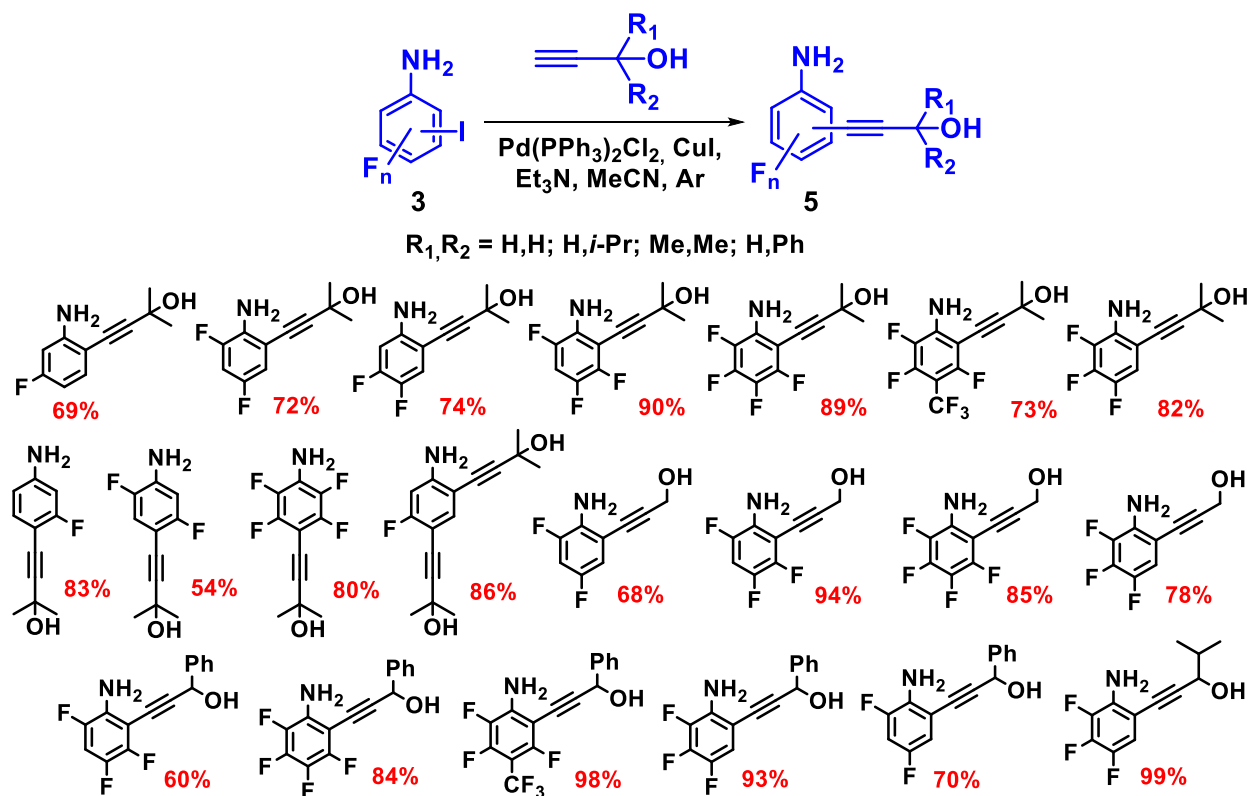


Схема 4



Тем же методом были синтезированы силильные производные этиниланилинов **6**, а так же другие фторированные *o*-алкиниланилины **7** (Схемы 5 и 6 соответственно).

Схема 5

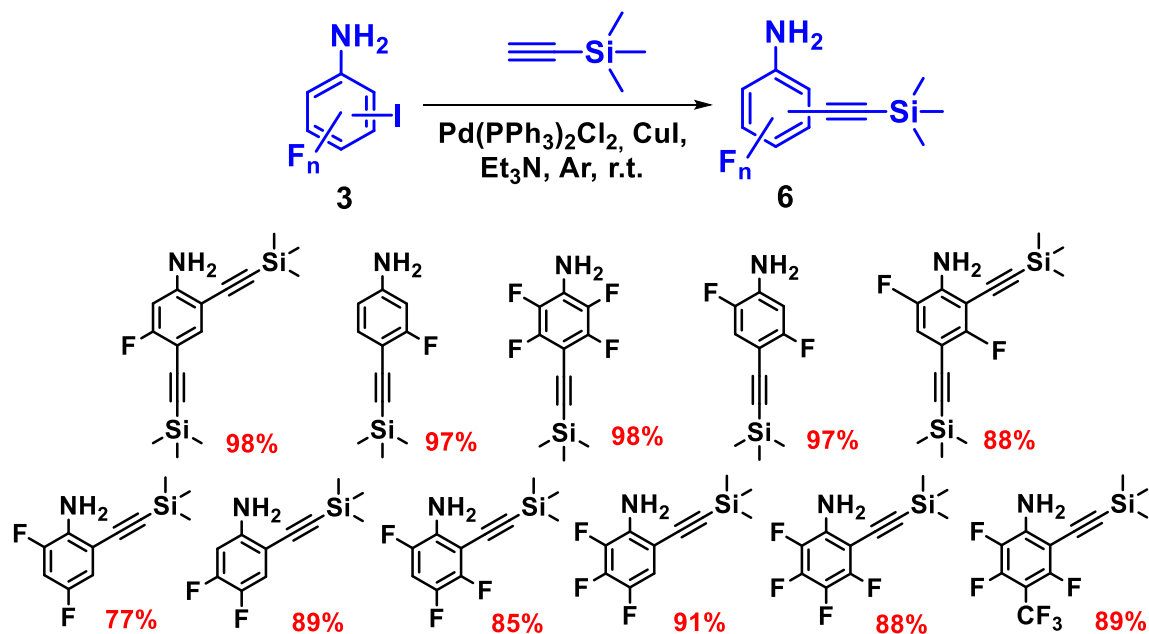
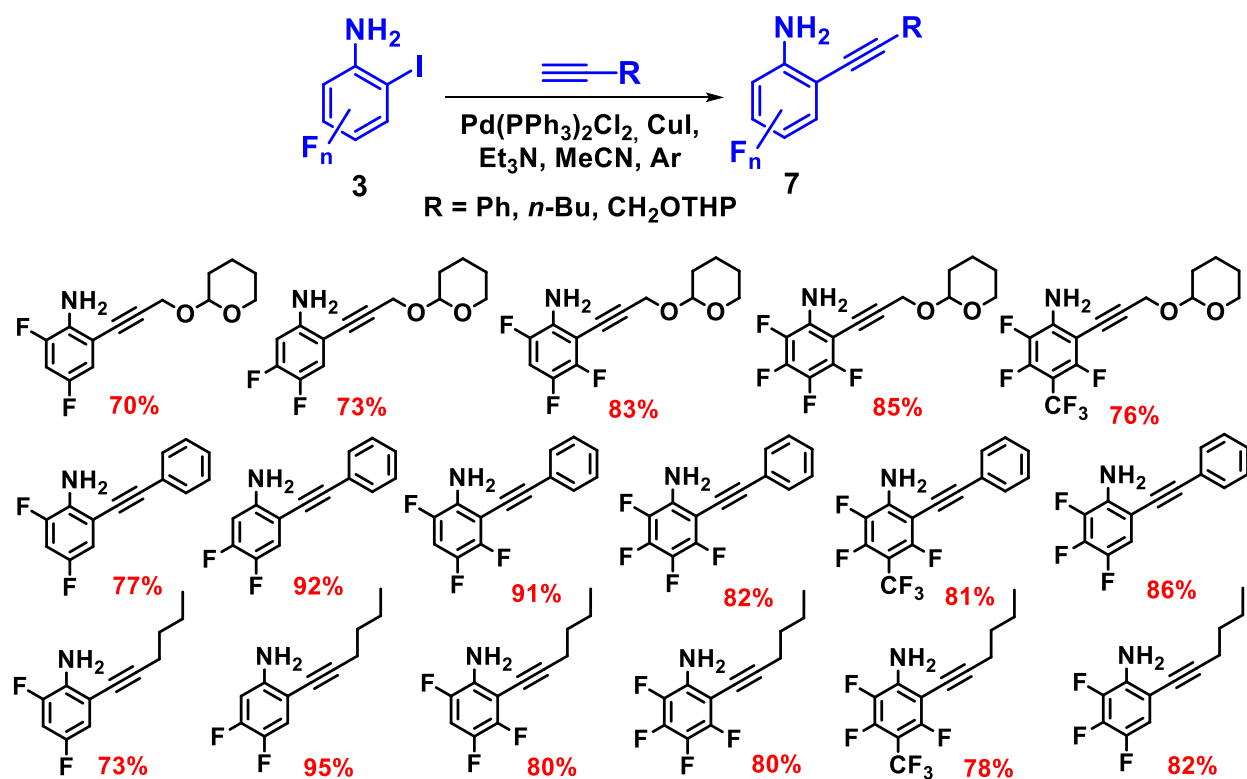


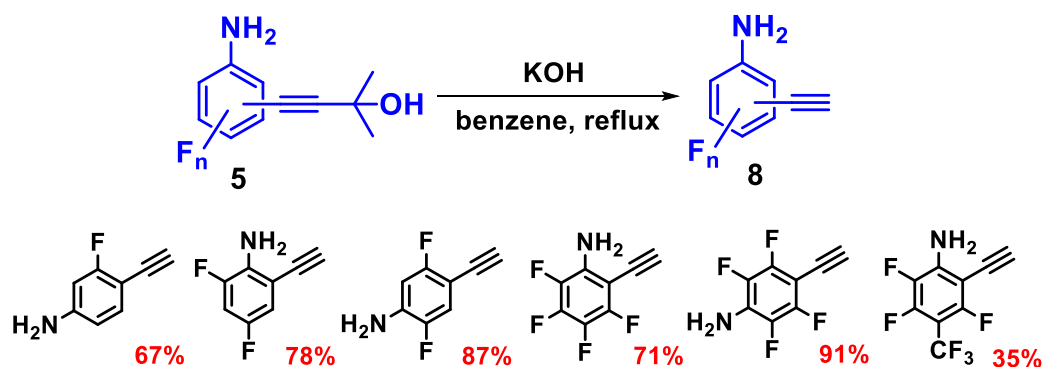
Схема 6



С целью получения фторированных этиниланилинов – ценных синтетических блоков, перспективных в построении фторированных

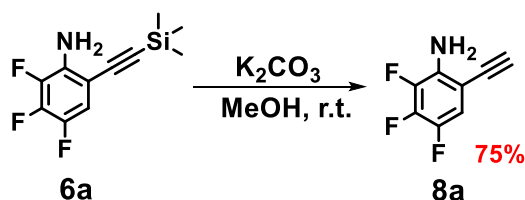
гетероциклических каркасов, например, незамещенных по 2 и 3 положениям индолов – было исследовано поведение третичных ацетиленовых спиртов **5** в обратной реакции Фаворского. Установлено, что кипячение фторированных производных диметилэтинилкарбинола **5** с KOH в безводном бензоле приводит к образованию целевых этиниланилинов **8** с выходами 67–91 % (Схема 7).

Схема 7



Кроме того, фторированный этиниланилин **8a** был получен сольволизом силильного производного **6a** под действием K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в метиловом спирте (Схема 8).

Схема 8



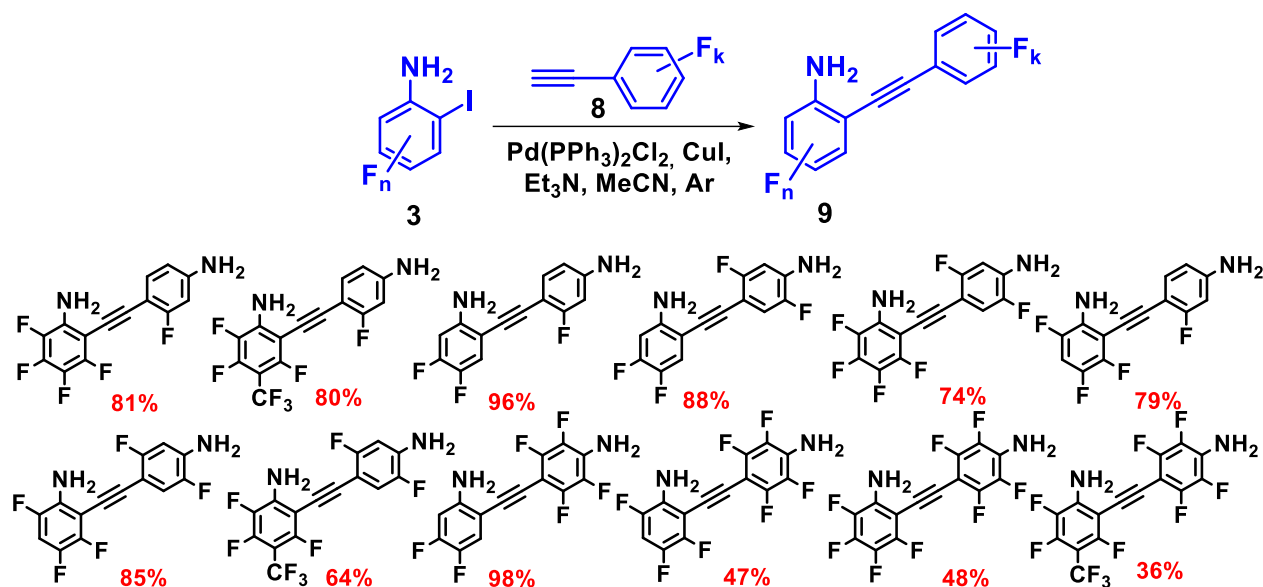
С использованием фторированных этиниланилинов **8** была получена представительная серия диарилацетиленов **9**, содержащих атомы фтора в обоих ароматических фрагментах. Установлено, что чем больше атомов фтора присутствует в исходных реагентах, тем сложнее<sup>1</sup> и с меньшим выходом протекает реакция кросс-сочетания (Схема 9).

Таким образом, кросс-сочетанием фторированных иоданилинов **3** с терминальными ацетиленами в условиях реакции Соногаширы была получена представительная серия алкиниланилинов **5–9**, различающихся количеством и расположением атомов фтора в ароматическом кольце, а

<sup>1</sup> Понижение реакционной способности полифторированных субстратов приводит к необходимости ужесточения условий реакции, что, в свою очередь, провоцирует нежелательные процессы дезиодирования **3** и димеризации **8**

также природой заместителя при тройной связи. Синтезированные алкиниланилины представляют как самостоятельную ценность, так и являются универсальными строительными блоками для сборки и молекулярного дизайна разнообразных фторированных азагетероциклов.

Схема 9

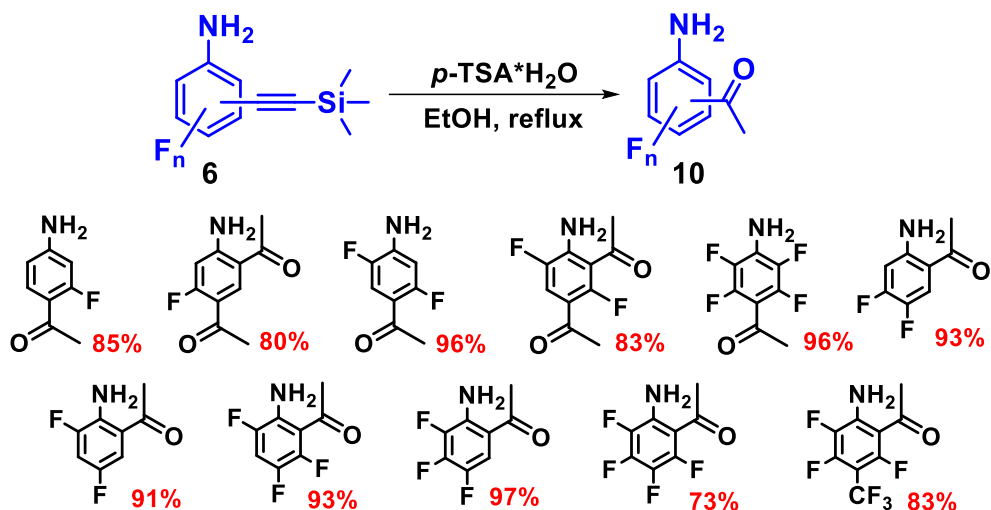


Превращение алкинов в карбонильные соединения путем гидратации тройной связи является одним из ключевых преобразований в органическом синтезе, характеризующимся идеальной экономией атомов и отвечающим принципам «зеленой химии». Известная с XIX века реакция Кучерова не завоевала широкую популярность, поскольку для ее осуществления требуется использование концентрированной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и стехиометрических количеств токсичных солей Hg(II). Одним из альтернативных подходов к осуществлению гидратации замещенных ацетиленов является использование кислот в отсутствие добавок катализаторов на основе металлов. Так, например, была разработана методика гидратации несимметричных арилалкинов под действием микроволнового излучения в присутствии моногидрата *p*-толуолсульфокислоты (*p*-TSA·H<sub>2</sub>O) (Tetrahedron Lett. – 2006. – V. 47. – P. 5497–5501). Эта процедура привлекательна использованием недорогого катализатора, хорошей селективностью, а также высокой эффективностью и толерантностью по отношению к различным функциональным группам.

Установлено, что нагревание фторированных триметилсилилэтиниланилинов **6** в кипящем EtOH в присутствии *p*-TSA·H<sub>2</sub>O в течение 10 ч

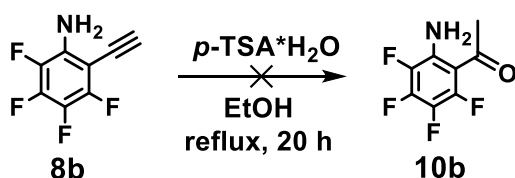
приводит к региоселективной гидратации тройной связи с одновременным отщеплением триметилсилильной группы и образованием соответствующих аминоацетофенонов **10** с выходами от 83 до 97 % (Схема 10).

Схема 10



Следует отметить, что триметилсилильная группа эффективно активирует тройную связь в алкиниланилинах **6** (по сравнению с атомом водорода) в процессе ее гидратации. Так, 3,4,5,6-тетрафтор-2-этиниланилин **8b** оставался в неизменном виде после 20 ч кипячения в EtOH в присутствии  $p\text{-TSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (Схема 11).

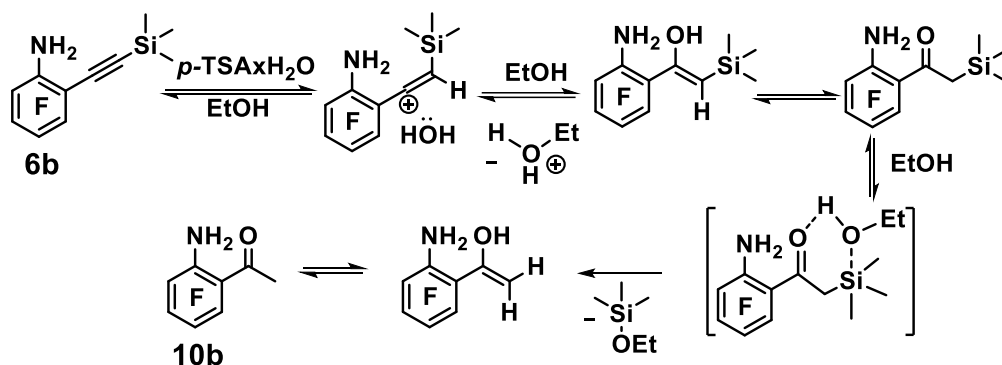
Схема 11



Предполагаемый механизм образования метиларилкетона **10b** из триметилсилилэтиниланилина **6b** представлен на Схеме 12. Моногидрат *n*-толуолсульфокислоты является источником протонов, катализирующих реакцию гидратации, а также источником молекул воды. На начальной стадии протонирование **6b** приводит к образованию винильного карбокатиона, стабилизированного *o*-расположенной аминогруппой. Последующее присоединение молекулы  $\text{H}_2\text{O}$  дает енол, превращающийся в результате таутомеризации в более стабильную кето-форму. На следующем этапе реализуется нуклеофильная атака атомом O молекулы спирта электрофильного атома Si. Этому процессу, по-видимому, способствует образование внутримолекулярной водородной связи в интермедиате реакции,

протекающей через образование енола и приводящей к конечному арилкетону **10b**.

Схема 12



Таким образом, была показана возможность простого и эффективного преобразования  $\text{Me}_3\text{Si}-\text{C}\equiv\text{C}-$  группы в  $\text{MeC}(=\text{O})-$  группу в присутствии  $p\text{-TSA} \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Это превращение может быть использовано для получения широкого круга ацетофенонов при решении аналогичных синтетических задач.

## 2 Исследование трансформации

### полифторированных *o*-алкиниланилинов в присутствии $p\text{-TSA} \cdot \text{H}_2\text{O}$

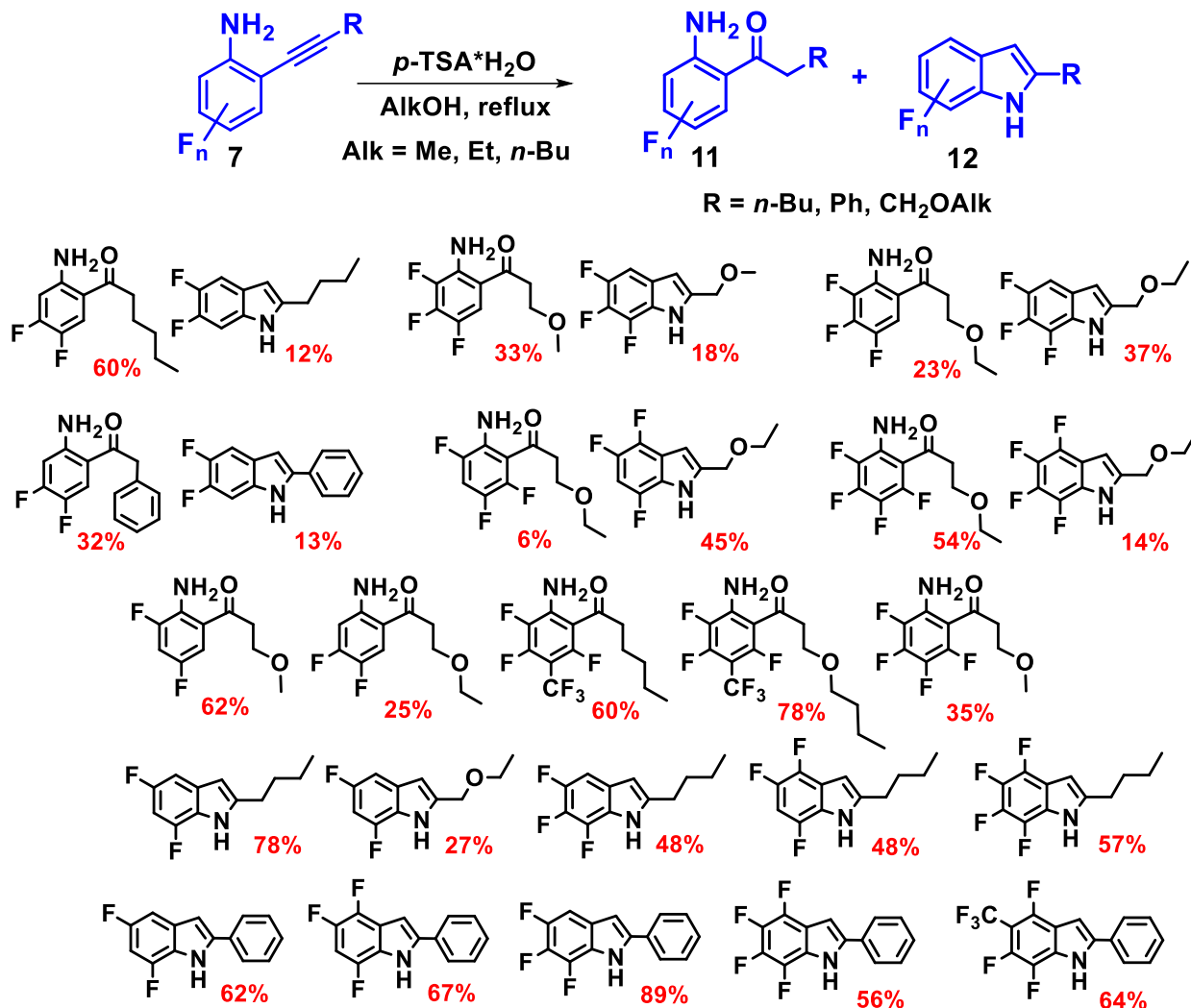
С целью изучения реакционной способности полифторированных *o*-алкиниланилинов в различных спиртовых средах в присутствии *p*-толуолсульфокислоты в зависимости от природы заместителя при тройной связи, а также от эффекта накопления атомов фтора в ароматическом кольце субстрата была исследована реакция **7** с  $p\text{-TSA} \cdot \text{H}_2\text{O}$  в MeOH, EtOH и *n*-BuOH. Установлено, что при нагревании до температуры кипения растворителя в условиях кислотного катализа полифторированные *o*-алкиниланилины **7** трансформируются в аминокетоны **11** (продукты гидратации тройной связи), индолы **12** (продукты внутримолекулярной гетероциклизации), либо в смесь таковых (Схема 13). Снятие тетрагидропиранильной защитной группы (THP) в присутствии кислоты в спиртовых средах, протекает легко даже при комнатной температуре, поэтому разумно предположить, что для соответствующих производных **7**, обменная реакция со спиртом фрагмента  $\text{CH}_2\text{OTHP}$  предшествует трансформации тройной связи.

Было установлено, что наиболее склонными к гидратации тройной связи под действием  $p\text{-TSA} \cdot \text{H}_2\text{O}$  в спиртовых средах оказались субстраты **7**, содержащие  $\text{CH}_2\text{OAlk}$ -группу. Как правило, при переходе к алкиниланилинам



с R = *n*-Bu и Ph, доля карбонильных соединений **11** в продуктах реакции уменьшалась или полностью исчезала, приводя к селективному образованию соответствующих индольных производных **12**.

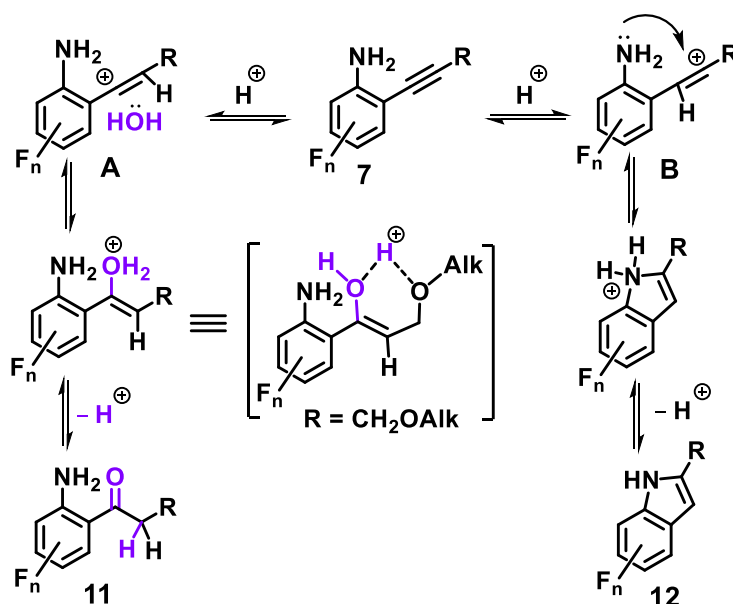
Схема 13



Обнаружено, что замена *n*-атома Н по отношению к тройной связи на атом F увеличивает склонность алкиниланилинов **7** к участию в реакциях гидратации. Этот факт легко объяснить, учитывая резонансную составляющую эффекта F (+M-эффект). Для других положений ароматического кольца действует кумулятивный эффект: чем меньше атомов фтора в кольце, тем меньший акцепторный эффект они оказывают на тройную связь, тем легче протекает ее гидратация. На ряде примеров было установлено, что при переходе от этилового спирта к метиловому при сохранении качественного состава продуктов реакции доля карбонильных соединений **11** по отношению к индолам **12** увеличивается.

Предполагаемый механизм образования 2-аминоарилкетонов **11** и индолов **12** в присутствии  $p$ -TSA·H<sub>2</sub>O (являющегося источником и протона и молекулы воды одновременно) представлен на Схеме 14. Протонирование  $o$ -алкиниланилина **7** дает интермедиаты: катионы **A** и **B**. Их относительная устойчивость определяется различием в способности фторированного ароматического кольца и заместителя R стабилизировать положительный заряд. При R = CH<sub>2</sub>OAlk равновесие сдвигается в сторону катиона **A**, по-видимому, за счет реализации внутримолекулярной водородной связи в интермедиате реакции. При R = Ph, наиболее предпочтительным является образование катиона **B**, приводящее к формированию индольного остова.

Схема 14



Таким образом, обнаружено, что природа заместителя при тройной связи играет более важную роль как фактор, определяющий маршрут реакции полифторированных  $o$ -алкиниланилинов в системе  $p$ -TSA·H<sub>2</sub>O / AlkOH, нежели влияние атомов фтора, находящихся в ароматическом кольце и размер Alk фрагмента в молекуле растворителя.

### 3 Трансформация полифторированных $o$ -алкиниланилинов в индолы действием соединений переходных металлов, а также в условиях основного и кислотного катализа

Известно, что  $o$ -алкиниланилины способны подвергаться внутримолекулярной циклизации с образованием индолов. Этот процесс может реализовываться путем активации как электрофильной, так и

нуклеофильной функции молекулы (Рис. 1). В первом варианте происходит генерация частичного положительного заряда на атоме углерода тройной связи за счет ее координации с катионом переходного металла, либо в результате протонирования. Второй вариант предполагает активацию модифицированной аминогруппы действием основания.

**Активация функций *o*-алкиниланилина при внутримолекулярной циклизации:**

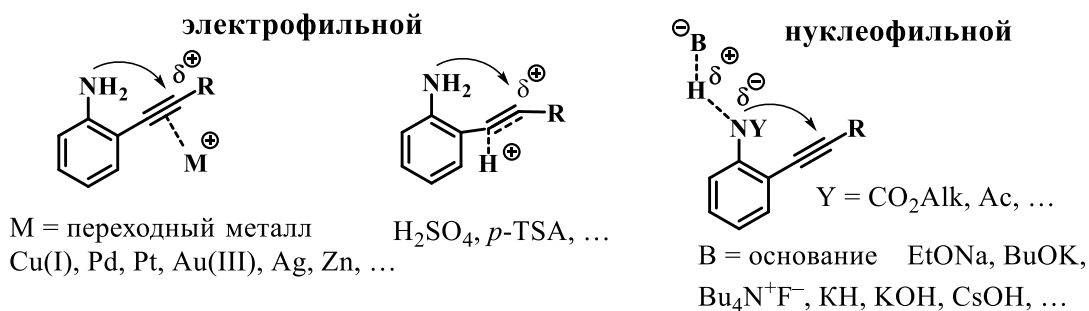
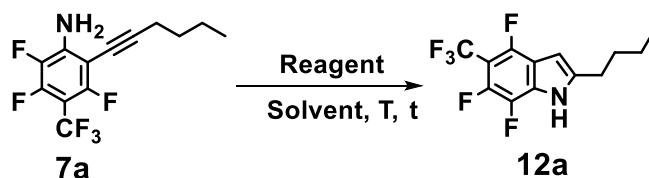


Рис. 1

Для нахождения эффективных условий циклизации полифторированных *o*-алкиниланилинов **7** в индолы **12** была изучена реакционная способность **7c** в качестве модельного субстрата в различных каталитических системах (Таблица 1).

Таблица 1. Исследование циклизации *o*-алкиниланилинилина **7c** в индол **12c**

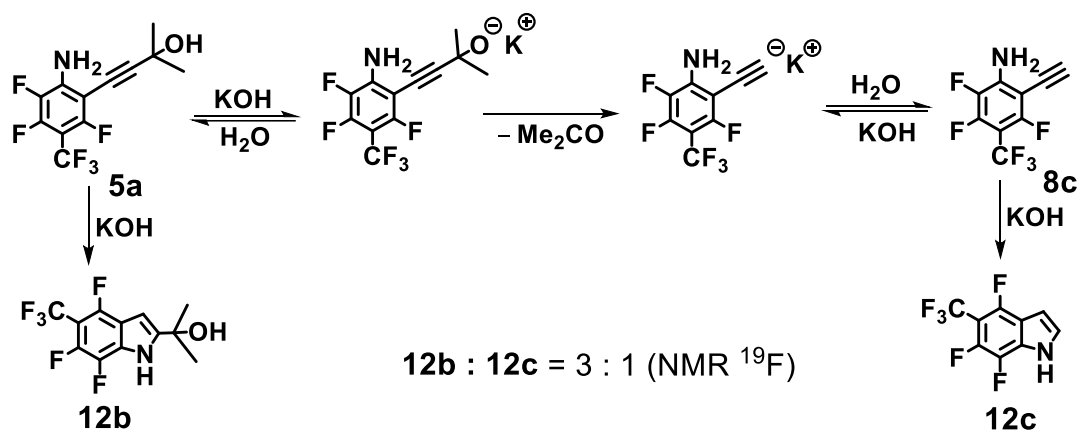


№	Реагент (кол-во)	Растворитель	Условия реакции	Выход*, моль. %
1	CuCl (0.5 экв.)	DMF	110 °С, 3 ч	Нет реакции
2	CuI (0.5 экв.)	DMF	Кипячение, 3 ч	Нет реакции
3	CuI (0.5 экв.)	MeCN	Кипячение, 3 ч	Нет реакции
4	AgNO <sub>3</sub> (0.5 экв.)	MeCN	Кипячение, 3 ч	Нет реакции
5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2 экв.)	MeCN	Кипячение, 3 ч	4
6	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2 экв.)	MeCN	Кипячение, 24 ч	15
7	КОН (5 экв.)	MeCN	Кипячение, 3 ч	100
8	Et <sub>4</sub> NF·H <sub>2</sub> O (2 экв.)	MeCN	Кипячение, 3 ч	100
9	PdCl <sub>2</sub> (0.2 экв.)	MeCN	Кипячение, 3 ч	100
10	PdCl <sub>2</sub> (0.2 экв.)	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	Кипячение, 3 ч	100
11	КОН (5 экв.)	MeCN	50 °С, 3 ч	Нет реакции
12	Et <sub>4</sub> NF·H <sub>2</sub> O (2 экв.)	MeCN	50 °С, 3 ч	100
13	PdCl <sub>2</sub> (0.2 экв.)	MeCN	50 °С, 3 ч	Нет реакции

\*Содержание в реакционной смеси по данным ЯМР <sup>19</sup>F

Три катализатора, проявившие высокую активность в реакции циклизации **7a** в **12a** (KOH, Et<sub>4</sub>NF·H<sub>2</sub>O, PdCl<sub>2</sub>), были использованы для проверки возможности циклизации алкиниланилинов **5**, содержащих незащищенную гидроксильную группу. Установлено, что модельный субстрат **5a** оказался инертен по отношению к PdCl<sub>2</sub>, в то время как его взаимодействие с KOH в MeCN привело к образованию двух циклических продуктов – **12b** и **12c** (Схема 15).

Схема 15



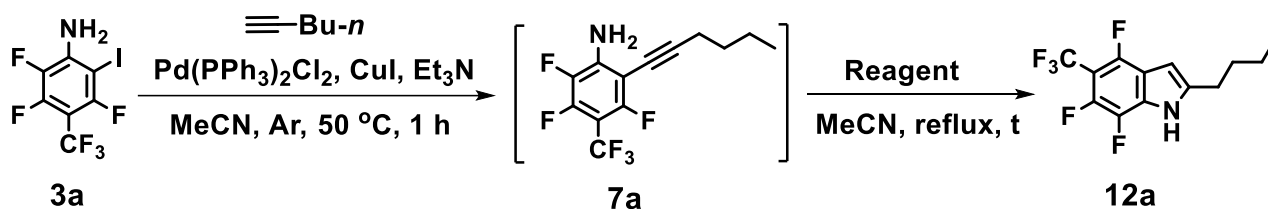
Предшественником незамещенного по пиррольному кольцу индола **12c**, по всей вероятности, является *o*-этиниланилин **8c**, образующиеся в результате протекания обратной реакции Фаворского. Использование катализатора Et<sub>4</sub>NF·H<sub>2</sub>O по отношению к **5a** оказалось высокоэффективным и позволило получить индол **12c** в качестве единственного продукта.

### 3.1 *One-pot* синтез полифторированных индолов из *o*-иоданилинов и терминальных алкинов

Учитывая приведенные выше данные о циклизации алкиниланилинов **5a** и **7a** под действием KOH в MeCN, а также принципиальную совместимость условий этих реакций с таковыми для кросс-сочетания иоданилинов с алкинами, была исследована возможность получения полифторированных индолов из иоданилинов **3** в режиме *one-pot*. В качестве модельного субстрата был использован полифторированный *o*-иоданилин **3a** (Таблица 2). Обнаружено, что замена Et<sub>3</sub>N, применявшегося ранее в качестве растворителя в реакции Соногаширы, на MeCN позволила существенно сократить продолжительность и снизить температуру проведения первой стадии процесса. На второй стадии в реакционную смесь добавлялся циклизующий реагент. При этом выяснилась неэффективность

использования катализаторов  $\text{Et}_4\text{NF}\cdot\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{PdCl}_2$  в *one-pot*-синтезе индола **12a**, в отличие от  $\text{KOH}$ , показавшего хороший результат (Таблица 2).

Таблица 2. *One-pot* синтез индола **12a**

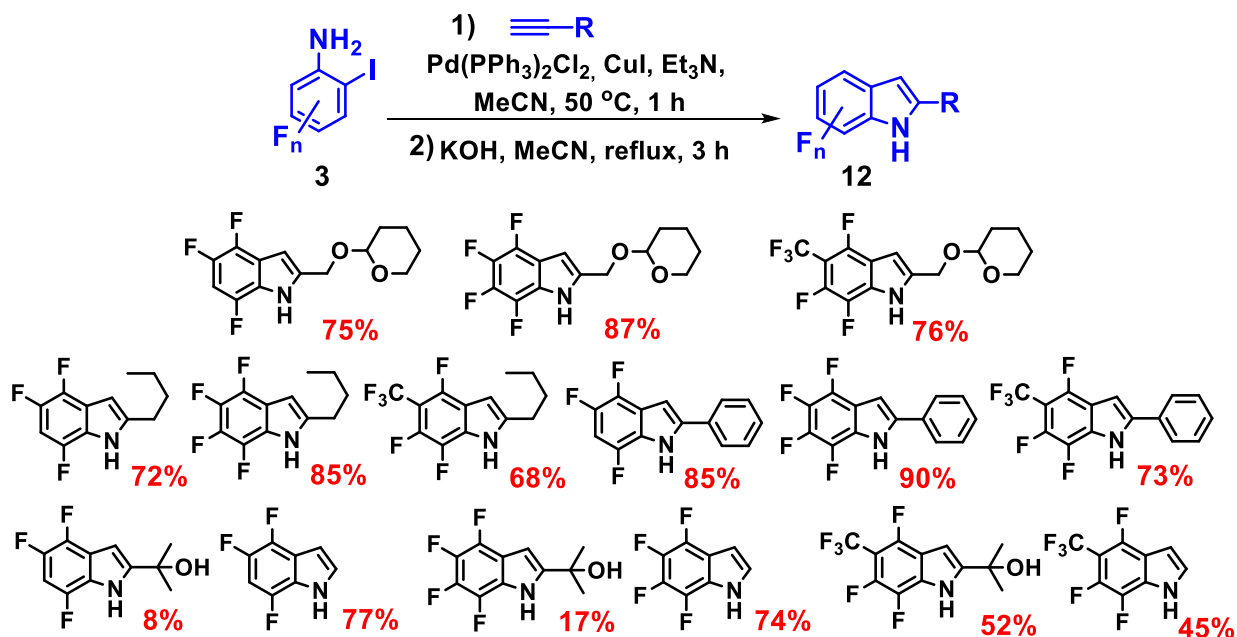


№	Реагент (кол-во)	Условия реакции	Содержание в смеси*, моль. %	
			7a	12a
1	$\text{PdCl}_2$ (0.2 экв.)	кипячение, 3 ч	100	–
2	$\text{Et}_4\text{NF}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2 экв.)	кипячение, 3 ч	100	–
3	$\text{KOH}$ (3 экв.)	кипячение, 3 ч	–	100
4	$\text{KOH}$ (3 экв.)	50 °C, 3 ч	100	–
5	$\text{KOH}$ (3 экв.)	кипячение, 1 ч	40	60

\*Содержание в реакционной смеси по данным ЯМР  $^{19}\text{F}$

Разработанная реакционная схема на основе циклизующей системы  $\text{KOH}/\text{MeCN}$  была успешно использована как общий *one-pot* метод синтеза полифторированных индолов (Схема 16).

Схема 16



С целью повышения выхода незамещенного по положениям 2 и 3 индола **12c** была предпринята попытка осуществления его селективного

синтеза циклизацией этиниланилина **8с**, полученного в свою очередь из алкиниланилина **5а** путем обратной реакции Фаворского в системе КОН / толуол (Схема 7). Однако, вероятно, из-за летучести этиниланилина **8с**, приводящей к его потерям при испарении толуола, выход целевого индола **12с** был низким (14 % в расчете на иоданилин **3а**), даже по сравнению с таковым при неселективном *one-pot* синтезе: 45 % (Схема 16).

Таким образом, был разработан универсальный метод синтеза индолов с полифторированной бензольной частью, объединяющий кросс-сочетание и циклизацию в единый процесс и позволивший получить широкий ряд продуктов с высокими выходами. С помощью этого метода был синтезирован 2-фенилтетрафториндол с выходом **79 %** (в расчете на *o*-Н-тетрафторанилин по сумме 2 стадий). Ранее это соединение получали по методу Фишера с выходом лишь **5 %** (по сумме 4 стадий (Изв. АН СССР Сер. Хим. – 1969. – С. 679–682)).

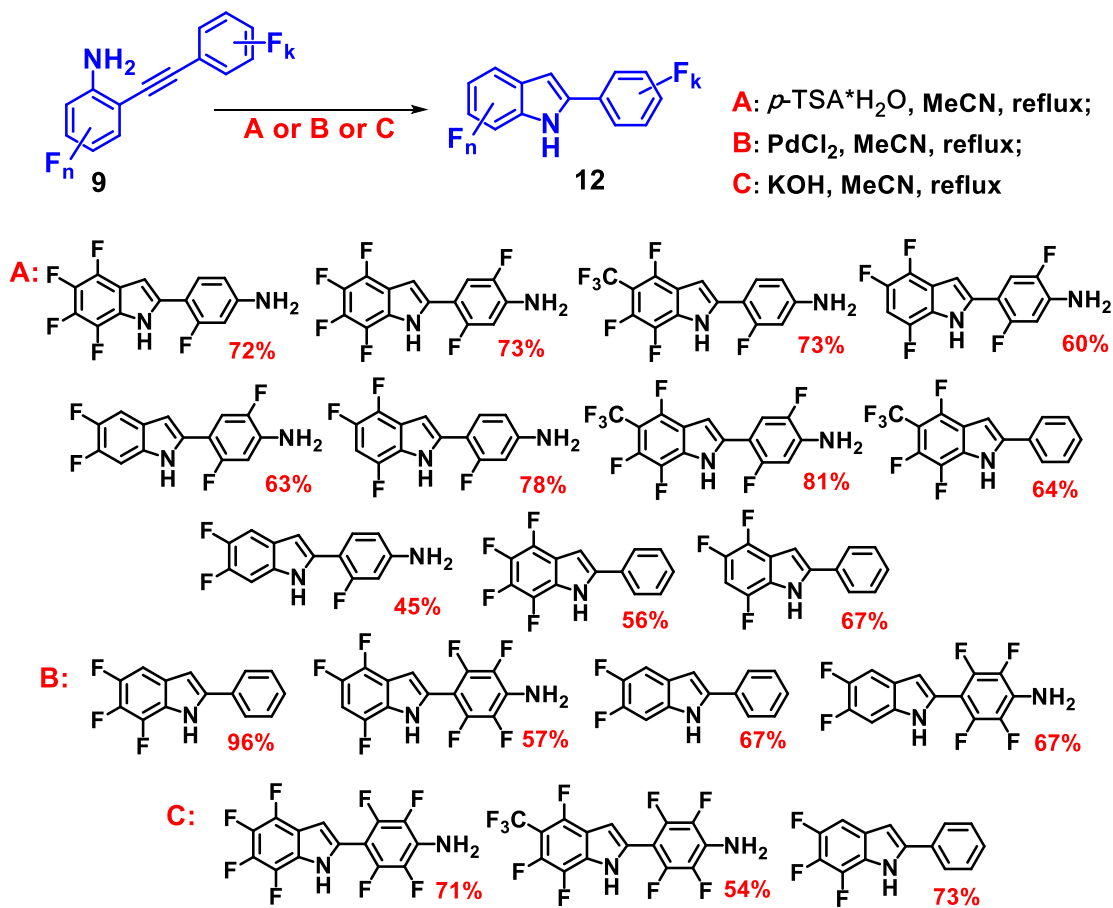
### 3.2 Синтез 2-арилиндолов, фторированных по обоим бензольным фрагментам

С целью исследования возможности получения 2-арилиндолов, различающихся числом и расположением атомов фтора не только в аннелированном, но и в периферическом шестичленном ароматическом фрагменте, была изучена циклизация *o*-аминодиарилацетиленов **9** (а также ряда *o*-(фенилэтинил)анилинов **7**) в условиях трех каталитических систем: *p*-TSA·H<sub>2</sub>O / AlkOH (А); PdCl<sub>2</sub> / MeCN (В); КОН / MeCN (С) и найдены оптимальные условия осуществления гетероциклизации этих фторированных субстратов (Схема 17).

Установлено, что по мере накопления атомов фтора в периферическом кольце *o*-аминотоланов более предпочтительным становится использование в качестве циклизующего агента PdCl<sub>2</sub> (метод В), а не *p*-TSA·H<sub>2</sub>O (метод А). При этом циклизация субстратов, содержащих наибольшее число атомов фтора, эффективно протекала лишь в условиях основного катализа (метод С), в силу имеющей место существенной дезактивации тройной связи к взаимодействию с катионами (методы А и В).

Таким образом, на основе полифторированных по обоим бензольным фрагментам *o*-аминотоланов был осуществлен синтез широкого круга 2-арилиндолов, что сделало доступным дальнейшее исследование биологических свойств этих соединений.

## Схема 17



## 4 Синтез фторированных хинолонов

Хинолоны широко известны своей биологической активностью и давно рассматриваются в качестве одной из привилегированных строительных платформ в медицинской химии. Особое место среди них принадлежит фторхинолонам (Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2007. – V. 17. – P. 86–93).

### 4.1 Трансформация гидроксилсодержащих *o*-алкиниланилинов в 2,3-дигидро-1*H*-хинолин-4-оны

С целью поиска подхода к фторированным производным 2,3-дигидро-1*H*-хинолин-4-она было исследовано взаимодействие *o*-алкиниланилинов **5**, содержащих спиртовую функцию в заместителе при тройной связи, с *p*-TSA·H<sub>2</sub>O в растворе спирта AlkOH (Alk = Me, Et, *n*-Bu) либо бензола при температуре кипения растворителя (Схема 18). Установлено, что в данных условиях кислотного катализа субстраты различной степени фторированности подвергаются последовательности реакций гидратации, дегидратации и внутримолекулярной циклизации (Схема 19), что согласуется

с литературными аналогиями (Synlett – 2011. – P. 241–244), образуя целевые гетероциклические соединения с выходами от 9 до 90 %.

Схема 18

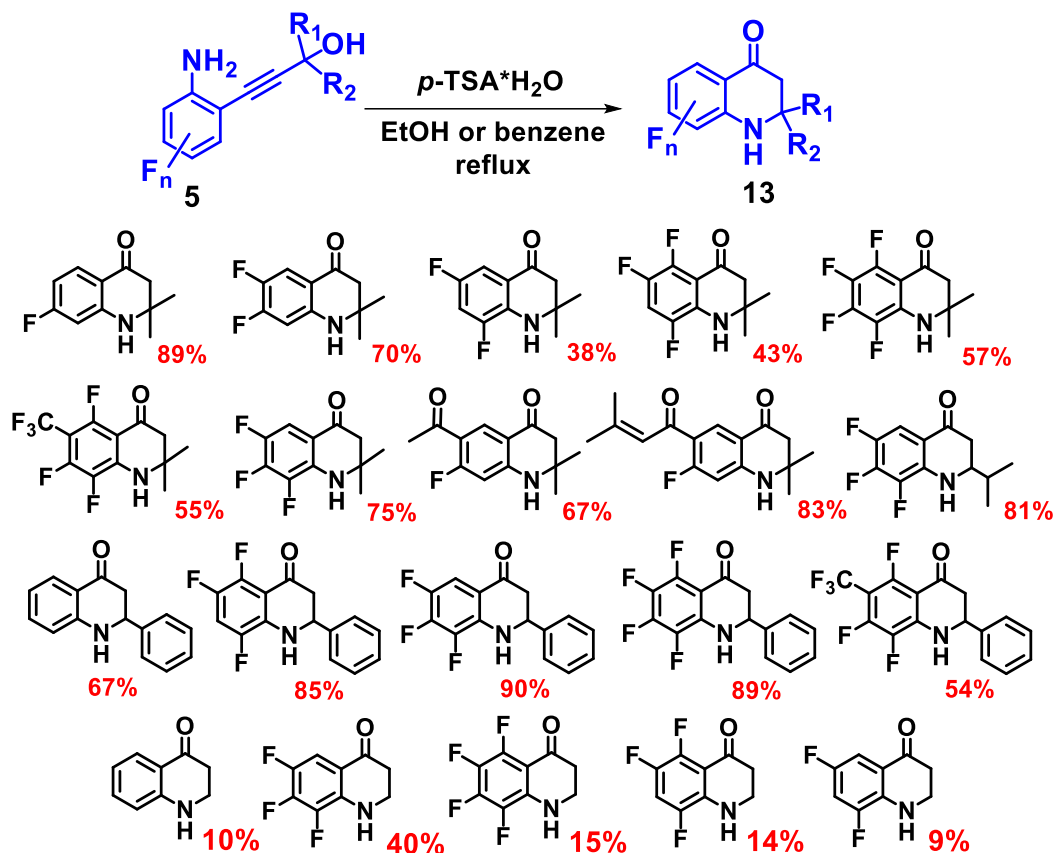
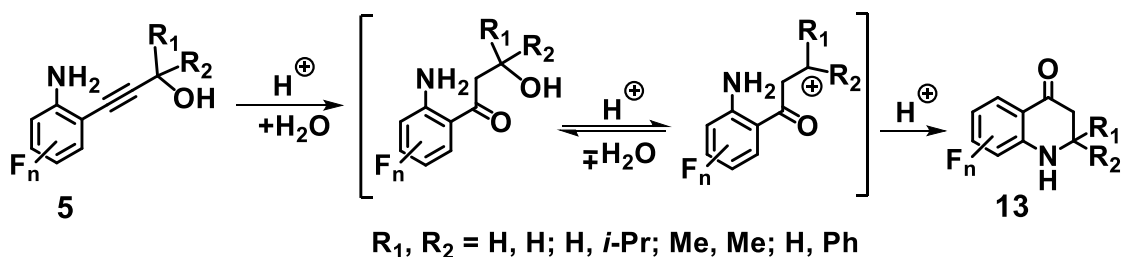


Схема 19



При осуществлении взаимодействия **5** с  $p\text{-TSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$  в спиртовых средах в некоторых случаях фиксировалось образование продуктов индольной природы. Однако, переход от AlkOH к неполярному апротонному растворителю (бензолу) позволил подавить побочную реакцию циклизации в индол. Выходы продуктов **13**, незамещенных по второму положению, крайне низки (Схема 18), т.к. реакции в этих случаях сопровождалась значительным осмолением, что делает этот метод синтеза хинолоновых производных плохо применимым к первичным пропаргиловым спиртам. Очевидно, что такие заместители R как Ph и Alk способствуют протеканию реакции по сравнению



с R = H, благодаря стабилизации карбокатиона, образующегося в качестве интермедиата в данном процессе. Высокая эффективность «сухого» бензола в качестве растворителя в изучаемой трансформации **5** указывает на то, что *p*-TSA·H<sub>2</sub>O выступает не только в качестве кислотного катализатора, но также служит источником молекулы воды, необходимой на стадии гидратации тройной связи *o*-алкиниланилина **5** (Схема 19).

Таким образом, был предложен простой и удобный способ получения 2-замещенных фторсодержащих 2,3-дигидро-1*H*-хинолин-4-онов на основе взаимодействия гидроксилсодержащих *o*-алкиниланилинов с *p*-TSA·H<sub>2</sub>O в бензоле.

#### 4.2 Кислотно-катализируемое взаимодействие фторированных *o*-аминоацетофенонов с бензальдегидами

Альтернативным подходом к получению фторированных 2-арил-2,3-дигидро-1*H*-хинолин-4-онов является межмолекулярная циклизация *o*-аминоацетофенонов **10** с бензальдегидами в присутствии *p*-TSA·H<sub>2</sub>O. В отличие от наиболее часто используемой синтетической последовательности, состоящей из катализируемой основанием конденсации *o*-аминоацетофенонов и альдегидов с образованием *o*-аминохалконов, и их последующей циклизации в кислой среде, осуществленный в работе синтетический подход открывает доступ к целевым гетероциклам однореакторным способом.

Установлено, что *o*-аминоацетофеноны **10** взаимодействуют с 3,4,5-трифторбензальдегидом в толуоле в присутствии *p*-TSA·H<sub>2</sub>O и MgSO<sub>4</sub> (в качестве водоотнимающего агента) с образованием гетероциклических ансамблей хинолонового (**13**, **14**) и нафтиридинового (**15**) рядов (Схема 20). Продукты **13–15** были выделены препаративной тонкослойной хроматографией и охарактеризованы методами <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F ЯМР-, ИК- и масс-спектрометрии высокого разрешения. Рентгеноструктурный анализ монокристаллических образцов избранных соединений показал, что они образованы упаковкой энантиомеров, а экзоциклические двойные связи в соединениях **14** имеют *E*-конфигурацию.

Вывод о последовательности стадий, приводящих к продуктам реакции, был сделан на основании тестовых экспериментов (Схема 21).

Схема 20

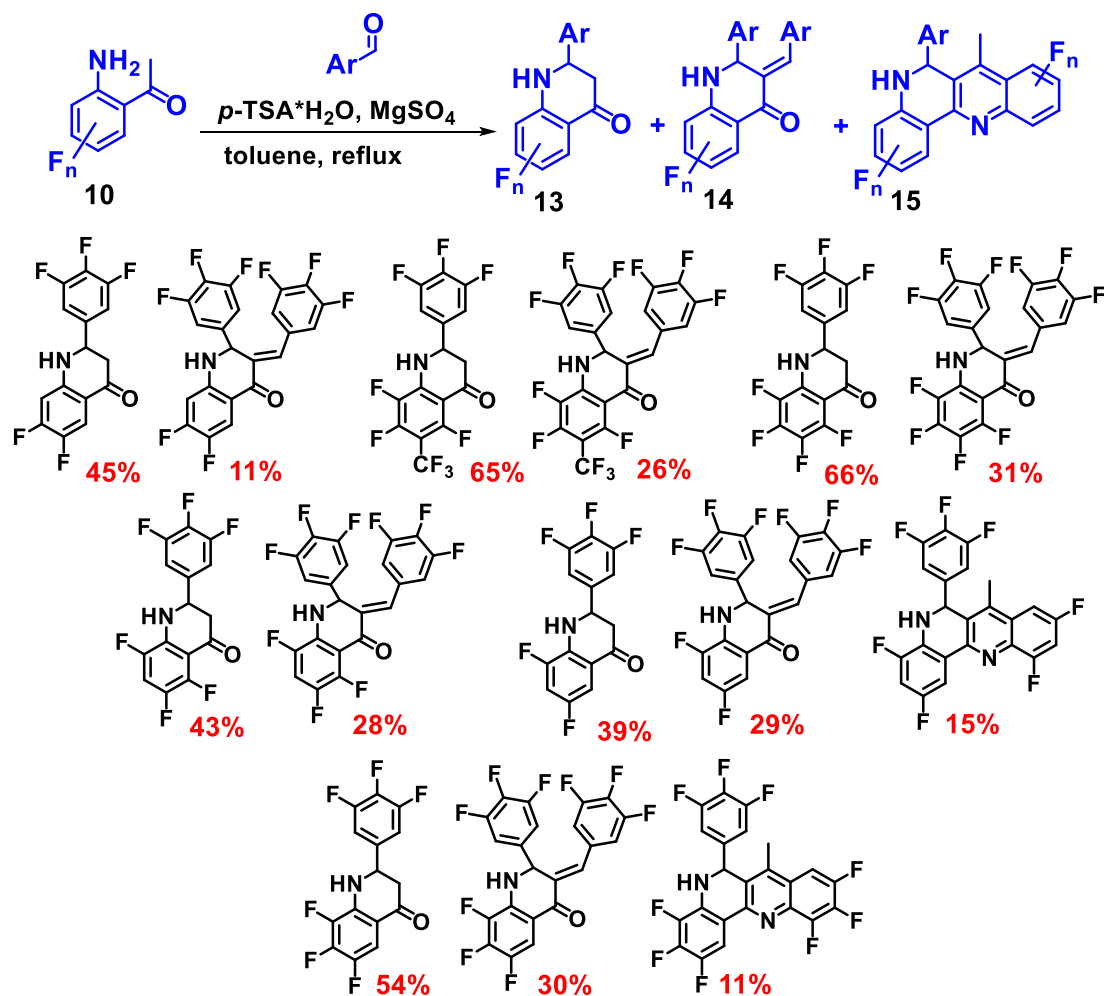
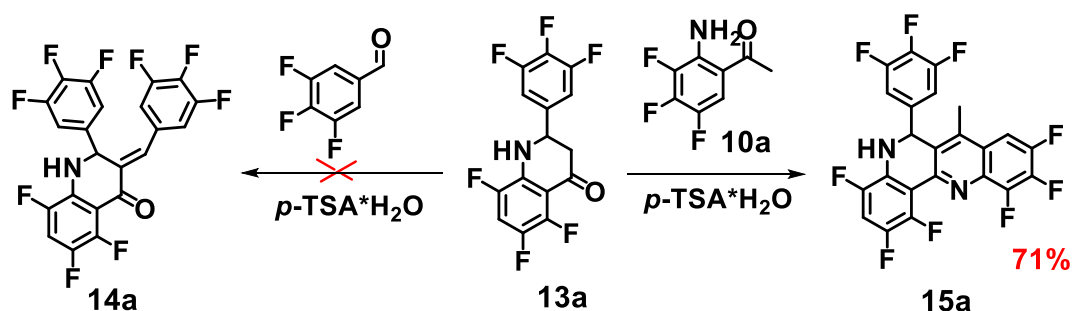


Схема 21

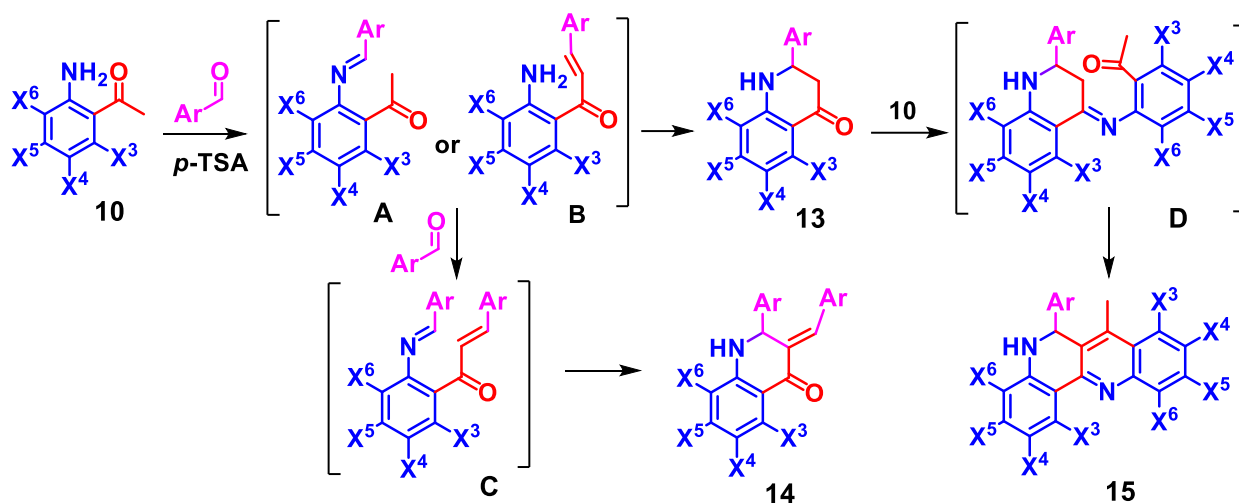


Установлено, что предшественниками бензилиденовых производных **14** являются ациклические интермедиаты **A**, **B** и **C**; в то время как производные нафтиридина **15** образуются при взаимодействии молекул хинолинона **13** и аминокетофена **10** (Схема 22).

Таким образом, был осуществлен синтез различных структурных вариантов фторированных азагетероциклических каркасов хинолонового и нафтиридинового рядов. Использованный подход заключается в каскадной

конденсации широкого спектра фторированных *o*-аминоацетофенонов с трифторбензальдегидом в присутствии *p*-TSA·H<sub>2</sub>O в толуоле.

Схема 22



#### 4.3 Циклизация полифторированных *o*-алкиниланилинов с CO<sub>2</sub>

Фиксация углекислого газа в ценные органические соединения является трендом современной синтетической химии, поскольку CO<sub>2</sub> – это экологически чистый, дешевый и нетоксичный источник углерода. Учитывая, что CO<sub>2</sub> обладает высокой термодинамической и кинетической стабильностью, органические реакции с его участием обычно требуют использования реагентов с высокой реакционной способностью и катализаторов на основе переходных металлов. Установлено, что полифторированные *o*-алкиниланилины **7** и **9**, активированные основанием (DBU), взаимодействуют с диоксидом углерода в присутствии AgNO<sub>3</sub> (по аналогии с *Org. Lett.* – 2013. – V. 15. – P. 3710–3713) в ацетонитриле с образованием 4-гидрокси-3-арилхинолин-2(1*H*)-онов **16**. Реакции осуществлялись при температуре 60 °С и нормальном давлении углекислого газа.

Обнаружено, что субстраты **7** и **9**, содержащие *n*-Bu и Ar фрагменты при тройной связи, взаимодействуют с диоксидом углерода, образуя целевые хинолин-2-оны **16** (Схема 23), в то время как фторированные *o*-[(триалкилсилил)этинил]анилины **6** в тех же условиях подвергаются внутримолекулярной циклизации с образованием незамещенных по пиррольному кольцу индолов (Схема 24). По-видимому, в последнем случае реакции протекают по пути катализируемого основанием (DBU) образования

этиниланилина **8a**, который далее трансформируется в присутствии  $\text{AgNO}_3$  в индол **12d**. Это предположение следует из отсутствия зависимости выхода продукта **12d** (68÷70 %) от природы алкильных фрагментов в заместителе при тройной связи субстрата **6** (TMS или TIPS).

Схема 23

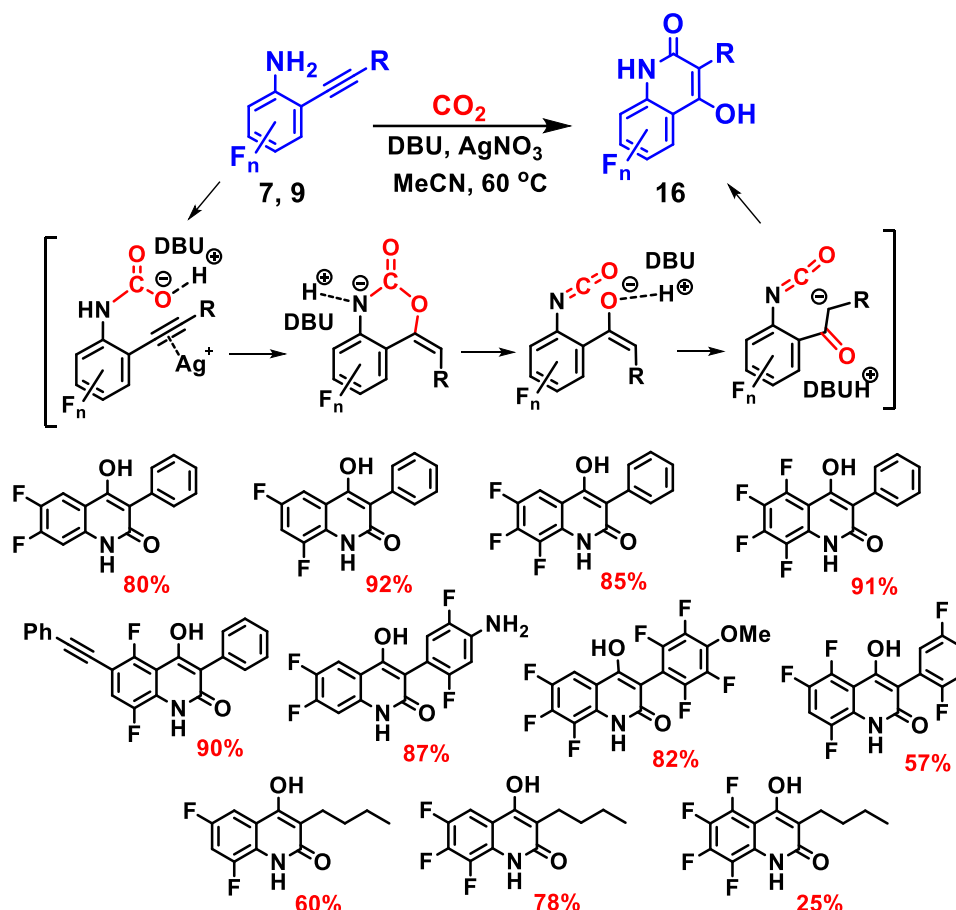
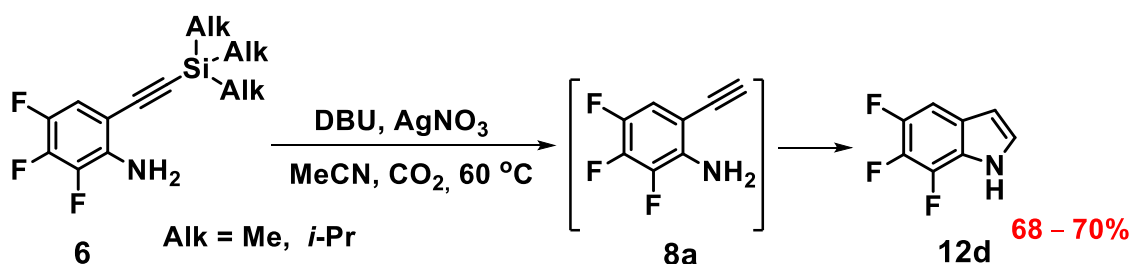


Схема 24

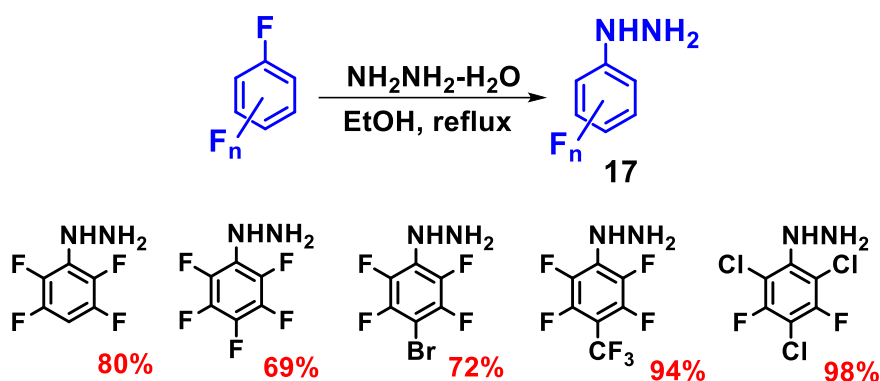


Таким образом, впервые была продемонстрирована возможность получения полифторированных гидроксихинолинонов за счет прямого взаимодействия *o*-алкиниланилинов с диоксидом углерода в присутствии серебряного катализатора и основания.

## 5 Синтез полифторированных производных 3-метил-1*H*-индазола

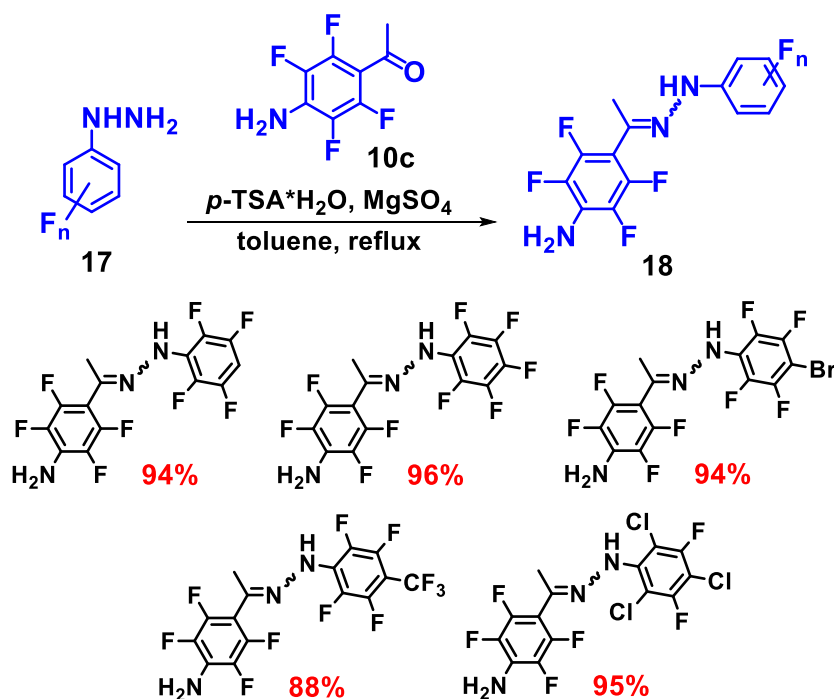
С целью получения фторированных по обоим ароматическим фрагментам арилindaзолов на первом этапе была подготовлена серия полифторированных арилгидразинов **17** путем ароматического нуклеофильного замещения атома фтора в полифторбензолах (Схема 25).

Схема 25



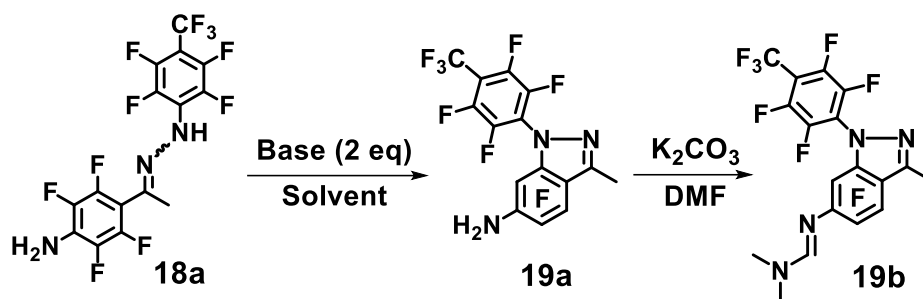
Далее арилгидразины **17** вводились во взаимодействие с 1-(4-амино-тетрафторфенил)этаном **10c** в присутствии *p*-TSA·H<sub>2</sub>O и прокаленного MgSO<sub>4</sub> в среде кипящего толуола с целью получения соответствующих арилгидразонов **18** (Таблица 26). На основе анализа спектров ЯМР <sup>19</sup>F продуктов реакции было установлено, что арилгидразоны **18** образуются в виде смесей *E*- и *Z*-изомеров примерно в равных пропорциях.

Схема 26



Непростой задачей оказался поиск условий циклизации фенолгидразонов **18** в индазолы **19** (Таблица 3). Причиной тому является лабильность аминогруппы в субстрате, не позволяющая повышать температуру реакции и использовать активные основания. При этом акцепторные заместители в арильном фрагменте дезактивируют нуклеофильный центр молекулы, препятствуя тем самым протеканию целевой реакции гетероциклизации. В качестве приемлемых реакционных условий были выбраны: ацетонитрил, карбонат калия, комнатная температура и длительное перемешивание.

Таблица 3. Оптимизация условий циклизации **18a** в **19a** в присутствии оснований



№	Растворитель	Основание	T, °C	t, ч	Выход*, %
1	THF	—	кипячение	3	н. р.**
2	THF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	к. т.	60	н. р.
3	THF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	кипячение	10	н. р.
4	THF	DBU	кипячение	1	0
5	MeCN	Et <sub>4</sub> NF·H <sub>2</sub> O	50	24	н. р.
6	MeCN	DBU	кипячение	1	0
7	DMF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	100	3	0
8	DMF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	к. т.	60	35 ( <b>19b</b> )
9	MeCN	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	к. т.	90	43 ( <b>19a</b> )
10	MeCN	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> + CuI (1 экв.)	к. т.	24	0

\*Выход изолированного циклического продукта реакции **19**

\*\*Нет превращения, **18a** остался в неизменном виде.

Следует отметить, что взаимодействие тетрафторацетофенона **10c** с гидразином протекает как каскадный процесс и приводит к образованию 4,5,7-трифтор-3-метил-1*H*-индазол-6-амин (**20**) с высоким выходом в отсутствие катализатора (Схема 27).

Применение разработанной системы позволило трансформировать фенолгидразоны **18** в соответствующие полифторированные индазолы **19**

(Схема 28). При этом в реакцию вступали исключительно *Z*-изомеры, в то время как *E*-изомеры оставались инертными и были выделены в индивидуальном состоянии. Их молекулярная и кристаллическая структура была установлена методом РСА.

Схема 27

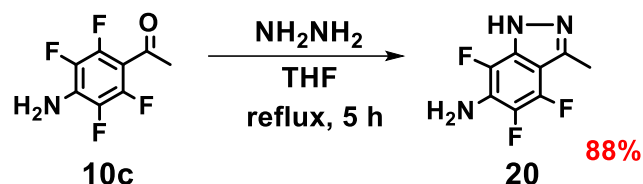
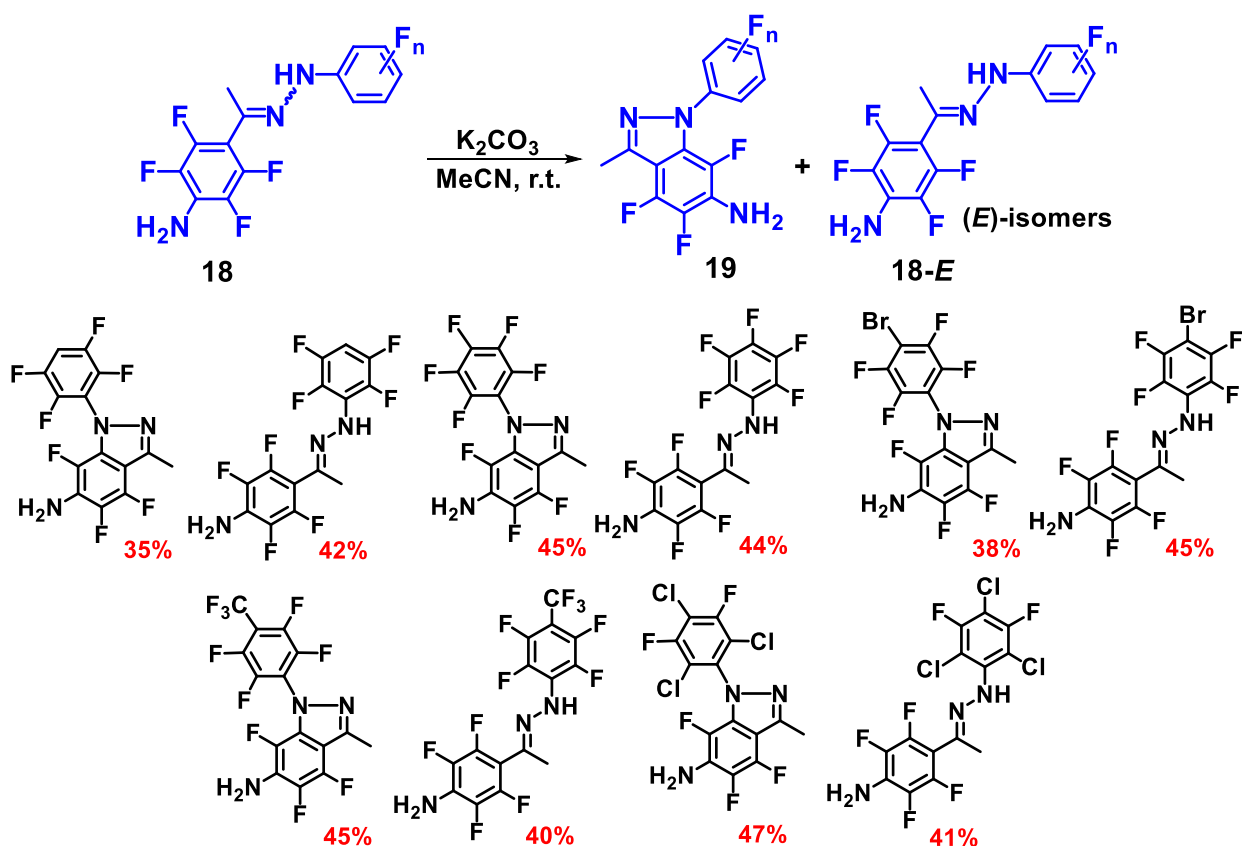


Схема 28

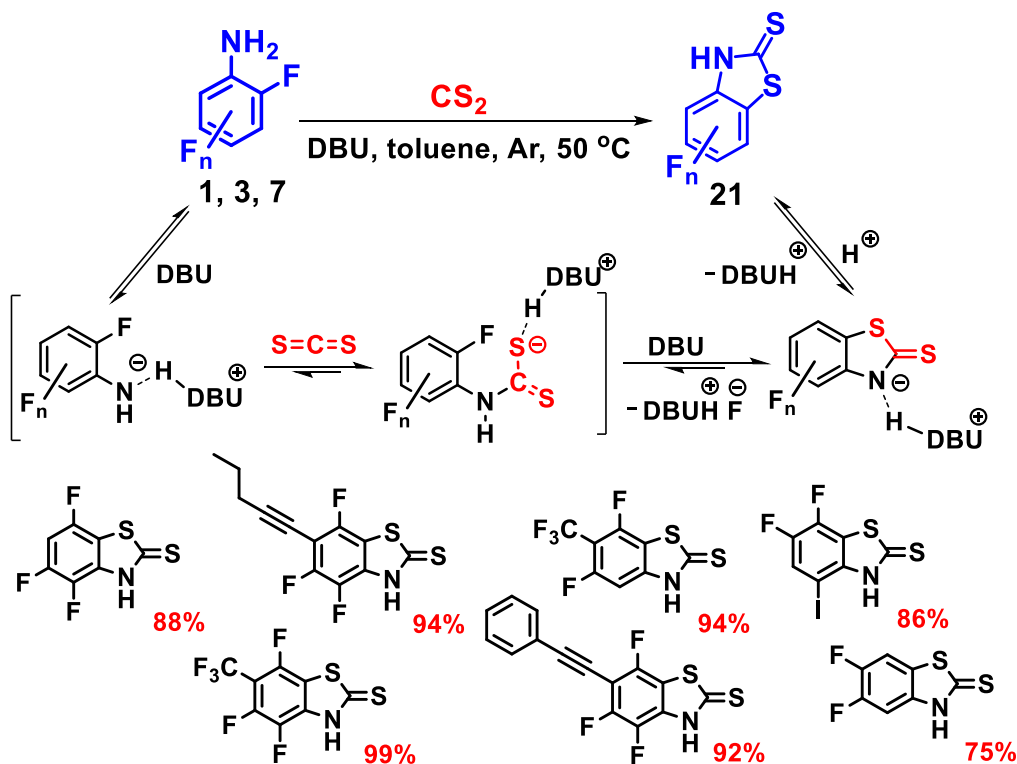


Таким образом, использование мягких условий реакции ( $\text{K}_2\text{CO}_3$  / MeCN, комнатная температура) привело к избирательной трансформации *Z*-изомеров арилгидразонов в полифторированные производные 3-метил-1-арил-1*H*-индазола за счет внутримолекулярного нуклеофильного замещения *o*-атома фтора с хорошими выходами. Этот метод характеризуется высокой селективностью, реакция не затрагивает присутствующую в структуре периферическую аминогруппу – легко модифицируемый заместитель.

## 6 Синтез фторированных бензотиазолтионов

Для получения фторсодержащих производных бензотиазолтиона был использован подход, основанный на тандемной реакции *o*-Hal-анилинов (Hal = I, Br) с CS<sub>2</sub> в присутствии DBU (Synthesis – 2012. – V. 44. – P. 1477–1480). Исходными соединениями являлись фторированные анилины **1**, а также иоданилины **3** и *n*-алкиниланилины, содержащие атом фтора в *o*-положении к аминогруппе. Реакции осуществлялись в растворе толуола при 50 °С в атмосфере аргона и приводили к селективному замещению *o*-атома фтора с образованием производных бензотиазолтиона **21** практически с количественными выходами (Схема 29).

Схема 29



Процедура выделения целевых продуктов включала в себя подкисление реакционной смеси водным раствором CH<sub>3</sub>COOH, необходимое для разложения плохо растворимой соли **21** с DBU. Структура этой соли (**21**–DBU), а также одного из конечных продуктов реакции – бензотиазолтиона **21a** – были установлены методом РСА (Рисунок 2).

Согласно нашим представлениям о механизме данной реакции, в роли нуклеофила на первой стадии процесса выступает активированный DBU *o*-фторанилин, атакующий атом углерода молекулы CS<sub>2</sub>. Если бы первоначально реализовывалось нуклеофильное замещение атома фтора, в



тетрафтор-4-(трифторметил)анилине (**1a**) оно бы происходило в *o*-положении относительно трифторметильной группы, а не в *o*-положении к аминогруппе, поскольку CF<sub>3</sub> обладает мощным электроноакцепторным эффектом и активирует ароматическое нуклеофильное замещение атома фтора. Но этого не происходит: выход продукта трансформации **1a** в **21a** составил 99%. Далее, образовавшийся продукт конденсации по аминогруппе, стабилизированный взаимодействием с DBU, подвергается внутримолекулярной нуклеофильной циклизации, при которой атом фтора замещается легче, чем атом иода, в соответствии с рядом относительной нуклеофильной подвижности галогена в реакциях S<sub>N</sub>Ar. При этом отщепляющийся фторид-анион связывается с протонированным DBU, что облегчает вторую стадию реакции.

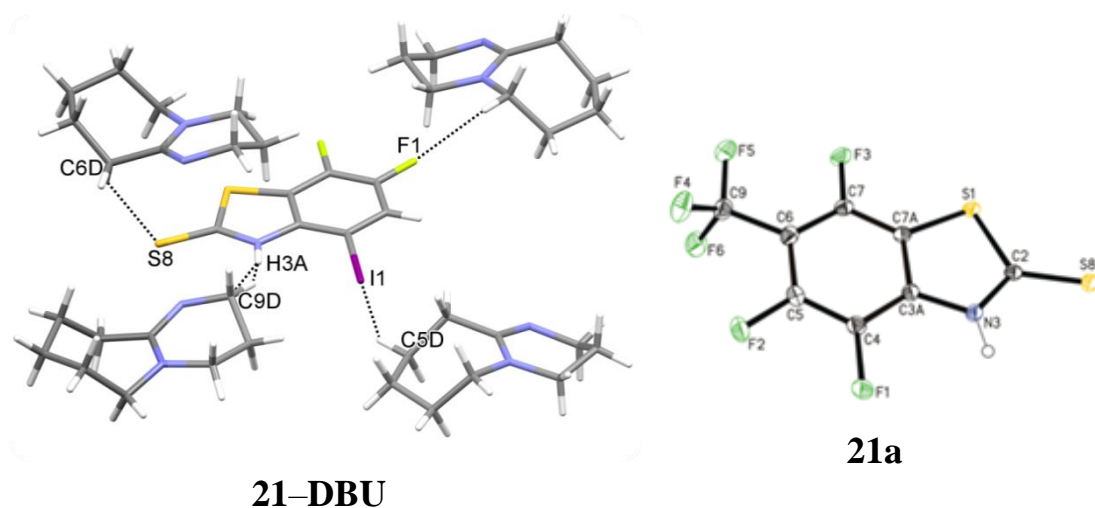


Рис. 2 Фрагмент кристаллической структуры **21-DBU** и молекулярная структура соединения **21a**

С целью расширения круга потенциально биологически активных фторированных производных бензотиазолтиона был разработан подход к получению N-функционализированных гетероциклов этого типа. Для синтеза исходных соединений использовались фторированные арилгидразины **17**. Они вводились в реакцию с карбонильными соединениями (ацетоном, циклогексаноном, *n*-фторбензальдегидом) в присутствии каталитических количеств кислоты (CH<sub>3</sub>COOH или *p*-TSA·H<sub>2</sub>O), что приводило к образованию соответствующих арилгидразонов **22** с высокими выходами (Схема 30). Далее полученные субстраты реагировали с сероуглеродом в MeCN в присутствии DBU в атмосфере аргона при комнатной температуре, трансформируясь в целевые полифторированные гетероциклы **23** (Схема 31).

Схема 30

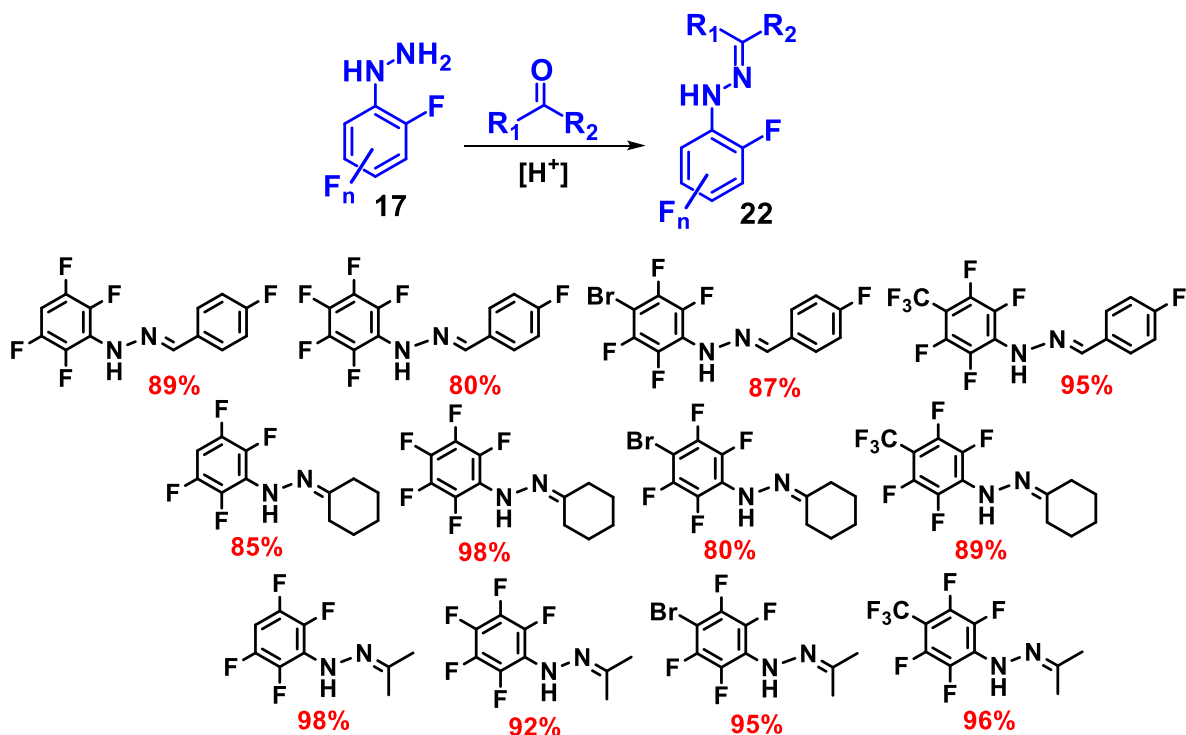
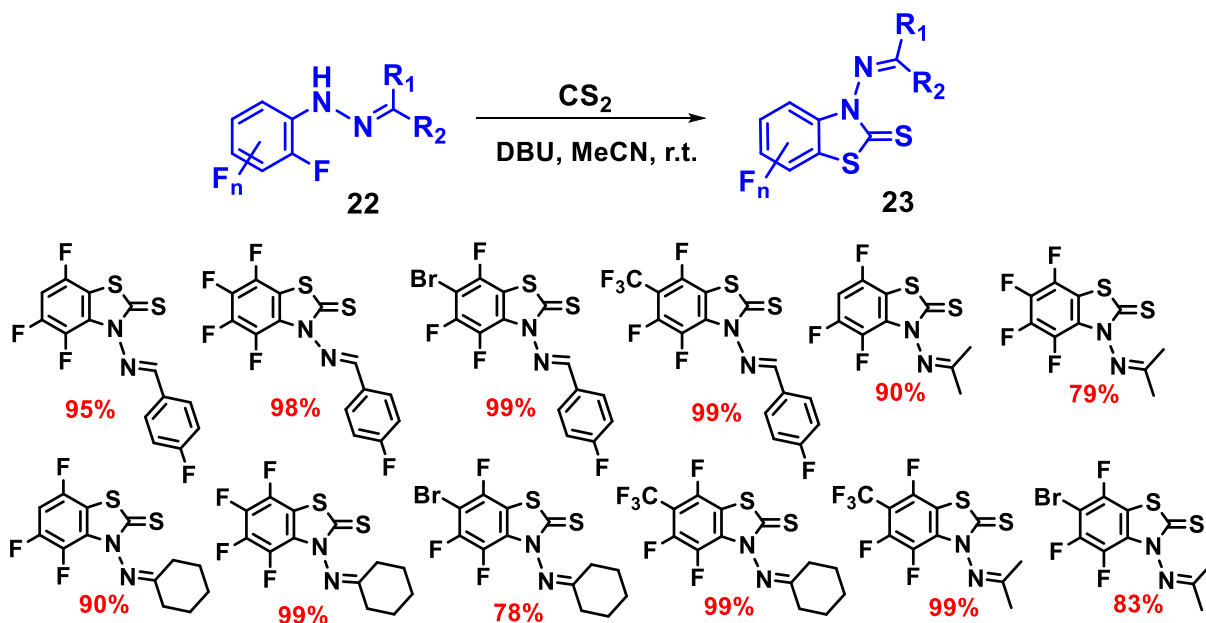


Схема 31

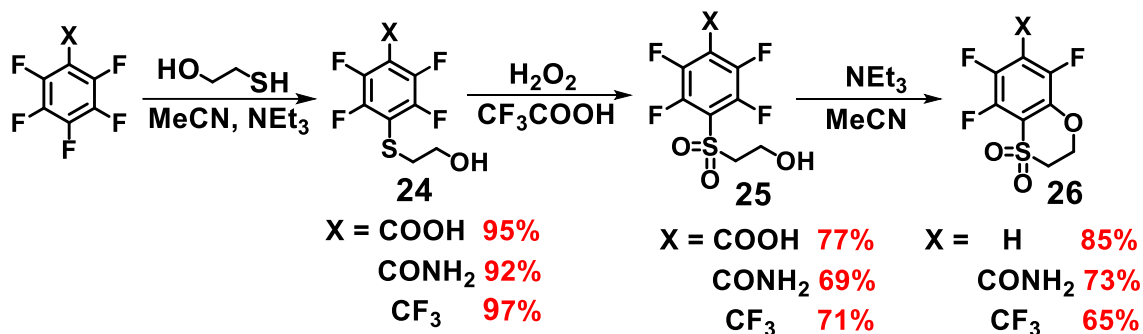


Таким образом, была продемонстрирована возможность превращения полифторированных анилинов и арилгидразонов в производные бензотиазолтиона путем их взаимодействия с сероуглеродом в присутствии DBU. Этот метод основан на использовании простых и легкодоступных исходных реагентов и обеспечивает получение ценных полифторированных гетероциклов в мягких условиях с отличными выходами.

## 7 Синтез фторированных 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксатиinov

Целью настоящего исследования являлся поиск эффективного подхода к полифторированным производным 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксатиина. В качестве исходных соединений использовались пентафторбензолы с акцепторным заместителем X (X = COOH, CONH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>) (Схема 32).

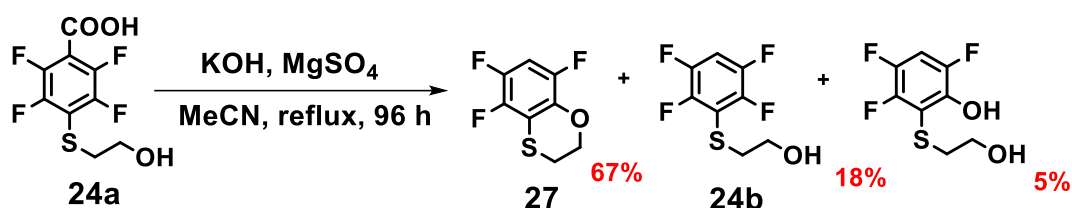
Схема 32



Полифторированные субстраты вводились в реакцию с 2-меркаптоэтанолом в присутствии основания (Et<sub>3</sub>N) в растворе MeCN или H<sub>2</sub>O (для X = COOH: Russ. J. Org. Chem. – 2009. – V. 45. – P. 1637–1643), результатом чего явилось образование соответствующих тиоэтанольных производных **24** практически с количественными выходами.

Дальнейшая гетероциклизация **24** осуществлялась путем внутримолекулярного замещения *o*-атома фтора O-нуклеофильным центром боковой цепи в соединениях **24**. Взаимодействие субстрата **24a** (X = COOH) с KOH в MeCN в присутствии водоотнимающего агента (MgSO<sub>4</sub>) привело к образованию целевого продукта **27** с выходом 67 % (Схема 33).

Схема 33



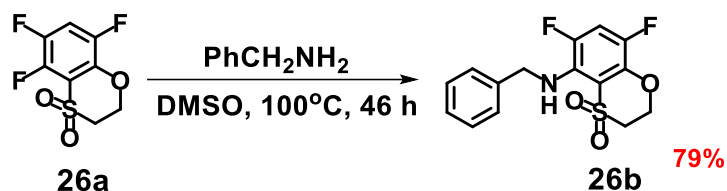
Среди побочных продуктов превращения было зафиксировано соединение **24b** (продукт декарбоксилирования бензойной кислоты **24a**) и фенольное производное, отвечающее межмолекулярному замещению атома фтора на гидроксильную группу.

Для повышения реакционной способности субстратов **24** к участию во внутримолекулярной S<sub>N</sub>Ar-реакции эти соединения были преобразованы в

соответствующие сульфоны **25** (Схема 32). Далее, в соответствии с целью исследования была осуществлена циклизация **25** в производные 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксатиина **26**. Во избежание протекания побочных процессов в качестве основания использовался триэтиламин, что привело к селективному образованию целевых продуктов, выделенных с выходами 65–85 % (Схема 32).

На примере взаимодействия диоксида **26a** с бензиламином была продемонстрирована возможность дальнейшей нуклеофильной функционализации полученных полифторированных производных 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксатиина (Схема 34).

Схема 34



Таким образом, был осуществлен простой и эффективный метод синтеза фторированных 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксатиinov, -тииндиоксидов и их производных, имеющих биологически важные S,O-гетероциклические каркасы.

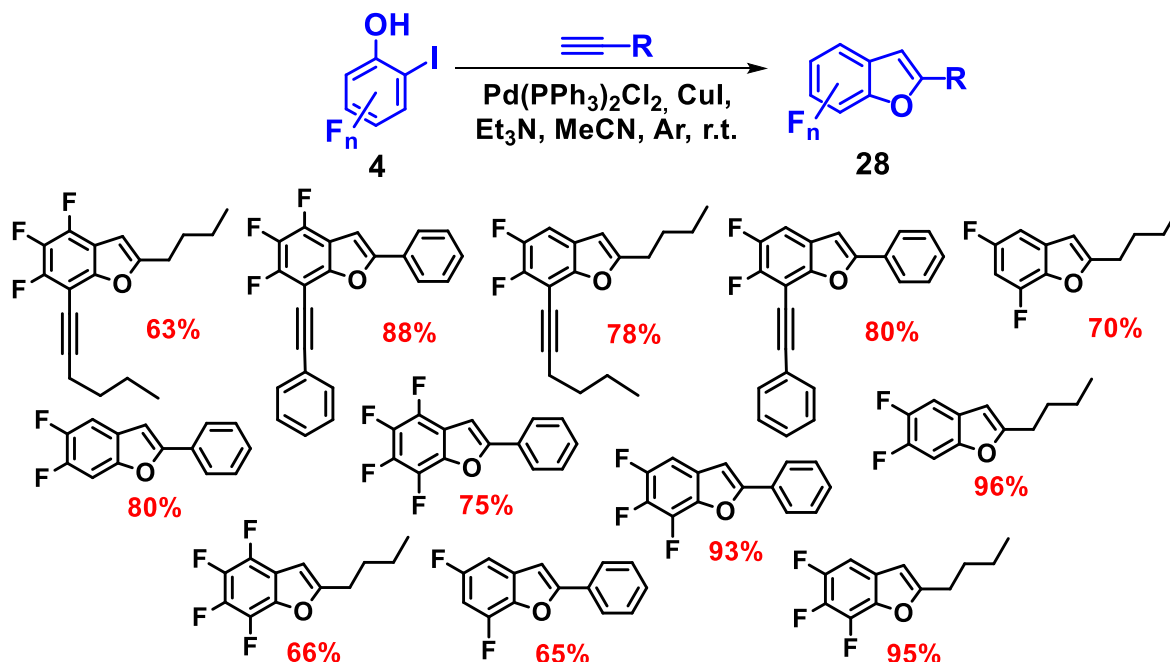
## 8 Синтез фторированных бензофуранов

Широкий спектр фармакологической активности, проявляемой производными бензофурана, указывает на то, что поиск новых биологически активных соединений среди представителей этого класса имеет несомненное значение. Целью настоящего исследований являлась разработка универсального и эффективного подхода к полифторированным производным бензофурана. Исходные соединения (репрезентативная серия иодфенолов **4** с различным содержанием атомов фтора в ароматическом кольце) были получены путем электрофильного иодирования фторфенолов **2** (Схема 2). Иодпроизводные **4** вовлекались во взаимодействие с терминальными ацетиленами в условиях реакции Соногаширы с использованием Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CuI и Et<sub>3</sub>N в качестве катализаторов и основания (Схема 35).

Установлено, что кросс-сочетание **4** с *n*-Bu- и Ph-ацетиленами, протекающее с образованием соответствующих алкинилфенолов,

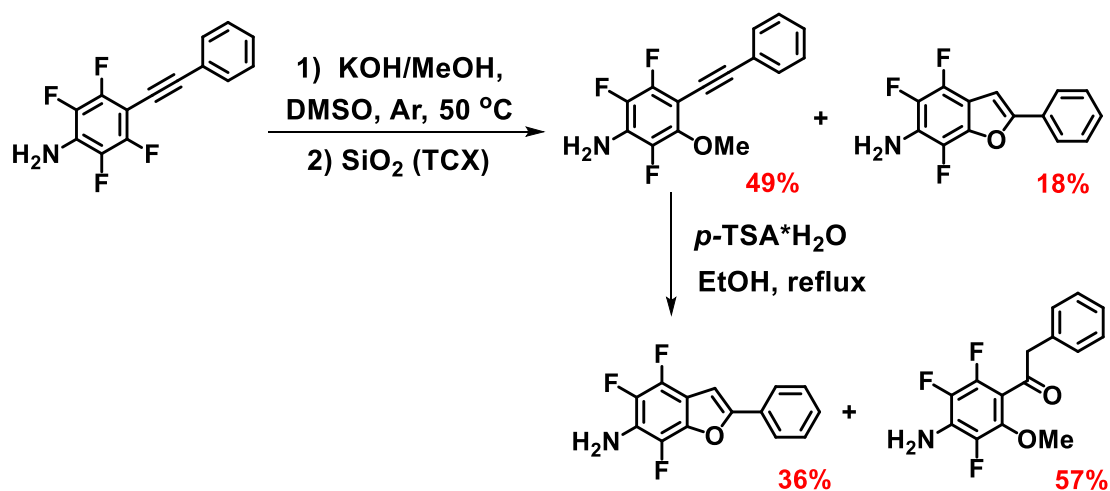
сопровождается внутримолекулярной циклизацией, приводящей к фторированным бензофуранам **28**.

Схема 35



Кроме того, была продемонстрирована возможность альтернативного подхода к синтезу фторированных бензофуранов, основанного на превращениях *o*-фторарилацетилена (Схема 36). Сначала, в суперосновной среде субстрат превращался в *o*-метоксипроизводное, а далее под действием *p*-TSA·H<sub>2</sub>O подвергался гетероциклизации. Продуктом конкурирующей реакции гидратации тройной связи являлся соответствующий кетон. Ввиду неселективности этот метод не был распространен на другие полифторированные объекты.

Схема 36

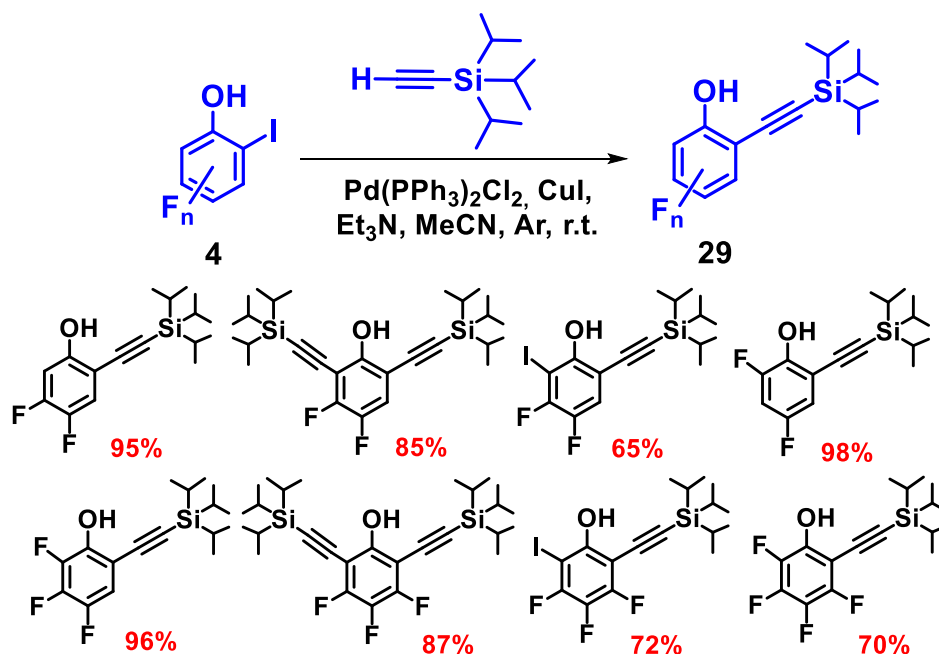


Таким образом, в ходе предпринятого исследования с использованием ряда полифторированных иодфенолов была реализована классическая реакция кросс-сочетания с терминальными ацетиленами, что позволило получить репрезентативную серию изомерных фторсодержащих бензофуранов. Тем самым впервые был осуществлен общий метод синтеза этих ценных с фармакологической точки зрения полифторированных O-гетероциклов.

### 9 Синтез фторированных производных хромона

С целью получения фторированных представителей этого важного для медицинской химии класса кислородсодержащих гетероциклов на первом этапе было осуществлено взаимодействие фторированных иодфенолов **4** с три(изопропил)силилацетиленом в условиях реакции Соногаширы (Схема 37). Использование этого реагента, содержащего более объемные и тяжелые по сравнению с Me алкильные фрагменты, было обусловлено стремлением снизить летучесть целевых алкинилзамещенных фторированных фенолов **29** и, тем самым, повысить их выход.

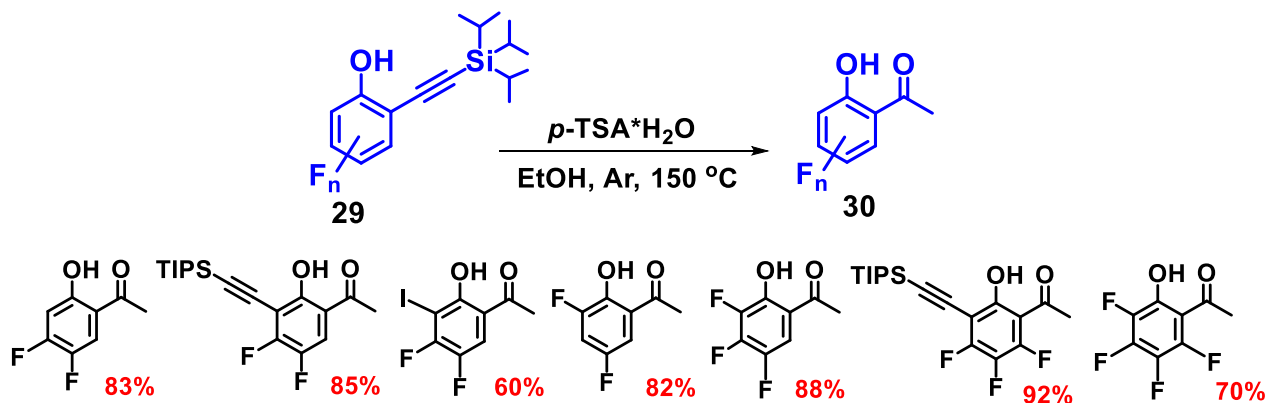
Схема 37



Ранее было установлено, что TMS-группа в алкиниланилинах **6** эффективно активирует тройную связь к реакции гидратации под действием  $p\text{-TSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$ . Эксперименты показали, что фторированные производные TIPS-замещенных этинилфенолов (**29**) обладают более низкой реакционной способностью, чем структурно аналогичные им производные TMS-

замещенных анилинов. Поэтому для синтеза полифторированных *o*-гидроксиацетофенонов **30** взаимодействие ацетиленовых производных **29** с *p*-TSA·H<sub>2</sub>O осуществлялось в среде этилового спирта при 150 °C в герметичном толстостенном стеклянном реакторе (Схема 38).

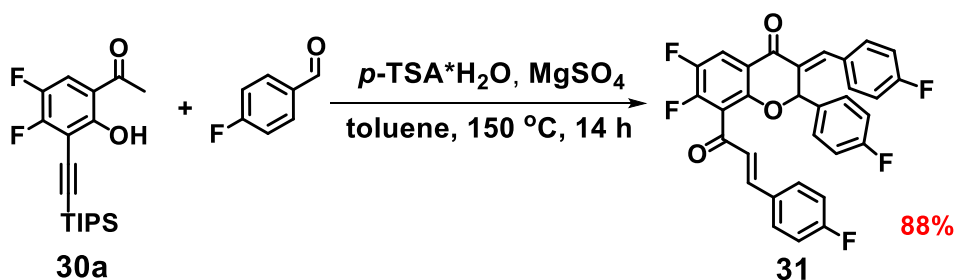
Схема 38



Предполагаемый механизм образования метиларилкетонов **30** из арилацетиленов **29** аналогичен представленному на Схеме 12. Необходимо подчеркнуть, что разработанная стратегия синтеза полифторированных *o*-гидроксиацетофенонов, основанная на последовательном применении реакций электрофильного иодирования фенолов, кросс-сочетания с TIPS-замещенным ацетиленом и гидратации тройной связи, является успешной альтернативой перегруппировке Фриса, неприменимой к фенолам, дезактивированным акцепторными заместителями, в частности атомами фтора.

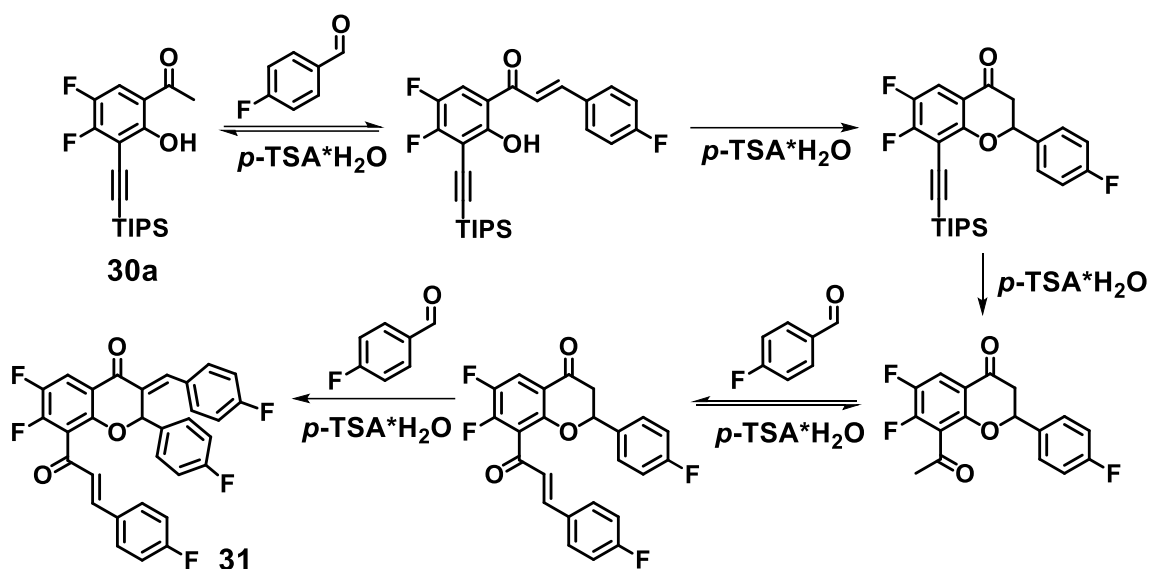
*o*-Гидроксиацетофеноны **30** являются ценными строительными блоками и могут быть использованы в синтезе фторированных кислородсодержащих гетероциклов. Так, при взаимодействии субстрата **30a** с избытком 4-фторбензальдегида в присутствии *p*-TSA·H<sub>2</sub>O и водоотнимающего агента (MgSO<sub>4</sub>) в толуоле при 150 °C было получено производное хромона **31** с выходом 88% (Схема 39).

Схема 39



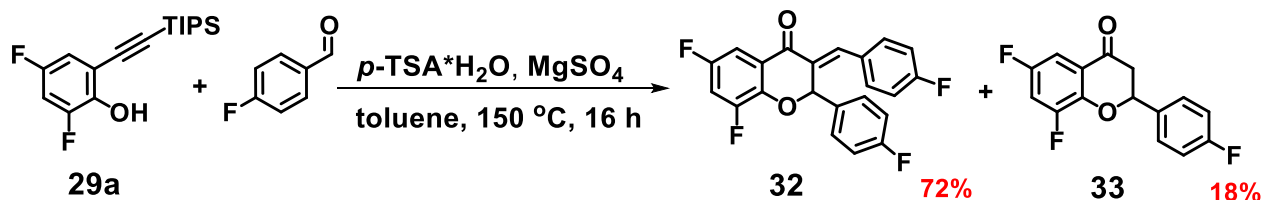
Строение соединения **31** указывает на то, что в ходе реакции **30a** вступал в конденсацию с тремя молекулами бензальдегида, в том числе, за счет метиленовых протонов C(=O)Me группы, образовавшейся в результате гидратации тройной связи субстрата. Схема 40 иллюстрирует предположительную последовательность трансформаций, приводящих к образованию хромонового производного **31**.

Схема 40



Следовательно, можно было полагать, что в данных условиях реакции TIPS-этильные производные **29** также могут быть использованы в качестве субстратов для получения фторированных производных хромона, без превращения в соответствующие ацетофеноны. Экспериментальным подтверждением служит изображенный на Схеме 41 синтез хромонов с высоким суммарным выходом непосредственно из TIPS-производного **29a**.

Схема 41



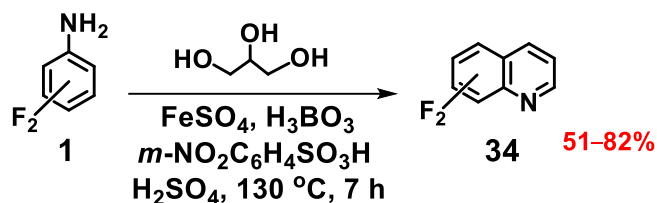
Таким образом, было установлено, что взаимодействие *o*-гидроксиацетофенонов **30**, а также их предшественников **29** с бензальдегидами в присутствии *p*-TSA·H<sub>2</sub>O может служить методом получения фторированных O-гетероциклов – производных 2-арилхроман-4-она.



## 10 Синтез и функционализация изомерных дифторхинолинов

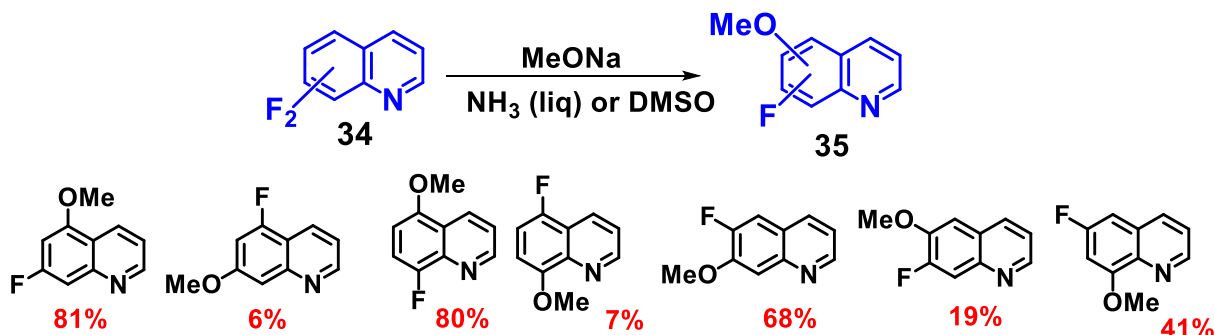
С целью изучения возможности ароматического нуклеофильного замещения атома фтора в полифторированных хинолинах была подготовлена серия соответствующих субстратов взаимодействием изомерных 3,4-, 2,5-, 2,4- и 3,5-дифторанилинов **1** с глицерином в условиях реакции Скраупа (J. Med. Chem. – 1972. – V. 15. – P. 105–106) (Схема 42).

Схема 42



Далее изомерные дифторхинолины **34** вовлекались в реакцию с MeONa в растворе жидкого аммиака (в интервале температур от –33 до –55 °С) или ДМСО (при 25 и 105 °С), что привело к продуктам монометоксидифторирования (Схема 43).

Схема 43



Соотношения изомерных продуктов были интерпретированы в рамках влияния взаимного расположения атомов фтора и азота на относительную устойчивость анионных интермедиатов реакции ароматического нуклеофильного замещения. В ходе исследования была охарактеризована субстратная активность в ряду изомерных гетероциклов, а также выявлены доминирующие направления нуклеофильной атаки и структурные факторы, определяющие региоселективность реакций дифторхинолинов с метилатом натрия.

Таким образом, была продемонстрирована возможность осуществления целенаправленных структурных модификаций полифторированных хинолинов действием заряженных O-нуклеофилов.

## 11 Зависимость изменения биологических свойств синтезированных соединений от количества атомов фтора в их структуре

Несомненную ценность представляют не только разработанные методы синтеза, но и сами полученные в ходе проведенных исследований серии фторированных соединений, являющихся потенциальными предшественниками новых материалов и биологически активными молекулами. На сегодняшний день установлено наличие флуоресцентных свойств<sup>2</sup> у фторпроизводных 2,2-диметил-2,3-дигидро-1*H*-хинолин-4-онов; выявлена высокая цитотоксическая активность<sup>3</sup> фторированных хинолонов и 2-ариндолов по отношению к раковым клеткам человека; обнаружены антиоксидантные и антимуtagenные свойства<sup>4</sup> в рядах 2,2-диметил-2,3-дигидро-1*H*-хинолин-4-онов, индолов и диарилацетиленов.

Проведенный нами анализ экспериментальных данных, полученных коллегами-биологами из институтов СО РАН, указывает на то, что перфторированные по бензольному кольцу структуры проявляют наибольшую биологическую активность по сравнению с их менее фторированными и нефторированными аналогами. Накопление атомов фтора в аннелированном кольце гетероциклов приводит к усилению цитотоксических, антиоксидантных и антимуtagenных свойств протестированных соединений.

Установлено, что высокая цитотоксическая активность соединений-лидеров ( $IC_{50} = 1-10 \mu M$ ) не носит избирательного характера по отношению к раковым и здоровым клеткам, что снижает привлекательность полифторированных структур с точки зрения их дальнейшего использования в фармакологических целях. В этой связи представляется перспективной структурная модификация полученных полифторированных каркасов за счет введения в них фармакофорных групп по  $S_NAr$  механизму с целью снижения цитотоксичности соединений и придания им новых полезных свойств.

---

<sup>2</sup> Исследование флуоресцентных свойств **13** проводилось сотрудником НИОХ СО РАН к.х.н. И.П. Чуйковым

<sup>3</sup> Изучение цитотоксической активности **7**, **9**, **12** – **15** было выполнено сотрудницей ИХБФМ СО РАН к.б.н. О.Д. Захаровой

<sup>4</sup> Исследование антиоксидантной и антимуtagenной активности **9**, **12**, **13** осуществлялось сотрудницей ИЦИГ СО РАН к.б.н. Л.П. Овчинниковой под руководством д.х.н. Г.А. Невинского

## Выводы

1. В результате исследования новых путей модификации производных полифторбензола разработаны универсальные методы получения полифторированных бензоаннелированных N-, S- и O-гетероциклов.

2. Разработан общий подход к синтезу предшественников фторсодержащих гетероциклов путем последовательной трансформации фторированных *o*-H-анилинов и фенолов:

- показана эффективность использования реакционных систем на основе кристаллического иода для получения серий иодпроизводных полифторированных анилинов и фенолов;
- установлено, что кросс-сочетание фторированных иоданилинов с терминальными ацетиленами является удобным инструментом в синтезе репрезентативных рядов алкиниланилинов, различающихся числом и расположением атомов фтора в ароматическом кольце и структурой заместителя при тройной связи;
- показано, что *n*-этиниланилины, получаемые трансформацией фторарилэтинилпроизводных диметилкарбинола, могут быть использованы для создания серии полифторированных диарилацетиленов, содержащих атомы фтора в обоих ароматических фрагментах.

3. Проведено систематическое исследование влияния структурных факторов (расположение и количество атомов фтора в ароматическом кольце, строение заместителя при тройной связи), а также природы растворителя (AlkOH, Alk = Me, Et, *n*-Bu; бензол) на пути трансформации полифторированных *орто*-алкиниланилинов в присутствии моногидрата *пара*-толуолсульфокислоты (*p*-TSA·H<sub>2</sub>O). Обнаружено протекание двух конкурирующих процессов: гидратации тройной связи с образованием полифторированных *o*-аминоарилкетонов и электрофильной гетероциклизации в полифторированные индолы. Установлено, что природа заместителя при тройной связи играет более важную роль как фактор, определяющий маршрут реакции, нежели число и расположение атомов фтора в бензольном фрагменте или эффект сольватации. На этой основе предложены универсальные синтетические подходы к фторированным продуктам различных структурных типов:

- *o*-амино- и *o*-гидроксиацетофенонам – трансформацией *o*-[(триалкилсилил)этинил]-производных анилина и фенола в системе *p*-TSA·H<sub>2</sub>O/EtOH.
- 2,3-дигидрохинолин-4(1*H*)-онам – взаимодействием *o*-алкиниланилинов, содержащих гидроксильную группу в заместителе при тройной связи, с *p*-TSA·H<sub>2</sub>O в среде бензола или AlkOH;
- 2-ариндолам – циклизацией *o*-аминотоланов в присутствии *p*-TSA·H<sub>2</sub>O в спиртовых средах.

4. На основании анализа реакционной способности полифторированных *o*-алкиниланилинов в различных каталитических системах разработан эффективный *one-pot* метод получения полифторированных индолов (в том числе с незамещенным пиррольным фрагментом) из *o*-иоданилинов и терминальных ацетиленов. Данный процесс объединяет реакцию Соногаширы и внутримолекулярную циклизацию образующихся *in situ* алкиниланилинов, запускаемую добавлением в реакционную среду KOH.

5. Установлены закономерности протекания каскадных реакций конденсации–гетероциклизации фторированных *o*-амино- и *o*-гидроксиацетофенонов с бензальдегидами в присутствии *p*-TSA·H<sub>2</sub>O в толуоле, и на этой основе реализован общий синтетический подход к полифторированным гетероциклическим каркасам хинолонового, хромонового и нафтиридинового рядов.

6. Исследованы пути трансформации полифторированных *o*-иодфенолов при взаимодействии с терминальными алкинами различного строения в условиях реакции Соногаширы. Установлено, что кросс-сочетание субстратов с *n*-Bu- и Ph-ацетиленами сопровождается процессом гетероциклизации с образованием бензофуранов, в то время как использование Alk<sub>3</sub>Si-ацетиленов позволяет остановить реакцию на стадии получения алкинилфенолов.

7. Изучено взаимодействие полифторированных *o*-алкиниланилинов с CO<sub>2</sub> в присутствии соли серебра и основания. Обнаружено, что субстраты, содержащие *n*-Bu и Ar заместители при тройной связи, взаимодействуют с диоксидом углерода, образуя производные 4-гидроксихинолин-2(1*H*)-она, в то время как *o*-[(триалкилсилил)этинил]анилины подвергаются внутримолекулярной циклизации с образованием незамещенных по пиррольному кольцу индолов.

8. Исследованы методы синтеза фторированных бензоаннелированных гетероциклов, основанные на реакции внутримолекулярного замещения *o*-атома фтора и разработаны методики получения представительных серий производных 3-метил-1-арил-1*H*-индазола, бензотиазол-2(3*H*)-тиона и бензо[*b*][1,4]оксатиина.

9. С использованием разработанных методов впервые синтезированы ряды структурно-подобных гетероциклических каркасов, различающихся числом и расположением атомов фтора в бензоаннелированном фрагменте, для их дальнейшего исследования и выявления зависимостей структура – свойство.

#### Основное содержание диссертации изложено в публикациях:

1. **Политанская Л.В.**, Селиванова Г.А, Пантелеева Е.В., Третьяков Е.В., Платонов В.Е., Никульшин П.В., Виноградов А.С., Зонов Я.В., Карпов В.М., Меженкова Т.В., Васильев А. В., Колдобский А.Б., Шилова О.С., Морозова С.М., Бургарт Я.В., Щегольков Е.В., Салоутин В.И., Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Ненайденко В.Г., Москалик М.Ю., Астахова В.В., Шаинян Б.А., Таболин А.А., Иоффе С.Л., Музалевский В.М., Баленкова Е.С., Шастин А.В., Тютюнов А.А., Бойко В.Э., Игумнов С.М., Дильман А.Д., Адонин Н.Ю., Бардин В.В., Масоуд С.М., Воробьева Д.В., Осипов С.Н., Носова Э.В., Липунова Г.Н., Чарушин В.Н., Прима Д.О., Макаров А.Г., Зибарев А.В., Трофимов Б.А., Собенина Л.Н., Беляева К.В., Сосновских В.Я., Обыденнов Д.Л., Усачев С.А. Перспективные точки роста и вызовы фторорганической химии // Успехи химии – 2019, – V. 88, – P. 425 –569 [Politanskaya L.V. *et al.* Organofluorine chemistry: promising growth areas and challenges // Russ. Chem. Rev. – 2019, – V. 88, – P. 425 –569].
2. Prima D.O., Makarov A.G., Bagryanskaya I.Yu., Kolesnikov A.E., Zargarova L.V., Baev D.S., Eliseeva T.F., **Politanskaya L.V.**, Makarov A.Yu., Slizhov Yu.G., Zibarev A.V. Fluorine-containing n-6 and angular and linear n-6-n' (n, n' = 5, 6, 7) diaza-heterocyclic scaffolds assembled on benzene core in unified way // ChemistrySelect – 2019, – V. 4, – P. 2383– 2386.
3. Reshetov A.V., Selivanova G.A., **Politanskaya L.V.**, Beregovaya I.V., Shchegoleva L.N., Vasileva N.V., Bagryanskaya I.Yu., Steingarts V.D. Hydrodefluorination of N-acetylheptafluoro-2-naphthylamide by zinc in

- aqueous ammonia: synthetic outcomes and mechanistic considerations // ARKIVOC – 2011, – V. 8I, – P. 244 –262.
4. **Politanskaya L.V.**, Chuikov I.P., Tretyakov E.V., Shteingarts V.D., Ovchinnikova L.P., Zakharova O.D., Nevinsky, G.A. An effective two-step synthesis, fluorescent properties, antioxidant activity and cytotoxicity evaluation of benzene-fluorinated 2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-quinolin-4-ones // J. Fluorine Chem. – 2015, –V. 178, – P. 142 –153.
  5. **Politanskaya L.**, Shteingarts V., Tretyakov E. General and efficient synthesis of polyfluorinated 2-aminotolans and 2-arylindoles // J. Fluorine Chem. – 2016, –V. 188, – P. 85 –98.
  6. **Politanskaya L.V.**, Chuikov I.P., Kolodina E.A., Shvartsberg M.S., Shteingarts V.D. Synthesis of polyfluorinated *ortho*-alkynylanilines // J. Fluorine Chem. – 2012, – V. 135, – P. 97 –107.
  7. **Politanskaya L.**, Tretyakov E. *p*-Toluenesulfonic acid induced conversion of fluorinated trimethylsilylethynylanilines into aminoacetophenones: versatile precursors for the synthesis of benzoazaheterocycles // Synthesis – 2018, – V. 50, – P. 555 –564.
  8. **Politanskaya L.V.**, Chuikov I.P., Shteingarts V.D. Synthesis of indoles with a polyfluorinated benzene ring // Tetrahedron – 2013, – V. 69, – P. 8477 – 8486.
  9. **Politanskaya L.**, Petyuk M., Tretyakov E. Transformation of fluorinated 2-alkynylanilines by various catalytic systems // J. Fluorine Chem. – 2019, – V. 226, – 109394.
  10. **Politanskaya L.**, Shteingarts V., Tretyakov E., Potapov A. The *p*-toluenesulfonic acid-catalyzed transformation of polyfluorinated 2-alkynylanilines to 2-aminoarylketones and indoles // Tetrahedron Lett. – 2015, – V. 56, – P. 5328 –5332.
  11. Zakharova O., Nevinsky G., **Politanskaya L.**, Baev D., Ovchinnikova L., Tretyakov E. Evaluation of antioxidant activity and cytotoxicity of polyfluorinated diarylacetylenes and indoles toward human cancer cells // J. Fluorine Chem. – 2019, – V. 226, – 109353.
  12. **Politanskaya L.**, Rybalova T., Zakharova O., Nevinsky G., Tretyakov E. *p*-Toluenesulfonic acid mediated one-pot cascade synthesis and cytotoxicity evaluation of polyfluorinated 2-aryl-2,3-dihydroquinolin-4-ones and their derivatives // J. Fluorine Chem. – 2018, – V. 211, – P. 129 –140.

13. **Politanskaya L.**, Tretyakov E., Xi C. Synthesis of polyfluorinated 4-hydroxyquinolin-2(1*H*)-ones based on the cyclization of 2-alkynylanilines with carbon dioxide // J. Fluorine Chem. – 2021, – V. 242, – 109720.
14. **Politanskaya L.**, Duan Z., Bagryanskaya I., Tretyakov E., Xi C. Highly efficient synthesis of polyfluorinated 2-mercaptobenzothiazole derivatives // J. Fluorine Chem. – 2018, – V. 212, – P. 130–136.
15. **Politanskaya L.**, Bagryanskaya I., Tretyakov E., Xi C. Highly efficient synthesis of novel fluorinated 3-amino-2-mercaptobenzothiazole-2(3*H*)-thione derivatives // J. Fluorine Chem. – 2020, – V. 239, – 109628.
16. **Politanskaya L.**, Bagryanskaya I., Tretyakov E. Synthesis of polyfluorinated arylhydrazines, arylhydrazones and 3-methyl-1-aryl-1*H*-indazoles // J. Fluorine Chem. – 2018, – V. 214, – P. 48–57.
17. **Politanskaya L.V.**, Malysheva L.A., Beregovaya I.V., Bagryanskaya I.Yu., Gatilov Yu.V., Malykhin E.V., Shteingarts V.D. Regioselectivity and relative substrate activity of difluoroquinolines containing fluorine atoms in benzene ring in reaction with sodium methoxide // J. Fluorine Chem. – 2005, – V. 126, – P. 1502–1509.
18. **Политанская Л.В.** Новые подходы к синтезу полифторированных азаетероциклов // LAP LAMBERT Academic Rublissjing. – 2017, – ISBN: 978-3-330-04243-8, – P. 198.
19. **Politanskaya L.**, Tretyakov E. Directed synthesis of fluorine containing 2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]oxathiine derivatives from polyfluoroarenes // J. Fluorine Chem. – 2020, – V. 236, – 109592.
20. **Politanskaya L.**, Troshkova N., Tretyakov E., Xi C. Synthesis of polyfluorinated benzofurans // J. Fluorine Chem. – 2019, – V. 227, – 109371.
21. Gromova M.A., Kharitonov Yu.V., **Politanskaya L.V.**, Tretyakov E.V., Shults E.E. A facile approach to hybrid compounds containing a tricyclic diterpenoid and fluorine-substituted heterocycles // J. Fluorine Chem. – 2020, – V. 236, – 109554.
22. **Politanskaya L.**, Tretyakov E., Xi C. Synthesis of polyfluorinated *o*-hydroxyacetophenones – convenient precursors of 3-benzylidene-2-phenylchroman-4-ones // J. Fluorine Chem. – 2020, – V. 229, – 109435.

*Основные экспериментальные результаты диссертационной работы получены с использованием материально-технической базы Химического исследовательского центра коллективного пользования СО РАН*