

175 04

0 - 21

На правах рукописи

ПЕРЕВАЛОВ Сергей Григорьевич

**ПРОИЗВОДНЫЕ ПЕНТАФТОРБЕНЗОИЛПИРОВИНОГРАДНОЙ
КИСЛОТЫ В СИНТЕЗАХ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ.**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия.

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург 2000

Работа выполнена в лаборатории фторорганических соединений Института органического синтеза Уральского отделения Российской Академии Наук.

Научный руководитель : профессор, доктор химических наук
САЛОУТИН В. И.

Научный консультант : академик
ЧУПАХИН О. Н.

Официальные оппоненты : профессор, доктор химических наук
ДОРМИДОНТОВ Ю.П.

кандидат химических наук,
доцент

ВШИВКОВ А.А.


Ведущее предприятие: **Институт элементоорганических соединений РАН имени А.Н. Несмеянова, г. Москва**

Защита состоится 22 июня 2000 г. на заседании специализированного ученого совета Д 063.14.07 по присуждению ученой степени кандидата химических наук Уральского государственного технического университета, третий учебный корпус, аудитория

Ваш отзыв в одном экземпляре, заверенный гербовой печатью просим направлять по адресу: 620002, Екатеринбург, УГТУ (УПИ), ученому секретарю совета института, тел.75-48-18.

Автореферат разослан 20 мая 2000 г.

Ученый секретарь специализированного совета,

кандидат химических наук, с. н. с.  Т. Г. Кокшарова

Г26-4,0

Г246 52-24 0

Актуальность темы. Для современной химии фторорганических соединений характерно интенсивное развитие исследований, связанных с синтезом и изучением химических свойств и реакционной способности соединений, содержащих различные по своей природе функциональные группы.

Среди таких соединений перспективными являются производные 4-пентафторфенил-2,4-диоксобутановой (пентафторбензоилпировиноградной) кислоты, имеющие в своих молекулах несколько реакционных центров разной природы, обладающих высокой реакционной способностью. Нефторированные арилпировиноградные кислоты и их производные - ценные полупродукты в органическом синтезе, позволившие получить очень широкий спектр гетероциклических соединений. Наличие нескольких атомов фтора в производных пентафторбензоилпировиноградной кислоты повышает их реакционную способность и придает характерные особенности в их химических свойствах по сравнению с нефторированными аналогами, в т. ч. и в реакциях с нуклеофильными реагентами, что создает широкие синтетические возможности для этих соединений и объясняет интерес к ним как перспективным продуктам в тонком органическом синтезе.

Предполагаемые химические свойства пентафторбензоилпировиноградных в реакциях с N, O, S-динуклеофилами могут быть использованы для синтеза широкого спектра фторсодержащих гетероциклических соединений, которые, возможно, обладают биологической активностью. В литературе практически отсутствуют данные о свойствах именно пентафторбензоилпировиноградных в реакциях с динуклеофилами с образованием гетероциклических структур, что делает актуальной задачу изучения химических свойств этих соединений в реакциях с такими нуклеофилами и региоселективности этих реакций.

Цель работы. Изучение химических свойств эфиров 4-пентафторфенил-2,4-диоксобутановой кислоты, их медных хелатов, а также полученных из них 5,6,7,8-тетрафтор-4Н-хромен-4-он-2-карбоновой кислоты и ее эфиров в реакциях с NH, OH, SH- динуклеофилами, исследование регио- и хемоселективности этих реакций, разработка методов синтеза полифторированных гетероаренов.

Научная новизна. Предложена новая методика синтеза бис(метилпентафторбензоилпировиноградной) меди (II) перэстерификацией бис(этилпентафторбензоилпировиноградной) меди (III) метанолом без использования катализаторов и высококипящих растворителей.

Впервые исследовано взаимодействие пентафторбензоилпировиноградных эфиров с некоторыми NH- (гидразином, фенилгидразином, 1,2-этилендиамином, 1,2-фенилендиамином), NH, OH- (гидроксиламин, 2-аминофенолом) и NH, SH- (2-аминотио-

фенолом) динуклеофилами и показано, что в этих реакциях в мягких условиях образуются фторароматические гетероарены. Эти реакции протекают с участием различных реакционных центров пируватов: а) гидразины и гидросиламина гидрохлорид циклоконденсируются с β -дикетонным фрагментом (атомами С-2 и С-4), давая пиразолы и изоксазолы соответственно; б) 1,2-этилен-, 1,2-фенилендиамины и 2-аминофенол циклоконденсируются с α -кетозфирным фрагментом (атомами С-1 и С-2), давая 3-полифторбензоилметил- производные пиперазин-2-она, -1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-она и -3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-она соответственно; в) 2-аминотиофенол вызывает расщепление по связи С-3 - С-4 с гетероциклизацией и S-замещением атома F-4 в группе C_6F_5 , давая соответствующий 2-тетрафторарилбензотиазол.

Впервые изучено взаимодействие медных (II) хелатов пентафторбензоилпируватов с гидрохлоридами вышеуказанных нуклеофилов и показано, что: а) гидрохлориды всех аминов, кроме 1,2-этилендиамина и 2-аминотиофенола приводят к образованию тех же соединений, что и пентафторбензоилпируваты в реакциях с соответствующими аминами; б) бис(этилпентафторбензоилпирувато)медь (II) с гидрохлоридом 1,2-этилендиамина практически не реагирует; в) реакцией бис(метилпентафторбензоилпирувато)меди (II) с гидрохлоридом 2-аминотиофенола получен продукт циклоконденсации по α -кетозфирному фрагменту пирувата – 3-пентафторбензоилметил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензотиазин-2-он.

Впервые изучено взаимодействие 5,6,7,8-тетрафтор-4Н-хромен-4-он-2-карбоновой кислоты, ее эфиров с динуклеофилами (фенилгидразином, 2-амино(тио)фенолами) и показано, что : а) фенилгидразин и 2-аминофенол расщепляют пироновое ядро тетрафторхромон-2-карбоновой кислоты с региоселективной гетероциклизацией в 3-карбоксо-1-фенил-5-(2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафторфенил)пиразол и 3-(2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафторбензоилметил)-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-он соответственно; б) 2-аминотиофенол дает продукт S-7-замещения атома фтора без расщепления пиронового цикла 2-метоксикарбонил-5,6,7,8-тетрафтор-4Н-хромен-4-она.

Изучены реакции внутримолекулярной циклизации 3-пентафторбензоилметил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-она и -3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-она и получены тетрациклические аннелированные фторхинолоны-4 – производные хинолино[1,2-а]хиноксалина и 3Н-пиридо[3,2,1-к,1]феноксазина соответственно.

Практическая ценность. Разработаны препаративные способы синтеза фторированных гетероаренов нескольких классов. Все синтезированные в работе соединения представляют интерес для изучения биологической активности, а также могут использоваться в

органическом синтезе в качестве полупродуктов, поскольку являются достаточно устойчивыми, многофункциональными соединениями, способными взаимодействовать с различными реагентами.

Апробация работы и публикации. Отдельные разделы работы представлены с опубликованием тезисов на 7-м Международном совещании по химическим реактивам (Уфа, 1994), Всероссийской конференции по химии карбонильных соединений (Саратов, 1996), 6-м Российско-украинско-германском симпозиуме по химии фтора (Новосибирск, 1996), 2-й Международной конференции по химии, технологии и применению соединений фтора (С.-Петербург, 1997), Международной конференции ‘Химия и применение фосфор-, сера- и кремний органических соединений’ (С.-Петербург, 1998). По материалам диссертации опубликовано 6 статей.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 151 странице машинописного текста, содержит 19 таблиц, 18 схем, список литературы, включающий 212 наименований. В главе 1 приведен литературный обзор по реакциям нефторированных ароилспируватов (кислот, их амидов и гидразидов) с NH, OH, SH-динуклеофилами. Главы 2 – 3 содержат изложение и обсуждение результатов исследований автора. В главе 4 приведены экспериментальные данные работы. В приложении приведены таблицы выходов, температур плавления и спектральных данных синтезированных соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант № 00-03-32767а и государственной поддержке ведущих научных школ, грант № 00-15-97390.

ГЛАВА 2. РЕАКЦИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ ПЕНТАФТОРБЕНЗОИЛПИРУВАТОВ С NH, OH, SH-ДИНУКЛЕОФИЛАМИ.

2.1. Перезтерификация бис(этилпентафторбензоилпирувато)меди (II) и реакции циклизации пентафторбензоилпируватов.

Для сложных эфиров характерна способность к перезтерификации. Обычные методы перезтерификации сложных эфиров для хелатов неприменимы, поскольку сильные кислоты и основания разрушают хелатный цикл, а часто и свободные лиганды – карбонильные соединения. Это касается и пентафторбензоилпируватов – лабильных соединений, чувствительных также и к нагреванию выше 20°C.

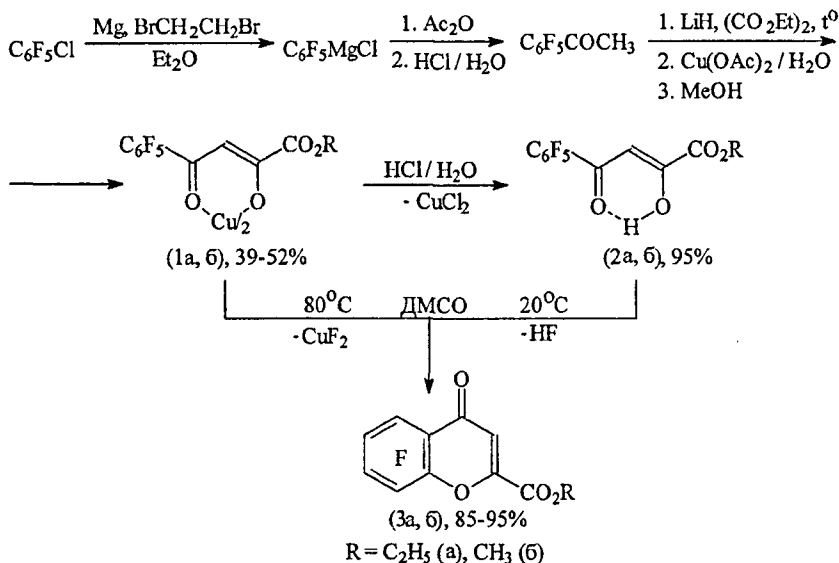
Для медных (II) хелатов этилполифторацилпируватов успешно протекает перезтерификация такими спиртами как бутанол и борнеол при нагревании в избытке бутанола или октане. Перезтерификация их метанолом неизвестна.

Исходный бис(этилпентафторбензоилпирувато)медь (II) (1а) синтезирован по известным методикам, исходя из пентафторхлорбензола через стадии образования пентафторфенилмагнийхлорида и пентафторацетофенона, который конденсировали с избытком диэтилоксалата в присутствии гидрида лития.

Трехкратная перекристаллизация из MeOH неочищенного хелата (1а) приводит к перезтерификации его метанолом с образованием хелата (1б).

Кратковременное действие водного HCl в присутствии подходящего растворителя CH₂Cl₂ дает соответствующие алкилпентафторбензоилпируваты (2а, б) – лабильны жидкости, разлагающиеся в течении месяца при 15 – 20⁰С и быстро – при нагревании.

Соединения (2а, б) в растворах полярных апротонных растворителей типа ДМСО уже при 15 - 20⁰С, а их хелаты при 80 - 90⁰С быстро внутримолекулярно циклизуются образуя эфиры 5,6,7,8-тетрафтор-4Н-хромен-4-он-2-карбоновой кислоты (3а,б):



В спиртовых и других растворах пируваты (2) при 15 – 20⁰С, а их хелаты (1) и при повышенных температурах устойчивы в течение определенного времени, допускающег проведение их реакций с нуклеофилами.

2.2. Реакции взаимодействия пентафторбензоилпируватов (1, 2) с динуклеофилами.

В настоящем исследовании изучены реакции соединений (2) и (1) с динуклеофилами : NH- (гидразином, фенилгидразином, 1,2-этилендиамином (ЭДА), 1,2-

фенилендиамином), NH, OH (гидроксиламином, 2-аминофенолом), NH, SH- (2-аминотиофенолом) и их гидрохлоридами соответственно.

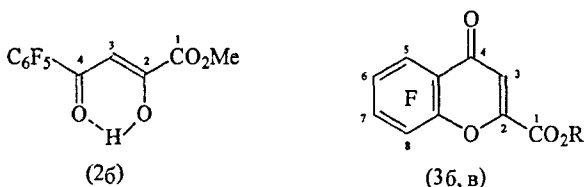
Показано, что в эти реакции вовлекаются различные реакционные центры молекул (1, 2) : или β-дикетонный (карбонильные группы при атомах С-2 и С-4), или α-кетозфирный (карбонильные группы при С-2 и С-1) фрагменты, а также карбонильная группа при С-4 и атомы F-2 и F-4 в группе C₆F₅.

Наблюдаемые направления и селективность этих взаимодействий зависят от природы нуклеофила и от условий проведения. Такая чувствительность вызывается многофункциональностью и высокой реакционной способностью пентафторбензоилпируватов, особенно свободных лигандов (2).

2.2.1. Орбитально-зарядовые характеристики пентафторбензоилпирувата (2б) и тетрафторхромонов (3б, в).

Для обсуждения реакционной способности для соединений (2б, 3б, в) выполнен полумпирический квантовохимический расчет распределения зарядов на атомах и величин индексов Фукуи на их электрофильных центрах по программе MNDO-90 в приближении AM-1.

Таблица 1. Распределение заряда на электрофильных центрах соединений (2б, 3б, в).



№ соед.	R	C-1	C-2	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8
2 б	-	0.3302	0.1456	0.3252	-	-	-	0.2651 ^a
3 б	CH ₃	0.3454	0.0564	0.3041	0.1618	0.006	0.1015	0.0429
3 в	H	0.3531	0.0543	0.3033	0.1620	0.0072	0.1019	0.0440
3 в, анион	-	0.3916	0.0754	0.3138	0.1539	0.0306	0.0748	0.0297

Примечание. ^a Относится к енольному атому водорода.

Таблица 2. Индексы Фукуи (НСМО) электрофильных центров соединений (2б, 3б, в).

№ соед.	R	C-1	C-2	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8
2б	-	0.0271	0.1630	0.1740	-	-	-	-

3б	CH ₃	0.0406	0.197	0.186	0.312	0.00158	0.365	0.207
3в	H	0.0521	0.224	0.192	0.300	0.00026	0.333	0.197
3в, анион	-	-	0.0246	0.0676	0.338	0.0165	0.564	0.370

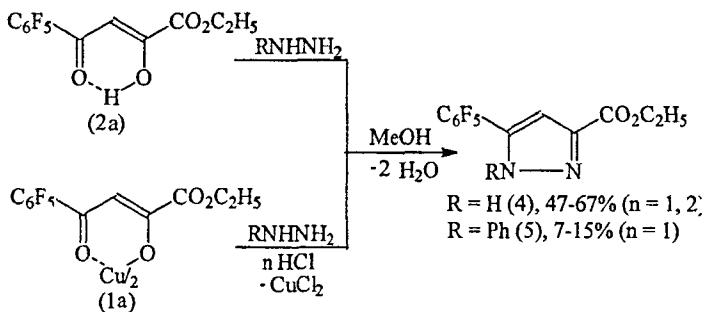
Расчеты выполнены к. х . н. С. Н. Шуровым.

Данные таблиц 1 и 2 показывают, что соединения (2) и (3) в соответствии с принципом жестких и мягких кислот и оснований (ЖМКО) Пирсона и современными квантовохимическими представлениями имеют разнообразные по жесткости электрофильные центры : жесткие : атомы С-1 в соединениях (2, 3), енольный атом водорода пирувата (2б), атом С-4 в анионе кислоты (3в), мягкие : атом С-4 пирувата (2б) атомы С-7, С-5, С-8 хромонов (3б, в), промежуточные : атомы С-2 у соединений (2, 3) атомы С-4 в хромовах (3б, в). В соответствии с концепцией Клопмана реакции с жесткими нуклеофилами, благоприятствующие зарядовому контролю должны идти по вышеуказанным жестким, а реакции с мягкими нуклеофилами, благоприятствующие орбитальному контролю – по мягким центрам соединений (2, 3). Тогда как атомы С-6 у хромонов (3) с наименьшими величинами заряда и индексов Фукуи должны быть и являются инертными в реакциях с нуклеофилами.

2.2.2. Циклоконденсации нуклеофилов по β-дикетонному фрагменту пентафторбензоил пируватов (1а, 2а).

Известно, что нефторированные ароиллинуваты и медные (II) хелаты полифторацил пируватов в реакциях с гидразинами образуют пиразолы, тогда как полифторациллинуваты дают 5-гидроксипиразолины. В реакциях ароиллинуватов с монозамещенными пиразолами образуются производные 3-карбокси-5 арил(алкил)пиразолов.

Реакциями пирувата (2а) с гидразин гидратом и фенилгидразином в растворах MeOH при 20°C синтезированы этиловые эфиры 5-пентафторфенил- и 1-фенил-5-пентафтор фенилпиразол-3-карбоновых кислот (4) и (5) соответственно. Эфиры (4, 5) гидролизуются в кислой среде до соответствующих кислот (6, 7). Образование пиразола (5) с более низкими выходами (7 - 15%) обусловлено, вероятно, низкой селективностью взаимодействия с фенилгидразином и большими стерическими затруднениями при образовании пиразола (5) по сравнению с (4).

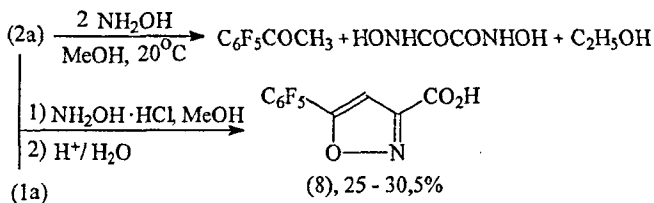


Те же пиразолы (4) и (5), но с меньшими выходами : 47 – 49% и 3 – 7% соответственно получены и реакциями хелата (1а) и с гидрохлоридами этих гидразинов.

Известно, что взаимодействие нефторированных ароилпируватов с гидроксил-амином приводит к производным 3-карбокси-5-арилизоксазолов.

Взаимодействие пирувата (2а) со свободным гидроксиламином (in situ полученным из его гидрохлорида с метилатом натрия) в MeOH при 20^oC не приводит к образованию фторсодержащих гетероаренов, а дает смесь продуктов расщепления пирувата (2а) по связи C-2 – C-3.

Реакции пируватов (2а) и (1а) с гидрохлоридом гидроксилamina в MeOH при 20^oC и при кипячении соответственно с последующим кислотным гидролизом первоначальных продуктов реакции дают одни и тот же 3-карбокси-5-пентафторфенилизоксазол (8). Выход (8) несколько выше из хелата (1а) (25 - 30,5%), чем из лиганда (2а) (20 - 25%).



Первоначальные продукты этих реакций представляют собой довольно сложные смеси, содержащие в том числе и метиловый и этиловый эфиры кислоты (8). Эти эфиры выделены в виде смесей с преобладанием этилового с выходами до 25% и гидролизваны в кислой среде в кислоту (8).

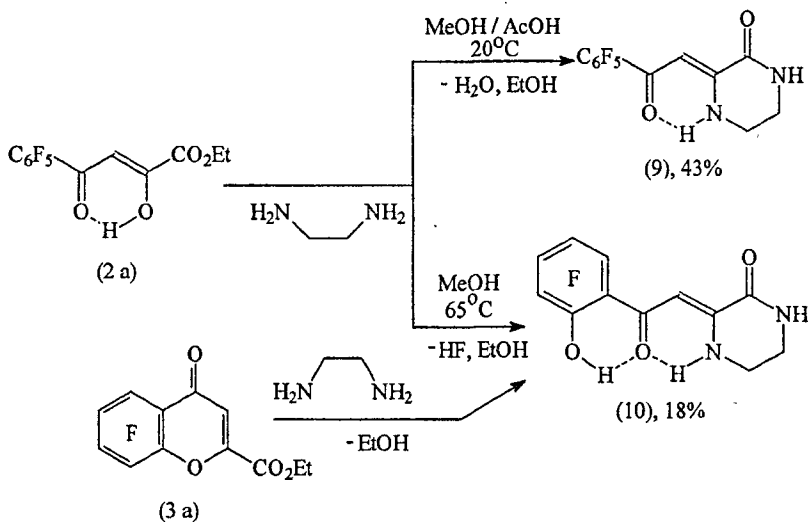
2.2.3. Циклоконденсации нуклеофилов по α-кетозэфирному фрагменту пентафторбензоил-пируватов (1а, 2а).

Известно, что взаимодействие нефторированных ароилпируватов с ЭДА при 20^oC

приводит к образованию полимерных продуктов сшивания молекул ароилпируватов по карбонильным группам, а при нагревании образуются 3-ароилметиленипиперазин-2-оны.

Реакциями пирувата (2a) с ЭДА удалось получить 3-пентафторбензоилметиленипиперазин-2-он (9) и 3-(2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафтор)бензоилметиленипиперазин-2-он (10) соответственно в зависимости от условий реакции.

Соединение (9) образуется с наибольшим выходом (43%) в реакции пирувата (2a) с большим избытком ЭДА при 20°C в смеси MeOH : AcOH = 1 : 1 (об.) в качестве растворителя. Нагревание реагентов способствует образованию неидентифицированных примесей. Использование в качестве растворителей только MeOH или MeCN при 20°C дает смеси, содержащие в том числе и соединения (9, 10). Кипячение пирувата (2a) с эквимолярным количеством ЭДА в MeOH позволило получить с низким выходом (18%) соединение (10), синтезированное также и рециклизацией хромона (3a) действием ЭДА при 20°C во многих органических растворителях, кроме ДМФА и ДМСО.



Изменение направления циклоприсоединения ЭДА к пирувату (2a) по сравнению с гидразинами и гидрохлоридом гидросиламина обусловлено высокой термодинамической устойчивостью пиперазинов (9, 10). Высокая основность и жесткость ЭДА приводит к побочным реакциям образования продукта (10) и других примесей.

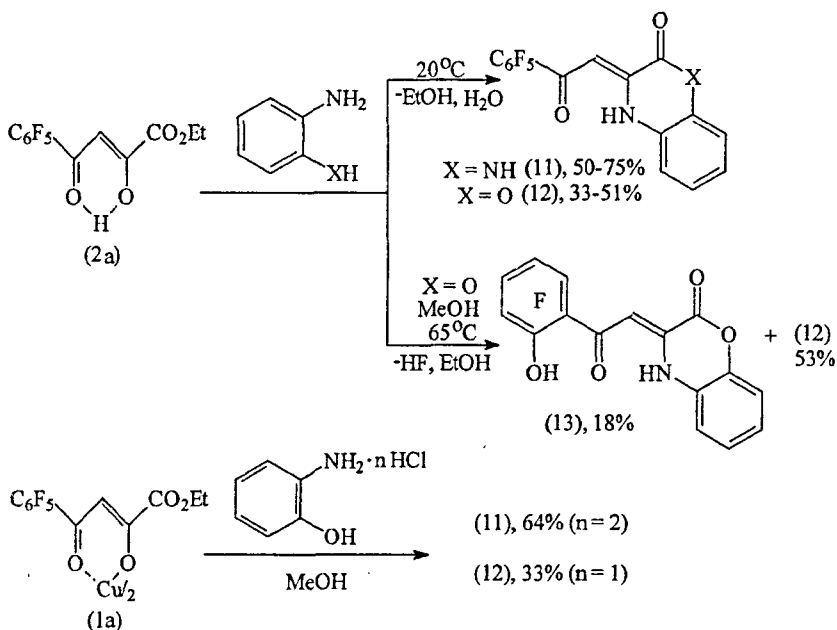
Хелат (1a) в реакциях с дигидрохлоридом ЭДА в условиях образования пиперазинов (9, 10) из пирувата (2a) оказался инертным.

Известно, что эфиры нефторированных ароилпириновидных кислот в реакциях с 1,2-фенилендиамином образуют 3-ароилметилден-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-оны.

Реакциями пирувата (2a) с 1,2-фенилендиамином и хелата (1a) с его дигидрохлоридом при 20°C в растворах CH₂Cl₂ и MeOH с высокими выходами получен 3-пентафторбензоилметилден-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-он (11).

Изучена зависимость выхода хиноксалона (11) от природы растворителя при 20°C. Показано, что соединение (11) – предпочтительный продукт реакции в растворах CHCl₃, CH₂Cl₂, MeCN, MeOH. Выход (11) из хелата (1a) в MeOH при 20°C несколько снижался по сравнению с реакцией лиганда (2a).

В этих реакциях атомы фтора соединений (1a, 2a) в заметной степени не затрагиваются вследствие более низких основности и жесткости 1,2-фенилендиаминна по сравнению с ЭДА, а также мягких условий протекания реакций.



Известно, что нефторированные ароилпируваты в реакциях с 2-аминофенолом образуют 3-ароилметилден-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-оны.

Реакциями лиганда (2a) с 2-аминофенолом в спиртовых растворах при 20°C и хелата (1a) с его гидрохлоридом при кипячении соответственно с умеренными выходами (33 -

51%) получен 3-пентафторбензоилметилен-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-он (1). Выход бензоксазинона (12) выше из лиганда (2а) (48 - 51%), чем из хелата (1а) (33%).

Кипячение пирувата (2а) с 2-аминофенолом в МеОН дает максимальный выход бензоксазинона (12), наряду с образованием 3-(2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафторбензоилметилен)-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-она (13), что обусловлено более жесткими условиями проведения реакции и склонностью пирувата (2а) к циклизации в хромон (3; реакция которого с 2-аминофенолом дает бензоксазинон (13). Однако кипячение (2а) с аминофенолом в растворе МеСN дает только бензоксазинон (12) с выходом 33%.

Исключительные регио- и хемоселективности реакций циклоконденсации аминофенола и его гидрохлорида с пируватами (2а) и (1а), приводящие предпочтительному образованию только 3-полифторароилметилен-1,4-бензоксазин-2-он (12, 13), а также отсутствие продуктов гетероциклизации по мягкому электрофильному центру пирувата (2а) – атому С-4 объясняются, вероятно, термодинамическими факторами высокой устойчивостью соединений (12, 13), возможностью их дополнительной стабилизации образованием ВМВС в имеющихся β-аминовинилкетонных фрагментах, также и более высокой локальной жесткостью фенольной ОН-группы (по сравнению NH₂-), склонной взаимодействовать с более жестким электрофильным центром соединения (2а) - атомом С-1.

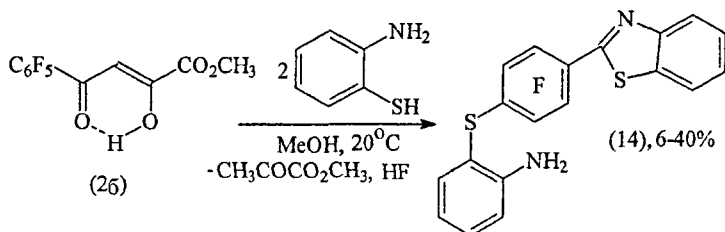
Общее понижение выходов бензоксазинона (12) по сравнению с хиноксалоном (11) реакциях пируватов (1а, 2а) и большая чувствительность их реакций с 2-аминофенолом в природе растворителя связаны с большей жесткостью 2-аминофенола по сравнению с 1,4-фенилендиамином.

2.2.4. Реакции пентафторбензоилпируватов (2б) и (1б) с 2-аминофенолом и его гидрохлоридом.

Известно, что нефторированные ароилпирувиноградные кислоты при кипячении толуоле присоединяют 2-аминофенол по α-кетокарбоксильному фрагменту, образуя 2-ароилметилен-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензотиазин-3-оны, а метиловые эфиры кислот при сплавлении присоединяют 2-аминофенол по карбонильной группе при атоме С-2, давая 2-ароилметил-2-метоксикарбонил-1,3-бензотиазолины. Данных о реакциях медных (II) хелатов ароилпируватов с 2-аминофенолом нет.

Реакцией лиганда (2б) с избытком 2-аминофенола в растворе МеОН при 15 25°С с умеренным выходом (40%) синтезирован 2-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(2-аминофенилтио)фенил)бензотиазол (14) – продукт расщепления молекулы (2б)

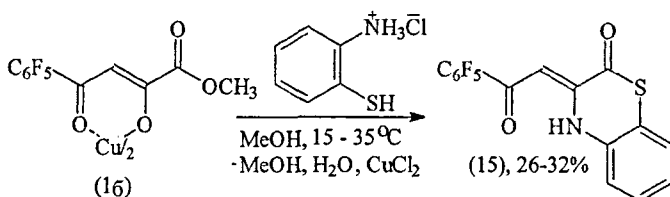
нуклеофильной атакой по атому С-4 с последующей гетероциклизацией и нуклеофильным S-замещением атома F-4 группы C₆F₅. Установлено, что соединение (14) – предпочтительный продукт реакции в этих условиях, поскольку он образуется даже при недостатке нуклеофила, а незамещенный 2-пентафторфенилбензотиазол не обнаружен.



Образование бензотиазола (14) из лиганда (26) в реакции с 2-аминофенолом обусловлено его высокими S-нуклеофильностью и мягкостью, приводящими к предпочтительному его взаимодействию с самыми мягкими электрофильными центрами молекулы (26) – атомами С-4 и С-4', что соответствует орбитальному контролю реакции.

Изучена зависимость выхода бензотиазола (14) от природы растворителя и температуры и показано, что нагревание и замена растворителя на MeCN существенно снижали выходы продукта (14) : до 22% в MeCN при 20°C или при кипячении в MeOH, в растворе ДМСО реакция неселективна и дает неидентифицируемую смесь продуктов.

Взаимодействием хелата (16) с избытком гидрохлорида 2-аминофенола в MeOH при 15 - 35°C с невысокими выходами получен продукт присоединения нуклеофила по α-кетозфирному фрагменту трикарбонильного соединения - 3-пентафторбензоилметил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензотиазин-2-он (15), стабилизированный ВМВС. Реакция чувствительна к условиям проведения : соединение (15) не получено из растворов CH₂Cl₂, ДМСО, при кипячении в MeOH, а также в холодном MeOH без избытка нуклеофила.



Изменение направления реакций с 2-аминофенолом при переходе от лиганда (26) к хелату (16) объясняется влиянием атома меди (II), стабилизирующем трикарбонильное

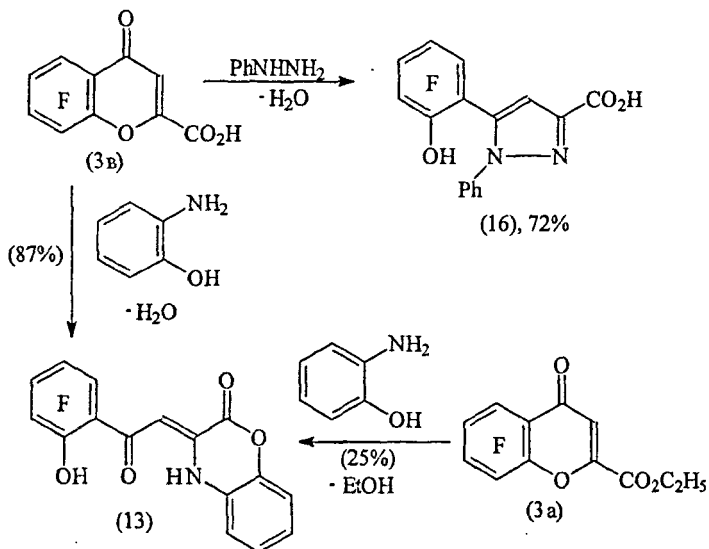
соединение в составе хелата (16) к расщеплению нуклеофильной атакой по мягкому центру С-4 путем изменения распределения электронной плотности в координированном лиганде.

2.3. Реакции тетрафторхромонов (3а - в) с динуклеофилами.

Поскольку пируваты (2а, б) довольно легко циклизуются в тетрафторхромоны (3а, б) и последние могут образовываться из первых под действием нуклеофилов как оснований, то для получения более ясного представления о химических свойствах пируватов (2) и механизмов их реакций с нуклеофилами представлялось важным изучить и поведение тетрафторхромонов (3) в реакциях с динуклеофилами.

Реакцией кислоты (3в) с фенилгидразином при кипячении в MeOH с высоким выходом получен 3-карбокси-1-фенил-5-(2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафторфенил)пирозол (16) в качестве единственного продукта региоселективной реакции по атомам С-2 и С-4 хромона (3в). Взаимодействие эфира (3а) с фенилгидразином неселективно и дает неидентифицируемую смесь продуктов.

Наблюдаемая региоселективность реакции фенилгидразина с кислотой (3в) и ее отсутствие в реакции с эфиром (3а) обусловлены, возможно, различиями в распределении электронной плотности в эфирах (3а, б) и карбоксилатном анионе (3в) (см. табл.1, 2). Низкая селективность в реакции с фенилгидразином характерна и для пируватов (1а, 2а).



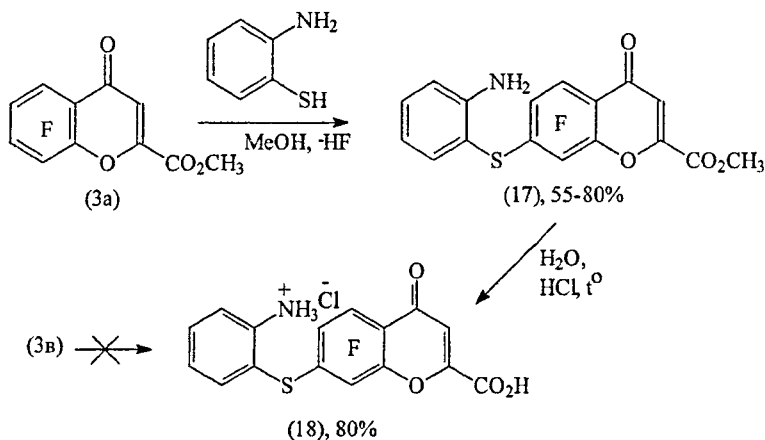
Региоселективная реакция кислоты (3в) с 2-аминофенолом при кипячении в MeOH

позволила получить бензоксазинон (13) в качестве единственного продукта реакции по атому С-2 и карбоксильной группе соединения (3в).

Эфир (3а) с 2-аминофенолом в таких же условиях реагирует значительно медленнее и менее селективно, давая тот же продукт (13) с низким выходом, вероятно, вследствие меньшей жесткости атома С-2 в эфирах (3а, б) по сравнению с анионом кислоты (3в).

Направление реакции образования соединения (13) из хромонов (3) соответствует наблюдаемому предпочтительным направлениям реакций 1,2-фенилендиаминна с хромоном (3а, в) и циклоконденсации 2-аминофенола с пируватами (2а, 1а).

Реакцией эфира (3б) с 2-аминофенолом в MeOH с высокими выходами получен 2-метоксикарбонил-5,6,8-трифтор-7-(2-аминофенилтио)-4Н-хромен-4-он (17) – продукт S-замещения атома F-7 без разрушения пиранового ядра (3б), соответствующий орбитальному контролю реакции по мягкому электрофильному центру хромона (3б) – атому С-7. Селективность реакции несколько снижалась при нагревании: выход (17) снижался с 80% при 20°C до 55% при кипячении. Эти факты обусловлены мягкостью и высокой S-нуклеофильностью 2-аминофенола. Вероятно по этой же причине, а также вследствие сближенности по мягкости атомов F-7, F-5 и F-8 в карбоксилатном анионе (3в) реакция 2-аминофенола с кислотой (3в) оказалась неселективной, приводя при кипячении в MeOH к неидентифицируемой смеси, индивидуальных соединений из которой выделить не удалось. Соответствующая 7-S-замещенная кислота в виде гидрохлорида (18) получена кислотным гидролизом эфира (17).



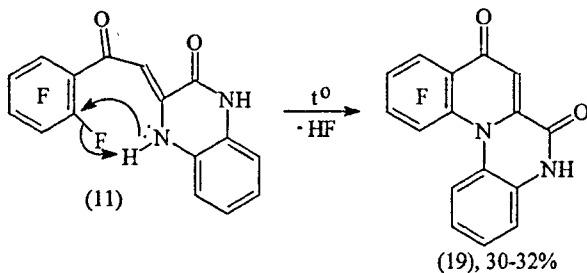
ТЕТРАГИДРОХИНОКСАЛИН-2-ОНА И -3,4-ДИГИДРО-2Н-1,4-БЕНЗОКСАЗИН-2-ОНА.

Реакцией внутримолекулярной циклизации хиноксалона (11) кипячением его в растворе ДМСО или нагреванием в смеси ДМСО : триэтиламин = 5 : 1 (об.) при 80 - 90°C с умеренными выходами синтезирован 1,2,3,4-тетрафтор-7,8-дигидро-5Н-1,4-дигидрохинолино[1,2-а]хиноксалин-5,7-дион (19). Хиноксалин (11) в этих условиях реагировал неселективно, образуя соединение (19) вместе с заметными количествами трудноотделяемых примесей. Реакция протекала при достаточно сильном нагревании только в полярном апротонном растворителе – ДМСО, не протекая в заметной степени даже при длительном кипячении в спиртах, MeCN, аценах.

В растворах ДМСО наблюдается каталитическое действие основания – триэтиламина, сильно ускоряющего реакцию в довольно мягких условиях (при 80 - 90°C) но не увеличивающего выход целевого продукта (19).

Варьированием условий проведения не удалось добиться существенного повышения селективности реакции циклизации хиноксалона (11), возможно, вследствие достаточно высокой реакционной способности атомов фтора группы C₆F₅ соединения (11) в условиях протекания реакции.

Эти экспериментальные данные позволяют считать эту реакцию протекающей по механизму S_N Ar.

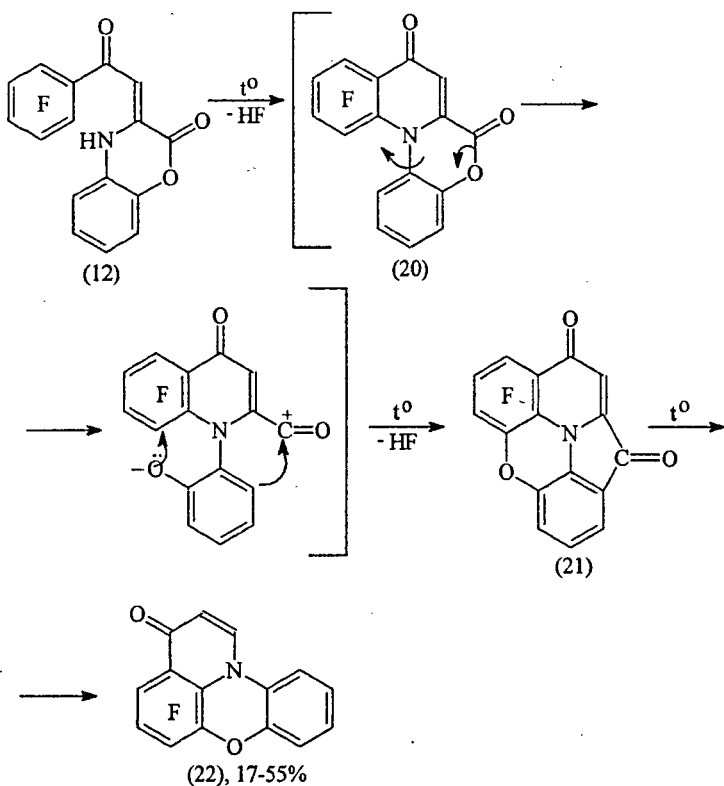


Нагреванием бензоксазинона (12) в смеси ДМСО : триэтиламин = 2,5 : 1 (об.) в качестве растворителя при 80 - 90°C с выходом (55%) удалось осуществить его циклизацию в неожиданный продукт – соединение, содержащее три атома фтора, которому на основании данных элементного анализа и спектров ИК и ЯМР ¹H и ¹⁹F была приписана структура 4,5,6-трифтор-3Н-пиридо[3,2,1-k,1]феноксазин-3-она (22).

В спектре ПМР соединения (22) имеется два дублетных сигнала равной

интенсивности с химсдвигами $\delta = 6.12$ и 8.62 м.д. с одинаковой константой спин-спинового взаимодействия (КССВ) равной 1.8 Гц, отнесенные к протонам при атомах С-3 и С-2 соответственно 4-хинолонового фрагмента молекулы (22), мультиплет в области $\delta \sim 7.13 - 7.82$ м.д. характеризует четыре фениленовых протона. В спектре ЯМР ^{19}F имеется набор двух дублетных (атомы F-5 и F-7 4-хинолонового фрагмента) и одного триплетного (атом F-6) сигналов трех неэквивалентных атомов фтора (спиновая система ядер АМХ). В ИК спектре имеется сильная полоса при 1645 см^{-1} , характерная для 4-хинолоновой структуры.

Методами спектроскопии ЯМР ^{19}F , ^1H , ИК- промежуточных продуктов этой реакции показано, что соединение (22) получается, вероятно, через стадию образования пентациклического дикетона (21). Предполагаемый дикетон (21) выделялся только в виде смесей с продуктом (22) при неполном протекании реакции циклизации бензоксазинона (12), причем по мере увеличения времени реакции содержание дикетона (21) в смеси с продуктом (22) уменьшалось вплоть до полного исчезновения. В спектрах ПМР этих смесей к дикетону (21) относятся синглет с химсдвигом $\delta = 6.52$ м.д., характеризующий протон при атоме С-3 4-хинолонового фрагмента и мультиплет при $\delta \sim 7.31$ м.д. трех протонов феноксазинового фрагмента молекулы (21). В спектрах ЯМР ^{19}F смесей к соединению (21) отнесли наборы трех сигналов равной интенсивности и такой же мультиплетности, с близкими значениями химсдвигов и КССВ, что и у сигналов ядер фтора соединения (22), что подтверждает структурную близость трехфторных фрагментов и их ближнего ядерного окружения в молекулах соединений (21) и (22). В ИК спектрах смесей к карбонильной группе аннелированного 3-пирролидинового кольца соединения (21) отнесена сильная полоса при 1710 см^{-1} , отсутствующая в ИК спектрах чистого соединения (22).



Продукт первоначальной $S_N Ag$ реакции циклизации бензоксазинона (12) – хинолонобензоксазинон (20) не обнаружен методами ЯМР и ИКС в выделяемых промежуточных продуктах реакции, что свидетельствует о высокой реакционной способности лактона (20) по сравнению с лактамом (19) в условиях протекания реакции.

Вероятное образование дикетона (21) из лактона (20) происходит, предположительно, путем разрыва лабильной лактонной связи $\text{C}-\text{O}$ с образованием фенолятного аниона и электрофильной частицы $\text{Ar}-\text{C}^+=\text{O}$. Фенолятный анион замещает по механизму $S_N Ag$ атом F-8 хинолонового ядра соединения (20) при повороте вокруг связи $\text{C}-4a - \text{N}$, сопровождаясь реакцией $S_E Ag$ внутримолекулярного ацилирования атома C-5 фенолята электрофильной частицей $\text{Ar}-\text{C}^+=\text{O}$. Механизм превращения вещества (21) в (22) не ясен, легкость этого превращения объясняется, возможно, определенным стерическим напряжением аннелированного пятичленного цикла в дикетоне (21), обуславливающим возможность разрыва $\text{C}_{Ar} - \text{C}(=\text{O})$ связей и удаления $\text{C}=\text{O}$ при нуклеофильной атаке

триэтиламином.

Реакция протекает в условиях, благоприятствующих реакциям $S_N Ar$: 1) в растворах ДМСО выше $50^{\circ}C$; но не протекает при длительном кипячении в спиртах, аренах, кипячение в MeCN приводит к частичной конверсии бензоксазинона (12) (до 45%) с образованием неидентифицированной смеси продуктов реакции; 2) наблюдается катализ триэтиламином в растворах ДМСО и MeCN, кипячение бензоксазинона (12) в смеси MeCN : триэтиламин = 2,5 : 1 (об.) дает пиридофеноксазиносин (22) с выходом 28%.

Высокая селективность этой реакции в смесях ДМСО - триэтиламин обусловлена также и мягкими условиями проведения, в которых пиридофеноксазин (22) – устойчивый, предпочтительный и конечный продукт реакции бензоксазинона (12). Жесткие условия проведения реакции – кипячение в растворе ДМСО снижает выход продукта (22) при полной конверсии соединения (12) до 17%, вероятно вследствие понижения селективности.

ВЫВОДЫ.

1. Переэтерификацией бис(этил 4-пентафторфенил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноато)меди (II) метанолом без использования катализаторов и высококипящих растворителей синтезирована бис(метил 4-пентафторфенил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноато)медь (II) с выходом 75%.

2. Исследованы реакции взаимодействия этил(метил) 4-пентафторфенил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноатов с NH, OH, SH- динуклеофилами и показано, что:

- в реакции гетероциклизации вовлекаются различные реакционные центры пентафторбензоилпируватов:

а) гидразины и гидросиламина гидрохлорид циклоконденсируются по β -дикетонной группе (атомы C-2 и C-4), образуя эфиры 5-пентафторфенилпиразол- и -изоксазол-3-карбоновых кислот соответственно с выходами до 67%;

б) ЭДА, 1,2-фенилендиамин и 2-аминофенол – по α -кетозэфирной группе (атомы C-2 и C-1) с образованием 3-полифторбензоилметил- производных пиперазин-2-она, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-она и 3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-она соответственно с выходами до 75%;

в) 2-аминотиофенол вызывает расщепление нуклеофильной атакой по атому C-4 с гетероциклизацией и S-замещением атома F-4 в группе C_6F_5 , давая 2-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(2-аминофенилтио)фенил)бензотиазол с выходом 40%;

- все реакции гетероциклизации являются хемоселективными, а с несимметричными

нуклеофилами – также и региоселективными;

- оптимальными для протекания селективных реакций гетероциклизации являются мягкие условия (15 - 35^oC) и использование полярных протонных растворителей (спиртов);

3. Исследованы реакции взаимодействия бис(этил(метил) 4-пентафторфенил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноато)меди (II) с гидрохлоридами некоторых NH, OH, SH-динуклеофилов и установлено, что :

- в реакциях гетероциклизации эти хелаты часто, но не всегда образуют фторгетероарены тех же классов, что и соответствующие трикарбонильные соединения (2);

- 2-аминотиофенол циклоконденсируется по α -кетозфирному фрагменту, образуя 3-пентафторбензоилметилен-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензотиазин-2-он с выходом 32%;

- эти хелаты в отличие от трикарбонильных соединений не расщепляются по связи С-3 - С-4 и не дают продуктов реакций по атомам С-2' и С-4' группы С₆F₅.

4. Исследованы реакции взаимодействия 5,6,7,8-тетрафтор-4Н-хромен-4-он-2-карбоновой кислоты и ее эфиров с NH, OH, SH-динуклеофилами и установлено, что:

- кислота в реакциях с фенилгидразином и 2-аминофенолом дает продукты расщепления пиранового цикла нуклеофильной атакой по атому С-2 с регио- и хемоселективной гетероциклизацией по атомам С-2 и С-4 с фенилгидразином или по атомам С-2 и С-1 с 2-аминофенолом – 3-карбоксит-1-фенил-5-(2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафторфенил)пиразол и 3-(2-гидрокси-3,4,5,6-тетрафторбензоилметилен)-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-он с выходами 72 и 87% соответственно;

- 2-аминотиофенол дает продукт S-7-замещения атома фтора без расщепления пиранового цикла метилового эфира кислоты с выходами 55 - 80%.

5. Исследованы реакции внутримолекулярной циклизации 3-пентафторбензоилметилена-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-она и -3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-2-она и установлено, что:

- производное хиноксалин-2-она образует продукт однократной реакции S_N Ar – 1,2,3,4-тетрафтор-7,8-дигидро-5Н-1,4-дигидрохинолино[1,2-а]хиноксалин-5,7-дион с выходами до 30 - 32%;

- производное 1,4-бензоксазин-2-она образует продукт многостадийной реакции – 4,5,6-трифтор-3Н-пиридо[3,2,1-к,1]феноксазин-3-он с выходами 17 - 55%.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях :

1. Эфиры пентафторбензоил(полифторацил)пировиноградных кислот в органичес-

ком синтезе / В. И. Салоутин, З. Э. Скрыбина, И. Т. Базыль, С. Г. Перевалов, О.Н. Чупахин // Журн. орг. химии. - 1994. - Т. 30, вып. 8. - С. 1225 – 1229.

2. Пентафторбензоилпировиноградный эфир – новый реагент для получения гетероциклических соединений. / И. Т. Базыль, З. Э. Скрыбина, В. И. Салоутин, С. Г. Перевалов, О. Н. Чупахин // 7-е Международное совещание по химическим реактивам. Уфа – Москва. 1994. – С. 20.

3. Взаимодействие медных хелатов эфиров полифторацил (пентафторбензоил) пировиноградных кислот с гидразином и орто-фенилендиамином. / В. И. Салоутин, З. Э. Скрыбина, П. Н. Кондратьев, С. Г. Перевалов // Журн. орг. химии. - 1995. - Т. 31, вып. 2. - С. 266 – 269.

4. Взаимодействие 5,6,7,8-тетрафтор-2-этоксикарбонил(карбоксо)хромонов с гидразином и орто-фенилендиамином. / В. И. Салоутин, И. Т. Базыль, З. Э. Скрыбина, С. Н. Шуров, С. Г. Перевалов // Журн. орг. химии. - 1995. - Т. 31, вып. 5. - С. 718 – 725.

5. Салоутин В. И., Перевалов С. Г., Скрыбина З. Э. (Пентафторбензоил)пировиноградный эфир и его производные в реакциях с о-аминофенолом. // Журн. орг. химии. - 1996. - Т. 32, вып. 9. - С. 1386 – 1389.

6. Салоутин В. И., Перевалов С. Г., Скрыбина З. Э. Взаимодействие пентафторбензоилпировиноградного эфира и его производных с орто-аминофенолом. // Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов. Саратов. 1996. - С. 123.

7. 5,6,7,8-Tetrafluorochromones in reactions with nucleophiles. / V. I. Saloutin, Z. E. Skrybina, I. T. Bazyl', S. G. Perevalov, S. P. Kisil' // The 6th Russian – Ukrainian – German Symposium on Fluorine Chemistry. 1996. Sept. 10 – 12'. Novosibirsk. 1996. - P. 35.

8. Перевалов С. Г., Скрыбина З. Э., Салоутин В. И. Реакция внутримолекулярного нуклеофильного замещения 3-пентафторбензоилметил-2Н-1,4-бензоксазин-2-она. // Журн. орг. химии. - 1997. - Т. 33, вып. 9. - С. 1418 – 1420.

9. 2-Замещенные фторхромоны и фторхинолоны в органическом синтезе. / В. И. Салоутин, С. Г. Перевалов, И. Т. Базыль, С. П. Кисиль, А. Е. Шарипко, О. Н. Чупахин // 2-я Международная конференция : химия, технология и применение соединений фтора. С.-Петербург. 1997. – С. 132.

10. Перевалов С. Г., Салоутин В. И. Взаимодействие метилпентафторбензоилпирувата и его производных с 2-аминофенолом. // Молодежная научная школа по органической химии. Сб. тезисов. Екатеринбург. 1998. - С. 20.

11. Перевалов С. Г., Бургарт Я. В., Салоутин В. И. 2-Аминотиофенол в реакциях пентафторбензоилпируватом и его производными. // Петербургские встречи-98. Химия применение фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений. С.-Петербург. 1998. – 74.

12. Saloutin V. I., Perevalov S. G. Reactions of pentafluorobenzoylpyruvic ester and its copper (II) chelate with dinucleophiles. // J. Fluorine Chem. - 1999. - Vol. 96. No. 1 - P. 87 - 93.