

На правах рукописи



ФОКИН Андрей Сергеевич

**ФТОРСОДЕРЖАЩИЕ 3-ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ
4-АЛКИЛ(АРИЛ)-2,4-ДИОКСОБУТАНОАТЫ
И ИХ РЕАКЦИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ**

Специальность 02.00.03 - **Органическая химия**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

ЕКАТЕРИНБУРГ 2004

Работа выполнена в лаборатории фторорганических соединений Института органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук.

Научный руководитель: доктор химических наук,
профессор
Салоутин Виктор Иванович

Научный консультант: кандидат химических наук
старший научный сотрудник
Бургарт Янина Валерьевна

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор
Литвинов Виктор Петрович
кандидат химических наук
доцент
Уломский Евгений Нарциссович

Ведущая организация: Волгоградский государственный
технологический университет, г. Волгоград

Защита состоится « 19 » апреля 2004 года в 15 ч на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 в Уральском государственном техническом университете по адресу: Екатеринбург, ул. Мира, 28, третий учебный корпус УГТУ-УПИ, аудитория Х-420.

Ваш отзыв в одном экземпляре, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 620002, Екатеринбург К-2, Уральский государственный технический университет, учёному секретарю совета института, тел. (3433) 75-45-74.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Уральского государственного технического университета.

Автореферат разослан « 19 » марта 2004 года.

Учёный секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук, с.н.с.

Т.А. Пospelова

Актуальность работы. Производные 4-алкил(арил)-2,4-диоксобутановых (ацил(ароил)пировиноградных) кислот, впервые синтезированные ещё в 80-х годах 19 века, являются важными полупродуктами в органическом синтезе. Они, обладая несколькими реакционными центрами, служат для синтеза целого спектра различных карбо- и гетероциклических соединений, собственно обладающих полезными свойствами, либо использующихся как предшественники других более сложных структур. Для многих классов соединений, полученных из ацил(ароил)пируватов, обнаружены различные виды физиологической активности, что является сильнейшим стимулом для продолжающегося развития химии 4-алкил(арил)-2,4-диоксобутановых кислот.

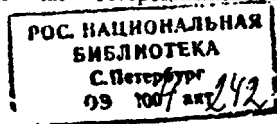
Изучение фторированных ацил(ароил)пируватов, вошедших в практику органического синтеза сравнительно недавно, выявило с одной стороны схожую с нефторированными аналогами реакционную способность, что позволяет ввести в уже известные гетероциклы фторсодержащие группировки, а с другой стороны за счёт специфических свойств атомов фтора становится возможным получение совершенно новых соединений, что особенно характерно для фторароматических соединений.

Функционализация как фторированных, так и нефторированных ацил(ароил)пируватов создаёт новые возможности для расширения их синтетического потенциала, что и обуславливает интерес к химии производных 4-алкил(арил)-2,4-диоксобутановых кислот.

Целью работы является разработка способов модификации фторсодержащих 2,4-диоксоэфиров за счёт введения в третьё положение функциональной группировки и изучение синтетических возможностей новых «строительных блоков» в плане создания гетероциклических структур.

Научная новизна. Впервые получены 3-арилгидразоно- и 3-алкил(арил)аминометилден-4-фторалкил(пентафторфенил)-2,4-диоксоэфиры. Установлено, что они существуют в виде смеси Z,E-изомеров соответственно гидразо- и енаминдикетоформ. Установлено, что в зависимости от строения динуклеофила и фторированного заместителя циклообразование в 3-арилгидразоно-4-фторалкил(пентафторфенил)-2,4-диоксоэфирах может осуществляться по α -, β - или γ -дикарбонильному фрагменту, а в 3-алкил(арил)аминометилден-4-пентафторфенил-2,4-диоксоэфирах - по α -кетокарбоксиэтильному или кетоенаминному остатку.

Показано, что пентафторфенилсодержащим 3-арилгидразоно(алкил(арил)-аминометилден)-2,4-диоксоэфиром и продуктам их гетероциклизации с



динуклеофилами свойственна внутримолекулярная циклизация за счет ароматического нуклеофильного замещения *орто-атома*. фтора аминогруппой соответственно арилгидразонного или аминометилиденового фрагмента, приводящая к 3-этоксалил-5,6,7,8-тетрафторциннолонам(хинолонам) и их производным.

Определены пути трансформаций 3-этоксалил-5,6,7,8-тетрафторциннолонов(хинолонов) под действием моно- и динуклеофилов. Найдено, что для них характерно присоединение по α -карбонильной группе этоксалильного заместителя или циклоконденсация по α -кетозтоксикарбонильному фрагменту.

Установлена возможность селективного замещения одного (в 5-ом) или двух атомов фтора в 5 и 7-ом положениях фторароматического кольца полученных 5,6,7,8-тетрафторциннолонов(хинолонов).

Практическое значение работы. Разработаны эффективные способы синтеза фторсодержащих 3-арилгидразоно- и 3-алкил(арил)аминометилиден-2,4-диоксоэфиров. Показана возможность получения на их основе широкого ряда гетероциклов.

Апробация работы и публикации. Основные результаты диссертации доложены на 2^{ой} Международной конференции по химии фтора (С.-Петербург, Россия, 1997), Международной конференции по органической химии, посвященной 100-летию академика И.Я. Постовского (Екатеринбург, Россия, 1998), 12^{ой} Международной конференции по органическому синтезу (Венеция, Италия, 1998), 12^{ой} Европейском симпозиуме по химии фтора (Берлин, Германия, 1998), конференции «Органический синтез и комбинаторная химия» (Москва, Звенигород, 1999), первой Всероссийской конференции по химии гетероциклов (Суздаль, 2000), 3^{ей} Всероссийском симпозиуме по органической химии (Ярославль, 2001), молодежных научных школах-конференциях по органической химии (Екатеринбург, 1998, 1999, 2000, 2002; Новосибирск, 2001), конференции по химии азотсодержащих гетероциклов (Харьков, Украина, 2003). По теме диссертации опубликовано 6 статей.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа общим объёмом 155 страниц состоит из введения, литературного обзора, 6 глав исследований автора, выводов и приложения. Работа содержит 189 ссылок на литературные источники и 8 таблиц.

Работа выполнена при финансовой поддержке INTAS (грант № 00-711), РФФИ (гранты №№ 00-03-32767а, 01-03-06133), государственной поддержке ведущих научных школ (гранты №№ 00-15-97390,1766.2003.3).

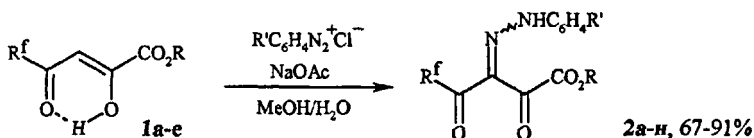
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез и строение фторсодержащих 3-функционализованных 2,4-диоксоэфиров

Литературные данные о возможности получения 3-арилгидразоно- и 3-алкил(арил)аминометилиденпроизводных на основе фторсодержащих ацил(ароил)-пируватов отсутствуют, хотя нефторированные их аналоги известны.

1.1. Синтез фторсодержащих 3-арилгидразоно-2,4-диоксоэфиров

Реакцией азасочетания эфиров фторацил(ароил)пировиноградных кислот **1a-e** с хлоридами арилдиазония в водно-спиртовой среде получен ряд фторалкил- и пентафторфенилсодержащих 3-арилгидразоно-2,4-диоксоэфиров **2a-n**.

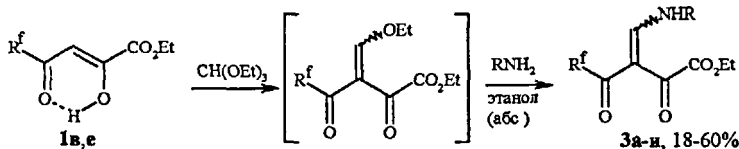


№	1a, 2a	1b, 2b	2в	2г	1в, 2д	1г, 2е
R ^f	CF ₃	CF ₃	CF ₃	CF ₃	C ₆ HF ₄	C ₆ F ₇
R	Me	Et	Et	Et	Et	Et
R'	OMe-4	H	OMe-4	Me-4	Me-2	OMe-4

№	1д, 2ж	1е, 2з	2и	2к	2л	2м	2н
R ^f	C ₆ F ₅	C ₆ F ₅	C ₆ F ₅	C ₆ F ₅	C ₆ F ₅	C ₆ F ₅	C ₆ F ₅
R	Me	Et	Et	Et	Et	Et	Et
R'	H	H	OMe-4	Me-4	Br-4	NO ₂ -4	Me-2

1.2. Синтез фторсодержащих 3-алкил(арил)аминометилиден-2,4-диоксоэфиров

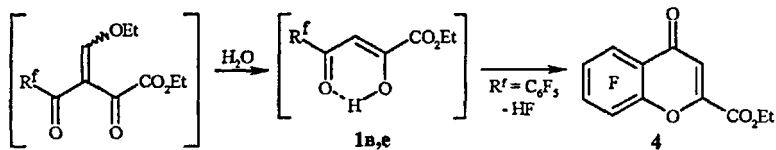
В результате последовательных превращений с этилортоформиатом и различными аминами из этиловых эфиров фторацил(ароил)пировиноградных кислот **1в,е** получены 3-алкил(арил)аминометилиден-2,4-диоксоэфиры **3a-и**.



№	1в, 3а	1е, 3б	3в	3г	3д	3е	3ж	3з	3и
R ^f	C ₆ HF ₄	C ₆ F ₅	C ₆ F ₅	C ₆ F ₅	C ₆ F ₅	C ₆ F ₅	C ₆ F ₅	C ₆ F ₅	C ₆ F ₅
R	C ₆ H ₄ OMe-4	H	Me	Et	ψ-Pr	C ₆ H ₁₃	Ph	C ₆ H ₄ Me-2	C ₆ H ₄ OMe-4

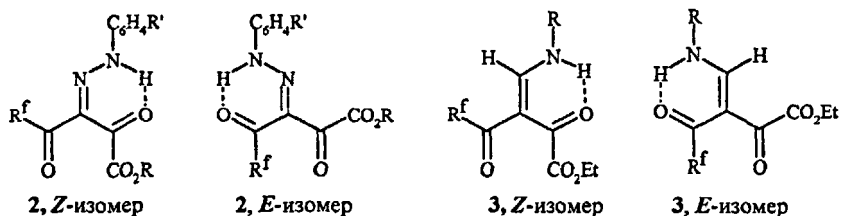
Промежуточные 3-этоксиметилиден-4-фторалкил(пентафторфенил)-2,4-диоксоэфиры в чистом виде не были выделены из-за сложности отделения от реагентов и

лёгкости их гидролиза. Так, под действием воды 3-этоксиметилидензамещенный пентафторбензоилпируват дает 2-этоксикарбонил-5,6,7,8-тетрафторхромон 4 в качестве конечного продукта.



1.3. Структура 3-функционализованных фторсодержащих 2,4-диоксоэфиров.

Для 3-арилгидразоно-2,4-диоксоэфиров **2а-н** возможна кето-енольная и азагидразонная, а для 3-алкил(арил)аминометилиден-2,4-диоксоэфиров **3а-и** - кето-енольная и имино-енаминная таутомерии, в связи с чем каждый из них может существовать в виде четырёх таутомеров, из которых по совокупным данным ИК и ПМР-спектроскопии реализуется дикетс-гидразонная и дикето-енаминная формы соответственно. Кроме того, этим соединениям свойственна изомерия, обусловленная различным положением заместителей относительно C=N и C=C связей, в результате чего внутримолекулярная водородная связь может быть реализована по α-карбонилу (Z-изомер) или по карбонилу при фторированном заместителе (E-изомер).



Согласно ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F -спектроскопии соотношение изомеров в растворах для 3-арилгидразоно- **2а-н** и 3-алкил(арил)аминометилиден-2,4-диоксоэфиров **3а-и** варьируется в зависимости от природы полифторированного фрагмента и растворителя.

2. Взаимодействие 3-функционализованных-2,4-диоксоэфиров с динуклеофилами.

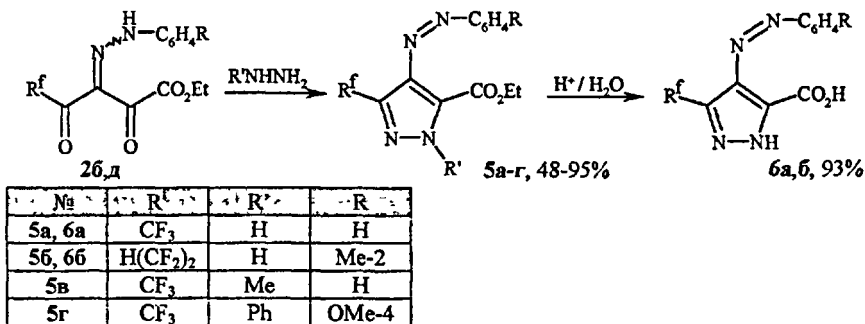
Синтезированные 3-арилгидразоно- **2а-н** и 3-алкил(арил)аминометилиден-2,4-диоксоэфиры **3а-и** благодаря присутствию в них, соответственно, трёх и четырёх

электрофильных реакционных центров при взаимодействии в различных комбинациях с динуклеофильными реагентами теоретически могут служить источником для получения разнообразных гетероциклических соединений.

2.1. Реакции фторсодержащих 3-арилгидразино-2,4-диоксоэфиров.

2.1.1. Взаимодействие с гидразинами

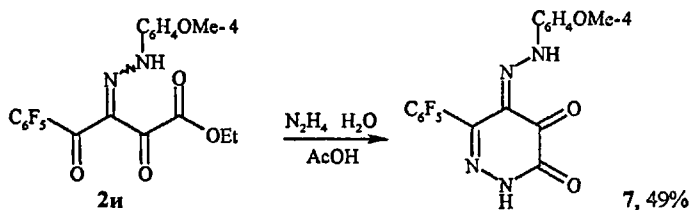
Установлено, что 3-арилгидразино-2,4-диоксоэфиры 2б,д, имеющие в молекуле полифторалкильный заместитель, реагируют с гидразинами по β -дикарбонильный фрагменту, давая пиразолы 5а-г. Гидролизом полученных пиразолов в кислой среде могут быть легко получены соответствующие пиразолкарбоновые кислоты 6а,б.



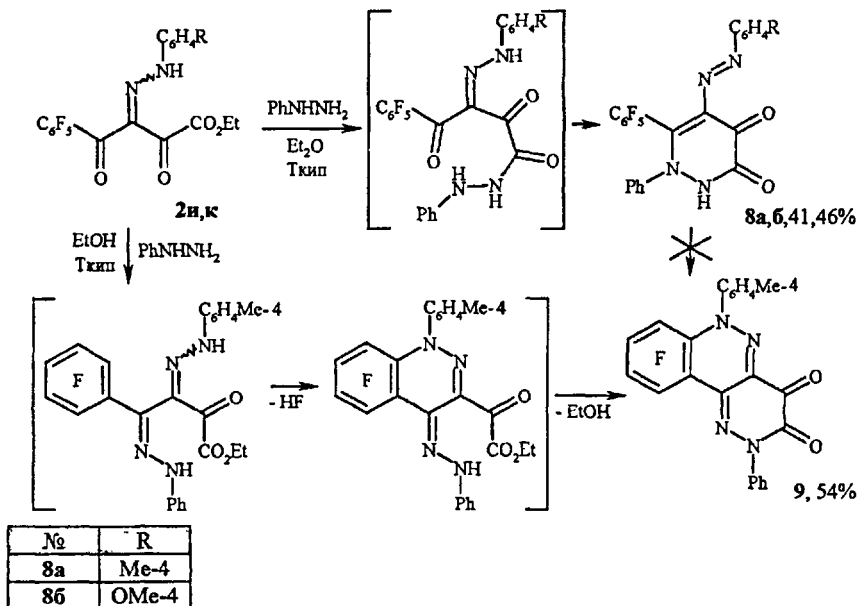
Взаимодействие эфиров 2 с замещёнными гидразинами может приводить к пиразолам региоизомерного строения. В спектрах ЯМР ¹H и ¹⁹F пиразола 5в сигналы N-метильной и трифторметильной групп имеют вид синглетов, в то время как по литературным данным в спектрах ЯМР региоизомерных 5-R^f-пиразолов наблюдается спин-спиновое взаимодействие с КССВ порядка 1,5 Гц между протонами метильного и атомами фтора вициально расположенного трифторметильного заместителя. Эти данные свидетельствуют о 3-R^f строении пиразола 5в. Сопоставление ЯМР и ИК-спектральных данных пиразолов 5в,г позволяет сделать вывод об их одинаковом региоизомерном строении.

Замена фторалкильного заместителя в молекуле 3-арилгидразино-2,4-диоксоэфира на пентафторфенильный приводит к существенному изменению направления реакции с гидразинами. Так, при взаимодействии эфира 2и с гидразингидратом в уксусной кислоте вместо ожидаемого пиразола из смеси продуктов удалось выделить доминирующий 5,6-диоксо-4-(4-

метоксифенилгидразоно)-3-пентафторфенил-1,4,5,6-Н-пиридазин 7, образующийся в результате присоединения динуклеофила по у-дикарбонильной системе.



Аналогично эфиры **2и,к** реагируют с фенилгидразином в кипящем диэтиловом эфире, образуя пиридазины **8а,б**. Реакции образования пиридазинов **8а,б** приводят к образованию гетероциклов одного региоизомерного ряда, являющихся результатом первичного присоединения динуклеофила по сложноэфирной группе эфиров **2и,к**.



Региоизомерное строение пиридазинов **8а,б** было подтверждено невозможностью их внутримолекулярной циклизации в пиридазоциннолины 9.

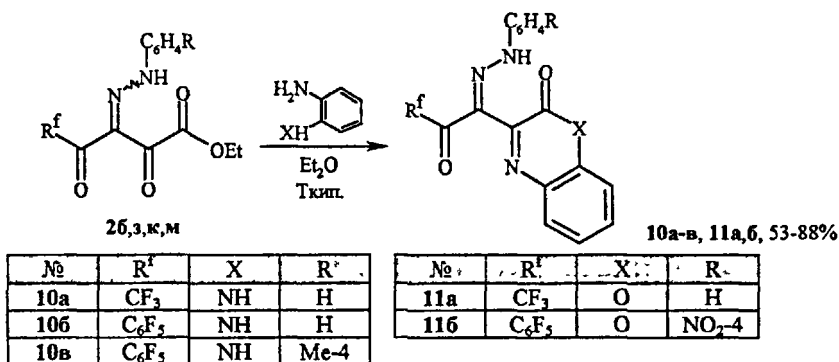
При проведении реакции эфира **2к** с фенилгидразином в кипящем этаноле был выделен 3,4-диоксо-2-(4-метилфенил)-7,8,9,10-тетрафтор-2-фенил-2,3,4,4а-тетрагидропиридазо[4,3-с]-6,1а-дигидроциннолин 9. По-видимому, в условиях термодинамического контроля сначала происходит присоединение динуклеофила по

у-карбонилу, как и в случае фторалкильных аналогов, но далее следует не образование пиразола, а циклизация в циннолон, и уже затем осуществляется циклообразование термодинамически более устойчивой (в данном случае) пиридазиновой системы.

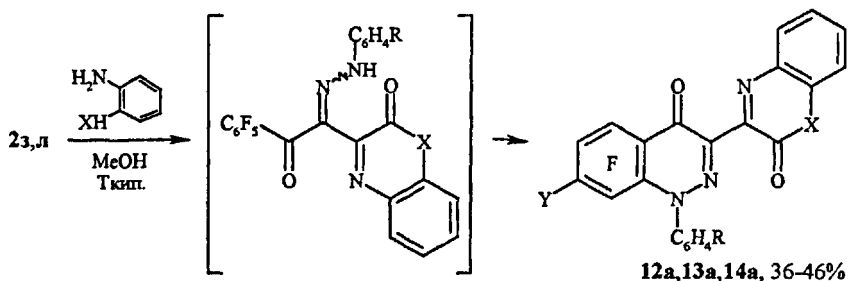
Причиной образования как **3-R^f** пиразолов 5а-г, так и пиридазинов 7, 8а,б и 9 может быть значительное перераспределение электронной плотности, вызванное присутствием- полифторалкильного(пентафторфенильного) и арилгидразонного заместителей. Это приводит в общем случае к снижению вероятности нуклеофильной атаки аминогруппами гидразина а-карбонила (т.е. направлению, как правило, характерному для нефторированных диоксоэфиров).

2.1.2. Взаимодействие с ароматическими 1,2-динуклеофилами

Показано, что гетероциклизация эфиров 2б,з,к,м с ароматическими динуклеофилами (о-фенилендиамин, о-аминофенол) в мягких условиях протекает по а-дикарбонильному фрагменту независимо от строения полифторированного заместителя, давая замещённые хиноксалоны 10а-в и бензоксазины 11а,б. Следует отметить регионаправленность циклоконденсации эфиров 2 с о-аминофенолом, поскольку были получены только производные бензоксазин-2-онов. Этот факт может свидетельствовать о том, что при образовании гетероциклов 10а-в и 11а,б первичной стадией, по-видимому, является конденсация эфиров 2 по а-карбонилу с аминогруппой данных динуклеофилов.



Для пентафторфенилсодержащих 3-арилгидразоно-2,4-диоксоэфиров 2з,л в среде кипящего метанола возможно получение продуктов дальнейшей внутримолекулярной циклизации - гетарилзамещённых циннолонов 12а, 13а, 14а.



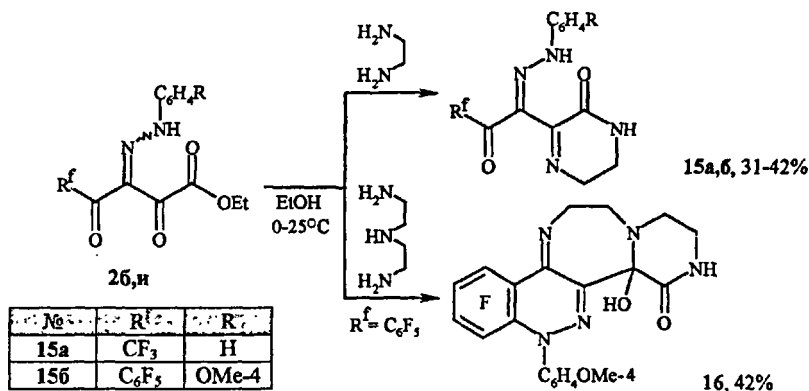
№	X	Y	R
12a	NH	F	H
13a	O	F	Br
14a	S	SC ₆ H ₄ NH ₂ -2	Br

Причем при использовании *o*-аминофенола дополнительно происходит замещение атома фтора по 7-му положению образовавшегося 5,6,7,8-тетрафторциннолона. Возможность протекания нуклеофильного замещения по фторароматическому кольцу в указанных условиях обусловлена высокой нуклеофильностью атома серы

2.1.3. Взаимодействие с этилендиамином и диэтилентриамином.

Взаимодействие как фторалифатических, так фторароматических 3-арилгидразоно-2,4-диоксоэфиров 2 с этилендиамином протекает также по а-дикарбонильному фрагменту, но в несколько более мягких условиях. При этом были получены соответствующие производные тетрагидропиразина 15а,б. Попытки провести реакции 3-арилгидразоно-2,4-диоксоэфиров 2 с диэтилентриамином неизменно приводили к образованию трудноразделимой смеси продуктов. Единственным индивидуальным продуктом, который удалось выделить из этих реакций, явился тетрациклический 8а-гидрокси-10-(4-метоксифенил)-11,12,13,14-тетрафторпиперазо[1',2'-1,2]2,3,8а,9а-тетрагидродиазепино[3,4-с]1а, 10-дигидроциннолин 16 - результат исчерпывающего эквимольного взаимодействия диэтилентриамина с эфиром 2и, сопровождавшегося одновременным замещением *орто-ахоиа* фтора пентафторфенильного фрагмента. Образование такого гетероцикла и неудачи во всех иных случаях, по-видимому, объясняются с одной стороны значительными реакционными возможностями данного полинуклеофила по отношению к полиэлектрофилам, а с другой - высокой стабильностью и низкой растворимостью в реакционной среде соединения 16. Строение гетероцикла 16

подтверждено методами ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F , масс-, ИК-спектроскопии и элементарным анализом.

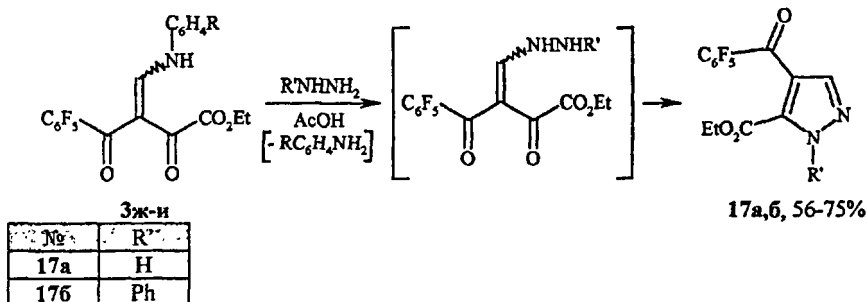


Таким образом, нами показано, что варьированием динуклеофильных реагентов и условий проведения синтеза можно вовлекать в реакцию с динуклеофилами различные типы дикарбонильных систем фторсодержащих 3-арилгидразоно-2,4-диоксоэфиров **2a-n**, причём, в случае 3-арилгидразоно-4-пентафторфенил-2,4-диоксоэфиров **2ж-n** взаимодействие с динуклеофилами может сопровождаться замещением атомов фтора.

1.2. Реакции фторсодержащих 3-алкил(арил)аминометилиден-2,4-диоксоэфиров.

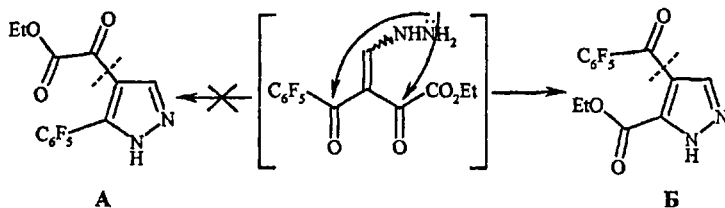
2.1.1. Взаимодействие с гидразинами

3-Ариламинометилиден-2,4-диоксоэфир **3ж-n** реагируют с гидразинами с замещением амина и последующей внутримолекулярной циклизацией давая с хорошими выходами 4-пентафторбензоил-5-этоксикарбонилпиразолы **17a,б**.



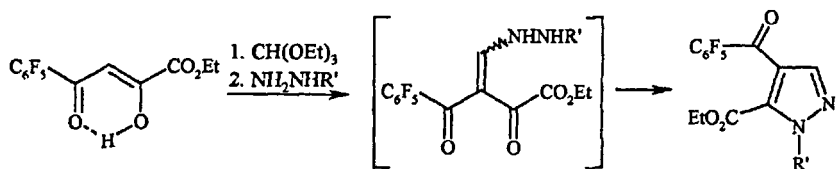
Причём первая стадия является лимитирующей, т.к. скорость реакции существенно зависит от характера арильного фрагмента исходного соединения. Так, при комнатной температуре для полной конверсии эфира 3ж (R^+H) в пиразол 17а потребовалось 2 ч, тогда как для соединения 3з ($R=CH_3$) уже 48 ч. Это обусловлено более высокой электронной плотностью на винильном атоме углерода эфира 3з по сравнению с 3ж, что сказывается на скорости присоединения гидразина. Попытка использовать в качестве исходных веществ 3-алкиламинометилен-2,4-диоксоэфиры в этих условиях была полностью безуспешной.

Для интермедиата реакции - этил 3-гидразинометилден-пентафторбензоилпирувата, не выделенного в свободном состоянии, возможны два направления внутримолекулярной атаки NH_2 -группы: α - или γ -кранилы, результатом которых являются пиразолы различного строения (А и Б). Достоверность предложенной структуры (Б) была установлена на основании данных масс-спектрометрии.



Так, в масс-спектре пиразола 17а присутствуют интенсивные пики осколков распада молекулярного иона по связи пиразол-пентафторбензоильная группа ($m/e=139$ $[M-COC_6F_5]$ и $m/e=195$ $[C_6F_5CO]$) и - отсутствует пик пентафторфенилпиразола, который мог бы наблюдаться при распаде иона альтернативного пиразола (А).

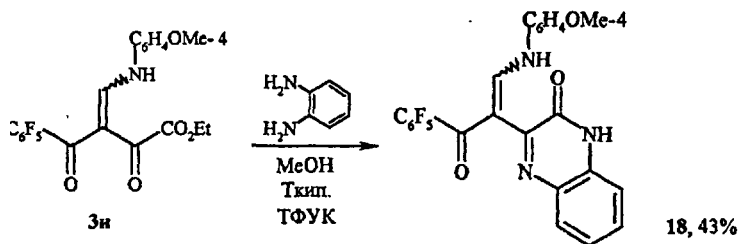
Нами показано, что синтезировать пиразолы 17а,б можно, минуя стадию получения 3-ариламинометилен-2,4-диоксоэфиров 3.



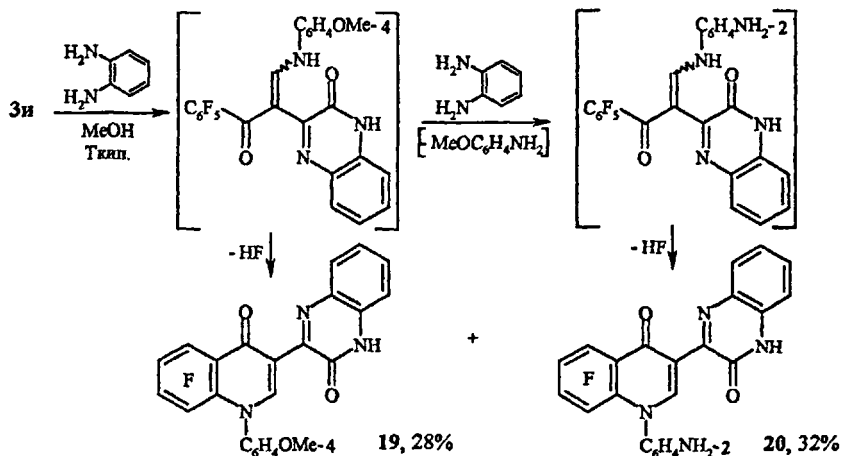
17а,б, 46,60%

2.1.2. Взаимодействие ароматическими 1,2-динуклеофилами

Эфир **3и** с *o*-фенилендиамином в метаноле с каталитическим количеством трифторуксусной кислоты реагирует по α -дикарбонильному фрагменту с образованием 3-(1-(4-метоксифениламино)-3-оксо-3-пентафторфенилпроп-1-ен-2-ил)-1,2-дигидрохиноксалин-2-она **18**.

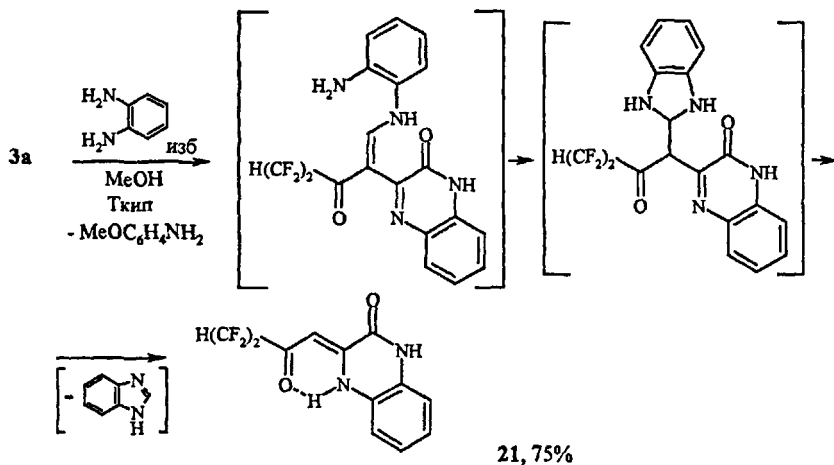


При проведении реакции без трифторуксусной кислоты, циклоконденсация *o*-фенилендиамина по этоксалильной группе может сопровождаться переаминированием ариламинной группы - второй молекулой *o*-фенилендиамина. Причём оба промежуточных продукта претерпевают внутримолекулярную циклизацию в соответствующие хинолонилхиноксалоны **19** и **20**.



В случае же фторалкилсодержащего 3-ариламинометилден-2,4-диоксоэфира **За** в тех же условиях, после стадий образования хиноксалона и переаминирования путём атаки второй аминогруппы динуклеофила по активированной двойной связи и

отщепления бензимидазола, реакция приводит к 3-(2-оксо-3,3,4,4-тетрафтор-бутилиден)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-ону 21.

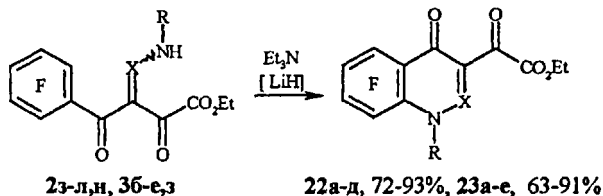


Таким образом, исследованные фторсодержащие 3-алкил(арил)аминометилен-2,4-диоксоэфиры 3 демонстрируют иную реакционную способность по отношению к динуклеофилам по сравнению с их азааналогами - 3-арилгидразоно-2,4-диоксоэфирами. Атака нуклеофила в этих случаях может осуществляться как по карбонильным группам, так и по активированной двойной связи.

3. Синтез 1-алкил(арил)-5,6,7,8-тетрафтор-3-этоксалилциннолонов(хинолонов) и их производных.

3-Арилгидразоно- 2ж-н и 3-алкил(арил)аминометилен-2,4-диоксоэфиры 3б-е,з, содержащие в молекуле пентафторфенильный фрагмент, способны к внутримолекулярной циклизации путем ароматического нуклеофильного замещения ортя-атома фтора аминогруппой. При воздействии оснований образуются соответствующие 1-арил(алкил)-5,6,7,8-тетрафтор-3-этоксалилциннолоны(хинолоны) 22а-д, 23а-е. Причем оказалось, что 3-арилгидразоно-2,4-диоксоэфиры 2з-л,н циклизуются с высокими выходами в значительно более мягких условиях (кипячение в хлороформе в присутствии триэтиламина в течение 5-20 мин), тогда как для циклизации 3-алкил(арил)аминометилен-2,4-диоксоэфиров- 3б-е,з требуется нагревание в ДМСО в присутствии гидрода лития. Кроме того, способность к циклизации 3-арилгидразоно-2,4-диоксоэфиров 2ж-н в описанных условиях

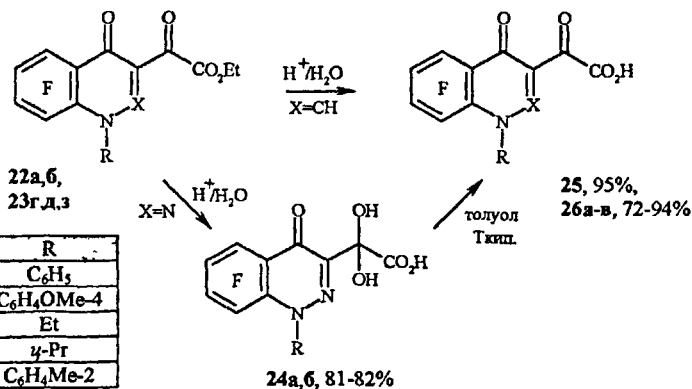
существенно зависит от заместителя при атоме азота - более электронодонорные заместители, повышающие нуклеофильность аминогруппы, способствуют процессу циклизации.



№	X	R
22а	N	C ₆ H ₅
22б	N	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4
22в	N	C ₆ H ₄ CH ₃ -4
22г	N	C ₆ H ₄ CH ₃ -2
22д	N	C ₆ H ₄ Br-4

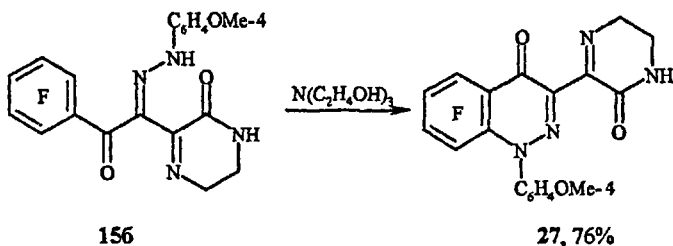
№	X	R
23а	CH	H
23б	CH	Me
23в	CH	Et
23г	CH	<i>п</i> -Pr
23д	CH	C ₆ H ₅
23е	CH	C ₆ H ₄ CH ₃ -2

Кислотным гидролизом в смеси серной и уксусной кислот из эфиров **22а-д** и **23а-е** был получен ряд циннонил(хинолонил)-3-глиоксиловых кислот **25**, **26а-в**. Интересно, что в случае циннолонов выделяемым продуктом гидролиза являются моногидраты соответствующих кислот **24а,б**. Последние могут быть легко превращены в безводные кислоты **25** кипячением в толуоле с азеотропной отгонкой воды. Соединения **24а,б** по данным ИК- и ПМР-спектроскопии являются устойчивыми геминальными диолами, образовавшимися за счет присоединения воды по α-карбонильной группе оксалильного фрагмента.

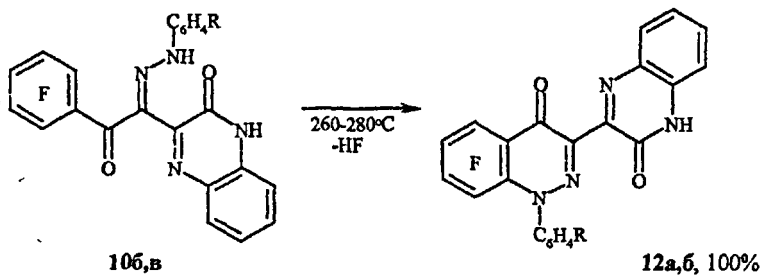


№	X	R
24а	N	C ₆ H ₅
24б, 25	N	C ₆ H ₄ OMe-4
26а	CH	Et
26б	CH	<i>п</i> -Pr
26в	CH	C ₆ H ₄ Me-2

Для получения 3-гетарилпроизводных 5,6,7,8-тетрафторциннолонов были использованы полученные ранее гетероциклические соединения, имеющие в своём составе пентафторфенильный заместитель и арилгидразонный фрагмент. Так, тетрагидропиразинон **156** циклизуется в 1-(4-метоксифенил)-3-(1,2,5,6-тетрагидропиразин-2-он-3-ил)-5,6,7,8-тетрафтор-1,4-дигидроциннолин-4ч)н **27** при кипячении в толуоле в присутствии триэаноламина



Интересно, что хиноксалоны **106,в** можно количественно превратить в соответствующие 1-арил-3-(1,2-дигидрохиноксалин-2-он-3-ил)-5,6,7,8-тетрафтор-1,4-дигидроциннолин-4-оны • **12а,б** нагреванием до температуры 260-280°C без использования растворителя и основания.



№	R
12а	H
12б	Me-4

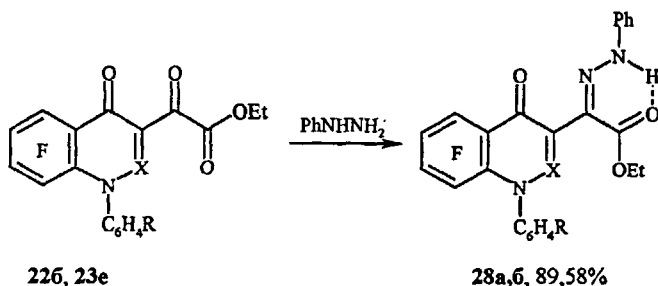
Таким образом, нами показана возможность получения 3-замещенных 1-алкил(арил)-5,6,7,8-тетрафторциннолонов(хинолонов) из содержащих пентафторфенильный фрагмент 3-арилгидразо- и 3-алкил(арил)аминометилден-2,4-диоксоэфиров и их гетероциклических производных.

**4. Взаимодействие 1-алкил(арил)-5,6,7,8-тетрафтор-
3-этоксалилциннолонов(хинолонов) и их производных
с нуклеофильными реагентами**

1-Алкил(арил)-3-этоксалил-5,6,7,8-тетрафторциннолоны(хинолоны) **22а-д** и **23а-е** благодаря наличию в молекуле α -кетокарбоксиэтильного заместителя имеют значительные возможности для их дальнейшей модификации. При этом взаимодействие с нуклеофильными реагентами может проходить, как по одной карбонильной группе, так и сразу по двум. Кроме того, для таких фторсодержащих гетероциклических систем возможны реакции ароматического нуклеофильного замещения атомов фтора, обладающих высокой уходящей способностью.

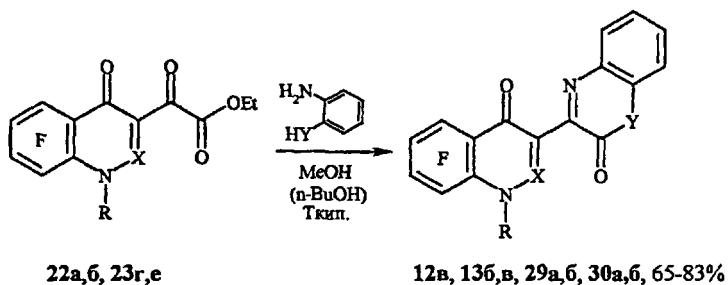
**4.1. Взаимодействие 1-алкил(арил)-5,6,7,8-тетрафтор-3-этоксалил-
циннолонов(хинолонов) с динуклеофилами.**

3-Этоксалил-5,6,7,8-тетрафторциннолоны(хинолоны) **22б**, **23е** реагируют с фенилгидразином по α -карбонилу этоксалильного фрагмента, образуя гидразоны **28а,б**.



№	X	R
28а	N	OMe-4
28б	CH	Me-2

Показано, что циннолоны **22а,б** и хинолоны **23г,е** взаимодействуют с *o*-фенилендиамином и *o*-аминофенолом по этоксалильному фрагменту, давая соответствующие гетероциклические ансамбли: хиноксалилциннолон **12в**, циннолонилбензоксазины **13б,в**, хинолонилхиноксалоны **29а,б**, хинолонилбензоксазины **30а,б**.



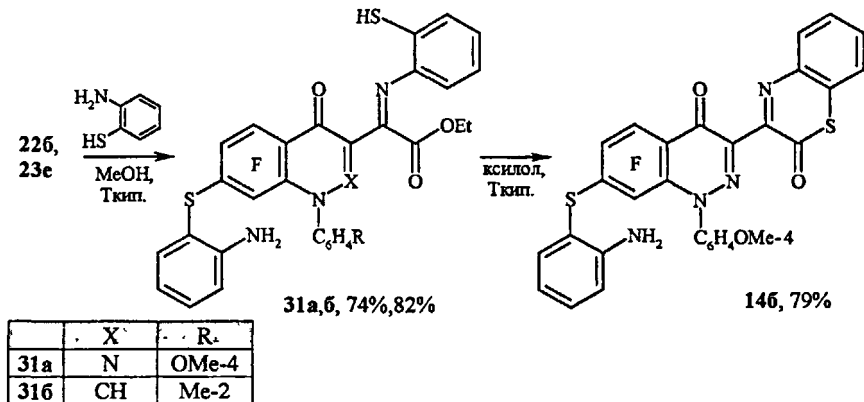
	X	Y	R
12в	N	NH	C ₆ H ₄ OMe-4
136	N	O	C ₆ H ₅
13в	N	O	C ₆ H ₄ OMe-4

	X	Y	R
29a	CH	NH	<i>γ</i> -Pr
29б	CH	NH	C ₆ H ₄ Me-2
30a	CH	O	<i>γ</i> -Pr
30б	CH	O	C ₆ H ₄ Me-2

Следует заметить, что циннолоны **22a,б** легче вступают в реакции с данными ароматическими динуклеофилами по сравнению с аналогичными превращениями хинолонов **23г,е**. Так, в случае хинолонов для полного протекания реакции требуется увеличивать время реакции и использовать вместо метанола более высококипящий спирт - *n*-бутакол.

В отличие от *o*-фенилендиамина и *o*-аминофенола, *o*-аминотиофенол взаимодействует с **226** и **23e** с образованием продуктов **31a,б**, соответственно. Структура последних является результатом образования имина одной молекулой *o*-аминотиофенола по α -карбонильной группе и нуклеофильного замещения атома фтора в ароматическом кольце по положению 7 на 2-аминофенилтиогруппу второй молекулы динуклеофила. Выделение в ходе реакции ациклических иминов **31a,б** может быть объяснено их низкой растворимостью в реакционной среде, а также возможными стерическими затруднениями при циклизации, вызванными большим размером атома серы.

Соединение **31a** при кипячении в ксилоле в течение 10 ч претерпевает внутримолекулярную циклизацию с образованием замещенного циннолонил-бензотиазинона **146**.



Таким образом было показано, что для 1-алкил(арил)-3-этоксалил-5,6,7,8-тетрафторциннолонов(хинолонов) **22**, **23** в реакциях с N-нуклеофилами характерно образование продуктов присоединения-отщепления по α-карбонилу этоксалильного фрагмента. На следующей стадии в циклоконденсацию может вовлекаться сложноэфирная группа, при этом образуются новые гетероциклические системы.

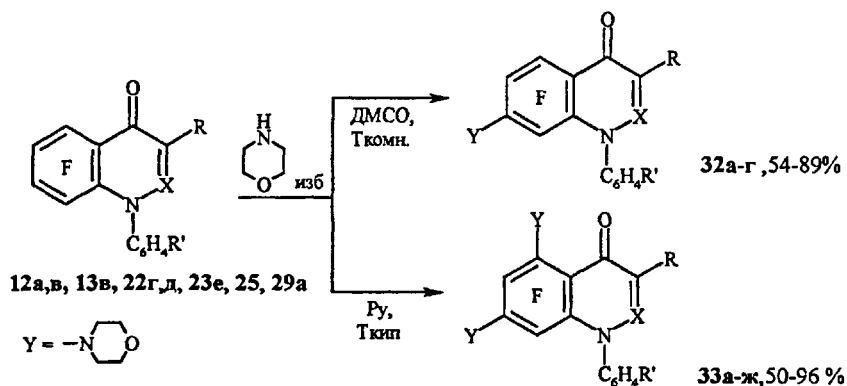
4.2. Реакции нуклеофильного ароматического замещения 1-арил-5,6,7,8-тетрафтор-3-этоксалилцинолонов(хинолонов) и их производных.

Литературные данные по превращениям близких по строению соединений показывают, что в реакциях замещения с алкиламинами преимущественно образуются продукты монозамещения по положениям C-5 или C-7 гетероцикла, замещение по положению C-8 происходит в особых случаях. Образование 5,7-дизамещенных продуктов отмечается достаточно редко, а положение C-6 является, как правило, нереакционноспособным.

Нами найдены условия, позволяющие селективно осуществлять замещение атомов фтора в 3-замещенных 1-арил-5,6,7,8-тетрафторциннолонах(хинолонах) в реакциях с вторичными аминами на примере морфолина. Так, получению 7-монозамещенных продуктов **32а-г** способствует проведение реакции при комнатной температуре в среде ДМСО, а для 5,7-дизамещенных производных **33а-ж** - в кипящем пиридине. Исключениями оказались 3-этоксалил- **22г,д** и 3-оксалил-1-арил-5,6,7,8-тетрафторциннолоны **25**, для которых оказалось невозможным получить монозамещенный продукт, вероятно, вследствие незначительного различия в

реакционной способности 5 и 7 положений. Для образования замещенных 3-тетарилциннолонов(хинолонов) **32а,б,г** и **33г,д,ж** требовалось значительно увеличивать время реакции по сравнению с эфирами **22**, **23** и кислотами **25**. По отношению к морфолину циннолоны вели себя значительно более активно, чем хинолоны, что может быть связано с большей электронодефицитностью циннолонового цикла.

Направление замещения было установлено на основании рассмотрения констант спин-спинового взаимодействия в спектрах ЯМР ^{19}F в совокупности с литературными данными.



	X	R	R ²
32а	N		H
32б	N		OMe-4
32в	CH	COCO ₂ Et	Me-2
32г	CH		Me-2

	X	R	R ²
33а	N	COCO ₂ Et	Me-2
33б	N	COCO ₂ Et	Br-4
33в	N	COCO ₂ H	OMe-4
33г	N		OMe-4
33д	N		H
33е	CH	COCO ₂ Et	Me-2
33ж	CH		Me-2

Следовательно, исследованным 5,6,7,8-тетрафтор-3-этоксалилциннолонам-(хинолонам) **12,13,22,23,25,29**, свойственны реакции ароматического нуклеофильного замещения атомов фтора, которые в описанных условиях проходят селективно и дают хорошие выходы целевых продуктов

ВЫВОДЫ

1. Разработаны способы получения фторалкил(пентафторфенил)содержащих 3-арилгидразоно- и 3-алкил(арил)аминометилиден-2,4-диоксоэфиров. Установлено, что они существуют в виде смеси Z,E-изомеров гидразо(енамино)дикетоформ.
2. Найдено, что 3-арилгидразоно-4-фторалкил(пентафторфенил)-2,4-диоксоэферы являются полифункциональными соединениями, способными к циклоконденсации с динуклеофильными реагентами по α -, β - или γ -дикарбонильным фрагментам в зависимости от строения фторированного заместителя, типа динуклеофила и реакционных условий.
3. Обнаружено, что для 3-ариламинотетрафтор-4-пентафторфенил-2,4-диоксоэфиров в реакциях с N,N-динуклеофилами конкурирующим являются циклообразование по кетонаминному и α -дикарбонильному фрагментам.
4. Показано, что пентафторфенилзамещенные 3-арилгидразоно-, 3-алкил(арил)-аминометилиден-2,4-диоксоэферы и их гетеропроизводные обладают дополнительной возможностью циклопостроения за счет внутримолекулярного нуклеофильного замещения орто-атома фтора.
5. Установлено, что 1-алкил(арил)-5,6,7,8-тетрафтор-3-этоксалилциннолонам (хинолонам) свойственны реакции, присоединения-отщепления, проходящие в зависимости от природы динуклеофила либо по одному (α), либо сразу по двум карбонилам этоксалильного фрагмента.
6. Разработаны методы селективного замещения атомов фтора в 3-этоксалил-5,6,7,8-тетрафторциннолонах(хинолонах) и их производных, позволяющие получать продукты 7-монозамещения или 5,7-дизамещения.

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях:

1. Бургарт Я.В., Фокин А.С., Салоутин В.И. Синтез фторсодержащих 3-арилгидразо-2,3,4-трикетозэфиров и реакции их гетероциклизации // Журн. Орг. Химии. -1999. -Том 35; №2. - С. 309-314.
2. Synthesis of fluorinated 2(3)-arylhyazones of 1,2,3-tri(1,2,3,4-tetra)carbonyl compounds and their reaction of heterocyclization / Burgart Y.V., Fokin A.S., Kuzueva O.G., Saloutin V.I // J. Fluor. Chem. - 1998. - Vol. 92.- P. 101-108.
3. Взаимодействие 1-арил(алкил)-5,6,7,8-тетрафтор-3-зтоксалил-1,4-дигидроциннолин(хинолин)-4-онов с ароматическими динуклеофилами / Фокин А.С., Бургарт Я.В., Рыжков О.В., Салоутин В.И. // Изв. АН. Сер. хим. - 2001. - №4. - С. 662-665.
4. Синтез N-замещенных 2-(4-оксо-5,6,7,8,-тетрафтор-1,4-дигидрохинолин-3-ил)глиоксильных кислот / Обанин Г.А., Фокин А.С., Бургарт Я.В., Рыжков О.В. и др. // Изв. АН. Сер. хим. - 2000. - №7. - С. 1234-1239.
5. Synthesis of 2-(1-alkyl(aryl)-4-oxo-5,6,7,8-tetrafluoro-1,4-dihydroquinolin-3-yl)-glyoxilic acids derivatives / Fokin A.S., Burgart Y.V., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. // J. Fluor. Chem.- 2001. - Vol. 108; №2. - P. 187-194.
6. Фокин А.С., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. Взаимодействие 3-замещенных 1-арил-5,6,7,8-тетрафторхинолонов(циннолонов) с морфолином // Изв.- АН. Сер. хим.- 2001.- №12.- С. 2307-2310.
7. Салоутин В.И., Бургарт Я.В., Кузеева О.Г., Фокин А.С. Синтез фторсодержащих 2-сксимино-, 2-арилгидразозамещенных 1,3-ди- и трикарбонильных соединений и их реакции с динуклеофилами // 2^я Международная конференция по химии фтора. Сборник тезисов. С.-Петербург, 1997. - С. 133-134.
8. Фокин А.С., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. Синтез арилгидразонов фторацил (фторароил)пируватов и их реакции гетероциклизации // Молодежная школа по органической химии. Сборник тезисов. Екатеринбург, 1998. - С. 15.
9. Burgart Y.V., Kuzueva O.G., Fokin A.S., Saloutin V.I. Heterocyclization of fluorinated di- and tricarbonyl compounds // International Memorial I.Postovsky Conference. Abstracts. Ekaterinburg, Russia, 1998. - P. 51.
10. Burgart Ya.V., Kuzueva O.G., Fokin A.S., Saloutin V.I. Fluorinated di- and tricarbonyl compounds in synthesis fluoroheterocycles // 12th International Conference on Organic Synthesis. Abstracts. Venezia, Italy, 1998. - P. 439.

11. Saloutin V.I., Fokin A.S., Burgart Y.V., Chupakhin O.N. Synthesis and reactions with amines of fluorocinnolones // 12th European Symposium on Fluorine Chemistry. Abstracts. Berlin, Germany, 1998. - P142.
12. Фокин А.С., Бургарт Я.В., Салоутин В.И.; Чупахин О.Н. Реакции с динуклеофилами 1-замещенных-3-этоксалил-5,6,7,8-тетрафторциннолонов (хинолонов) // Молодежная школа по органической химии. Тезисы докладов. Екатеринбург, 1999. - С. 125.
13. Бургарт Я.В., Фокин А.С., Салоутин В.И. Синтез и реакции с динуклеофилами 1-арил-5,6,7,8-тетрафторциннолин-4-онов // Органический синтез и комбинаторная химия. Тезисы докладов. Москва, Звенигород, 1999. - П-28.
14. Фокин А.С., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Чупахин О.Н. Взаимодействие производных 5,6,7,8-тетрафторциннолон(хинолон)глиоксильных кислот с морфолином // Молодежная научная школа по органической химии. Тезисы докладов. Екатеринбург, 2000. - С. 237.
15. Фокин А.С., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. 1-Алкил(арил)-3-этоксалил-5,6,7,8-тетрафторхинолин-4-он в реакциях с динуклеофилами // Ist Всероссийская конференция по химии гетероциклов. Тезисы докладов. Суздаль, 2000. - С. 119.
16. Фокин А.С., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. Получение полифторалкилсодержащих 3-ариламинометилсодержащих производных 2,4-диоксоэфиров // Третий Всероссийский симпозиум по органической химии. Тезисы докладов. Ярославль, 2001.-С. 106.
17. Фокин А.С., Рыжков О.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. Синтез 2(3)-этоксиметил-3-оксо(2,4-диоксо)эфиров фторалкилсодержащего ряда // Молодежная научная школа-конференция по органической химии. Тезисы докладов. Новосибирск, 2001. - С. 277.
18. Фокин А.С., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. Взаимодействие этил-3-арилгидразоно-пентафторбензоилпирувата с этилендиамином и диэтилентриамином // V Молодежная научная школа-конференция по органической химии. Тезисы докладов. Екатеринбург, 2002. - С. 461.
19. Fokin A.S., Saloutin V.I. Novel 3-substituted 1,2,5,6-tetrahydropyrazinones // Chemistry of nitrogen containing heterocycles. Abstracts. Kharkiv, Ukraine, 2003. - P. 76.

№ - 6043