

На правах рукописи



Селихова Наталья Юрьевна

**СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ СВОЙСТВ
ПОЛИФТОРИРОВАННЫХ 1,2-ДИАМИНОАРЕНОВ И ХИНОКСАЛИНОВ**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Томск - 2018

Работа выполнена на кафедре органической химии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет» и в Лаборатории гетероциклических соединений федерального государственного бюджетного учреждения науки «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН».

Научный руководитель: кандидат химических наук, доцент

Слизов Юрий Геннадьевич

Официальные оппоненты: **Товбис Михаил Семенович,**

доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет науки и технологии им. академика М.Ф. Решетнева», профессор кафедры органической химии и технологии органических веществ

Ильясов Сергей Гаврилович,

доктор химических наук, ФГБУН «Институт проблем химико-энергетических технологий» СО РАН, заместитель директора по научной работе

Ведущая организация: ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского»
РАН

Защита состоится 17 декабря 2018 года в _____ на заседании диссертационного совета Д.212.269.04 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 43а, 2-й корпус ТПУ, Малая химическая аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в Научно-технической библиотеке ФГАОУ ВО НИ ТПУ по адресу: 634050, г. Томск, ул. Белинского, 55 и на сайте: <http://portal.tpu.ru/council/911/worklist>

Автореферат диссертации разослан «___» октября 2018 г.

И.о. Ученого секретаря
диссертационного совета Д.212.269.04



Г.Б. Слепченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Разнообразие областей применения производных хиноксалина обуславливает непрекращающиеся исследования, направленные не только на модификацию классических методов синтеза, но и на поиск принципиально новых методов, позволяющих получить ранее недоступные функционализированные хиноксалины. На данный момент наибольшее внимание уделялось изучению 2- и 3-замещенных хиноксалинов, являющихся более доступными, поскольку введение заместителей в карбоциклическое ядро связано с рядом трудностей.

Хорошо известно, что во многих случаях замена водорода на фтор улучшает свойства как материалов так и фармацевтических препаратов. В частности, введение фторсодержащих заместителей, как правило, способствует увеличению растворимости соединений в липидах, что приводит к повышению эффективности лекарственных препаратов за счет облегчения их транспорта в организме и роста их концентрации в липидных участках. Кроме того, фторсодержащие гетероциклические соединения находят применение в фармацевтической промышленности, производстве агрохимикатов и красителей. На данный момент множество работ посвящено синтезу аналогов известных биологически активных веществ, модифицированных атомами фтора. Отмечено, что такие фторированные производные проявляют более высокую активность. Вследствие этого, получение новых фторированных хиноксалинов привлекает значительное внимание, в том числе и как потенциальных прекурсоров фармакологически значимых соединений. Однако группа полифторированных хиноксалинов на данный момент мало изучена.

Согласно литературным данным, основным и наиболее оптимальным с точки зрения простоты и эффективности методом конструирования хиноксалиновой системы является конденсация 1,2-диона и ароматического 1,2-диамина. В ряду полифторированных соединений данный подход имеет несколько преимуществ, в частности относительная доступность исходных реагентов, высокая селективность процесса, а также достаточно высокие выходы целевых продуктов реакции. Однако, на данный момент, таким способом были получены всего лишь нескольких соединений: 2,3,5,6,7,8-гексафторхиноксалин, 5,6,7,8-тетрафторхиноксалин и несколько их 2,3-замещенных производных (например, 2,3-диметил- и 2,3-дифенил-5,6,7,8-тетрафторхиноксалины).

Для расширения препаративных возможностей метода нами был проведен синтез новых полифторированных производных хиноксалина из различных замещенных 1,2-диаминоаренов. Полученные вещества исследовали физико-химическими методами анализа, а также модифицировали путем нуклеофильного замещения фтора.

Цель и задачи работы. Целью данной работы являлись синтез и исследование структуры и реакционной способности в некоторых реакциях нуклеофильного замещения новых полифторированных производных хиноксалина незамещенных по пиразиновому циклу.

В соответствии с целью были решены следующие задачи:

- Синтез ряда полифторпроизводных 1,2-диаминобензола, в том числе не описанных ранее.
- Выяснение препаративных возможностей метода Кернера-Хинсберга для синтеза производных хиноксалина фторированного ряда.
- Исследование реакционной способности 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина в реакциях нуклеофильного замещения атомов фтора диметиламином.
- Исследование реакционной способности 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина в реакциях нуклеофильного замещения атомов фтора метилатом натрия.
- Компьютерное прогнозирование и экспериментальное определение биологической активности некоторых синтезированных соединений.

Научная новизна.

Впервые получены и охарактеризованы, в том числе структурно, некоторые ранее неизвестные полифторированные 1,2-диаминоарены, а также полифторпроизводные хиноксалина, функционализированные (OMe, NMe₂) по карбоциклу и незамещенные по гетероциклическому фрагменту.

Впервые определены условия взаимодействия полученных полифторпроизводных хиноксалина на примере 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина и метилата натрия с получением продуктов моно-, ди-, три- и тетразамещения атомов фтора.

Впервые определены условия взаимодействия полученных полифторпроизводных хиноксалина на примере 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина и диметиламина с получением продуктов моно-, ди- и тризамещения атомов фтора.

Установлена склонность к образованию полиморфных модификаций для продуктов замещения атомов фтора в 5,6,7,8-тетрафторхиноксалине на диметиламиногруппу: 6-диметиламино-5,7,8-трифторхиноксалина и 6,7-бис(диметиламино)-5,8-дифторхиноксалина.

Практическая ценность работы.

Разработаны методы синтеза ряда ранее неизвестных полифторпроизводных хиноксалина, представляющих интерес как с точки зрения фундаментальной науки, так и в качестве промежуточных продуктов для синтеза соединений труднодоступных или недоступных другими методами. Полученные в ходе работы данные могут быть использованы для дальнейших исследований в области структурной модификации хиноксалинов. Компьютерное прогнозирование биологической активности синтезированных

полифторированных производных хиноксалина показало перспективу выявления среди данных соединений веществ обладающих противоопухолевой активностью. Экспериментальное исследование цитотоксичности некоторых из полученных соединений на раковых клетках человека позволяет сделать вывод об актуальности дальнейших исследований биологической активности фторсодержащих производных хиноксалина.

Достоверность результатов, защищаемых положений и выводов, содержащихся в работе, подтверждается согласованностью полученных результатов с известными литературными данными. Достоверность экспериментальных данных обусловлена использованием стандартных методик проведения эксперимента и современного аналитического оборудования, которые соответствуют поставленным в работе целям и задачам.

Апробация работы.

Результаты настоящей работы были представлены на III Всероссийской конференции по органической химии, посвящённой 200-летию со дня рождения Н.Н. Зинина (Санкт-Петербург, 2013); XI Международной конференции студентов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук» (Томск, 2014); третьей всероссийской научной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования», посвященной 55-летию РУДН (Москва, 2014); IV Международной конференции «Техническая химия. От теории к практике», посвященной 80-летию со дня рождения чл.-корр. РАН Ю.С. Клячкина (Пермь, 2014); X International conference of young scientists on Chemistry «Mendeleev 2015» (Санкт-Петербург, 2015); X Всероссийской конференции, приуроченной к 100-летию со дня рождения член-корреспондента АН СССР Ю.В. Гагаринского (Томск, 2015); V международной конференции СВС2015 «Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты» (Санкт-Петербург, 2015), I Всероссийской молодежной школе-конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2016), конференции «Успехи химии гетероциклических соединений» (Санкт-Петербург, 2016).

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах рекомендованных ВАК и входящих в наукометрические базы данных (Web of Science, Scopus), а также тезисы 9 докладов, представленных на всероссийских и международных научных конференциях.

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие в поставке задач исследования, сборе и анализе литературных данных, проведении химических экспериментов и синтезов, анализе, обработке и интерпретации полученных данных и подготовке докладов и материалов для публикаций. Все новые вещества синтезированы автором.

Объем и структура работы.

Диссертационная работа изложена на 139 страницах, содержит 19 рисунков, 61 схему и 21 таблицу. Состоит из введения, 3 глав, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 186 работ отечественных и зарубежных авторов, и 2 приложений. Во введении кратко сформулированы актуальность, цель, научная новизна и практическая значимость работы. Первая глава представляет собой обзор литературы по методам синтеза производных хиноксалина, полифторзамещенных хиноксалинов, приведены данные об их реакционной способности и биологической активности. Вторая глава посвящена обсуждению полученных в ходе работы результатов. В третьей главе описаны методики проведенных экспериментов.

Положения, выносимые на защиту.

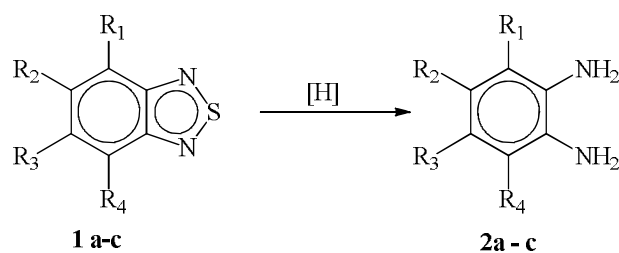
- Общий метод синтеза полифторпроизводных хиноксалина, незамещенных по гетероциклу.
- Влияние условий проведения эксперимента на процесс нуклеофильного замещения фтора в 5,6,7,8-тетрафторхиноксалине диметиламином.
- Влияние условий проведения эксперимента на процесс нуклеофильного замещения фтора в 5,6,7,8-тетрафторхиноксалине метилатом натрия.
- Полиморфизм 6-диметиламино-5,7,8-трифторхиноксалина и 6,7-бис(диметиламино)-5,8-дифторхиноксалина, выявленный по данным рентгенографических методов анализа.
- Образование долгоживущих анион-радикалов при обратимом электрохимическом восстановлении полифторированных хиноксалинов.

Соответствие диссертации паспорту специальности. Диссертационная работа по своим целям, задачам, содержанию, научной новизне и методам исследования соответствует п.1 «Выделение и очистка новых соединений» и п.3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» паспорта специальности 02.00.03 – органическая химия и решает одну из основных задач органической химии – установление структуры и исследование реакционной способности органических соединений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез полифторированных 1,2-диаминоаренов.

Получены 1,2-диаминоарены **2a-d** и **4**, в том числе не описанные в литературных источниках **2b,c,d** из соответствующих 2,1,3-бензотиадазолов. Фторированные 2,1,3-бензотиадазолы **1a-c** были восстановлены в соответствующие диамины **2a-c** (Схема 1) под действием NaBH_4 в присутствии $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (**2a**) и SnCl_2 в присутствии HCl (**2b-c**).



1, 2: $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{F}, \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$ (a);
 $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_4 = \text{F}, \text{R}_3 = \text{Cl}$ (b);
 $\text{R}_1 = \text{R}_3 = \text{F}, \text{R}_2 = \text{R}_4 = \text{Cl}$ (c);

Схема 1

Соединение **4** получено способом, отличным от описанного в литературе. В качестве восстановителя в этом случае использовали Zn в присутствии HCl (Схема 2).

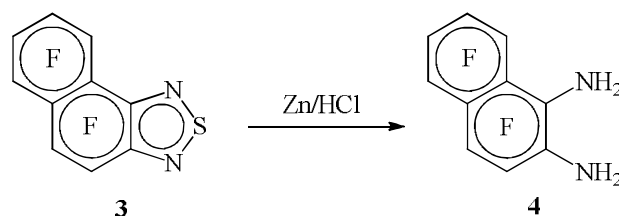


Схема 2

1,2,3-Триамино-4,5,6-трифторбензол (**2d**) был получен путем восстановления 2-нитро-4,5,6-трифтор-1,2-диаминобензола в присутствии $\text{SnCl}_2 / \text{HCl}$ (Схема 3), при этом в реакционной смеси образовывался белый осадок. Было предположено, что осадок представляет собой солянокислую соль соединения **2d**. Для подтверждения этого предположения и установления структуры полученного соединения использован метод РСА (Рис.1). Целевое вещество **2d** получено путем обработки его гидрохлорида водным раствором карбоната натрия с последующей экстракцией диэтиловым эфиром.

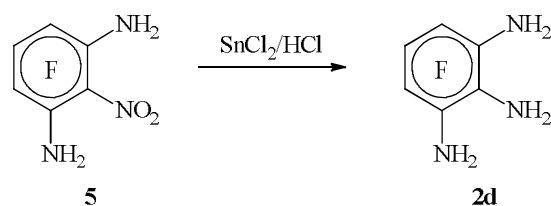


Схема 3

Методом РСА установлено, что солянокислая соль соединения **2d** представляет собой дигидрохлорид, строение которого представлено на рисунке 1. Установлено, что молекулы в

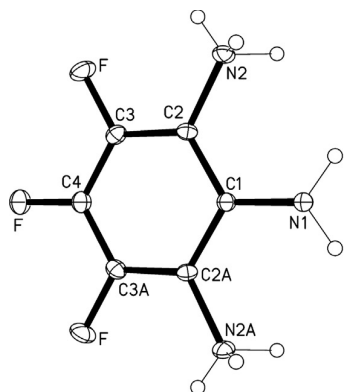


Рис. 1 – Строение дигидрохлорида 1,2,3-триамино-4,5,6-трифторбензола **2d**·2HCl

кристалле дигидрохлорида соединения **2d** связаны через контакт атомов N–H...Cl, что подтверждается несколько меньшими расстояниями между атомами N1...Cl1 2,46 Å, N2...Cl1 2,36 Å и N3...Cl1 2,30 Å, тогда как нормальное расстояние между атомами Н...Cl равно 2,86 Å.

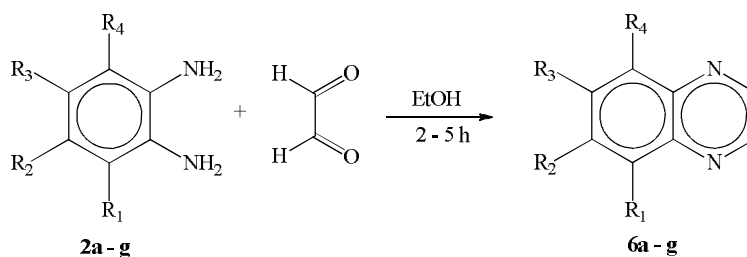
Ход реакций контролировали методами ТСХ и ЯМР спектроскопии на ядрах ^{19}F . Для проведения исследования состава реакционных смесей методом ЯМР к отобранным пробам добавляли несколько капель гексафторбензола в качестве внутреннего стандарта. Продукты реакций выделяли путем возгонки при пониженном давлении (1 мм.рт.ст). Выходы и характеристики полученных диаминоаренов **2a-c**, **4** и 1,2,3-триамино-4,5,6-трифторбензола (**2d**) приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Выходы и некоторые физико-химические свойства соединений **77 a – d** и **78**

Вещество	Выход, %	T _{пл} , °C	МС, m/z, найдено/рассчитано
2a	44	60-61	144,0493/144,0494
2b	86	139-140	196,0018/196,0015
2c	90	143-144	211,9718/211,9714
2d	39	143-145	177,0504/177,0508
4	65	137-139	-/288,1409

2. Синтез полифторпроизводных хиноксалина.

На следующем этапе проведенных исследований из глиоксаля и соответствующего 1,2-диаминоарена (**2a-g**), взятых в эквимольном соотношении, при кипячении в этаноле нами были получены 5,6,7,8-тетрафторхиноксалин (**6a**) и родственные соединения **6b–h** (Схемы 4 и 5). Синтез проводили с использованием глиоксаля в виде 40%-ного водного раствора, а также в кристаллической форме (тример дигидрат). Существенного влияния формы используемого глиоксаля на выход продуктов отмечено не было. Так, например, соединение **4k** было получено с выходами 59% из кристаллического глиоксаля и 64% из 40%-ного водного раствора глиоксаля.



- 2:** R₁ = R₂ = F, R₃ = R₄ = H (a); R₁ = R₂ = R₄ = F, R₃ = Cl (b);
 R₁ = R₃ = F, R₂ = R₄ = Cl (c); R₁ = NH₂, R₂ = R₃ = R₄ = F (d);
 R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = F (e); R₁ = R₃ = R₄ = F, R₂ = H (f);
 R₁ = R₃ = R₄ = F, R₂ = CF₃ (g);
6: R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = F (a);
 R₁ = R₃ = R₄ = F, R₂ = H (b); R₁ = R₂ = F, R₃ = R₄ = H (c);
 R₁ = R₂ = R₄ = F, R₃ = Cl (d); R₁ = R₃ = F, R₂ = R₄ = Cl (e);
 R₁ = R₃ = R₄ = F, R₂ = CF₃ (f); R₁ = NH₂, R₂ = R₃ = R₄ = F (g);

Схема 4

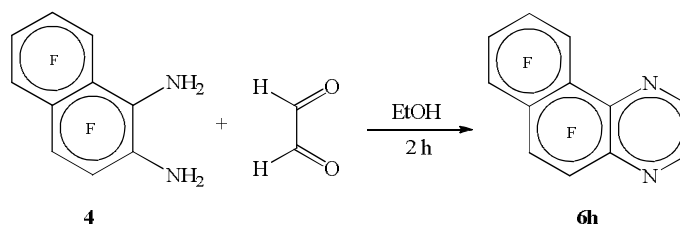


Схема 5

Синтезы соединений **6a-h** проводили в течение 2-5 часов. Полноту протекания реакции оценивали методами ТСХ и ЯМР ¹⁹F (реакционной смеси) также как при получении исходных 1,2-диаминоаренов. Сигналы атомов фтора соединений **6a-h** на спектрах ¹⁹F смещены в слабое поле по сравнению с исходными 1,2-диаминоаренами примерно на 8 – 20 м.д.. Для выделения продуктов из реакционной смеси растворитель упаривали, индивидуальные вещества из сухого остатка выделяли методом сублимации. Для дополнительной очистки некоторые образцы перекристаллизовывали из гексана (**6a,d,e**) или этанола (**6b, c**). Выход и характеристики полученных полифторпроизводных хиноксалина приведены в таблице 2.

Таблица 2 - Выходы и некоторые физико-химические свойства соединений **6a-g**

Вещество	Выход, %	T _{пл} , °C	МС, m/z, найдено/рассчитано	λ _{UV, max} , нм (log ε)	λ _{fl, max} (λ _{exc}), нм
6a	59 (a), 64 (б)	95-97	202,0145/202,0149	236 (4,49), 311 (3,58)	410 (310)
6b	89	115-117	184,0239/184,0243	239 (4,57), 310 (3,42)	388 (310)
6c	74	85-86	166,0335/166,0337	234 (4,46), 313 (3,6)	409 (310)

6d	77	94-95	217,9857/217,9853	242 (4,97), 318 (3,57)	382 (318)
6e	84	107-108	233,9552/233,9558	245 (4,63), 321 (3,71)	393 (320)
6f	88	81-82	252,0114/252,0117	240 (4,60), 289 (3,30), 325 (3,32)	399 (325)
6g	35	158-159	199,0355/199,0352	262 (4,47), 324 (3,01), 384 (3,21)	491 (385)
6h	66	162-163	288,0115/288,0117	226 (4,60), 269 (4,26), 350 (3,80), 366 (3,82)	409 (365)

В УФ-спектрах замещенных хиноксалинов наблюдается bathochromный сдвиг максимумов полос поглощения для производных, содержащих атомы хлора, CF₃- и NH₂-группы, по сравнению с 5,6,7,8-тетрафторхиноксалином. Причем наиболее значителен сдвиг для соединения **6g**, которое содержит амино-группу, имеющую неподеленную пару электронов на атоме азота и способную взаимодействовать с π-электронами ароматического ядра.

Синтезированные соединения были охарактеризованы с помощью ЯМР ¹H и ¹⁹F. На спектрах ЯМР ¹H всех соединений присутствуют сигналы протонов пиразинового фрагмента в области 8.84 – 9.07 м.д.

Состав соединений **6b-h** подтвержден данными элементного анализа. Структура соединений **6b,c,e,g,h** подтверждена методом РСА (Рис. 2). Согласно полученным результатам все соединения кристаллизуются в моноклинной системе, за исключением **6b**, кристаллы которого соответствуют ромбической кристаллической системе. Атомы хлора в соединении **6d** разупорядочены относительно положений 6 и 7 с вероятностью 0,578 : 0,422.

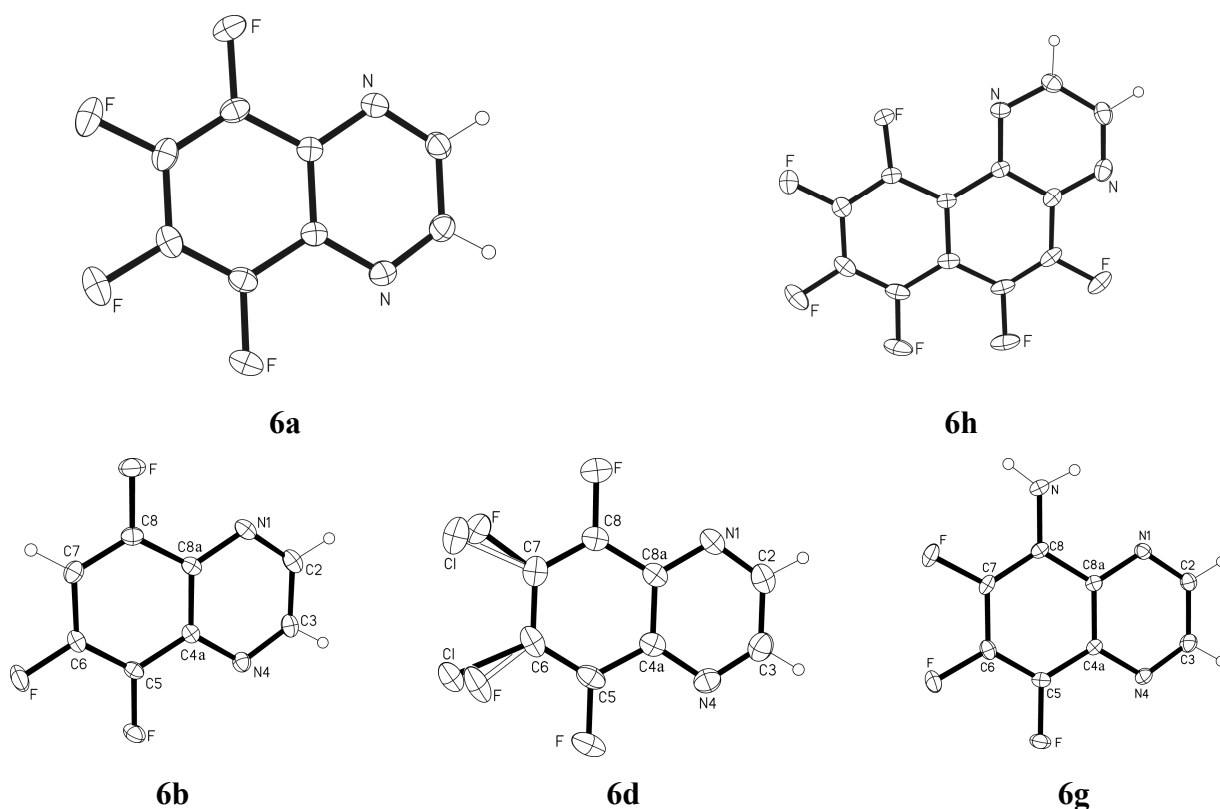
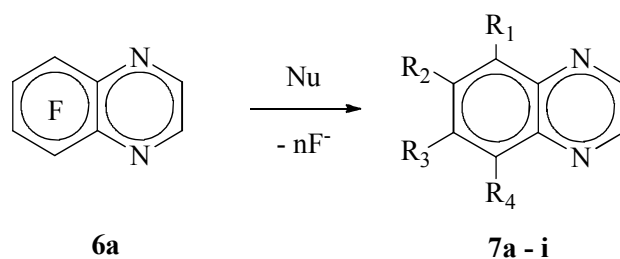


Рис. 2 - Молекулярная структура соединений **6a,b,d,g,h** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью.

3 Функционализация 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина путем нуклеофильного замещения атомов фтора

Замещение атомов фтора в молекуле 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина (**6a**) проводили с использованием в качестве нуклеофильных агентов метилата натрия и диметиламина (40%-ный водный раствор). Метилат натрия использовали в виде раствора в метаноле с концентрацией 0,5 ммоль/мл или его смеси с ДМСО. Реакции замещения атомов фтора в соединении **6a** диметиламином проводили в диоксане, ТГФ, ДМФА и N-метилпирролидоне.

Замещение атомов фтора в 5,6,7,8-тетрафторхиноксалине (**6a**) в положение 6 протекает достаточно легко даже без нагревания в реакции с MeONa, либо при относительно небольшом нагреве (60°C) в случае реакции с Me₂NH. В ходе исследований нами были получены ранее не описанные в литературе продукты моно- (**7a,e**), ди- (**7b,f,i**), три- (**7c,g**) и тетразамещения (**7d,h**) атомов фтора (Схема 6).



Nu = Me₂N⁻, MeO⁻; n = 1 - 4

7: R₁ = R₃ = R₄ = F, R₂ = Me₂N (a); R₁ = R₄ = F, R₂ = R₃ = Me₂N (b);
 R₄ = F, R₁ = R₂ = R₃ = Me₂N (c); R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = Me₂N (d);
 R₁ = R₃ = R₄ = F, R₂ = MeO (e); R₁ = R₄ = F, R₂ = R₃ = MeO (f);
 R₄ = F, R₁ = R₂ = R₃ = MeO (g); R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = MeO (h);
 R₁ = R₄ = F, R₂ = Me₂N, R₃ = MeO (i)

Схема 6

3.1 Реакции замещения атомов фтора в 5,6,7,8-тетрафторхиноксалине диметиламином

Установлено, что при взаимодействии **6a** с диметиламином в зависимости от условий проведения реакции могут быть получены и выделены в чистом виде продукты моно- (**7a**), ди- (**7b**) и тризамещения (**7c**) атомов фтора.

Введение в молекулу **6a** первой диметиламиногруппы происходит достаточно легко при температуре 60°C в ТГФ или диоксане. Однако, наличие даже одной диметиламиногруппы оказывает сильное дезактивирующее действие, вследствие чего для проведения дальнейшего замещения атомов фтора для получения продуктов ди- и тризамещения требуются заметно более жесткие условия проведения реакции (избыток нуклеофильного агента, высокая температура (150°C и 230°C соответственно, проведение реакции в запаянной ампуле). В связи с необходимостью проведения экспериментов при более высокой температуре, использованные для первой стадии растворители были заменены на более высококипящие: ДМФА для достижения 150°C, что позволило получить продукт замещения двух атомов фтора, и затем N-метилпирролидон для дальнейшего повышения температуры реакционной смеси. Попытки замещение всех четырех атомов фтора в хиноксалине **4k** на диметиламиногруппы в препаративных количествах не увенчались успехом. Незначительное количество 5,6,7,8-тетракис(диметиламино)хиноксалина было обнаружено методом ГХ-МС в реакционной смеси в ходе синтеза соединения **7c**, но выделить его в виде индивидуального вещества не удалось. Это, по-видимому, связано с его разложением в процессе выделения из реакционной смеси. Выход продуктов замещения атомов фтора варьировался от 24% (**7c**) до 76% (**7b**).

Для подтверждения строения и состава полученных соединений использовали данные ЯМР спектроскопии на ядрах ¹H и ¹⁹F, элементного анализа и масс-спектрометрии (Таблица 3).

Таблица 3 - Некоторые физико-химические характеристики соединений **7e-g**

Вещество	T _{пл} , °C	МС, m/z, найденно/рассчитано	$\lambda_{UV, max}$, нм (log ϵ)	$\lambda_{fl, max}$ (λ_{exc}), нм
7a	78-79 (a) 86-87 (б)	227,0661/227,0665	373 (3,70)	438 (369)
7b	113-114 (a) 115-116 (б)	252,1175/252,1181	385 (3,86)	461 (386)
7c	81-82	277,1695/277,1697	390 (3,96)	579 (390)

По данным УФ-спектроскопии соединений **7a-c** замещение атомов фтора в соединении **6a** на диметиламиногруппы приводит к bathochromному сдвигу длинноволновых максимумов поглощения на 62 – 79 нм по сравнению со спектром исходного соединения.

Реакция 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина (**6a**) с диметиламином при температуре ниже 100°C и мольном соотношении реагентов 1 : (2-8) приводит к образованию только продукта монозамещения атома фтора в бензольном кольце (**7e**). Это подтверждается данными ЯМР ^{19}F : на спектре реакционной смеси наблюдаются три сигнала (19.43 м.д. (дд), 17.44 м.д. (м) и 4.17 м.д. (дд)), соответствующие трем неэквивалентным атомам фтора.

При выделении соединения **7a** из реакционных смесей двух экспериментов, проведенных с использованием разных растворителей (ТГФ и диоксан) с последующей перекристаллизацией из гексана получено два образца, имеющих идентичный молекулярный состав и строение по данным элементного анализа и спектроскопии ЯМР ^{19}F , но обладающих различными температурами плавления, указывающими на полиморфизм. Образец с T_{пл} = 85-86 °C (**I**) получен путем быстрого, а образец с T_{пл} = 78-79 °C (**II**) – медленного охлаждения насыщенного раствора до комнатной температуры. Образование полиморфных модификаций: подтверждено результатами исследования образцов посредством рентгеновской порошковой дифракции (Рис. 3).

Рентгеновская порошковая дифрактограмма образца **I** содержит пики при величинах угла 2 θ 4,7°, 5,9°, 7,2°, 9°, 9,9°, 11°, 12,2°, 13,6°. Дифрактограмма образца **II** имеет пики при величинах угла 2 θ 5,4°, 10,6°, 11°, 11,5°, 12,3°, 13°. Можно отметить, что полиморф с более высокой температурой плавления, полученный быстрым охлаждением, имеет меньшую степень кристалличности. Вероятно, он соответствует метастабильной фазе.

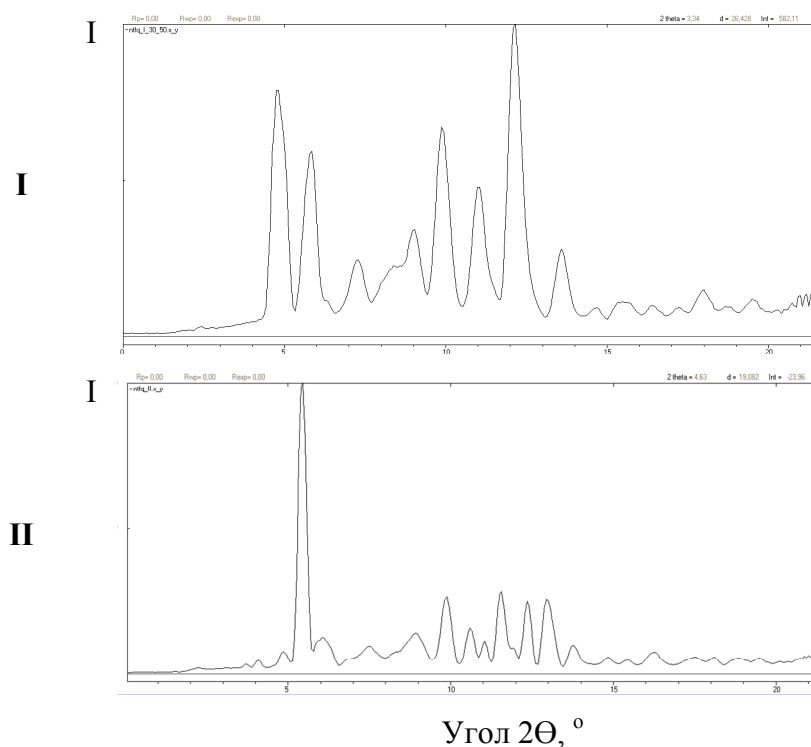


Рис. 3 - Порошковые рентгенограммы полиморфных модификаций соединения **7a** с $T_{пл} = 78-79$ °C (**I**) и $T_{пл} = 85-86$ °C (**II**).

При проведении реакции в избытке диметиламина (1:8) и кипячении в течение 6 часов при 150°C выделен продукт замещения двух атомов фтора (по данным элементного анализа) симметричного строения (на спектре ЯМР ^{19}F наблюдается единственный синглетный сигнал в области 18.1 м.д.). Для уточнения строения полученного соединения образец был исследован методом РСА. Согласно результатам исследования молекулярной структуры соединения **7b** (Рис. 4), введение двух диметиламиногрупп в молекулу 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина происходит именно по положениям 6 и 7. Изомерные продукты в реакционной смеси при проведении эксперимента в указанных условиях по данным ЯМР не обнаружены.

Для соединения **7b** также были обнаружены два моноклинных полиморфа (Рис. 5): один с четырьмя кристаллографически независимыми молекулами (пространственная группа $P2_1$, параметры элементарной ячейки: $a = 16,4672(5)$ Å, $b = 8,9494(2)$ Å, $c = 17,3540(6)$ Å, $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 104^\circ$, $Z = 8$), а другой с двумя (пространственная группа $P2_1$, параметры элементарной ячейки: $a = 10,5817(4)$ Å, $b = 9,0652(3)$ Å, $c = 13,3000(5)$ Å, $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 92,8^\circ$, $Z = 4$).

Соединение **7c** (продукт замещения трех молекул фтора) получено в условиях проведения синтеза при мольном соотношении 5,6,7,8-тетрафторхиноксалин (**6a**): диметиламин = 1:12. Реакцию проводили в запаянной ампуле в растворе N-метил-2-пирролидона при температуре 230°C. В результате данного эксперимента была получена смесь продуктов ди-

(**7b**), три- (**7c**) и тетразамещения (**7d**) атомов фтора в соотношении 3:8:2 (по данным ГХ-МС). Добиться полного превращения примеси **7b** в продукт **7c** дальнейшим нагревом и добавлением дополнительного количества диметиламина не удалось, поскольку введение диметиламиногрупп в молекулу хиноксалина приводит к снижению способности субстрата вступать в реакции дальнейшего нуклеофильного замещения. Полученную смесь разделяли колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента смесь растворителей – хлороформ : этилацетат (10:1). При этом получена фракция, содержащая смесь соединений **7b** и **7c**. Дальнейшее разделение компонентов проводили с использованием смеси гексан : этилацетат (5:1). В индивидуальном виде успешно были выделены только продукты ди- и тризамещения: 6,7-бис(диметиламино)-5,8-дифторхиноксалин **7b** и 5,6,7-трис(диметиламино)-8-фторхиноксалин **7c**.

Структура соединения **7c** исследована методом РСА (Рис. 4 и 5). Вещество кристаллизуется в ромбической системе. Параметры элементарной ячейки кристалла: $a = 11,1022(4) \text{ \AA}$, $b = 15,8770(7) \text{ \AA}$, $c = 8,4820(3) \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, пространственная группа $Pna2_1$.

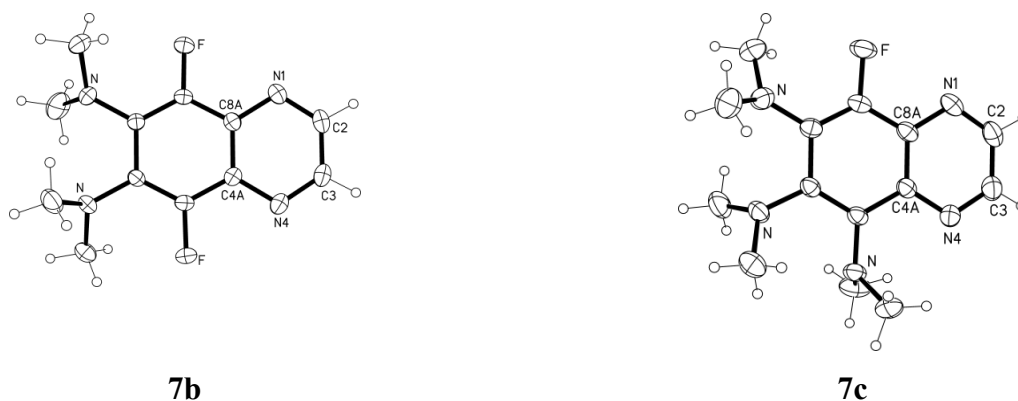


Рис. 4 – Молекулярные структуры 6,7-бис(диметиламино)хиноксалина **7b** и 5,6,7-трис(диметиламино)хиноксалина **7c**

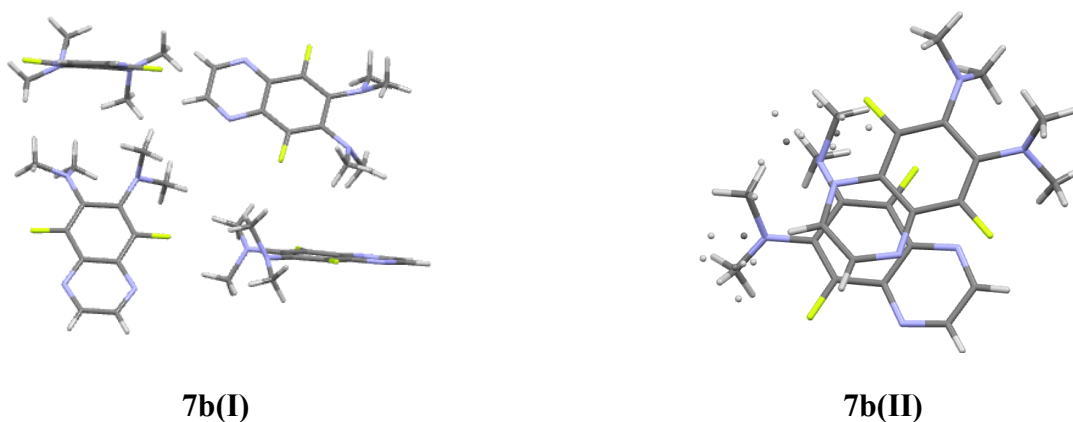


Рис. 5 – Расположение кристаллографически независимых молекул полиморфов **7b(I)** и **7b(II)** в пространстве

2.2.2 Реакции замещения атомов фтора в 5,6,7,8-тетрафторхиноксалине метилатом натрия

Реакция замещения атомов фтора в 5,6,7,8-тетрафторхиноксалине (**6a**) легко протекает уже при комнатной температуре и эквимолярном соотношении **6a** и MeONa, при этом образуется смесь продуктов моно- и дизамещения атомов фтора, а также остатка исходного 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина. Время завершения реакции определяли по исчезновению сигналов исходного вещества **6a** на спектре ЯМР ^{19}F (δ 7,7 м.д. (кв.) и 6,52 м.д. (кв.) в смеси MeOH и C_6D_6).

Попытки очистки целевого компонента путем перекристаллизации из гексана не привели к получению чистого вещества. С целью выделения соединения **7e** в индивидуальном виде был использован метод дробной возгонки, что наряду с достижением поставленной цели привело к снижению выхода целевого продукта.

Установлено, что двукратный избыток метилата натрия позволяет заместить два атома фтора в соединении **6a**, причем реакция в данных условиях протекает с полной конверсией исходного вещества. По данным ЯМР ^{19}F образуется соединение симметричного строения (на спектре реакционной смеси один синглетный сигнал при δ 10,16 м.д.), побочных продуктов не обнаружено. Дальнейшее замещение третьего и четвертого атомов фтора в соединении **6a** проводили в запаянной ампуле, контроль хода синтеза осуществляли путем исследования реакционной смеси методом ЯМР ^{19}F .

6-Диметиламино-5,7,8-трифторхиноксалин **7a** подвергли воздействию метилата натрия в метаноле. Реакцию проводили при 75°C в течение 8 часов. Основным продуктом данной реакции является 6-амино-7-метокси-5,8-дифторхиноксалин **7i** (Схема 7).

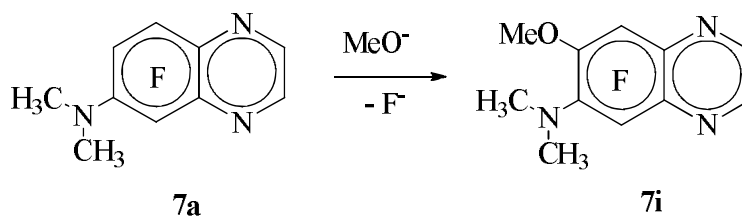


Схема 7

На спектре ЯМР ^{19}F соединению **7i** соответствуют сигналы двух атомов фтора: 17,8 м.д (м, F5) и 11,1 м.д. (дд, F8). Также в реакционной смеси обнаружены примеси, являющиеся вероятно продуктами введения двух метокси-групп: 6-диметиламино-7,8-диметокси-5-фторхиноксалин (мультиплет в области 18,0 – 17,9 м.д.) и 6-диметиламино-5,7-диметокси-8-фторхиноксалин (дд на 5,2 м.д.). В индивидуальном виде выделен только основной продукт **7i**.

Выход продуктов реакции соединения **6a** с MeONa варьировался от 39% (**7d**) до 78% (**7b**). Состав и строение полученных производных подтверждены данными физико-химических методов анализа. Некоторые полученные данные приведены в таблице 4.

Таблица 4 - Некоторые физико-химические свойства соединений **7e-i**

Вещество	T _{пл.} , °C	МС, m/z, найденно/рассчитано	λ _{UV, max} , нм (log ε)	λ _{л, max} (λ _{exc}), нм
7e	62-63	214,0348/214,0349	320 (3,70)	396 (320)
7f	126-127	226,0052/226,0548	327 (3,73)	408 (329)
7g	66-67	238,0745/238,0748	330 (3,68)	474 (332)
7h	54-55	250,0947/250,0948	334 (3,70)	514 (344)
7i	48-50	239,0864/239,0865	371 (3,70)	445 (363)

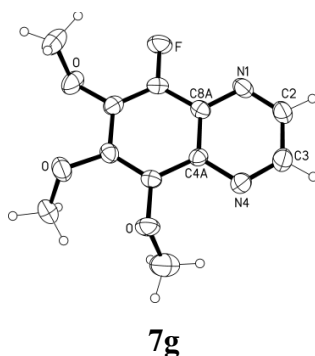


Рис. 6 – Молекулярная структура 5,6,7-триметокси-8-фторхиноксалина

По данным УФ-спектроскопии соединений **7e-h** замещение атомов фтора в соединении **6a** на метоксигруппы приводит к bathochromному сдвигу длинноволновых максимумов поглощения по сравнению со спектром исходного соединения, однако значительно меньшему (9 – 23 нм), чем в случае замещения диметиламином.

Структура соединения **7g** исследована и подтверждена методом РСА (Рис.6). Вещество кристаллизуется в орторомбической системе. Параметры элементарной ячейки кристалла: $a = 32,233(5) \text{ \AA}$, $b = 33,721(4) \text{ \AA}$, $c = 3,9495(3) \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, пространственная группа Fdd2.

Важная особенность изученных реакций замещения – преимущественное образование при монозамещении лишь одного изомера из двух возможных. Расчеты методом M06-2X / 6-31 + G (d, p), проведенные сотрудниками ИХКГ СО РАН, подтвердили региоселективный характер реакции монозамещения атома фтора в соединении **6a** метилатом натрия (табл. 5).

Таблица 5 – Относительная свободная энергия Гиббса компонентов реакции нуклеофильного замещения атома фтора в соединении **6a** метилатом натрия рассчитанная методом M06-2X/6-31+G(d,p).

Вещество	Положение замещения	ΔG_{rel} , kcal/mol					Выход, %
		Исходное вещество	Переходное состояние TS1	σ-комплекс	Переходное состояние TS2	Конечный продукт	
4k	6	0,0	12,2	-5,7	-4,4	-27,1	99
	5	0,0	14,8	-3,6	-1,8	-26,5	1

Замещение происходит преимущественно в положение 6. Дестабилизация продукта замещения по положению 5 может быть вызвана взаимодействием МО соседних атомов О и N. Соотношение продуктов замещения по положениям 6 и 5 при эквимольном соотношении исходных реагентов предполагается равным 99:1, что согласуется с полученными экспериментальными данными.

Таким образом, в результате проведенных работ были впервые получены 16 новых соединений (**6b-h**, **7a-i**). Полифторированные хиноксалины представляют интерес в качестве полупродуктов для синтеза новых ценных азотсодержащих гетероциклических соединений, содержащих в своей структуре фрагмент хиноксалина и потенциально являющихся биологически активными веществами. Наличие в молекуле подвижных атомов фтора, активированных электроноакцепторными заместителями (другими атомами фтора) позволяет предположить возможность разработки простого подхода к получению труднодоступных или недоступных другими методами соединений с использованием в качестве субстрата полифторированных хиноксалинов.

2.3 Электрохимические свойства фторпроизводных хиноксалина и их анион-радикалы

Методом циклической вольтамперометрии (ЦВА) было проведено электрохимическое восстановление синтезированных фторсодержащих хиноксалинов **6a-h** и **7a-c,e-i** (таблица 6). Для большинства соединений, исключая **6d,e**, методом спектроскопии ЭПР подтверждено образование АР (некоторые примеры представлены на рисунке 7). Для соединений **6d,e** восстановление сопровождалось необратимым гидродехлорированием.

Таблица 6 – Окислительно-восстановительные потенциалы соединений **6a-h** и **7a-c,e-i** в MeCN

Соединение		6a	6b	6c	6d	6e	6f	6g	6h
E_p^{1C-}	i = 1	-1.40	-1.39	-1.55	-1.31	-1.30	-1.18	-1.58	-1.36
	i = 2				-1.39	-1.35	-2.12		-1.41
E_p^{1A+}	i = 1	2.59	2.47	2.37	2.50	-	2.69	1.29	-
	i = 2							1.39	
Соединение		7a	7b	7c	7e	7f	7g	7h	7i
E_p^{1C-}	i = 1	-1.50	-1.60	-1.79	-1.51	-1.54	-1.64	-1.72	-1.63
	i = 2								
E_p^{1A+}	i = 1	1.33	1.06	0.55	-	2.23	1.57	1.31	1.23
	i = 2	1.42	1.90	1.37				1.92	
	i = 3			1.59					

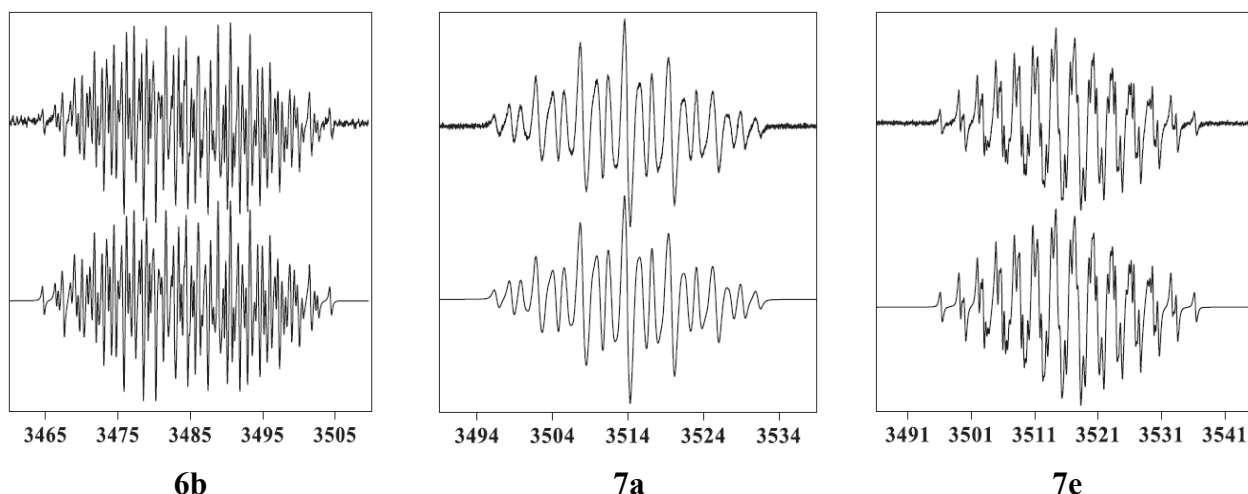


Рис. 7 – Спектры ЭПР соединений **6b**, **7a,e**: эксперимент (сверху) и математическая реконструкция (снизу).

2.4 Исследование биологической активности полифторпроизводных хиноксалина

2.4.1 Прогнозирование биологической активности

Прогнозирование биологической активности полученных соединений проводили с помощью программы Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS), позволяющей оценить вероятность проявления органическим соединением биологической активности исходя из его структурной формулы. Для многих рассмотренных соединений предполагается наличие противоопухолевой активности, что заслуживает дальнейшего изучения.

2.4.2 Исследование биологической активности *in vitro*

5,6,7,8-тетраметоксихиноксалин и 6,7-бис(диметиламино)хиноксалин были испытаны *in vitro* на цитотоксичность и экспрессию мРНК сотрудниками Института молекулярной биологии и биофизики СО РАН (г. Новосибирск). Для исследования были использованы клетки гепатокарциномы (НерG2), карциномы (Нер2) и лейкемии человека (U937). Клетки НерG2 и Нер2 были культивированы в среде DMEM, а U937 в среде RPMI, содержащих 10% фетальной бычьей сыворотки. Все клетки инкубировали в культуральных флаконах при 37°C в атмосфере 5% CO₂.

Согласно полученным результатам, соединение **7h** в исследованном диапазоне концентраций (1 – 625 ммоль) не влияет на жизнеспособность клеток. Наблюдалось незначительное ингибирование роста клеток Нер2 при максимальной исследованной концентрации (625 мкмоль). Соединение **7b**, содержащее два атома фтора, более токсично, чем соединение **7h** и ингибирует рост клеток Нер2 и U937 уже при концентрации 125 мкмоль (Рис.8). Клетки U937 более чувствительны к соединению **7b**. Рост клеток (при концентрации 625 мкмоль) был уменьшен на 98% по сравнению с необработанным образцом.

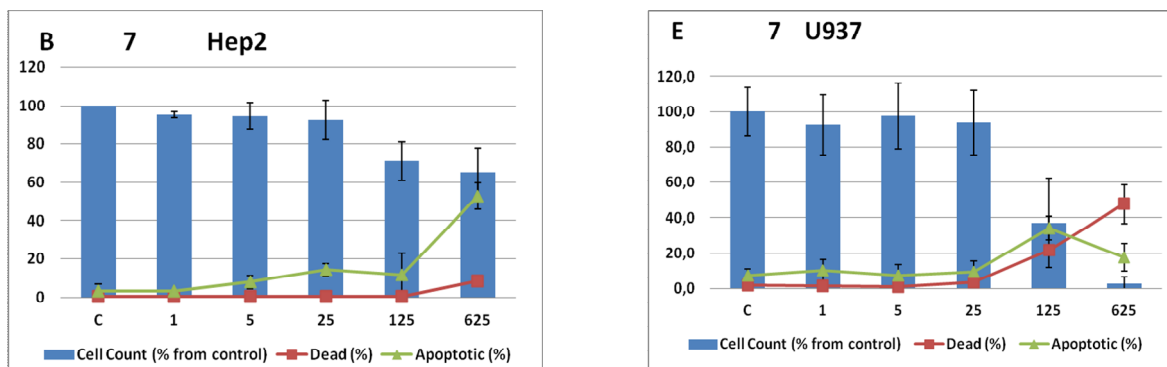


Рис. 8 - Результаты исследования цитотоксичности соединения **7b** на клетках карциномы (Hep2) и лейкемии (U937) человека

ВЫВОДЫ.

1. Впервые синтезированы и охарактеризованы фторсодержащие ароматические *орто*-диамины — синтетические предшественники хиноксалинов: 3,4-дифтор-о-фенилендиамин, 3,4,6-трифтор-5-хлор-о-фенилендиамин, 3,5-трифтор-4,6-хлор-о-фенилендиамин и 1,2,3-триамино-4,5,6-трифторбензол.
2. Показано, что метод Кернера-Хинсберга может быть успешно применен для синтеза производных хиноксалина фторированного ряда. Конденсацией глиоксаля с различными фторсодержащими ароматическими 1,2-диаминами получен ряд новых полифторированных хиноксалинов, незамещенных по гетероциклу: 5,6,8-трифторхиноксалин, 5,6-дифторхиноксалин, 5,6,8-трифтор-7-хлорхиноксалин, 5,7-дифтор-6,8-дихлорхиноксалин, 5,6,8-трифтор-7-(трифторметил)хиноксалин, 5-амино-6,7,8-трифторхиноксалин и 5,6,7,8,9,10-гексафтор-1,4-фенантролин.
3. Впервые проведены реакции нуклеофильного замещения атомов фтора в 5,6,7,8-тетрафторхиноксалине метилатом натрия и диметиламином. Подобраны условия получения ранее неизвестных продуктов моно-, ди-, три- и тетразамещения атома фтора на MeO- и Me₂N- группы. Показано, что монозамещение протекает региоселективно в положение 6.
4. Установлено, что для 6-диметиламино-5,7,8-трифторхиноксалина и 6,7-бис(диметиламино)-5,7-дифторхиноксалина характерно образование полиморфных модификаций, подтвержденное методами порошковой и монокристалльной рентгеновской дифракции.
5. Обнаружено, что синтезированные полифторированные хиноксалины, за исключением хлор-содержащих, при обратимом электрохимическом восстановлении образуют долгоживущие анион-радикалы, охарактеризованные методом ЭПР.

6. Показано, что синтезированные полифторпроизводные хиноксалина потенциально обладают различными видами биологической активности, в частности – противоопухолевой. Установлено, что 6,7-бис(диметиламино)-5,7-дифторхиноксалин *in vitro* ингибирует рост клеток лейкемии человека до 98% по сравнению с контрольным образцом и проявляет апоптотическую активность.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Makarov, A.G. New fluorinated 1,2-diaminoarenes, quinoxalines, 2,1,3-arenothia(selena)diazoles and related compounds / A.G. Makarov, **N.Yu. Selikhova**, A.Yu. Makarov, V.S. Malkov, I.Yu. Bagryanskaya, Y.V. Gatilov, A.S. Knyazev, Y.G. Slizhov, A.V. Zibarev // Journal of Fluorine Chemistry. – 2014. – V.165. – P. 123-131.
2. Mikhailovskaya, T.F. Carbocyclic functionalization of quinoxalines, their chalcogen congeners 2,1,3-benzothia/selenadiazoles, and related 1,2-diaminobenzenes based on nucleophilic substitution of fluorine / T.F. Mikhailovskaya, A.G. Makarov, **N.Yu. Selikhova**, A.Yu. Makarov, E.A. Pritchina, I.Yu. Bagryanskaya, E.V. Vorontsova, I.D. Ivanov, V.D. Tikhova, N.P. Gritsan, Y.G. Slizhov, A.V. Zibarev // Journal of Fluorine Chemistry. – 2016. – V.183. –P. 44-58.
3. Shundrin, L.A. Electrochemical properties and radical anions of carbocyclefluorinated quinoxalines and their substituted derivatives / L.A. Shundrin, I.G. Irtegoва, N.V. Vasilieva, P.A. Avrorov, **N.Yu. Selikhova**, A.G. Makarov, A.Yu. Makarov, Yu.G. Slizhov, A.V. Zibarev // J. Phys. Org. Chem. – 2016. – V.30. – e3667.
4. **Селихова, Н.Ю.** Синтез и свойства полифторпроизводных хиноксалина / **Н.Ю. Селихова**, Ю.Г. Слизов, А.Ю. Макаров, И.Ю. Багрянская, И.Г. Иртегова, Н.В. Васильева, А.В. Зибарев // III Всероссийская конференция по органической химии, посвящённая 200-летию со дня рождения Н.Н. Зинина. – Санкт-Петербург. – 2013. – С. 259.
5. **Селихова, Н.Ю.** Синтез новых фторпроизводных хиноксалина / **Н.Ю. Селихова**, А.Г. Макаров, В.С. Мальков // Перспективы развития фундаментальных наук. – Томскю - 2014. – С. 477 – 479.
6. **Селихова, Н.Ю.** Синтез производных хиноксалина на основе фторированных ариламинов / **Н.Ю. Селихова**, А.Г. Макаров, А.Ю. Макаров, Ю.Г. Слизов, А.В. Зибарев, В.С. Мальков // Техническая химия. От теории к практике. – Пермь. – 2014. – С. 150.
7. Макаров, А.Г. Общий подход к синтезу полифторированных гетероаналогов нафталина – хиноксалинов и 2,1,3-бензотиа(селена)диазолов / А.Г. Макаров, **Н.Ю. Селихова**, А.Ю.

- Макаров, Ю.Г. Слизов, А.В. Зибарев // Третья всероссийская научная конференция «Успехи синтеза и комплексообразования». – Москва. – 2014. – С. 69.
8. **Selikhova, N.Yu.** New fluorinated quinoxalines and their functionalization by nucleophilic substitution / **N.Yu. Selikhova**, A.G. Makarov, A.Yu. Makarov, Yu.G. Slizhov, V.S. Malkov, A.V. Zibarev // Mendeleev-2015. – Saint Petersburg. – 2015. – P. 295.
9. **Селихова, Н.Ю.** Синтез новых фторпроизводных хиноксалина и их дальнейшая функционализация путем нуклеофильного замещения фтора / **Н.Ю. Селихова**, А.Г. Макаров, А.Ю. Макаров, Ю.Г. Слизов, А.В. Зибарев, В.С. Мальков, И.Ю. Багрянская // Химия фтора. – Томск. – 2015. – С. 135-137.
10. **Селихова, Н.Ю.** Синтез и функционализация фторированных производных хиноксалина / **Н.Ю. Селихова**, А.Г. Макаров, А.Ю. Макаров, Ю.Г. Слизов, В.С. Мальков, А.В. Зибарев // Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты. - Санкт-Петербург. – 2015. – С. 225.
11. Макаров, А.Г. Синтез фторсодержащих хиноксалинов и 2,1,3-бензотиа(селена)диазолов реакцией нуклеофильного замещения / А.Г. Макаров, Т.Ф. Михайловская, **Н.Ю. Селихова**, А.Ю. Макаров, И.Ю. Багрянская, Ю.Г. Слизов, А.В. Зибарев // I Всероссийская молодежная школа-конференция «Успехи синтеза и комплексообразования». – Москва. – 2016. – С. 53.
12. **Селихова, Н.Ю.** Функционализация 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина путем нуклеофильного замещения фтора / **Н.Ю. Селихова**, А.Г. Макаров, А.Ю. Макаров, Ю.Г. Слизов, А.В. Зибарев, В.С. Мальков, И.Ю. Багрянская // Успехи химии гетероциклических соединений. - Санкт-Петербург. – 2016. – С. 445-446.

Автор выражает искреннюю благодарность сотрудникам НИОХ СО РАН д.х.н. И.Ю. Багрянской – за РСА синтезированных веществ; к.х.н. И.Г. Иртеговой – за электрохимические измерения (ЦВА); д.х.н. Л.А. Шундрину – за измерение и интерпретацию спектров ЭПР; д.х.н. А.В. Зибареву, д.х.н. А.Ю. Макарову, к.х.н. А.Г. Макарову – за полезные советы по экспериментальной работе; сотрудникам ИМББ СО РАН к.б.н. Е.В. Воронцовой и к.б.н. И.Д. Иванову – за изучение биологических свойств синтезированных веществ; сотрудникам ИХКГ СО РАН д.х.н. Н.П. Грицан и к.х.н. Е.А. Притчиной – за квантовохимические расчеты.