

Взаимодействие 2-трифторацетилхромонов с ароматическими аминами

Александр В. Сафрыгин¹, Дарья А. Ветюгова¹,
Роман А. Иргашев^{1,2}, Вячеслав Я. Сосновских^{1*}

¹ Институт естественных наук и математики

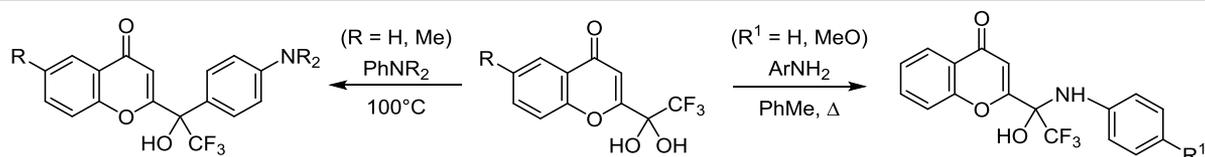
Уральского федерального университета им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
пр. Ленина, 51, Екатеринбург 620000, Россия; e-mail: vy.sosnovskikh@urfu.ru

² Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,

ул. Софьи Ковалевской, 22 / Академическая, 20, Екатеринбург 620990, Россия
e-mail: irgashev@ios.uran.ru

Поступило 3.08.2017

Принято 5.10.2017



При взаимодействии с 2-трифторацетилхромонами ароматические амины ведут себя как С- или N-нуклеофилы в зависимости от условий. В реакции без растворителя при 100 °С в течение 12–18 ч они выступают в роли С-нуклеофилов и дают бисгетарилкарбинолы с выходами 21–67%, в то время как в кипящем толуоле первичные ариламины присоединяются посредством аминогруппы с образованием соответствующих полуаминалей (80–86%).

Ключевые слова: анилины, бисгетарилкарбинолы, полуаминали, 2-трифторацетилхромоны.

Несмотря на то, что фторсодержащие органические молекулы редко встречаются в живой природе, трифторметильная группа является одной из наиболее привлекательных функциональных групп в синтетической и медицинской химии. Связано это с тем, что многие трифторметилированные соединения обладают разнообразными полезными свойствами и находят широкое применение в медицине и сельском хозяйстве.¹ Для их получения часто используют CF₃-содержащие строительные блоки с относительно небольшой молекулярной массой, которые при этом должны быть высокоактивными и легкодоступными.^{2,3}

Недавно мы описали синтез 2-трифторацетилхромонов, которые полностью отвечают этим требованиям и легко реагируют с 1,2-диаминами, образуя частично фторированные 5,6-дигидропирозины и хин-оксалины.⁴ Кроме того, индол и его метильные производные присоединяются по трифторацетильному фрагменту этих хромонов с образованием бисгетарилкарбинолов.⁵ В литературе подобные реакции трактуются как электрофильное оксиалкилирование индолов и других 5-членных гетероциклов.⁶

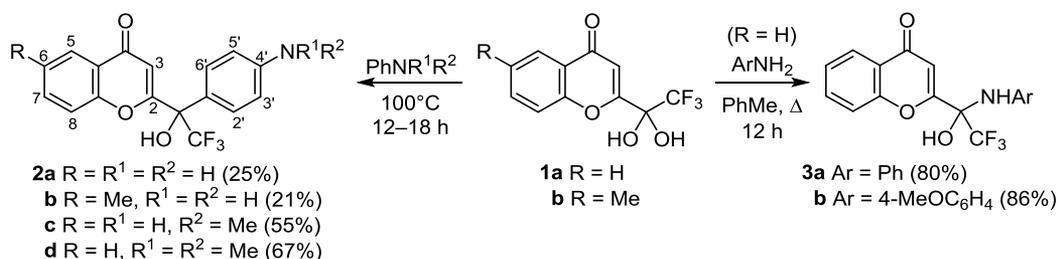
В связи с тем, что синтетический потенциал 2-трифторацетилхромонов исследован далеко не полностью,

в настоящей работе мы впервые предприняли изучение их взаимодействия с ароматическими аминами. Опираясь на результаты работ украинских химиков, которые показали, что первичные, вторичные и третичные ароматические амины реагируют с 2-трифторацетил-1,3-бензотиазолом по типу *ortho/para*-оксиалкилирования,⁷ можно было ожидать, что в реакциях с 2-трифторацетилхромонами анилины также поведут себя как С-нуклеофилы.

Действительно, мы нашли, что 2-трифторацетилхромоны, которые благодаря высокой электрофильности группы CF₃CO существуют в виде ковалентных гидратов **1a,b** (R = H, Me),⁴ реагируют с анилином, N-метил- и N,N-диметиланилинами (3.5 экв.) без растворителя при 100–105 °С в течение 12–18 ч и дают бисгетарилкарбинолы **2a–d** с выходами 21–67%. Таким образом, реакция идет по пути электрофильного *para*-оксиалкилирования анилинов, выступающих при этом в роли С-нуклеофилов (схема 1).

Выходы анилиновых аддуктов **2a,b** составили всего 21–25%, а увеличение времени реакции до 40 ч не привело к их повышению. По сравнению с анилином выходы реакции с N-метил- и N,N-диметиланилинами были существенно выше (55–67%), что, по-видимому,

Схема 1



связано с увеличением электронодонорного характера бензольного цикла. При попытке расширить ряд карбинолов **2** за счет введения в реакцию с ароматическими аминами 6-хлор- и 6-бром-2-трифторацетилхромонов при нагревании в течение 20 ч были выделены лишь исходные хромоны, содержащие от 2 до 6% целевых продуктов (данные спектроскопии ЯМР ¹⁹F).

Интересно, что при изменении условий проведения реакции, а именно при кипячении хромона **1a** с анилином или *para*-анизидином (1.5 экв.) в толуоле в течение 12 ч, с выходами 80 и 86% соответственно образуются полуамины **3a,b** как результат присоединения аминогруппы анилинов по трифторацетильному заместителю (схема 1). Эти соединения достаточно устойчивы при хранении, но частично распадаются на исходные вещества при выдерживании их в растворе ДМСО. Следует отметить, что *N*-метил- и *N,N*-диметиланилины в этих условиях практически не реагируют с хромоном **1a**, который выделялся в неизменном виде вместе с 5–6% карбинолов **2c,d** (данные спектроскопии ЯМР ¹⁹F). В то же время известно, что ароматические амины разного строения при нагревании в толуоле с 2-трифторацетил-1,3-бензотиазолом ведут себя как *S*-нуклеофилы и реагируют только по бензольному циклу.⁷ Мы полагаем, что пониженная реакционная способность хромонов **1** по сравнению с 2-трифторацетил-1,3-бензотиазолом может быть связана с существованием их в гидратной форме.

Строение полученных соединений установлено на основании данных масс-спектров высокого разрешения, ИК спектроскопии и спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F. Сравнение спектров ЯМР ¹H изомеров **2a** и **3a** показывает, что, как и следовало ожидать, при близких химических сдвигах протонов хромонового цикла они существенно отличаются сигналами анилинового фрагмента. Различие в химических сдвигах протонов OH составляет 0.42 м. д. и объясняется появлением дополнительного σ-акцептора (атома азота) при карбинольном центре соединения **3a**, что ведет к усилению межмолекулярных водородных связей с молекулами растворителя. В спектрах ЯМР ¹⁹F изомеров **2a** и **3a** группа CF₃ проявляется при 89.4 и 83.1 м. д. соответственно (рис. 1).

Таким образом, при взаимодействии с 2-трифторацетилхромонами ароматические амины могут выступать в роли амбидентных нуклеофилов и в зависимости от условий проведения реакции реагировать либо по *para*-положению бензольного цикла (первичные, вторичные и третичные ариламины как *S*-нуклеофилы

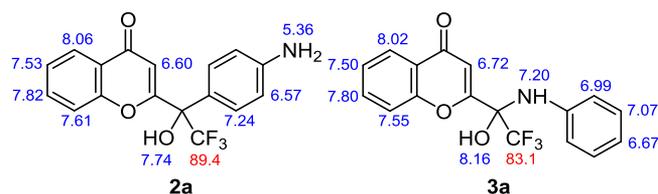


Рисунок 1. Данные спектров ЯМР ¹H и ¹⁹F соединений **2a** и **3a** (ДМСО-*d*₆, δ, м. д.).

в условиях без растворителя), либо за счет аминогруппы (первичные ариламины как *N*-нуклеофилы при нагревании в толуоле).

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе PerkinElmer Spectrum VХ-II с использованием приставки нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). Спектры ЯМР ¹H, ¹⁹F и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance II (400, 376 и 100 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆ относительно сигналов растворителя (2.49 и 39.5 м. д. для ядер ¹H и ¹³C соответственно); внутренний стандарт для ядер ¹⁹F – C₆F₆. Температуры плавления определены на приборе SMP30.

Исходные 2-трифторацетилхромоны **1a,b** получены по известной методике.⁴

Синтез соединений 2a–d из хромонов 1a,b и анилинов (общая методика). Смесь 0.4 ммоль гидрата 2-трифторацетилхромона **1a,b** и 1.4 ммоль соответствующего анилина нагревают до 100–105 °С на глицериновой бане в течение 12–18 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 2 мл 95% этанола, осадок отфильтровывают, промывают 1 мл этанола и получают соединения **2a–d** в виде желтых порошков.

2-[1-(4-Аминофенил)-1-гидрокси-2,2,2-трифторэтил]-4H-хромен-4-он (2a). Выход 49 мг (25%), т. пл. 229–230 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3288, 1636, 1617, 1584, 1568, 1482. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 5.36 (2H, уш. с, NH₂); 6.57 (2H, д, *J* = 8.6, H-3',5'); 6.60 (1H, с, 3-CH); 7.24 (2H, д, *J* = 8.6, H-2',6'); 7.53 (1H, т. д, *J* = 7.6, *J* = 0.8, H-6); 7.61 (1H, д, *J* = 8.5, H-8); 7.74 (1H, с, OH); 7.82 (1H, д. д. д, *J* = 8.5, *J* = 7.2, *J* = 1.6, H-7); 8.06 (1H, д. д, *J* = 7.9, *J* = 1.6, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (*J*, Гц): 77.1 (к, ²*J*_{CF} = 28.7); 109.7; 113.3; 118.4; 121.8 (д, ³*J*_{CF} = 1.8); 123.0; 124.4 (к, ¹*J*_{CF} = 287.6); 124.9; 126.0; 127.5; 134.8; 149.5; 155.4; 165.6; 176.7. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: 89.4 (с, CF₃). Найдено, *m/z*: 336.0839 [M+H]⁺. C₁₇H₁₃F₃NO₃. Вычислено, *m/z*: 336.0832.

2-[1-(4-Аминофенил)-1-гидрокси-2,2,2-трифторэтил]-6-метил-4H-хромен-4-он (2b). Выход 36 мг (21%), т. пл. 235–236 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3433, 3377, 3260, 3191, 3074, 2776, 2668, 1643, 1615, 1576, 1515, 1500, 1483. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.43 (3H, с, CH₃); 5.36 (2H, уш. с, NH₂); 6.56 (2H, д, *J* = 8.6, H-3',5'); 6.57 (1H, с, 3-CH); 7.22 (2H, д, *J* = 8.6, H-2',6'); 7.51 (1H, д, *J* = 8.6, H-8); 7.64 (1H, д, *J* = 8.6, *J* = 2.2, H-7); 7.72 (1H, с, OH); 7.84 (1H, д, *J* = 2.0, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (*J*, Гц): 20.4; 77.1 (к, ²*J*_{CF} = 28.6); 109.6; 113.2; 118.2; 121.8; 122.8; 124.1; 124.5 (к, ¹*J*_{CF} = 287.7); 127.5; 128.7; 135.8; 149.5; 153.7; 165.5; 176.7. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м. д.: 89.3 (с, CF₃). Найдено, *m/z*: 350.0988 [M+H]⁺. C₁₈H₁₅F₃NO₃. Вычислено, *m/z*: 350.0999.

2-[1-Гидрокси-1-(4-метиламинофенил)-2,2,2-трифторэтил]-4H-хромен-4-он (2c). Выход 70 мг (55%), т. пл. 176–177 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3241, 3111, 2932, 2905, 2823, 1634, 1574, 1532, 1480. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.66 (3H, д, *J* = 4.7, CH₃); 5.94 (1H, к, *J* = 4.7, NH); 6.55 (2H, д, *J* = 8.7, H-3',5'); 6.60 (1H, с, 3-CH); 7.31 (2H, д, *J* = 8.7, H-2',6'); 7.53 (1H, т, *J* = 7.5, H-6); 7.60 (1H, д, *J* = 8.4, H-8); 7.77 (1H, с, OH); 7.82 (1H, д, д, *J* = 8.6, *J* = 7.2, *J* = 1.6, H-7); 8.06 (1H, д, д, *J* = 7.9, *J* = 1.6, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (*J*, Гц): 29.4; 77.1 (к, ²*J*_{CF} = 28.6); 109.7; 111.1; 118.4; 121.5; 123.0; 124.9; 126.0; 127.3 (к, ¹*J*_{CF} = 287.5); 127.5; 134.8; 150.4; 155.4; 165.6; 176.7. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м. д.: 89.3 (с, CF₃). Найдено, *m/z*: 350.1007 [M+H]⁺. C₁₈H₁₅F₃NO₃. Вычислено, *m/z*: 350.0999.

2-[1-Гидрокси-1-(4-диметиламинофенил)-2,2,2-трифторэтил]-4H-хромен-4-он (2d). Выход 142 мг (67%), т. пл. 198–199 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3272, 2905, 2819, 1641, 1614, 1569, 1531, 1464. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.90 (6H, с, 2CH₃); 6.61 (1H, с, 3-CH); 6.74 (2H, д, *J* = 9.0, H-3',5'); 7.40 (2H, д, *J* = 9.0, H-2',6'); 7.53 (1H, т, *J* = 7.6, H-6); 7.61 (1H, д, *J* = 8.5, H-8); 7.82 (1H, д, д, *J* = 8.5, *J* = 7.3, *J* = 1.6, H-7); 7.84 (1H, с, OH); 8.06 (1H, д, д, *J* = 7.9, *J* = 1.5, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (*J*, Гц): 39.7; 77.1 (к, ²*J*_{CF} = 28.8); 109.7; 111.6; 118.3; 122.0; 123.0; 124.4 (к, ¹*J*_{CF} = 288.1); 124.9; 126.0; 127.4; 134.7; 150.6; 155.4; 165.4; 176.6. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м. д.: 89.3 (с, CF₃). Найдено, *m/z*: 364.1161 [M+H]⁺. C₁₉H₁₆F₃NO₃. Вычислено, *m/z*: 364.1155.

2-(1-Анилино-1-гидрокси-2,2,2-трифторэтил)-4H-хромен-4-он (3a). Раствор 150 мг (0.58 ммоль) 2-трифторацетилхромена (1a) и 80 мг (0.86 ммоль) анилина в 5 мл толуола кипятят в течение 12 ч и оставляют на ночь. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают 1 мл толуола. Выход 155 мг (80%), белый порошок, т. пл. 137–138 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3339, 3201, 3120, 3060, 1638, 1598, 1571, 1531, 1501, 1483. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 6.67 (1H, т, *J* = 7.3, H-4'); 6.72 (1H, с, 3-CH); 6.99 (2H, д, *J* = 7.7, H-2',6'); 7.07 (2H, т, *J* = 7.9, H-3',5'); 7.20 (1H, с, NH); 7.50 (1H, т, *J* = 7.6, H-6); 7.55 (1H, д, *J* = 8.5, H-8); 7.80 (1H, д, д, *J* = 8.5, *J* = 7.2, *J* = 1.5, H-7); 8.02 (1H, д, д, *J* = 7.9, *J* = 1.5, H-5);

8.16 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (*J*, Гц): 83.2 (к, ²*J*_{CF} = 30.6); 112.3; 113.8; 116.2; 118.3; 119.0; 122.9 (к, ¹*J*_{CF} = 290.6); 125.9; 126.0; 128.5; 134.8; 143.8; 148.5; 162.3; 176.5. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м. д.: 83.1 (с, CF₃). Найдено, *m/z*: 336.0844 [M+H]⁺. C₁₇H₁₃F₃NO₃. Вычислено, *m/z*: 336.0842.

2-{1-Гидрокси-1-[(4-метоксифенил)амино]-2,2,2-трифторэтил}-4H-хромен-4-он (3b) получают из хромена 1a и анилина аналогично методике получения соединения 3a. Выход 123 мг (86%), желтый порошок, т. пл. 134–135 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3356, 3187, 2838, 1637, 1599, 1569, 1515, 1483, 1467. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 3.59 (3H, с, CH₃); 6.66 (1H, с, 3-CH); 6.68 (2H, д, *J* = 9.0, H-3',5'); 6.74 (1H, уш. с, NH); 6.96 (2H, д, *J* = 9.0, H-2',6'); 7.50 (1H, д, д, *J* = 7.9, *J* = 7.2, *J* = 0.7, H-6); 7.57 (1H, д, *J* = 8.4, H-8); 7.81 (1H, д, д, *J* = 8.4, *J* = 7.2, *J* = 1.6, H-7); 8.01 (1H, д, д, *J* = 7.9, *J* = 1.6, H-5); 8.06 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (*J*, Гц): 54.9; 83.8 (к, ²*J*_{CF} = 30.4); 112.2; 113.9; 114.9; 118.4; 124.1 (к, ¹*J*_{CF} = 294.4); 124.9; 126.0; 128.2; 128.9; 136.4; 153.1; 155.6; 162.6; 176.6. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м. д.: 83.4 (с, CF₃). Найдено, *m/z*: 366.0953 [M+H]⁺. C₁₈H₁₅F₃NO₄. Вычислено, *m/z*: 366.0948.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 17-03-00340).

Список литературы

- (a) *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications*; Filler, R.; Kobayashi, Y.; Yagupolskii, L. M., Eds.; Elsevier: Amsterdam, 1993. (b) Hiyama, T. *Organofluorine Compounds: Chemistry and Application*; Springer: Berlin, 2000. (c) Kirk, K. L. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1013. (d) Bégue, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 992. (e) Dolbier, W. R., Jr. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 157.
- (a) Lin, P.; Jiang, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3635. (b) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753. (c) Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *ARKIVOC* **2011**, (i), 246. (d) Sosnovskikh, V. Y. *Russ. Chem. Rev.* **2003**, *72*, 489. [*Успехи химии* **2003**, *72*, 550.] (e) Isakova, V. G.; Khlebnikova, T. S.; Lakhvich, F. A. *Russ. Chem. Rev.* **2010**, *79*, 849. [*Успехи химии* **2010**, *79*, 929.] (f) Korotaev, V. Y.; Sosnovskikh, V. Y.; Barkov, A. Y. *Russ. Chem. Rev.* **2013**, *82*, 1081. [*Успехи химии* **2013**, *82*, 1081.]
- Sosnovskikh, V. Y. In *Fluorine in Heterocyclic Chemistry*; Nenajdenko, V., Ed.; Springer: Cham, 2014, vol. 2, p. 211.
- Irgashev, R. A.; Safrygin, A. V.; Ezhikova, M. A.; Kodess, M. I.; Röscenthaler, G.-V.; Sosnovskikh, V. Y. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1822.
- Safrygin, A. V.; Irgashev, R. A.; Barabanov, M. A.; Sosnovskikh, V. Y. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 227.
- (a) Khodakovskiy, P. V.; Mykhailiuk, P. K.; Volochnyuk, D. M.; Tolmachev, A. A. *Synthesis* **2010**, 967. (b) Khodakovskiy, P. V.; Mykhailiuk, P. K.; Volochnyuk, D. M.; Tolmachev, A. A. *Synthesis* **2010**, 979. (c) Khodakovskiy, P. V.; Mykhailiuk, P. K.; Volochnyuk, D. M.; Tolmachev, A. A. *Synthesis* **2010**, 1195.
- Khodakovskiy, P. V.; Mykhailiuk, P. K.; Volochnyuk, D. M.; Tolmachev, A. A. *Synthesis* **2010**, 1633.