

УДК 547.621.81:547.655.6

СИНТЕЗ 2-ХЛОР-3-ПОЛИФТОРАЛКОКСИ- И 2,3-БИС(ПОЛИФТОРАЛКОКСИ)-[1,4]-НАФТОХИНОНОВ

В.И. Дяченко

Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук, 119991, ГСП-1, Москва, В-334, ул. Вавилова, д. 28

e-mail: vic-d.60@mail.ru

Аннотация: Впервые изучено взаимодействие полифторированных алифатических спиртов **2a-d** с 2,3-дихлор-[1,4]-нафтохиноном **1**. Показано, что **2a-d** в безводном диметилформамиде в присутствии NEt_3 легко реагируют с **1**, образуя 2-полифторалкокси-3-хлор-[1,4]-нафтохиноны **3a-c** с выходом 83-93%. Избыток спирта **2a-d** в этих условиях ускоряет скорость реакции и не приводит к замещению второго атома хлора. Взаимодействие **1** с карбинолами **2a-d** в присутствии безводного K_2CO_3 при температуре 50-55°C позволяет получать 2,3-бис-полифторалкокси-[1,4]-нафтохиноны **4a-c** с выходом 74-76%.

Ключевые слова: полифторированные спирты, 2,3-дихлор-[1,4]-нафтохинон, поташ, 2-полифторалкокси-3-хлор-[1,4]-нафтохиноны, 2,3-бис(полифторалкокси)-[1,4]-нафтохиноны

Введение

[1,4]-Нафтохиноны являются одним из важнейших классов органических соединений, обладающих антиоксидантными свойствами [1]. 2-Метилнафтохинон входит в состав молекулы *витамина K₁* (Рис.1), регулирующего нормальный уровень коагуляции крови, а также обмен Ca^{+2} в костной ткани [2]. Его избыток приводит к повышению свертывания крови, что осложняет лечение инфаркта, инсульта, а также других заболеваний, связанных с тромбообразованием [3]. Синтетические производные [1,4]-нафтохинона используются в качестве красителей для тканей, реагентов для фотометрического определения металлов, добавок в полимеры для продления срока их службы [4,5]. Конденсированные [1,4]-нафтохиноны *доксорубицин* и *дауномицин* широко используются в терапии онкологических заболеваний [6,7]. С целью поиска новых противоопухолевых препаратов предпринимается синтез полициклических производных [1,4]-нафтохинонов, имеющих в своем составе CF_3 -группу [8,9]. Значительный интерес представляет синтез базовых фторсодержащих [1,4]-нафтохинонов – потенциальных прекурсоров для синтеза

антиоксидантов, детекторов для аналитической химии, а также соединений, обладающих биологической активностью [10-11]. В связи с этим поиск новых методов синтеза полифторалкил-содержащих [1,4]-нафтохинонов имеет большое значение.

Взаимодействие алифатических спиртов с 2,3-дихлор-[1,4]-нафтохиноном хорошо изучено [12-14]. В результате этой реакции осуществляемой, как правило, в полярных растворителях в присутствии карбонатов или алкоголятов щелочных металлов, происходит нуклеофильное замещение хлора на алкоголят-ион с образованием моно- или бис(алкокси)-[1,4]-нафтохинонов. В зависимости от соотношения реагентов и условий реакции замещается один или два атома галогена.

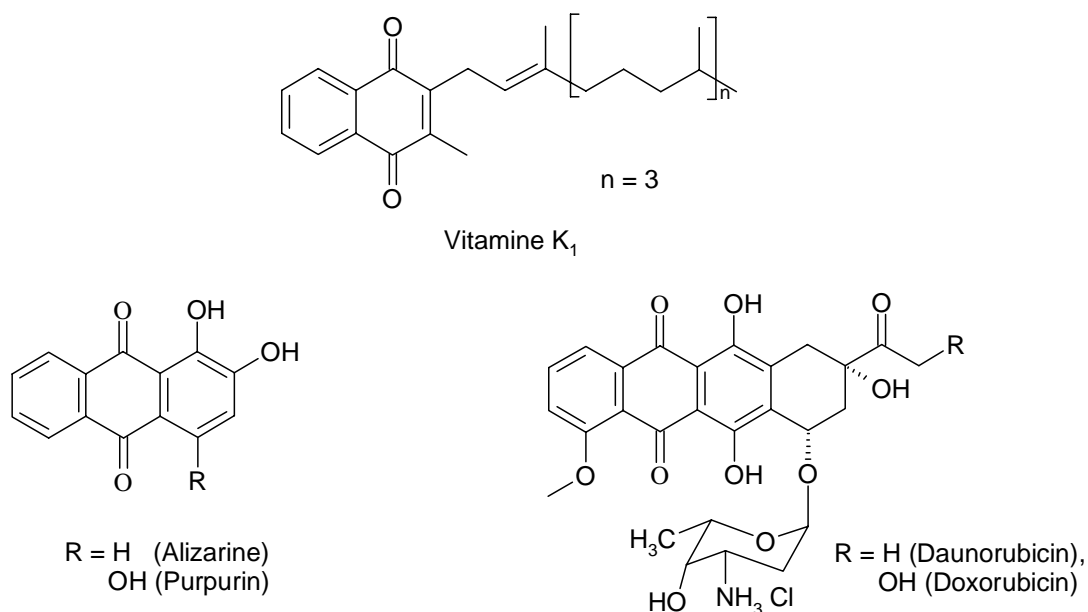


Рисунок 1. Используемые в медицине [1,4]-нафтохиноны.

В то же время, взаимодействие 2,3-дихлор-[1,4]-нафтохинонов с фторсодержащими спиртами, как платформы для синтеза полифторалкокси-[1,4]-нафтохинонов не изучено.

Нами показано, что первичные полифторированные спирты **2a-c** в безводном диметилформамиде (ДМФА) в присутствии триэтиламина при 50-55°C легко вступают в реакцию с 2,3-дихлор-[1,4]-нафтохиноном, образуя соответствующие 2-хлор-3-(полифторалкокси)-[1,4]-нафтохиноны (**3a-c**) с выходом 83-93% (Схема 1).

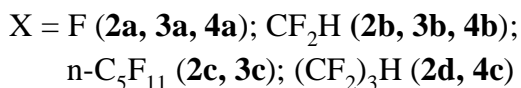
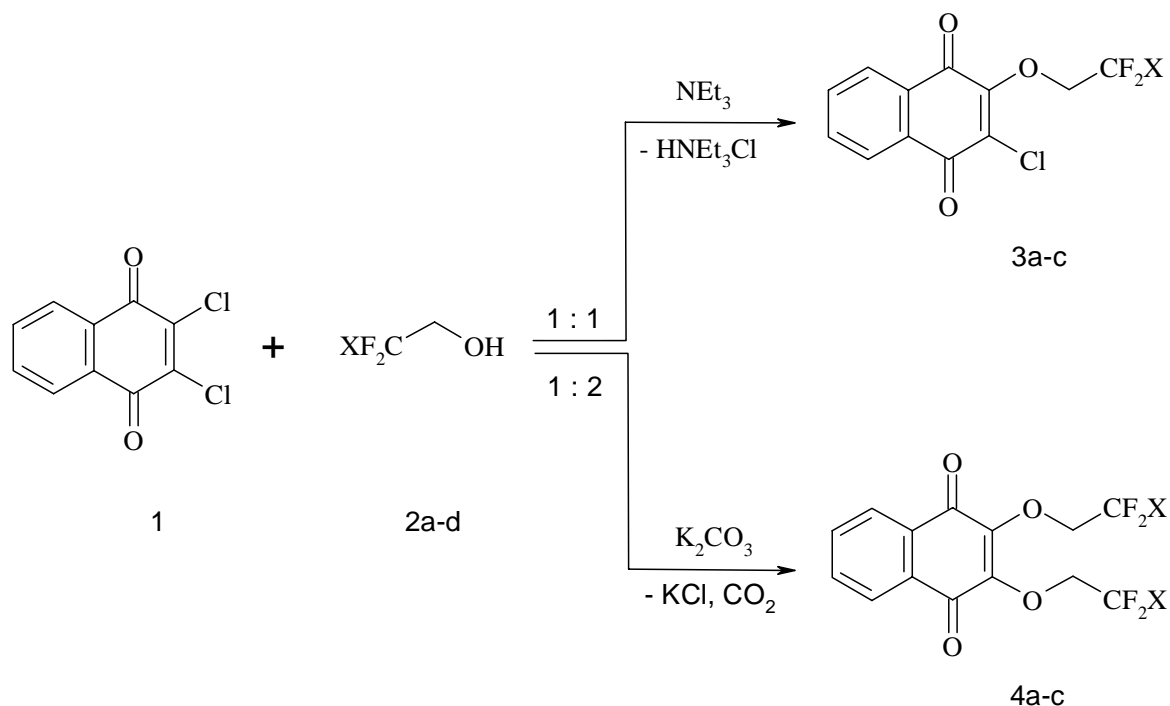


Схема 1. Образование 2-хлор-3-(полифторалкокси)-[1,4]-нафтохинонов и 2,3-бис-(полифторэтоксид)-[1,4]-нафтохинонов.

Следует отметить, что данная реакция осуществляется уже при 20°C и повышение температуры лишь ускоряет ее во времени. Избыток полифторкарбинола, а также NEt₃ ускоряет образование нафтохинонов **3a-c**. Так, при трехкратном избытке NEt₃ время синтеза **3b** в сравнении с **3a** существенно сокращается (см. Экспериментальную часть). Характерно, что в этих условиях реакция идет однозначно и не осложняется образованием побочных продуктов, а также продуктов замещения второго атома хлора в нафтохиноне **1**.

Таким образом, найденные условия реакции позволяют селективно получать продукты моно хлор замещения **3a-c** с высоким выходом.

Для образования 2,3-бис-(полифторэтоксид)-[1,4]-нафтохинонов (**4a-c**) в реакции **1** и полифторированных спиртов **2a,d** требуются более основные чем NEt₃ катализаторы - акцепторы HCl. В случае взаимодействия 2,3-дихлор-[1,4]-нафтохинона с нефторированными карбинолами, лучшие всего выходы дает проведение реакции в спирте в присутствии соответствующего алкоголята [12]. Также хорошие результаты получены при ведении этих превращений в ДМСО или CH₃CN в присутствии карбонатов щелочных металлов [13].

Нами найдено, что **1** в безводном ДМФА в присутствии K_2CO_3 при 50-55°C легко вступают в реакцию с полифторированными спиртами **2a,b,d**, образуя соответствующие 2-хлор-3-(полифторалкокси)-[1,4]-нафтохиноны **4a-c** с выходом 74-76%. Взаимодействие осуществляется в гетерогенных условиях при интенсивном перемешивании на протяжении 2,5-3 часов.

В большинстве случаев выделение и очистка **3a-c** и **4a-c** отличается своей простотой, заключающейся лишь в разбавлении реакционной массы водой и фильтрации выпавшего в осадок продукта реакции.

Интересно отметить, что с увеличением атомарной массы (количества атомов фтора) полифторалкоксильных заместителей в 2,3-положении [1,4]-нафтохинонов **4a-c** температура их плавления понижается. Так, **4a** плавится при 81-82°C, **4b** при 42-43°C, а **4c** при 20°C представляет собой подвижное масло.

Реакционная способность атома хлора в соединениях, а также наличие карбонильных групп, позиционирует синтезированные нами моно- и бис(полифторалкокси)-[1,4]-нафтохиноны **3a-c** и **4a-c** как перспективные синтоны для дальнейших синтетических превращений, а также антиоксидантной модификации биополимеров.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР 1H и ^{19}F зарегистрированы в $CDCl_3$ на спектрометре «Bruker Avance 400» с рабочими частотами 400 МГц и 376 МГц соответственно. Химсдвиги в ЯМР 1H спектрах приведены в шкале δ (м.д.) относительно ТМС (внутренний стандарт), в ЯМР ^{19}F спектрах соединений **3a**, **3b** и **4a** приведены в м.д. относительно CF_3CO_2H (внешний стандарт), в спектрах соединений **3c**, **4b**, **4c** - относительно $CFCl_3$ (внешний стандарт). Константы спин-спинового взаимодействия приведены в Гц. R_f соединений определены методом ТСХ на пластинках фирмы Merck марки TLC Silica gel 60 F254.

Масс-спектры электронного удара получены на спектрометре FINNIGAN POLARIS Q при 70 эВ и температуре ионной камеры 250°C.

Элементный анализ соединений проводили в лаборатории элементного анализа ИНЭОС РАН.

2-Хлор-3-(2,2,2-трифторэтокси)-[1,4]-нафтохинон (3a).

В стеклянную колбу, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и магнитной мешалкой помещали 226 мг (1 ммоль) 2,3-дихлор-[1,4]нафтохинона **1**,

150 мг (1,5 ммоль) 2,2,2-трифторэтанола **2a** и 1,2 мл безводного ДМФА. Затем, в реакционную массу при перемешивании по каплям прибавляли 150 мг (1,5 ммоль) триэтиламина. Температуру реакции поднимали до 50-55°C и перемешивали в этих условиях на протяжении полутора часов. Реакционную массу охлаждали до 20°C и разбавляли 10 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили до постоянного веса на стеклянном фильтре, затем в вакууме над P₂O₅. Получали 260 мг хроматографически и спектрально чистого соединения **3a**. Выход 89,7%, т. пл. 105-106°C, R_f=0,43 (CHCl₃).

ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 8,18 (м, 1H, Ar), 8,16 (м, 1H, Ar), 7,81 (м, 2H, Ar) - ABCD-система; 4,93 (кв, 2H, OCH₂, ³J_{H-F}=8).

ЯМР ¹⁹F (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 2,77 (с, 3F, CF₃).

Масс-спектр, m/z, (%): 290 (43) [M]⁺, 270 (10), 157 (75), 151 (53), 129 (20), 123 (83), 104 (27), 83 (25), 76 (38), 64 (15), 50 (33), 18 (53).

Найдено, %: C, 50,07; H, 1,98; F, 19,29. C₁₂H₆ClF₃O₃. Вычислено, %: C, 49,59; H, 2,08; F, 19,61.

2-Хлор-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-[1,4]-нафтохинон (3b).

В стеклянный колбу, оборудованную как в синтезе **3a**, помещали 226 мг (1 ммоль) 2,3-дихлор-[1,4]нафтохинона **1**, 396 мг (3 ммоль) 2,2,3,3-тетрафторпропанола **2b** и 1,2 мл безводного ДМФА. Затем в реакционную массу при перемешивании при 20°C прибавляли по каплям около 300 мг (3 ммоль) триэтиламина. Температуру реакцию поднимали до 50-55°C и перемешивали на протяжении получаса. Реакционную массу охлаждали до 20°C и разбавляли 10 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили до постоянного веса на бумажном фильтре, затем в вакууме над P₂O₅. Получали 300 мг хроматографически и спектрально чистого соединения **3b**. Выход 93,2%, т. пл. 119-120°C, R_f=0,40 (CHCl₃).

ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 8,19 (м, 1H, Ar), 8,13 (с, 1H, Ar), 7,81 (м, 2H, Ar) - ABCD-система; 6,21 (т.т, 1 H, CF₂H, ²J_{H-F}= 52, ³J_{H-F}= 4); 4,94 (т, 2H, OCH₂, ³J_{H-F}=11).

ЯМР ¹⁹F (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): -48,21 (с, 2F, CF₂); -61,66 (с, 2F, CF₂).

Найдено, %: C, 48,58; H, 2,08; F, 23,22. C₁₃H₇ClF₄NO₃. Вычислено, %: C, 48,40; H, 2,19; F, 23,55.

2-Хлор-3-(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,7-тридекафторгептилокси)-[1,4]нафтохинон (3c).

Получали по методу синтеза **3a** из 226 мг (1 ммоль) 2,3-дихлор-[1,4]нафтохинона **1**, 385 мг (1,1 ммоль) 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,7-тридекафторгептанола **2c** и 150 мг (1,5 ммоль)

триэтиламина, перемешивание в течение трех часов. Получали 450 мг хроматографически и спектрально чистого соединения **3c**. Выход 83,3%, т. пл. 82-83°C, $R_f=0.57$ (CHCl_3).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 8,19 (м, 1H, Ar), 8,13 (м, 1H, Ar), 7,82 (м, 2H, Ar) - ABCD-система); 5,10 (т, 2H, OCH_2 , $^3J_{\text{H-F}}=11$).

ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): -80,71 (т, 3F, CF_3 , $^3J_{\text{F-F}}=11$); -120,56 (тд, 2F, CF_2 , $^3J_{\text{F-H}}=11$, $^4J_{\text{F-F}}=4$); -122,08 (м, 2F, CF_2); -122,74 (м, 2F, CF_2); -122,99 (м, 2F, CF_2); -126,09 (т, 2F, CF_2 , $^3J_{\text{F-F}}=15$).

Найдено, %: С, 38,13; Н, 1,28; F, 46,04. $\text{C}_{17}\text{H}_6\text{ClF}_{13}\text{O}_3$. Вычислено, %: С, 37,77; Н, 1,12; F, 45,68.

2,3-Бис-(2,2,2-трифторэтокси)-[1,4]-нафтохинон (4a).

В стеклянную колбу помещали 226 мг (1 ммоль) 2,3-дихлор-[1,4]нафтохинона **1**, 300 мг (3 ммоль) 2,2,2-трифторэтанола **2a**, 168 мг (3 ммоль) поташа и 2,5 мл безводного ДМФА. Реакционную массу перемешивали на магнитной мешалке при 50-55°C на протяжении 2,5 часов. Затем реакционную массу разбавляли 10 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили до постоянного веса на стеклянном фильтре, затем в вакууме над P_2O_5 . Получали 270 мг хроматографически и спектрально чистого соединения **4a**. Выход 76,3%, т. пл. 81-82°C, $R_f=0.33$ (CHCl_3).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 8,10 (д.кв, 2H, Ar); 7,78 (д.кв, 2H, Ar), ABCD-система; 4,78 (кв, 4H, 2 OCH_2 , $^2J=8$).

ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2,77 (с, 3F, CF_3).

Найдено, %: С, 47,63; Н, 2,22; F, 31,82. $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_6\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 47,47; Н, 2,28; F, 32,18.

2,3-Бис-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-[1,4]-нафтохинон (4b).

Получали из 226 мг (1 ммоль) 2,3-дихлор-[1,4]нафтохинона **1**, 396 мг (3 ммоль) 2,2,3,3-тетрафторпропанола **2b** и 168 мг (3 ммоль) поташа, как описано в методике синтеза **4a**, 210 мг хроматографически и спектрально чистого соединения **4b**. Полученный фильтрат экстрагировали (3 x 10 мл) смесью этилацетат-циклогексан = 1:10. Органический слой отделяли, сушили над безводным поташем, фильтровали через силикагель и упаривали на ротаторном испарителе до постоянного веса. Получали еще 100 мг хроматографически чистого твердого соединения **4b**. Общий выход 74,2%, т. пл. 42-43°C, $R_f=0,34$ (CHCl_3).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 8,09 (д.кв, 2H, Ar); 7,79 (д.кв, 2H, Ar), ABCD-система; 6,15 (тт, 2H, 2 CF_2H , $^2J_{\text{H-F}}=64$, $^3J_{\text{H-F}}=4$); 4,78 (т, 4H, OCH_2 , $^2J_{\text{H-F}}=16$).

ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): -125,40 (с, 2F, CF_2); -138,86 (с, 2F, CF_2).

Масс-спектр, m/z, (%): 418 (29) [M]⁺, 317 (74), 187 (54), 173 (100), 157 (19), 133 (36), 104 (98). 89 (28), 76 (68), 64 (16), 51 (77).

Найдено, %: С, 45,88; Н, 2,13; F, 35,98. C₁₆H₁₀F₈O₄. Вычислено, %: С, 45,95; Н, 2,41; F, 36,34.

2,3-Бис-(2,2,3,3,4,4,5,5-октафторпентилокси)-[1,4]нафтохинон (4с).

Соединение **4с** получали из 226 мг (1 ммоль) 2,3-дихлор-[1,4]нафтохинона **1**, 580 мг (2,5 ммоль) 2,2,3,3,4,4,5,5-октафторпентанола **2д** и 168 мг (3 ммоль) поташа на протяжении трех часов, как описано в методике синтеза **4а**. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали (3 x 15 мл) смесью этилацетат-циклогексан = 1:10. Органический слой отделяли, сушили над безводным поташем, фильтровали через слой силикагеля и упаривали на роторном испарителе при температуре водяной бани 90-95°C. Получали 475 мг соединения **4с** в виде желтого подвижного масла. Выход 76,8%, $n_D^{20} = 1,446$, $R_f = 0,38$ (CHCl₃). **ЯМР ¹H** (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 8,95 (д.кв, 2H, Ar); 7,78 (д.кв, 2H, Ar), ABCD-система; 6,12 (тт, 2H, 2 CF₂H, ²J_{H-F}=48, ³J_{H-F}= 4); 4,93 (т, 4H, OCH₂, ²J_{H-F}=11).

ЯМР ¹⁹F (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): -121,06 (т, 2F, CF₂, ³J_{F-F}=7); -125,55 (т, 2F, CF₂, ³J_{F-F}=7); -130,17 (м, 2F, CF₂); -137,33 (м, 2F, CF₂).

Найдено, %: С, 39,15; Н, 1,48; F, 48,91. C₂₀H₁₀F₁₆O₄. Вычислено, %: С, 38,85; Н, 1,63; F, 49,16.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации с использованием научного оборудования Центра исследования строения молекул ИНЭОС РАН.

Масс-спектральные исследования проведены на средства гранта РФФИ № 20-03-00468 а.

Список литературы

1. Thomson R.H., Naturally occurring quinones IV: recent advances. — London: Springer, **1997**, 746 p.
2. G. F. M. Ball, Vitamins: their role in the human body, Blackwell Science, **2004**, 448 p.
3. Maximilian Ackermann at al., Pulmonary vascular Endothelialitis, Trombosis and Angiogenesis in Covid-19, New. Engl. J. Med., **2020**, 383, 120-128.
4. Пирс Э., Гистохимия, пер. с англ., М., **1962**, 607 с.
5. Берстон М., Гистохимия ферментов, пер. с англ. М., **1965**.
6. K. Krohn., Anthracycline Chemistry and Biology II: Mode of Action, Clinical Aspects and

New Drugs (Ser. Topics in Current Chemistry) - Springer, **2008**, 223 p.

7. F. Arcamone., Doxorubicin. Anticancer Antibiotics., Medicinal Chemistry, (Series of Monograph) - London: Academic press, **1981**, 378 p.

8. Davydov, D. V. and Beletskaya, I. P., Russ. J. Organ. Chem., **2004**, 40(1), 134-136.

9. Sone, Toshihiko et al, PCT Int. Appl., 2015120304 (**2015**).

10. (a) Zhang, Yan et al, Org. Lett., **2017**, 19(6), 1302-1305; (b) Paul, Kamaldeep et al, Org. Lett., **2009**, 11(20), 4728-4731.

11. Lien, Jin-Cherng et al, Chem. Pharm.Bull., **2002**, 50(5), 672-674.

12. Dias, Gleiston G. et al, Chem. Comm. (Cambridge, United Kingdom), **2018**, 54 (91), 12840.

13. Monika Kadela-Tomanek at all., Molecules, **2017**, 22, 447.

14. Brandy, Yakini et al, Molecules, **2013**, 18, 1973.