

**ФТОРДУУ ГЕТЕРОЦИКЛДЕРДИН НИТРОАРЕНДЕРДЕ СУУТЕКТИН НУКЛЕОФИЛДИК
ОРУН АЛМАШУУСУНУН НЕГИЗИНДЕГИ СИНТЕЗДӨӨ МЕТОДДОРУ**

Макалда 4-*R*-3-фторнитробензолдордун хлорметилфенилсульфон менен суутектин викариоздук нуклеофилдик орун алмашуу реакцияларынын натыйжасында 6,7-диф-тордуу хинолиндерин жана 6-фторин-долдорун алуу методдору жазылды.

Фтордуу гетероциклдердин химиясы – органикалык синтезде жогорку орунду ээлейт. Көпчүлүк фторорганикалык гетероциклдер жогорку биологиялык активдүүлүккө ээ. Алардын ичинен өзгөчө орунду ээлеген – «фторхино-лондор» дүйнө жүзүндөгү фармацев-тикада эң эффективдүү антибакте-риалдык препараттар, «5-фторурацил» жана анын нуклеозиддери – шишике каршы, «флюконазол» - грибок оорусуна каршы, «5-фторпримахин» - малярияга каршы препараттар болуп эсептелинет.

Фтордуу хиноксалиндер – нуклеозиддик эмес ингибиторлордун жаңы классы, ВИЧ-оорусуна каршы колдонулат (АКШ патенти 5723461, Европалык патент 708093). Фторорга-никалык бирикмелердин өзгөчө касиет-тери болуп – алардын липиддерде жогорку ээригичтиги, клетка аралык мембраналардан жеңил өтүшү, специфи-калык энзимдерди ингибирлөө, экени белгилүү.

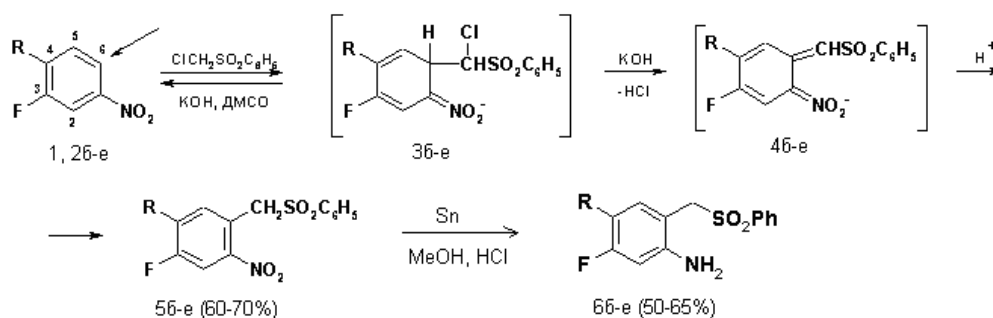
Белгилүү илимий иштерди анализде-генде, фтордуу гетероциклдерди син-тездөө методдорун иштеп чыгуу бүгүнкү күндө актуалдуу жана перспективдүү илимий багыт болуп эсептелет.

Акыркы 10 жыл ичинде суутектин нуклеофилдик орун алмашуу мето-до-логиясы (S_NH) – нитроарендерди функ-ционализациялоо, башкача айтканда, жаңы R-фармакологиялык радикалдарын киргизүү, ошондой эле татаал гетероциклдерди пайда кылууда колдонулат [1, 2].

Викариоздук суутектин нуклеофил-дик орун алмашуу (VNS) реакцияларын, ароматикалык системалардан гетеро-циклдүү бирикмелерин алууда биринчи-лерден болуп М. Макоша колдонгон [3].

Бул илимий иштин багыты болуп 6,7-дифтордуухинолиндерин жана 6-фто-риндолдорун алуунун методдору эсептелет.

Викариоздук суутектин нуклеофил-дик орун алмашуу реакциялары (VNS), 4-*R*-3-фторнитробензолдордон **2б-е** 6,7-дифтордуу хинолиндерин жана 6-фториндолдорун алууда эң биринчи кадам болуп эсептелет. Изилдөөнүн объектилери болуп 4-*R*-3-фторнитро-бензолдор **1**, **2б-е** алынган (1 схема) [4, 5].

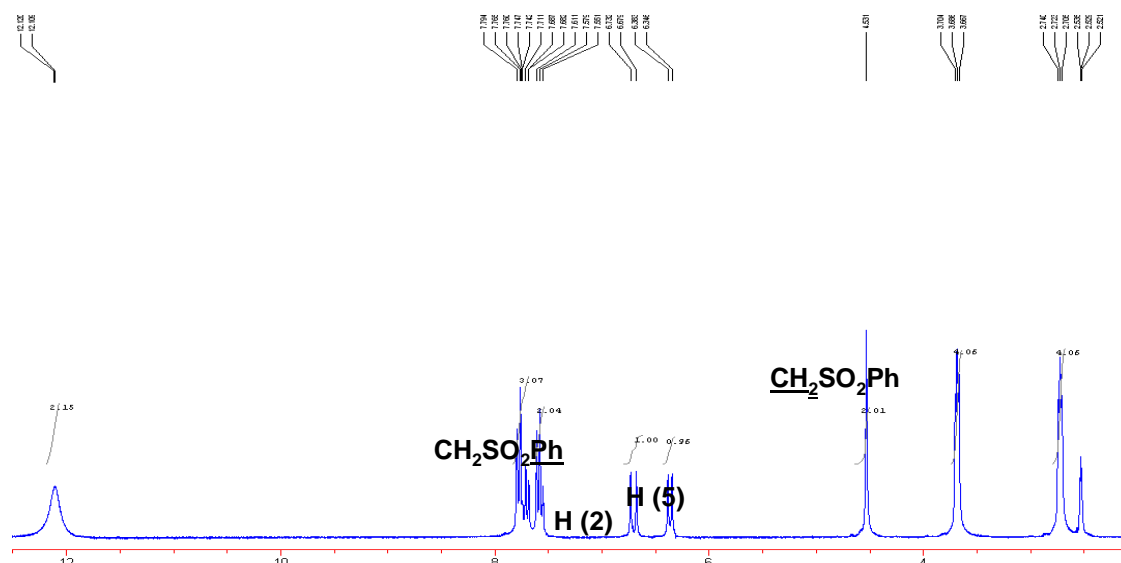


1: R = F; 2-6 R = OCH₃(б); R = OC₂H₅ (в); R = O-*n*-C₃H₇(г); R = *i*-C₃H₇(д); R = морфолино (е)

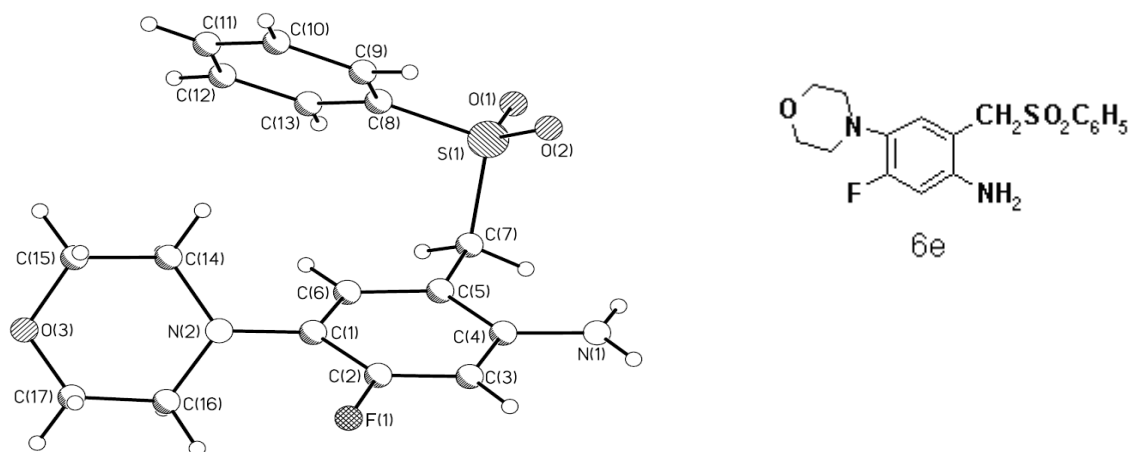
Схема 1.

**ТАБИГЫЙ, ТАК ЖАНА КООМДУК
ИЛИМДЕР МАСЕЛЕЛЕРИ**

Бул реакцияда метилфенилфенил-сульфон группасы 4-R-3-фторнитро-бензолдордо **1, 26-е** региоселективдүү 6-орунду ээлейт, бул тыянак ЯМР ^1H - жана рентген-спектрлери менен далилденди (1, 2 сүрөттөр).



Сурөт 1. 4-морфолино-6-фенилсульфонилметил-3-фторанилиндин **6e** ЯМР ^1H -спектри ДМСО- d_6 -да түшүрүлгөн.

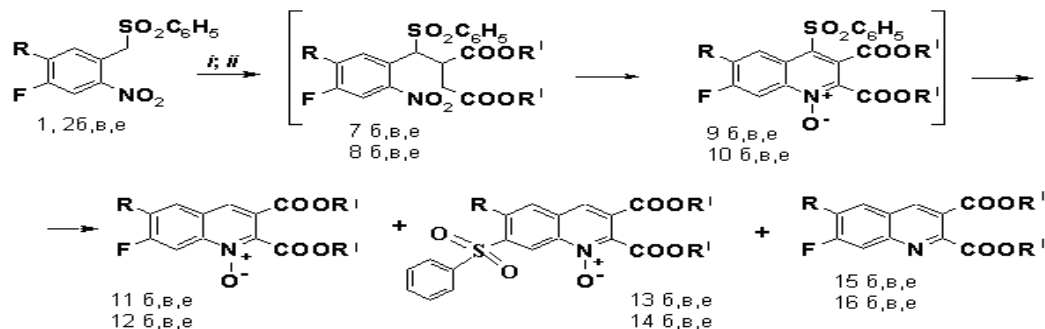


Сурөт 2. 4-морфолино-6-фенилсульфонилметил-3-фторанилиндин **6e** структурасы.

Викариоздук суутектин нуклеофил-дик орун алмашуу (VNS) реакциялардын негизинде алынган 4-R-6-фенилсульфонилметил-3-фтор-нитробензолдор **26-е** андан ары 6,7-дифторхинолин жана 6-фториндолдорун алууда колдонулат.

4-R-6-фенилсульфонилметил-3-фтор-нитробензолдор **26-е** α , β -каныккан эмес кислоталар (диметилфумарат жана диэтилмалеат) менен ацетонитрилдерде, ашыкча K_2CO_3 негизинин жана катализатор катары колдонулган 18-краун-6-нын катышуусу аркылуу реакцияга кирип, жаңы фторор-ганикалык гетероциклдерди – 6,7-дифторхинолиндердин аралашмасын пайда кылат (схема 2).

**ТАБИГЫЙ, ТАК ЖАНА КООМДУК
ИЛИМДЕР МАСЕЛЕЛЕРИ**



7-16: $R = OCH_3$ (б); $R = OC_2H_5$ (в); $R = -N-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ (е)

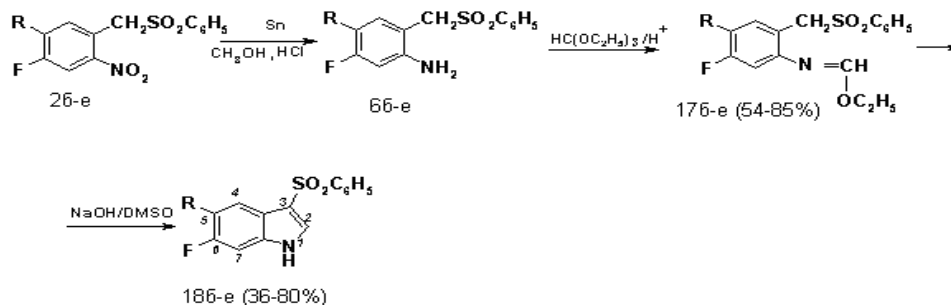
11, 13, 15: $i = \begin{matrix} R^1OOC \\ | \\ H \\ | \\ H \end{matrix} = \begin{matrix} H \\ | \\ COOR^1 \end{matrix}$, $R^1 = CH_3$; 12, 14, 16: $ii = \begin{matrix} H \\ | \\ R^1OOC \\ | \\ H \end{matrix} = \begin{matrix} H \\ | \\ COOR^1 \end{matrix}$, $R^1 = C_2H_5$

Схема 2.

Бул пайда болгон аралашманы андан ары колонкалуу хроматография аркылуу бөлүп жаңы 6,7-дифторхинолин-2,3-дикарбоксил-N-оксиддерди **11**, **12б,в,е**, 7-R-6-фенилсульфонилхинолин-2,3-дикарбоксил-N-оксиддерди **13**, **14б,в,е** жана R-6-фторхинолин-2,3-дикарбоксил-N-оксиддерди **15**, **16б,в,е** алынат.

Ошондой эле, викариоздук суутектин орун алмашуу реакцияларын колдонуп 6-фториндолдорун 4-R-6-фенилсульфо-нилметил-3-фторнитробензолдордон **2б-е** алууга болот.

6-Фториндолдор төмөнкү реакция-лардын негизинде пайда болот: (схема 3).



6, 17, 18: $R = OCH_3$ (б); $R = OC_2H_5$ (в); $R = O-n-C_3H_7$ (г); $R = i-C_3H_7$ (д); $R =$ морфолино (е)

Схема 3.

4-R-6-фенилсульфонилметил-3-фтор-нитробензолдорду **2б-е** калай менен калыбына келтирип 4-R-6-фенилсульфонилметил-3-фторанилиндерди **6б-е**, алынган анилиндерден орто-кумуурска эфириде кайнатып 54-85%-түү ими-даттарды **17б-е** алууга болот. Ими-даттардан **17б-е** негизги чөйрөдө 36-80%-түү 5-R-6-фтор-3-сульфони-линдолдор **18б-е** алынат.

Адабияттар

1. O. N. Chupakhin, V. N. Charushin, C. Van der Plas // *Nucleophilic Aromatic Substitution of hydrogen*, Academic Press, New York, 1994, 367 p.
2. V. N. Charushin, O. N. Chupakhin // *Pure and Applied Chemistry*, 2004, **76**, 1621.
3. M. Makosza, K. Woiziechowski // *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 2631.
4. Жумабаева Г. А., Котовская С. К., Перова Н. М., Чарушин В. Н., Чупахин О. Н. // *Изв. РАН*.

Сер. хим., 2007, 1980.

5 Жумабаева Г.А., Котовская С.К., Перова Н.М., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. // *Изв. РАН. Сер. хим.*, 2006, 1196. [Russ. Chem. Bull., Int. Ed., 2006, **55**, 1243]